Dermatología

Revista mexicana

ISSN-0185-4038

Dra. Obdulia Rodríguez (1921-2021)

EDITORIAL

837 **Emergencia y resistencia fúngica**
Roberto Arenas-Guzmán

ARTÍCULOS ORIGINALES

839 **Diagnóstico de la *tinea pedis* y *tinea unguium* en la zona metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México**
Michel Stéphane Heya, María Julia Verde-Star, Sergio Arturo Galindo-Rodríguez, David Gilberto García-Hernández, Catalina Rivas-Morales, Efrén Robledo-Leal

850 **Eficacia y seguridad de HeberFERON® en el tratamiento del condiloma acuminado**
Israel Alfonso-Trujillo, Amparito del Rocío Telenchano-Cabay, Yetter Cruz-León, Daniela Muñoz-Quiceno, Josué Jovanny Jojoa-Muñoz, Ángela Rosa Gutiérrez-Rojas

861 **Hidradenitis supurativa, un estudio descriptivo desde diferentes escenarios clínicos**
Alejandro Castellanos-Angarita, Isabel Cuéllar-Ríos, Daniel G Fernández-Ávila

871 **Comparación del efecto de isotretinoína y doxiciclina en el microbioma oral por *Candida* spp en pacientes mexicanos con acné inflamatorio**
Adameck Abraham Hernández-Collazo, Osvaldo Gabriel Saavedra-Casas, Moisés Humberto Capilla-García, Itzel Alejandra Jiménez-Hernández, Ramón Felipe Fernández-Martínez, Roberto Arenas-Guzmán, Jorge Mayorga-Rodríguez

879 **Análisis descriptivo de la psoriasis y comorbilidades en un hospital del noreste de México**
Jabes Israel Basaldúa-Ibarra, Sylvia Huerta-Soto, Felipe Ricardo López-García, Ilse Viridiana Garza-Ramírez, Bertha Alicia Rojas-Quintero, Nallely Juanita Hernández-Manzano

888 **Comparación de diferentes escalas de puntuación con base en los criterios diagnósticos del síndrome DRESS y determinación de sus características clínicas**
María Emilia Rossi, Sergio Gabriel Carbia, Verenice Balseiro, Daniela Victoria Villanueva, María Agostina Rodríguez-Scarso, Roberto Ricardo Glorio, Olga Gabriela Pérez, Marcela Beatriz Marrero

REVISIONES NARRATIVAS

899 **Células mieloides supresoras, aspectos importantes de su biología y sus posibles implicaciones en linfomas cutáneos y autoinmunidad***
Katerine Berbeo-Velásquez

917 **¿Qué sabemos de las dermatosis paraneoplásicas?***
Laura Correa-Parra, Santiago Forero-Saldarriaga, Juan Pablo Cárdenas-Gutiérrez

CONSENSO

928 **Abordaje de la dermatitis atópica en cinco escenarios clínicos: recomendaciones de un grupo de expertos**
Natalia Hernández, Margarita Velásquez, María Fernanda Ordoñez, María Fernanda Corrales, Ángela Londoño

CASOS CLÍNICOS

946 **Alopecia areata variedad perinevoide**
Adameck Abraham Hernández-Collazo, Néstor Ricardo Santana-Rodríguez, Itzel Alejandra Jiménez-Hernández, Ana Gabriela Pérez-Romero, Octavio Daniel Reyes-González, Dulce María Macías-Díaz

951 **Piloleiomiomas múltiples**
Melanie Figueroa-Menéndez, Azucena Hernández-Rousselin

956 **Liquen plano pigmentado e invertido ¿afección poco reportada o subdiagnosticada?**
Fray Elaev Serrano-Ríos, Jacqueline Paulina Aguirre-Sotelo, Georgina Sierra-Silva

960 **Plasmocitoma extraóseo cutáneo**
Mayra Estefanía Miranda-Flores, Josefina Navarrete-Solís, José Luis Cedillo-De la Cerda, Diana González-Cabello, Ángel Flores-Ortega

966 **Sarcoma de Kaposi. A propósito de un caso en el pie**
Rafael Rayo-Rosado, Daniel López-García, Ana María Rayo-Pérez

971 **Acroqueratosis paraneoplásica (síndrome de Bazex)**
Verónica Aguilera-Martínez, Martha Elia Pérez-Santana, Israel Heriberto Gallardo-Pineda, Alberto Ramos-Garibay

977 **Cromoblastomicosis pseudotumoral**
Víctor Fernando Muñoz-Estrada, Ángel Ignacio Osuna-Leal, Juan Valentín López-Avilés, Aurora Berenice Moreno-Ahumada

982 **Dermatitis sistémica de contacto secundaria a tatuaje permanente**
Cindy Mariel García-Guerrero, Araceli Barrera-Jácome, Diana Libertad Ortega-Núñez, Laura Juárez-Navarrete, Catalina Rincón-Pérez

991 **Síndrome de Stevens-Johnson inducido por paracetamol en un paciente pediátrico**
Brandon Alonso Rodríguez-Pinzón, Nohemi Trejo-Chavira, Abraham Benjamín Alfaro-Sánchez, Rebeca del C Rodríguez-Cabral, Diana González-Cabello

999 **RESÚMENES**

ARTE

1010 **María Antonieta en camino a su ejecución**
Eduardo Corona-Rodarte, Rodrigo Solís-Pompa, Deyanira Gabriela Quiñones-Hernández

CARTAS AL EDITOR

1014 **Penfigoide ampolloso asociado con vacuna contra COVID-19**
Laura Leticia Pérez-Corrales, Norma Lizeth Flores-Madrigal, Marisela Valencia-Álvarez, América Serrano-González, David Arturo López-Martínez

1017 **Recaída de penfigoide ampolloso posterior a la aplicación de la vacuna de virus atenuados contra COVID-19**
Ana Isabel Macías-Macías, Osvaldo Gabriel Saavedra-Casas, Moisés Humberto Capilla-García, Adameck Abraham Hernández-Collazo

1021 **Foliculitis por *Malassezia* en pacientes con COVID-19 portadores de catéter venoso central**
Cecilia Sandoval-Tress, Fabiola Rodríguez-Ramírez, Alexandro Bonifaz

1024 **Manifestaciones cutáneas de aspecto urticariforme en un paciente boliviano con enfermedad por SARS-CoV-2**
Diego Fernando Uriarte-Mayorga, Juan Pablo Jaldín, Sharel Nadine Sadud-Armaza

OBITUARIO

1027 **Obdulia Rodríguez (1921-2021)**
Gisela Navarrete Franco, Fermín Jurado Santa Cruz

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

6

Segunda Época Volumen 65 • Noviembre-Diciembre 2021

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

www.nietoeditores.com.mx

4º Congreso Internacional de Dermatopatología

Del microscopio a la terapéutica®

renage®

Entidades emergentes en dermatopatología que cambian el abordaje y tratamiento

25 • 26 • 27
AGOSTO 2022
CIUDAD DE MÉXICO

www.msldermatopato.com

¡Ya disponible!

MICOLOGÍA MÉDICA BASICA

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

ILDS

CANDIDATE CITY TO HOST THE 25th WORLD CONGRESS OF DERMATOLOGY

Guadalajara, Mexico, 2023

www.wcd2023guadalajara.com

wcd2023guadalajara

@WCD2023GDL

wdc2023gdl

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

www.wcd2023guadalajara.com

Dermatología

Revista mexicana

Fundada en 1956

Registrada en:

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

6

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 65

NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2021

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

Sociedad Mexicana de Dermatología

Fundada en 1936

Editora Elisa Vega Memije

Mesa directiva del bienio 2021-2022

Presidente José Alberto Ramos Garibay
Vicepresidente Guadalupe Silvia Mora Ruíz
Secretario Virginia Martínez Estrada
Tesorero Santiago Walter Somerville Caso

Vocales de la Ciudad de México
Susana Mercedes Canalizo Almeida, María Josefina Carbajosa Martínez

Vocales de provincia
Guadalupe Ibarra Durán, Dulce María Del Pilar Nazar Díaz Mirón

Comité de Honor y Justicia
Gisela Navarrete Franco, Nohemí Lozano Ferral, Aurora Elizondo Rodríguez, Roberto Arenas Guzmán

Comité de Educación Médica Continua
María de Lourdes Alonzo Romero-Pareyón, María Teresa Zambrano Díaz, María Teresa Kumiko Hojyo Tomoka, Judith Guadalupe Domínguez Cherit

Comité de Finanzas
Santiago Walter Somerville Caso, María del Carmen Padilla Desgarennes, Daniel González Gaytán

Comité de Admisión
José Alberto Ramos Garibay, Guadalupe Silvia Mora Ruíz, Fermín Jurado Santa Cruz, Jesús Manuel Ruíz Rosillo, Patricia Mercadillo Pérez

Comisión de Historia, Cultura y Arte
Martha Alejandra Morales Sánchez, María Guadalupe Domínguez Ugalde, Pablo Campos Macías, Julieta Ruíz Esmenjaud

Academia Mexicana de Dermatología

Fundada en 1952

Editores Roberto Estrada Castañón, Abraham B Alfaro Sánchez
Co-editor Alexandro Bonifaz Trujillo

Mesa directiva 2020-2021

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

Comité Editorial

Lucía Achel Nava
Adriana Anides Fonseca
Fernando de la Barreda
Angélica Beirana Palencia
Leticia Boeta Ángeles
Blanca Carlos Ortega
Juan Pablo Castanedo
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
Gabriela L Ortega Gutiérrez
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
Esperanza Welsh Hernández

Consejo Editorial

Abraham B Alfaro Sánchez
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
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
Olga Labastida Gómez de la Torre
Armando Medina Bojórquez
Patricia Mercadillo Pérez
Charles Meurehg Haik
Clemente Moreno C
Gisela Navarrete Franco
León Neumann Scheffer
Jorge Ocampo Candiani
María C Padilla Desgarennes
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)

Fundación para la Dermatitis Atópica

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

Sus misiones:

Apoyar
a la investigación

Contribuir
a la información

Desarrollar la educación terapéutica

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

www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx

www.fondation-dermatite-atopique.org

A-DERMA AVENA RHEALBA

Avène

INSTITUTO DERMATOLÓGICO DE JALISCO "DR. JOSÉ BARBA RUBIO"

INP Instituto Nacional de Pediatría

Dermatología

Revista mexicana

Volumen 65, número 6, noviembre-diciembre 2021

CONTENIDO

EDITORIAL

837 **Emergencia y resistencia fúngica**
Roberto Arenas-Guzmán

ARTÍCULOS ORIGINALES

839 **Diagnóstico de la *tinea pedis* y *tinea unguium* en la zona metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México**
Michel Stéphane Heya, María Julia Verde-Star, Sergio Arturo Galindo-Rodríguez, David Gilberto García-Hernández, Catalina Rivas-Morales, Efrén Robledo-Leal

850 **Eficacia y seguridad de HeberFERON® en el tratamiento del condiloma acuminado**
Israel Alfonso-Trujillo, Amparito del Rocío Telenchano-Cabay, Yetter Cruz-León, Daniela Muñoz-Quiceno, Josué Jovanny Jojoa-Muñoz, Ángela Rosa Gutiérrez-Rojas

861 **Hidradenitis supurativa, un estudio descriptivo desde diferentes escenarios clínicos**
Alejandro Castellanos-Angarita, Isabel Cuéllar-Ríos, Daniel G Fernández-Ávila

871 **Comparación del efecto de isotretinoína y doxiciclina en el microbioma oral por *Candida* spp en pacientes mexicanos con acné inflamatorio**
Adameck Abraham Hernández-Collazo, Osvaldo Gabriel Saavedra-Casas, Moisés Humberto Capilla-García, Itzel Alejandra Jiménez-Hernández, Ramón Felipe Fernández-Martínez, Roberto Arenas-Guzmán, Jorge Mayorga-Rodríguez

879 **Análisis descriptivo de la psoriasis y comorbilidades en un hospital del noreste de México**
Jabes Israel Basaldúa-Ibarra, Sylvia Huerta-Soto, Felipe Ricardo López-García, Ilse Viridiana Garza-Ramírez, Bertha Alicia Rojas-Quintero, Nallely Juanita Hernández-Manzano

888 **Comparación de diferentes escalas de puntuación con base en los criterios diagnósticos del síndrome DRESS y determinación de sus características clínicas**
María Emilia Rossi, Sergio Gabriel Carbia, Verenice Balseiro, Daniela Victoria Villanueva, María Agostina Rodríguez-Scarso, Roberto Ricardo Glorio, Olga Gabriela Pérez, Marcela Beatriz Marrero

REVISIONES NARRATIVAS

899 **Células mieloides supresoras, aspectos importantes de su biología y sus posibles implicaciones en linfomas cutáneos y autoinmunidad**
Katerine Berbeo-Velásquez

917 **¿Qué sabemos de las dermatosis paraneoplásicas?**
Laura Correa-Parra, Santiago Forero-Saldarriaga, Juan Pablo Cárdenas-Gutiérrez

CONTENTS

EDITORIAL

837 **Fungal emergency and resistance**
Roberto Arenas-Guzmán

ORIGINAL ARTICLES

839 **Diagnosis of tinea pedis and tinea unguium in the metropolitan area of Monterrey, Nuevo León, Mexico**
Michel Stéphane Heya, María Julia Verde-Star, Sergio Arturo Galindo-Rodríguez, David Gilberto García-Hernández, Catalina Rivas-Morales, Efrén Robledo-Leal

850 **Efficacy and safety of HeberFERON® in the treatment of condylomata acuminata**
Israel Alfonso-Trujillo, Amparito del Rocío Telenchano-Cabay, Yetter Cruz-León, Daniela Muñoz-Quiceno, Josué Jovanny Jojoa-Muñoz, Ángela Rosa Gutiérrez-Rojas

861 **Hidradenitis suppurativa, a descriptive study from different clinical scenarios**
Alejandro Castellanos-Angarita, Isabel Cuéllar-Ríos, Daniel G Fernández-Ávila

871 **Comparison of the effect of isotretinoin y doxycyclin on the oral microbioma due to *Candida* spp in Mexican patients with inflammatory acne**
Adameck Abraham Hernández-Collazo, Osvaldo Gabriel Saavedra-Casas, Moisés Humberto Capilla-García, Itzel Alejandra Jiménez-Hernández, Ramón Felipe Fernández-Martínez, Roberto Arenas-Guzmán, Jorge Mayorga-Rodríguez

879 **Descriptive analysis of psoriasis and comorbidities at a hospital in northeastern Mexico**
Jabes Israel Basaldúa-Ibarra, Sylvia Huerta-Soto, Felipe Ricardo López-García, Ilse Viridiana Garza-Ramírez, Bertha Alicia Rojas-Quintero, Nallely Juanita Hernández-Manzano

888 **Comparison of different scoring scales from diagnostic criteria and determination of clinical features of DRESS syndrome**
María Emilia Rossi, Sergio Gabriel Carbia, Verenice Balseiro, Daniela Victoria Villanueva, María Agostina Rodríguez-Scarso, Roberto Ricardo Glorio, Olga Gabriela Pérez, Marcela Beatriz Marrero

NARRATIVE REVIEWS

899 **Myeloid-derived suppressor cells, important aspects of their biology and their possible implications in skin lymphomas and autoimmunity**
Katerine Berbeo-Velásquez

917 **What do we know about paraneoplastic dermatoses?**
Laura Correa-Parra, Santiago Forero-Saldarriaga, Juan Pablo Cárdenas-Gutiérrez

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). 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.
Consulte el contenido completo en: www.nietoeditores.com.mx

Dermatología
Revista mexicana

CONSENSO

928 **Abordaje de la dermatitis atópica en cinco escenarios clínicos: recomendaciones de un grupo de expertos**
Natalia Hernández, Margarita Velásquez, María Fernanda Ordoñez, María Fernanda Corrales, Ángela Londoño

CASOS CLÍNICOS

946 **Alopecia areata variedad perinevoide**
Adameck Abraham Hernández-Collazo, Néstor Ricardo Santana-Rodríguez, Itzel Alejandra Jiménez-Hernández, Ana Gabriela Pérez-Romero, Octavio Daniel Reyes-González, Dulce María Macías-Díaz

951 **Piloleiomiomas múltiples**
Melanie Figueroa-Menéndez, Azucena Hernández-Rousselin

956 **Liquen plano pigmentado e invertido ¿afección poco reportada o subdiagnosticada?**
Fray Elaev Serrano-Ríos, Jacqueline Paulina Aguirre-Sotelo, Georgina Sierra-Silva

960 **Plasmocitoma extraóseo cutáneo**
Mayra Estefanía Miranda-Flores, Josefina Navarrete-Solís, José Luis Cedillo-De la Cerda, Diana González-Cabello, Ángel Flores-Ortega

966 **Sarcoma de Kaposi. A propósito de un caso en el pie**
Rafael Rayo-Rosado, Daniel López-García, Ana María Rayo-Pérez

971 **Acroqueratosis paraneoplásica (síndrome de Bazex)**
Verónica Aguilera-Martínez, Martha Elia Pérez-Santana, Israel Heriberto Gallardo-Pineda, Alberto Ramos-Garibay

977 **Cromoblastomicosis pseudotumoral**
Víctor Fernando Muñoz-Estrada, Ángel Ignacio Osuna-Leal, Juan Valentín López-Avilés, Aurora Berenice Moreno-Ahumada

982 **Dermatitis sistémica de contacto secundaria a tatuaje permanente**
Cindy Mariel García-Guerrero, Araceli Barrera-Jácome, Diana Libertad Ortega-Núñez, Laura Juárez-Navarrete, Catalina Rincón-Pérez

991 **Síndrome de Stevens-Johnson inducido por paracetamol en un paciente pediátrico**
Brandon Alonso Rodríguez-Pinzón, Nohemi Trejo-Chavira, Abraham Benjamín Alfaro-Sánchez, Rebeca del C Rodríguez-Cabral, Diana González-Cabello

CONSENSUS

928 **Dermatitis in five clinical scenarios: Recommendations from a group of experts**
Natalia Hernández, Margarita Velásquez, María Fernanda Ordoñez, María Fernanda Corrales, Ángela Londoño

CLINICAL CASES

946 **Perinevoid alopecia**
Adameck Abraham Hernández-Collazo, Néstor Ricardo Santana-Rodríguez, Itzel Alejandra Jiménez-Hernández, Ana Gabriela Pérez-Romero, Octavio Daniel Reyes-González, Dulce María Macías-Díaz

951 **Multiple piloleiomyomas**
Melanie Figueroa-Menéndez, Azucena Hernández-Rousselin

956 **Lichen planus pigmentosus-inversus: underreported or underdiagnosed entity?**
Fray Elaev Serrano-Ríos, Jacqueline Paulina Aguirre-Sotelo, Georgina Sierra-Silva

960 **Extraosseous cutaneous plasmacytoma**
Mayra Estefanía Miranda-Flores, Josefina Navarrete-Solís, José Luis Cedillo-De la Cerda, Diana González-Cabello, Ángel Flores-Ortega

966 **Kaposi's sarcoma. About a case in the foot**
Rafael Rayo-Rosado, Daniel López-García, Ana María Rayo-Pérez

971 **Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome)**
Verónica Aguilera-Martínez, Martha Elia Pérez-Santana, Israel Heriberto Gallardo-Pineda, Alberto Ramos-Garibay

977 **Pseudo tumoral chromoblastomycosis**
Víctor Fernando Muñoz-Estrada, Ángel Ignacio Osuna-Leal, Juan Valentín López-Avilés, Aurora Berenice Moreno-Ahumada

982 **Systemic contact dermatitis due to permanent tattoo**
Cindy Mariel García-Guerrero, Araceli Barrera-Jácome, Diana Libertad Ortega-Núñez, Laura Juárez-Navarrete, Catalina Rincón-Pérez

991 **Stevens-Johnson syndrome induced by paracetamol in a pediatric patient**
Brandon Alonso Rodríguez-Pinzón, Nohemi Trejo-Chavira, Abraham Benjamín Alfaro-Sánchez, Rebeca del C Rodríguez-Cabral, Diana González-Cabello

999 RESÚMENES

ARTE

1010 **María Antonieta en camino a su ejecución**
Eduardo Corona-Rodarte, Rodrigo Solís-Pompa, Deyanira Gabriela Quiñones-Hernández

CARTAS AL EDITOR

1014 **Penfigoide ampolloso asociado con vacuna contra COVID-19**
Laura Leticia Pérez-Corrales, Norma Lizeth Flores-Madrigal, Marisela Valencia-Álvarez, América Serrano-González, David Arturo López-Martínez

1017 **Recaída de penfigoide ampolloso posterior a la aplicación de la vacuna de virus atenuados contra COVID-19**
Ana Isabel Macías-Macías, Osvaldo Gabriel Saavedra-Casas, Moisés Humberto Capilla-García, Adameck Abraham Hernández-Collazo

1021 **Foliculitis por *Malassezia* en pacientes con COVID-19 portadores de catéter venoso central**
Cecilia Sandoval-Tress, Fabiola Rodríguez-Ramírez, Alexandro Bonifaz

1024 **Manifestaciones cutáneas de aspecto urticariforme en un paciente boliviano con enfermedad por SARS-CoV-2**
Diego Fernando Uriarte-Mayorga, Juan Pablo Jaldín, Sharel Nadine Sadud-Armaza

OBITUARIO

1027 **Obdulia Rodríguez (1921-2021)**
Gisela Navarrete Franco, Fermín Jurado Santa Cruz

ART

1010 **Marie Antoinette on the way to her execution**
Eduardo Corona-Rodarte, Rodrigo Solís-Pompa, Deyanira Gabriela Quiñones-Hernández

LETTERS TO THE EDITOR

1014 **Bullous penfigoid associated with COVID-19 vaccine**
Laura Leticia Pérez-Corrales, Norma Lizeth Flores-Madrigal, Marisela Valencia-Álvarez, América Serrano-González, David Arturo López-Martínez

1017 **Relapse of bullous pemphigoid after attenuated virus vaccine against COVID-19 application**
Ana Isabel Macías-Macías, Osvaldo Gabriel Saavedra-Casas, Moisés Humberto Capilla-García, Adameck Abraham Hernández-Collazo

1021 **Foliculitis due to *Malassezia* in COVID-19 patients with venous central catheter**
Cecilia Sandoval-Tress, Fabiola Rodríguez-Ramírez, Alexandro Bonifaz

1024 **Urticarial-like skin manifestations in a Bolivian patient with SARS-CoV-2 disease**
Diego Fernando Uriarte-Mayorga, Juan Pablo Jaldín, Sharel Nadine Sadud-Armaza

OBITUARY

1027 **Obdulia Rodríguez (1921-2021)**
Gisela Navarrete Franco, Fermín Jurado Santa Cruz

¡Forma parte de la sociedad!

-Modalidad de publicación
-Modalidad de trabajo de ingreso

Trabajos de ingreso

Próxima fecha: 27 de enero

Para más información

tricologia.org.mx
sociedaddetricologia@gmail.com
secretaria.tricologia@gmail.com

Editorial
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 837-838.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7145

Emergencia y resistencia fúngica

Fungal emergency and resistance.

Roberto Arenas-Guzmán

Acaba de aparecer en la revista *Drugs* (Hoenigl M, Sprute R, Egger M, et al. The antifungal pipeline: fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim, opelconazole, and rezafungin. Drugs 2021) un interesante artículo que analiza el incremento de las infecciones fúngicas al mismo tiempo que la resistencia a los antimicóticos, atribuida al uso de estas sustancias en la agricultura, la profilaxis de las micosis en inmunodeprimidos y el uso empírico de los mismos.

Hay ahora fármacos muy prometedores, de los que se analiza ya su farmacocinética y sus complejas interacciones, pero sobre todo sus promisorias ventajas: fosmanogepix (una enzima que inhibe Gwt1), ibrexafungerp (un triterpenoide), olorofim (una enzima inhibidora de dihidroorotato deshidrogenasa), opelconazol (un triazol para inhalación) y rezafungina (una equinocandina para administración semanal).

Al mismo tiempo se señalan las limitadas opciones que tenemos en su tratamiento. Esta situación es decisiva en el manejo hospitalario debido también al incremento de micosis invasivas por *Candida* spp y la mucormicosis ahora llamada enfermedad por el hongo negro, que tomó este nombre por el tejido necrótico de la cara en las zigomicosis agudas. El hongo más señalado es *Rhizopus* spp que en países como la India tiene consecuencias catastróficas.

En la puesta al día del *Atlas of Clinical Fungi* (Hoog GS, Guarro J, Gené SA, et al. 4th ed. Westerdijk. 2020) escriben que estamos inundados por hongos emergentes patógenos que, de acuerdo con el diccionario Oxford, significa "ser aparente o prominente" y que *Candida auris* es

Miembro del Consejo Editorial.

Recibido: noviembre 2021
Aceptado: noviembre 2021

Correspondencia
Roberto Arenas Guzmán
rarenas98@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Arenas-Guzmán R. Emergencia y resistencia fúngica. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 837-838.

uno de los patógenos realmente emergentes. Fue descubierto en 2009 en una infección en oído en Japón y causa ahora epidemias globales con seis genotipos geográficos. Otro ejemplo es *Emergomyces africanus*, que ocasiona una epidemia de infecciones diseminadas graves en pacientes con VIH en Sudáfrica, y *Sporothrix brasiliensis*, transmitido por gatos. En infecciones superficiales *Trichophyton indotineae* es un clon altamente virulento de *T. mentagrophytes* complex que se expande a partir de la India; en México es llamativo el incremento de tiñas inflamatorias por *T. erinacei*.

Muchos de los emergentes son casos aislados y de acuerdo con el GenBank son hongos ambientales. Por ejemplo, *Mycocentrospora acerina* se reportó en 1957, y tomó casi 100 años reconocer la segunda infección por *Wallemia sebi*. Hay la tendencia actual a hacer complejos y muchos hongos ubicuos son agrupados en grupos de linaje, como *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata*, *Histoplasma capsulatum* o *Cryptococcus neoformans*. Otra novedad es que no pueden distinguirse con el microscopio clásico por la ausencia de esporulación, como *Emarellia* (Borman., et al., 2016) u *Hongongmyces* (Tsang, et al., 2014). Hay alguno formador de picnidios, como *Tintelnotia* (Ahmed, et al., 2017) que se ha encontrado en los últimos años (Roels, et al., 2020).

Mención aparte merecen los hongos explorados en veterinaria, ya conocemos los dermatofitos del ganado (*Trichophyton verrucosum*), erizos (*T. erinacei*), cobayos (*T. benhamiae*), ya estamos viendo pacientes con infecciones por *Chrysosporium* spp, un hongo que antes solo sabíamos que afectaba iguanas, ahora se ha propuesto una familia *Nannizziopsidaceae,* especie que casi exclusivamente infecta reptiles. Llama poderosamente la atención la enfermedad americana de nariz blanca causada por *Pseudogymnoascus destructans* que ha matado miles de murciélagos en hibernación.

En fin, estamos frente a una gran emergencia de hongos en el mundo, pero vislumbramos un panorama alentador al contar en un futuro con nuevos antimicóticos.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7145

Artículo original
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 839-849.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7146

Diagnóstico de la *tinea pedis* y *tinea unguium* en la zona metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México

Diagnosis of tinea pedis and tinea unguium in the metropolitan area of Monterrey, Nuevo León, Mexico.

Michel Stéphane Heya,[1] María Julia Verde-Star,[2] Sergio Arturo Galindo-Rodríguez,[2] David Gilberto García-Hernández,[2] Catalina Rivas-Morales,[2] Efrén Robledo-Leal[3]

Resumen

ANTECEDENTES: La tiña es una de las micosis superficiales más frecuentes, representa del 5 al 10% de éstas.

OBJETIVOS: Evaluar la prevalencia de la infección por dermatofitos y establecer la epidemiología en la zona metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México, correlacionando esta infección con factores de riesgo, como edad, sexo, diabetes, SIDA, hiper e hipotensión.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio epidemiológico analítico y transversal, efectuado de noviembre de 2017 a julio de 2018, que incluyó a pacientes que tenían signos y síntomas compatibles con infección por dermatofitos en las uñas y los pies. Los pacientes se sometieron a una evaluación clínica en un formato estándar que incluyó una combinación de variables epidemiológicas.

RESULTADOS: Se incluyeron 168 pacientes de los que el 83.3% tuvo un examen microscópico directo positivo a prueba de infección, mientras que la prevalencia de dermatofitosis (cultivo positivo) fue del 22%. *T. rubrum* (45%) fue la especie más frecuente, seguida de *T. mentagrophytes sensu lato* (23%), *Epidermophyton floccosum* (9%), *T. tonsurans* (7%) y *Trichophyton* spp (17%).

CONCLUSIONES: *T. rubrum* y *T. mentagrophytes sensu lato* (23%) fueron los agentes etiológicos más frecuentes y su diagnóstico certero constituye una de las principales herramientas para un tratamiento adecuado y eficaz, evitando así fracasos terapéuticos y el desarrollo de cepas fúngicas resistentes.

PALABRAS CLAVE: Tiña; micosis; dermatofitosis.

Abstract

BACKGROUND: *Ringworm is one of the most frequent superficial mycosis, representing 5 to 10% of these.*

OBJECTIVES: *To evaluate the prevalence level of dermatophyte infection and to establish the epidemiology in the metropolitan area of Monterrey, Nuevo Leon, Mexico, correlating this infection with risk factors such as age, gender, diabetes, AIDS, hyper and hypotension.*

MATERIALS AND METHODS: *An analytical and transversal epidemiological study carried out from November 2017 to July 2018, including patients with signs and symptoms compatible with infection due to dermatophytes in nails and feet. Patients were submitted to a clinical evaluation in a standard format including a combination of epidemiological variables.*

[1] Instituto de Biotecnología.
[2] Departamento de Química de Productos Naturales, Laboratorio de Fitoquímica.
[3] Departamento de Microbiología e Inmunología, Laboratorio de Micología y Fitopatología.
Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Ciencias Biológicas, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

Recibido: febrero 2021
Aceptado: marzo 2021

Correspondencia
Efrén Robledo Leal
efren.robledoll@uanl.edu.mx

Este artículo debe citarse como: Heya MS, Verde-Star MJ, Galindo-Rodríguez SA, García-Hernández DG, Rivas-Morales C, Robledo-Leal E. Diagnóstico de la *tinea pedis* y *tinea unguium* en la zona metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 839-849.

RESULTS: *There were included 168 patients, from which 83.3% had a positive direct microscopic examination proofing infection, while the prevalence of dermatophytosis (positive culture) was of 22%.* T. rubrum *(45%) was one of the most frequent species, followed by* T. mentagrophytes sensu lato *(23%),* Epidermophyton floccosum *(9%),* T. tonsurans *(7%) and* Trichophyton *spp (17%).*

CONCLUSIONS: T. rubrum *and* T. mentagrophytes sensu lato *(23%) were the most frequent etiological agents and its certain diagnosis is one of the main tools for the proper and efficient treatment, so avoiding therapeutical failures and the development of resistant fungal strains.*

KEYWORDS: *Ringworm; Mycosis; Tinea; Dermatophytes.*

ANTECEDENTES

Debido al aumento en la prevalencia de las infecciones micóticas, se ha realizado en los últimos años un control epidemiológico de estos padecimientos. Diversos trabajos han demostrado que los estudios epidemiológicos de las infecciones fúngicas pueden contribuir a conocer los posibles reservorios, las vías de transmisión y los factores de predisposición, donde se están diseñando estrategias preventivas y diagnósticas más eficaces, contribuyendo al control de tales enfermedades.[1]

La dermatofitosis constituye una de las micosis superficiales más comunes, que suelen afectar la piel y sus anexos (por ejemplo, uñas, pelos),[1] conocidas comúnmente como tiña (*tinea*); estas infecciones tienen un relativamente menor control epidemiológico debido a su baja capacidad de generar infecciones invasivas que pongan en peligro la vida del huésped.[2] Sin embargo, en la última década se ha observado aumento de casos de zoonosis y de fracasos terapéuticos, así como la aparición de algunas dermatofitosis graves en pacientes inmunodeprimidos, lo que convirtió a la dermatofitosis en un tema más importante.[1,2]

Las dermatofitosis son un problema cosmopolita que predomina en las zonas tropicales con climas cálidos y húmedos en todo el mundo,[3] las tiñas representan del 5 al 10% de las micosis superficiales según la Organización Mundial de la Salud, la *tinea pedis* y la *tinea unguium* son las más frecuentes.[4] En el cuadro clínico, estas variantes dermatofíticas son ocasionadas en su mayor parte por *Trichophyton rubrum* y cepas del complejo *T. mentagrophytes*. De acuerdo con estudios previos, la onicomicosis representa del 30 al 40% de todos los trastornos ungueales[5] y en personas mayores de 70 años produce el 60%. En la Ciudad de México se reportó que la frecuencia de onicomicosis (*tinea unguium*) era del 27.1% en 2014.[6] Por otro lado, *tinea pedis* representa un problema potencial con predominio en entornos urbanos de países industrializados y es considerada una de las dermatofitosis más frecuentes en México y en el mundo.[3,7] Se ha destacado que estas altas prevalencias epidemiológicas pueden estar relacionadas con algunos factores de riesgo, como la inmunosupresión y la edad, entre otros.[6] Por tal motivo surge la necesidad de estudiar estas infecciones dermatofíticas, los posibles reservorios y factores de predisposición para diseñar estrategias preventivas y de diagnós-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7146

tico más efectivas con la finalidad de contribuir al control de esta enfermedad.[8]

El objetivo de esta investigación fue conocer la causa y el perfil clínico de las dermatofitosis en la zona metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio epidemiológico analítico y transversal realizado en un periodo de 8 meses (de noviembre de 2017 a julio de 2018), que incluyó a pacientes que tenían signos y síntomas compatibles con infección por dermatofitos en las uñas (uñas gruesas, amarillas y de aspecto pulverulento) y los pies (maceración de la piel, descamación y vesículas; **Figura 1**). Los pacientes se seleccionaron mediante muestreo secuencial con variables cualitativas (sexo, edad, ocupación laboral, etc.) y fueron sometidos a una evaluación clínica en un formato estándar que incluyó una combinación de variables epidemiológicas (ubicación geográfica, características clínicas, etc.).

Las muestras provenientes de uñas y pies se aislaron de pacientes (13 a 98 años de edad) en escuelas, centros médicos, estancias de ancianos y centros podiátricos con el consentimiento de los mismos (**Anexo A**). El muestreo se realizó mediante visitas semanales en diferentes municipios del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León, México; las muestras se trasladaron al laboratorio de Micología y Fitopatología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Toma de muestra y diagnóstico microscópico directo

Se tomaron muestras en diferentes tropismos (piel del pie y la uña) mediante biopsia de uña y raspados de piel de pacientes con signos y síntomas sugerentes de infección por dermatofitos. Estas muestras luego fueron trasladadas al Laboratorio de Micología y Fitopatología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, y cada muestra clínica se dividió en dos partes. En la primera se realizó un examen microscópico directo con KOH al 15% y en la segunda se realizó un cultivo (**Figura 1**) en agar Mycosel;[9] los casos clínicos se denominaron dermatomicosis y onicomicosis después de un examen microscópico directo positivo (**Cuadro 1**). Este trabajo fue validado por el Comité de Investigaciones en Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, México, bajo el número de registro 20200801.

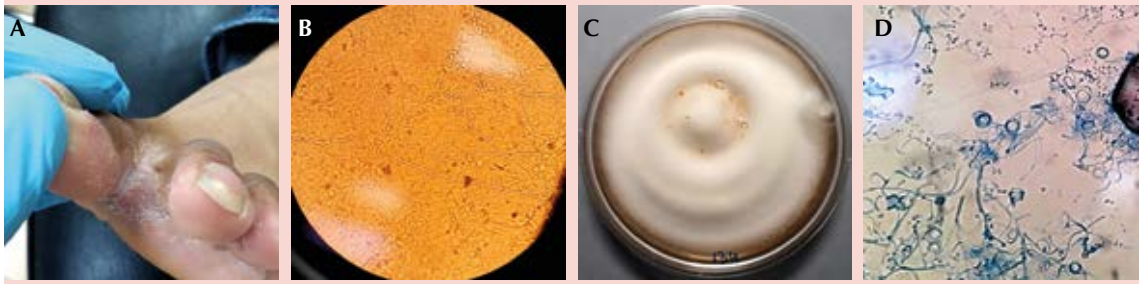


Figura 1. Etapas del diagnóstico de infección por hongos. **A.** Casos clínicos de dermatomicosis. **B.** Examen microscópico directo positivo (40x) con KOH al 15%. **C.** Identificación macroscópica del agente fúngico. **D.** Identificación microscópica del agente fúngico (*Trichophyton mentagrophytes sensu lato*).

Identificación de los agentes etiológicos

La identificación de los agentes etiológicos se realizó con base en las características macroscópicas de las colonias, como: color (blanco, color marrón), aspecto (velloso, granulado) y color del pigmento (rojo, vino tinto, amarillo); también se consideraron las características microscópicas de las colonias, incluyendo: *i)* existencia de macroconidios, disposición, forma y aspecto; *ii)* existencia de microconidios, disposición y tamaño; *iii)* existencia de clamidosporas, tipos de hifas.[4] Los resultados del diagnóstico se correlacionaron con las enfermedades acompañantes (diabetes, SIDA, hipotensión e hipertensión), así como con la ocupación laboral; en particular, el último se agrupó por el nivel de sudoración de los pies (alto, medio y bajo).

Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos en el programa Excel 16.0® y el análisis se realizó mediante el programa SPSS V 20®. El tamaño de la muestra se calculó en el programa Excel® Fisterra (Secretaría de Salud, Monterrey, NL, México). Para el análisis se utilizaron datos cuantitativos y la prevalencia se expresó como porcentaje, con un nivel de confianza del 95% (error = 0.05); el análisis epidemiológico se realizó mediante la prueba de análisis de componentes principales (esta prueba mide la conjunción significativa entre las variables agrupadas en un evento).

RESULTADOS

Diagnóstico microscópico directo

Se incluyeron en el estudio 168 pacientes con edades entre 13 y 98 años, el 51.2% correspondió a hombres. El examen microscópico directo mostró que el 83.3% de los pacientes tenían una infección por hongos (hifas y pseudohifas para las levaduras o hifas para los hongos filamentosos). Aunque la mayoría de los pacientes eran hombres, las mujeres tuvieron mayor porcentaje de muestras positivas en el examen microscópico directo (46.4 *vs* 53.5%, respectivamente). En las mujeres, las uñas fueron la parte del cuerpo en la que se registró mayor frecuencia de infección (58%), mientras que en los hombres representó el 41.9% (razón de 1.4:1). La dermatomicosis en los pies se diagnosticó en el 54.8% en los hombres y en el 21% de las mujeres (proporción de 1.2:1) **Cuadro 1**.

Si bien la mayoría de los pacientes eran menores de 40 años (n = 101), la mayor frecuencia de micosis ocurrió en pacientes jóvenes (edad < 40 años), alcanzando un porcentaje de infección del 70.3%. **Figura 2**

Entre los pacientes con resultado positivo en el examen microscópico directo, la principal comorbilidad fue la diabetes (23.6%), seguida de la hipertensión (12.1%); el SIDA (2.1%) fue la enfermedad acompañante de menor frecuencia. Sin embargo, todos los pacientes con esta última enfermedad mostraron una prueba de KOH positiva. En total, 59 pacientes tenían al menos una enfermedad acompañante y 16 tenían al menos dos de ellas (**Cuadro 1**). En cuanto a la ocupación laboral, la mayor parte de los hongos aislados se recuperaron de pacientes con alta sudoración (55.9%). El hongo se detectó en las muestras mediante un examen microscópico directo positivo (KOH positivo). **Cuadro 1**

Con base en los resultados obtenidos, la frecuencia de hongos filamentosos no dermatofitos fue alta (n = 77) y levaduras (n = 15) (**Anexo B**). Respecto a los hongos filamentosos no dermatofitos, los géneros principales fueron *Aspergillus* spp, *Cladosporium* spp, *Penicillium* spp y *Fusarium* spp. Los dermatofitos aislados de las uñas y piel de los pies correspondieron a 19 y 25 pacientes, respectivamente. Los agentes etiológicos más frecuentes fueron *T. rubrum* y *T. mentagrophytes sensu lato*. **Cuadro 1**

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7146

Cuadro 1. Relación entre características clínicas, epidemiológicas y agentes etiológicos de pacientes con dermatofitosis

	Numero total de pacientes, n = 168 (100%)	KOH positivo, n = 140 (83.3%)		Cultivo positivo n = 37 (22%)		Agente etiológico (dermatofitos) n = 44				
Muestras	Número total de diagnóstico positivo: 188	Dermato-micosis	Onico-micosis	*Tinea pedis*	*Tinea unguium*	*T. rubrum*	*T. mentagrophytes (sensu lato)*	*E. floccosum*	*T. tonsurans*	*Trichophyton* spp
Edad			18-98 años							
Sexo										
Hombre	86	40	34	12	9	9	5	1	2	5
Mujer	82	33	47	10	9	11	5	3	1	2
Hipertensión	19	4	10	1	2	2	1	0	0	0
Hipotensión	13	12	0	1	1	2	0	0	0	0
Diabetes	40	14	22	3	9	8	2	0	0	2
SIDA	3	1	0	1	1	1	1	0	0	0
Sudoración										
Alta	94	41	50	19	4	9	7	3	3	4
Media	11	3	6	2	2	3	1	0	0	0
Baja	63	29	25	1	12	8	2	1	0	3
Total		73	81	22	18	20	10	4	3	7
Porcentaje		43.45	48.21	13.1	10.71	45	23	9	7	17

n: número total de diagnóstico positivo.

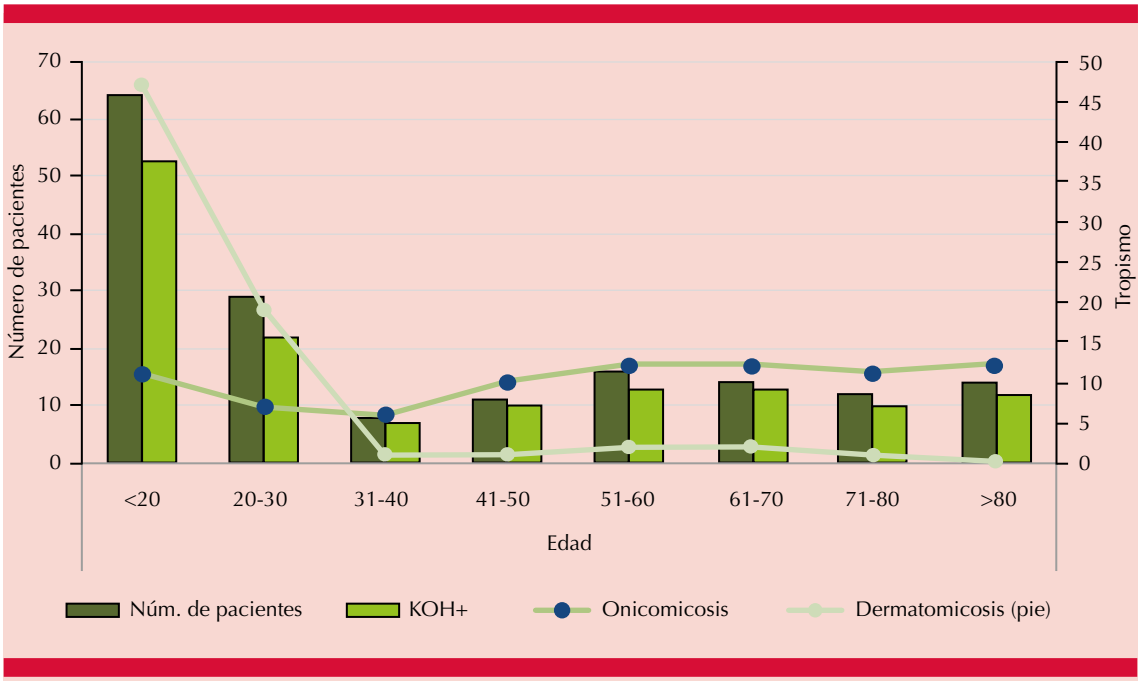


Figura 2. Distribución por edad de los pacientes con onicomicosis y dermatomicosis tras examen microscópico directo.
Nota: tropismo = zona de infección.

Análisis comparativo de la dermatofitosis

En lo que corresponde al análisis comparativo de los factores de predisposición a la dermatofitosis se consideraron sólo los casos positivos de infección por dermatofitos y los datos epidemiológicos (diabetes, ocupación laboral, edad, hipertensión e hipotensión). Como muestra el **Cuadro 1**, la frecuencia de dermatofitosis en los pies fue mayor en pacientes menores de 30 años (22/37), mientras que la *tinea unguium* fue más frecuente en pacientes mayores de 40 años (13/18). Aunque la mayor frecuencia se observó en mujeres (47/81), el número de dermatofitos aislados fue igual para los hombres (**Cuadro 1**). Los dermatofitos aislados con mayor frecuencia fueron *T. rubrum* (45%), *T. mentagrophytes sensu lato* (23%) y *E. floccosum* (9%). *Tinea pedis* fue el de mayor frecuencia (19/40) en personas con una condición de sudoración alta (estudiantes y atletas, **Cuadro 1**). *T. rubrum* y *Trichophyton* spp se aislaron con mayor frecuencia de las uñas (11 y 4, respectivamente), mientras que *T. mentagrophytes sensu lato*, *T. tonsurans*, y *E. floccosum* se aislaron con mayor frecuencia de la piel (8, 3 y 3, respectivamente).

La ocupación laboral fue el factor de riesgo más relacionado con la dermatofitosis debido a la menor distancia entre éste y esta forma clínica (componente 2). Como se muestra en la **Figura 3B**, la ocupación tuvo la distancia más cercana a la dermatomicosis. No hubo distancia de separación entre la ocupación y *tinea pedis* (componente 2), mientras que *tinea unguium* se relacionó con los otros factores clínicos (diabetes, edad, hipertensión e hipotensión: componente 3). En el presente estudio, el género no se consideró como factor de predisposición a dermatofitosis (**Figura 3**).

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7146

Dermatología
Revista mexicana

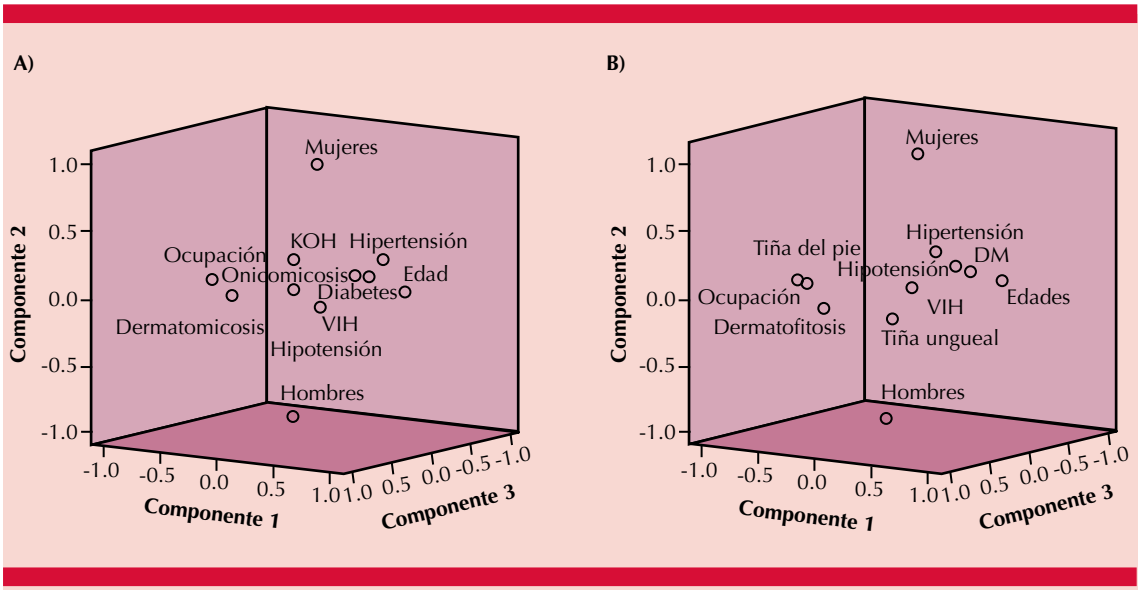


Figura 3. Relación entre la infección por hongos y los diferentes factores clínicos registrados después del examen microscópico directo. **A.** Componente 1: sexo (hombres y mujeres); componente 2: ocupación y dermatomicosis; componente 3: hipotensión, SIDA, edades, diabetes, hipertensión y onicomicosis. Relación entre infección por dermatofitosis y los diferentes factores clínicos registrados y tropismo correspondiente. **B.** Componente 1: hombres y mujeres; componente 2: ocupación, *tinea pedis* y dermatofitosis; componente 3: *tinea unguium*, SIDA, hipotensión, diabetes, edades, hipertensión).

DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos se encontró que el 83.3% de los pacientes tenían una infección por hongos después del examen microscópico directo, mientras que la prevalencia de dermatofitosis (cultivo positivo) fue del 22%. Según Cadavid y su grupo[10] esta prevalencia puede estar relacionada con el clima, ya que se reporta que las infecciones por hongos son extremadamente frecuentes en los países tropicales y subtropicales debido a las condiciones cálidas y húmedas.

Considerando que tres pacientes tuvieron las dos formas clínicas de dermatofitosis, la prevalencia de *tinea unguium* y *tinea pedis* fue del 10.71 y 13.1%, respectivamente. Esta prevalencia de *tinea unguium* es muy similar a las obtenidas en Estados Unidos (13.8%), Alemania (12.4%) y Canadá (9.1%).[4,5,6] Por otro lado, la diferencia estadística entre *tinea pedis* y la *tinea unguium* en función de la edad de los pacientes, puede atribuirse al mayor nivel de sudoración, ya que las personas menores de 40 años tienen un metabolismo más activo y estilo de vida más intenso, mientras que hay mayor rendimiento en menores de 30 años.[11-14]

El agrupamiento de las variables SIDA, diabetes y edad con *tinea unguium* podría estar relacionado con el daño de la microcirculación periférica, la función alterada de los neutrófilos y el elevado traumatismo cutáneo por dermatitis.[11,12] Entre estos factores de predisposición a *tinea unguium,* la ocurrencia de diabetes tuvo la mayor asociación, lo que sugiere que puede considerarse el principal factor de predisposición a esta variante dermatofítica. Estudios previos reportan que la diabetes proporciona condiciones adecuadas para la proliferación fúngica en el organismo,

produciendo así la hiperglucemia, daño a la microcirculación periférica con hipoxemia secundaria, traumatismo cutáneo asociado (uñas), alteración de la inmunidad celular y alteración de la función de los neutrófilos.[11,15,16,17] Aunque estudios previos no han comprobado la predisposición a la dermatofitosis en pacientes con hipertensión, en este estudio se observó una relación entre ambas, que podría estar relacionada con la edad de los pacientes que padecen la enfermedad.[12,13]

Los dermatofitos aislados con mayor frecuencia en este trabajo fueron: *T. rubrum*, *T. mentagrophytes sensu lato* y *E. floccosum*, lo que coincide con la tendencia observada en México y Argentina.[18,19,20] Asimismo, se encontraron algunos casos con *T. tonsurans* de manera similar a los resultados encontrados en un estudio realizado en la Ciudad de México en 2002, en el que se reportó que los principales agentes etiológicos implicados en *tinea pedis* y *tinea unguium* fueron *T. rubrum*, *T. mentagrophytes sensu lato* y *E. floccosum*. El predominio de *T. rubrum* puede explicarse, al menos en parte, por los factores intrínsecos del hongo, como su resistencia y fácil diseminación en comparación con otros dermatofitos; en segundo lugar, la introducción de griseofulvina como agente antifúngico en diferentes tiñas, lo que llevó a eliminar agentes comunes, como *Microsporum audouinii* y *T. schoenleinii*.[18,21]

En cuanto a la correlación de los agentes etiológicos con el sexo, los dermatofitos se aislaron con mayor frecuencia en hombres que en mujeres, concordando con lo reportado por el Consenso Mexicano de Micosis Superficial de 2010, en cuanto a la prevalencia de *T. rubrum* en mujeres y pacientes inmunosuprimidos (por ejemplo, SIDA y diabetes).[18]

CONCLUSIONES

Las dermatofitosis son las infecciones fúngicas superficiales más frecuentes, con variaciones en la frecuencia según la edad, ubicación geográfica, estado higiénico y la historia clínica de los pacientes. *T. rubrum* y *T. mentagrophytes sensu lato* (23%) fueron los agentes etiológicos más frecuentes y su diagnóstico certero constituye una de las principales herramientas para un tratamiento adecuado y eficaz, evitando así fracasos terapéuticos y el desarrollo de cepas fúngicas resistentes.

Agradecimientos

Las siguientes instituciones y personas participaron activamente en la atención hospitalaria y el muestreo: CONACYT, Escuela de Podología de Nuevo León: Dr. Carlos Rojas Mora, Raúl Asael Rodríguez Villarreal, Ana Karen Reyes Villegas, Mayreli Téllez Torres, Andrea Elizabeth Fonseca Chávez, Yaresi Marlene González Zúñiga, Tania Cristal Navarro Trujillo, Luis Fernando Armijo Martínez, Anthonny Cordero Díaz y Fernando Muraira Ruiz.

REFERENCIAS

1. Sánchez-Saldaña L, Matos-Sánchez R, Kumakawa SH. Infecciones micóticas superficiales / Superficial fungal infections. Dermatol Peru 2009; 19: 226-266.
2. De La Torre AM, Cuenca-Estrella M, Rodríguez-Tudela JL. Estudio epidemiológico sobre las dermatofitosis en España. Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 477-483.
3. Secretaría de Salud. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Tiña y Onicomicosis en el Primer Nivel de Atención 2008: 1-6.
4. Arenas R. Dermatofitosis en México. Rev Iberoam Micol 2002; 19: 63-67.
5. Pérez JE, Cárdenas C. Hoyos A.M. Características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de la onicomicosis en un laboratorio de referencia, Manizales (Caldas). Clinical, epidemiological and microbiological characteristics of

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7146

onychomycosis in a reference laboratory in Manizales (Caldas). Infectio 2011; 15: 168-176. doi: 10.1016/S0123-9392(11)70081-9.

6. Bonifaz A. Micosis y seudomicosis superficiales. Micosis superciales. Dermatofitosis. En: Micología Médica Básica. 5th ed. México: Interamericana McGraw-Hill, 2015; 108-158.
7. Puig L, Puig EL, Vilarrasa E. Tiña interdigital de los pies (pie de atleta): su diagnóstico y últimos avances en su tratamiento. Madrid: sanidad y ediciones. 2008; 3-37.
8. Shalaby MF, El-Din AN, El-Hamd MA. Isolation, identification, and in vitro antifungal susceptibility testing of dermatophytes from clinical samples at Sohag University Hospital in Egypt. Electron Physician 2016; 8: 2557-2567. doi: 10.19082/2557.
9. Kidd S, Halliday C, Alexiou H, Ellis D. Descriptions of medical fungi. 3rd ed. Australia, 2016; 1-198.
10. Cadavid M, Restrepo BN, Cardona N. Estudio etiológico y epidemiológico de las micosis cutáneas en un laboratorio de referencia –Antioquia– Colombia. Rev CES Med 2013; 27: 7-19.
11. Jiménez-Olvera HD, Briseño-Gascón G, Vásquez-del Mercado E, Arenas R. *tinea pedis* y otras infecciones podales: datos clínicos y microbiológicos en 140 casos. Dermatología CMQ 2017; 15: 156-161.
12. García-Humbría L, Richard-Yegres N, Pérez-Blanco M, Acosta A, Hernández R, Zárraga E, et al. Frecuencia de micosis superficiales: estudio comparativo en pacientes diabéticos tipo 2 y en individuos no diabéticos [Superficial mycoses: comparative study between type 2 diabetic patients and a non-diabetic control group]. Invest Clin 2005; 46: 65-74.
13. Mazza M, Refojo N, Davel G, Lima N, et al. Epidemiology of dermatophytoses in 31 municipalities of the province of Buenos Aires, Argentina: A 6-year study. Rev Iberoam Micol 2018; 35: 97-102. doi: 10.1016/j.riam.2017.07.002.
14. Skorepová M. Mykózy a diabetes [Mycoses and diabetes]. Vnitr Lek 2006; 52: 470-3.
15. Arenas R, Moreno G. Micosis superficiales en pacientes que viven con VIH/SIDA. Revisión 2010 del Consenso Nacional de Micosis superficiales. Dermatología Rev Mex 2010; 54: 259-266.
16. Johnson RS, Titze J, Weller R. Cutaneous control of blood pressure. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens 2016; 25: 11-15. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000188.
17. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment?. Circulation 2001; 104: 735-740. doi: 10.1161/hc3101.091158.
18. Drakensjö IT, Chryssanthou E. Epidemiology of dermatophyte infections in Stockholm, Sweden: a retrospective study from 2005-2009. Med Mycol 2011; 49: 484-8.
19. Welsh O, Welsh E, Ocampo-Candiani J, Gomez M, Vera-Cabrera L. Dermatophytoses in Monterrey, México. Mycoses 2006; 49: 119-23. doi: 10.1111/j.1439-0507.2006.01199.x.
20. Manzano-Gayosso P. Las micosis superficiales: su relevancia médica y socioeconómica. Gac Méd Méx 2008; 144: 123-124.
21. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. Mycoses 2008; 51: 2-15.

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 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."

ANEXOS

HISTORIA CLÍNICA

Edad: ___ Sexo:___ Municipio: _____

Fecha:_____

Estado actual de salud: (¿padece usted alguna enfermedad?)

_____

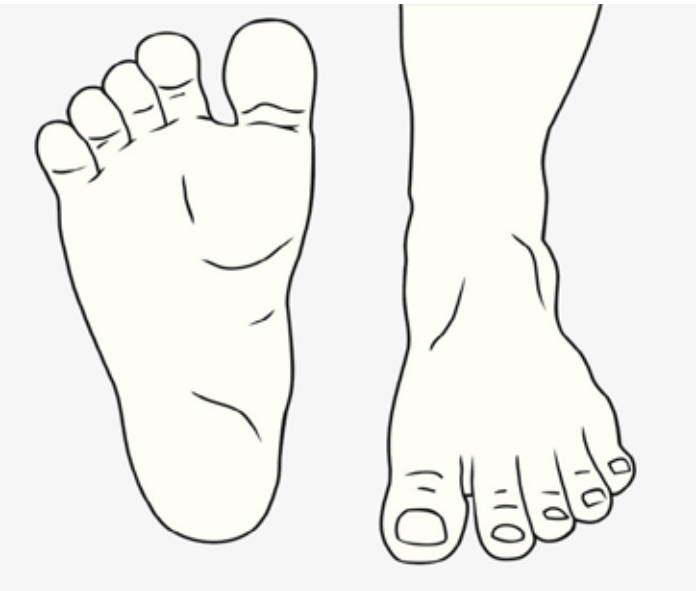
Diabetes: No___ Sí____ Fecha de inicio:_____ Control actual: _____

Presión arterial: No___ Sí____ Alta____ Baja____ Control actual: _____

VIH: No ____ Sí ____ Control actual: _____

Ocupación laboral: _____

Diagnóstico:_____



Observación personal: _____

_____

Catálogo de diagnósticos:

1. Onicomicosis (engrosamiento de las uñas, color, pulverulencia, etc.). 2. Hiperqueratosis. 3. Descamación. 4. Hiperhidrosis, paroniquia. 5. Traumatismo desconocido.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7146

Anexo B. Otros agentes fúngicos aislados y sus tropismos correspondientes

Grupos	Especies	Núm.	Piel	Uñas
Levaduras y hongos levaduriformes (n = 15)	Levaduras	12	5	7
	Trichosporon spp	3	1	2
	Aspergillus spp	14	3	11
	Cladosporum spp	14	11	3
	Penicillium spp	12	6	6
	Fusarium spp	7	5	2
Hongos filamentosos no dermatofitos (n = 63) *Nota: Se obtuvieron 13 mohos asociados con dermatofitos	*Paecilomyces* spp	4	2	2
	Bipolaris spp	3	1	2
	Acremonium spp	3	1	2
	Alternaria spp	2	2	0
	Curvularia spp	1	0	1
	Ulocladium spp	1	1	0
Desconocidos (n = 14)	-	14	-	-
Total		92		

Artículo original
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 850-860.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7147

Eficacia y seguridad de HeberFERON® en el tratamiento del condiloma acuminado

Efficacy and safety of HeberFERON® in the treatment of condylomata acuminata.

Israel Alfonso-Trujillo, Amparito del Rocío Telenchano-Cabay, Yetter Cruz-León, Daniela Muñoz-Quiceno, Josué Jovanny Jojoa-Muñoz, Ángela Rosa Gutiérrez-Rojas

Resumen

ANTECEDENTES: No se cuenta con una opción terapéutica contra los condilomas acuminados que asegure su curación total y el control absoluto de las recidivas.

OBJETIVO: Evaluar la eficacia y seguridad de HeberFERON® solo o coadyuvante a la criocirugía en el tratamiento del condiloma acuminado.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio piloto, con distribución al azar, abierto y controlado efectuado en pacientes con condiloma acuminado del hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, del 1 de septiembre de 2018 al 30 de junio de 2020, que recibieron durante 6 semanas sólo HeberFERON® intralesional, 3 veces por semana (grupo I), HeberFERON® intralesional, 3 veces por semana más criocirugía quincenal (grupo II) y sólo criocirugía quincenal (grupo III).

RESULTADOS: Se incluyeron 30 pacientes, 10 en cada grupo. Al finalizar el estudio 7/10 pacientes del grupo I, 10/10 del grupo II y 9/10 del grupo III quedaron sin lesiones ($p < 0.46$). Durante el seguimiento, ninguno de los pacientes que recibieron HeberFERON®, ya sea solo o asociado con criocirugía, tuvieron recidivas, mientras que todos los pacientes que recibieron sólo criocirugía recidivaron ($p = 0.001$). Los eventos adversos fueron más frecuentes en los grupos I y II (fiebre, cefalea, escalofríos, malestar general y mialgias).

CONCLUSIONES: HeberFERON® solo o coadyuvante a la criocirugía proporciona beneficios para la calidad de vida de los pacientes, con reducción absoluta y relativa del 100% del riesgo de recidivar, con eventos adversos de intensidad leve o moderada, sin consecuencias permanentes en los individuos.

PALABRAS CLAVE: Interferón; condiloma acuminado; criocirugía.

Abstract

BACKGROUND: *There is no therapeutic option for condylomata acuminata that ensures total cure and absolute control of relapses.*

OBJECTIVE: *To evaluate the efficacy and safety of HeberFERON® alone or as an adjunct to cryosurgery in the treatment of the condyloma acuminata.*

MATERIALS AND METHOD: *A pilot, prospective, randomized, open and controlled study was carried out in 30 patients from the Hermanos Ameijeiras hospital, La Habana, Cuba, from September 1st, 2018 to June 30th, 2020, who were randomized to receive for 6 weeks only intralesional HeberFERON®, 3 times a week, (group I); intralesional HeberFERON®, 3 times a week plus fortnightly cryosurgery (group II) and only fortnightly cryosurgery (group III).*

RESULTS: *There were included 30 patients, 10 patients in each group. At the end of the treatment 7/10 patients from group I, 10/10 from group II and 9/10 from group III were without lesions ($p < 0.46$). During follow-up, none of the patients who received*

Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

Recibido: enero 2021
Aceptado: mayo 2021

Correspondencia
Israel Alfonso Trujillo
isralfonso@infomed.sld.cu

Este artículo debe citarse como: Alfonso-Trujillo I, Telenchano-Cabay AR, Cruz-León Y, Muñoz-Quiceno D, Jojoa-Muñoz JJ, Gutiérrez-Rojas AR. Eficacia y seguridad de HeberFERON® en el tratamiento del condiloma acuminado. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 850-860.

HeberFERON®, either alone or associated with cryosurgery, had recurrences; while all patients who received only cryosurgery relapsed (p = 0.001). Adverse events were more frequent in groups I and II (fever, headache, chills, malaise and myalgia).

CONCLUSIONS: *HeberFERON® alone or as an adjunct to cryosurgery provides benefits for the quality of life of patients, with an absolute and relative reduction of 100% of the risk of recurrence, with adverse events of mild or moderate intensity, without permanent consequences in individuals.*

KEYWORDS: *Interferon; Condylomata acuminata; Cryosurgery.*

ANTECEDENTES

El condiloma acuminado también es llamado verruga anogenital. Se distingue por proliferaciones conjuntivo-epiteliales, consistentes en pápulas rosadas, blandas, en forma de proyecciones filiformes o masas vegetantes parecidas a una coliflor que se localizan en los genitales externos, las mucosas cercanas (vagina, uretra, recto), la región anoperineal, así como en los pliegues inguinales y pubis. Su tamaño puede ser variable y en ocasiones pueden llegar a alcanzar gran tamaño. Es producido por el virus del papiloma humano (VPH) y es la infección de transmisión sexual que con más frecuencia afecta al humano. En la actualidad no se cuenta con una opción terapéutica que asegure la curación total y el control absoluto de las recidivas del condiloma acuminado. La necesidad de encontrar nuevas opciones terapéuticas que alcancen un alto porcentaje de curación o baja frecuencia de recidivas con pocos o ningún evento adverso obliga al desarrollo de estudios controlados que aporten evidencia científica sobre estos aspectos.[1]

Todos los tipos de interferones (IFN) tienen acción antiproliferativa, antiviral, inmunomoduladora; sin embargo, la acción antiproliferativa más potente la ejerce el IFN-α, la acción antiviral más potente la ejerce el IFN-β y la acción inmunomoduladora más potente la ejerce el IFN-γ. La combinación terapéutica de criocirugía e INF alfa 2b humano recombinante ha demostrado ser altamente efectiva en el condiloma acuminado; sin embargo, no logra la curación de la enfermedad.[1] HeberFERON® (combinación de interferón α y γ) ha logrado resultados satisfactorios en el tratamiento del cáncer de piel no melanoma.[2] La combinación de interferones presupone mejor efectividad terapéutica. Este estudio se sustenta en esta necesidad y pretendió por vez primera dar respuesta a la siguiente interrogante científica: ¿Será efectivo y seguro HeberFERON® intralesional solo o combinado con la criocirugía en el tratamiento del condiloma acuminado?

El objetivo primario fue determinar la efectividad y seguridad de HeberFERON® intralesional solo o combinado con la criocirugía en el tratamiento del condiloma acuminado y los objetivos secundarios fueron: *1)* evaluar la respuesta clínica al tratamiento, *2)* evaluar la aparición de recidivas durante un año de seguimiento y *3)* evaluar tipo e intensidad de los eventos adversos que se presenten.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio piloto, prospectivo, abierto, con distribución al azar y controlado en el Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, en el periodo comprendido entre el 1 de septiembre de 2018 y el 30 de junio de 2020. Se previó la inclusión de 30 pacientes con condiloma acuminado para asignarlos a tres grupos según una lista aleatoria. Cada grupo estuvo integrado por 10 pacientes. Se aplicaron tres intervenciones terapéuticas.

En todos los grupos el tratamiento se administró durante seis semanas.

Dos semanas después de concluido el tratamiento (semana 8) se evaluó la respuesta al mismo, mediante la comparación entre los estados inicial y final de las lesiones. En caso de alcanzar la respuesta completa, se mantuvo al paciente en evaluaciones de seguimiento postratamiento durante un año. La intención fue detectar recidivas de la enfermedad y emitir el criterio de eficacia terapéutica al finalizar el seguimiento. Los casos sin respuesta completa concluyeron el estudio y recibieron otro esquema terapéutico convencional del que dispuso el servicio (criocirugía más interferón pegilado subcutáneo o criocirugía más interferón alfa 2b humano recombinante subcutáneo).

El protocolo fue sometido a la consideración y aprobación de un Comité de Revisión y Ética (PRE) para la Investigación Clínica creado al efecto, que lo evaluó desde el punto de vista ético. Asimismo, este protocolo fue sometido a la revisión y aprobación científica y metodológica por parte del Consejo Científico Institucional (CCI) del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras.

La selección de los pacientes la realizó un especialista en Dermatología con más de 20 años de experiencia en la profesión.

El universo de estudio quedó constituido por los pacientes residentes en Cuba, adultos, que acudieron a las consultas del Servicio de Dermatología del hospital. Se consideró la población adecuada para los propósitos del ensayo ya que en esta institución se contó con el equipamiento, instrumental e intervenciones necesarias para confirmar los siguientes criterios diagnósticos:

Criterios diagnósticos

El diagnóstico fue clínico e histopatológico, según los siguientes criterios:

Clínico: hasta 10 lesiones en forma de verrugas aisladas o en placas, con superficie elevada y áspera con aspecto de coliflor, que ocuparan un área entre 1.5 y 15 cm^2.

Anátomo-patológico mediante biopsia: acantosis epidérmica con papilomatosis, hiperqueratosis y paraqueratosis. Los procesos interpapilares aparecen elongados, tienden a orientarse hacia el centro de la lesión y resulta característica la visualización de queratinocitos agrandados con un núcleo picnótico y excéntrico rodeado de un halo claro llamados coilocitos.

Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier sexo y color de piel que cumplieron con los criterios diagnósticos de condiloma acuminado, localizados en los genitales externos, la región perianal, el pubis y la cara interna de los muslos.
- Edad entre 18 y 60 años.
- No haber recibido tratamiento tópico o sistémico con IFN u otro medicamento antiviral un mes antes de la inclusión.
- No haber recibido tratamiento con levamisol u otro medicamento inmunomodulador un mes antes de la inclusión.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7147

- Voluntariedad del individuo mediante firma del consentimiento escrito.

Criterios de exclusión

- Pacientes con antecedente de hipersensibilidad al IFN o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Pacientes con antecedentes patológicos personales de crioglobulinemias.
- Otras enfermedades de transmisión sexual (sífilis, uretritis infecciosas, SIDA).
- Haber recibido tratamiento con inmunosupresores (corticosteroides, citostáticos) tres meses antes de la inclusión.
- Radioterapia o quimioterapia recibida durante el mes previo a la inclusión en el estudio.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de neoplasias malignas.
- Afección aguda o crónica hepática descompensada.
- Afección aguda o crónica renal descompensada.
- Enfermedad cardiovascular descompensada comprobada por el examen clínico, electro y ecocardiográfico.
- Diabetes mellitus descompensada.
- Mujeres en edad fértil sin anticoncepción segura, embarazo, lactancia o con lesiones en los genitales internos, evaluada por un ginecólogo de su hospital de base.
- Trastorno psiquiátrico severo u otra limitación que impida al paciente dar su consentimiento o dificulte su evaluación.

Criterios de eliminación

- Abandono voluntario del individuo.
- Aparición de eventos adversos graves o muy graves, con relación de causalidad demostrada con respecto a las terapias en estudio.
- Aparición de manifestaciones clínicas de crioglobulinemia comprobadas por el examen clínico y los complementarios correspondientes.
- Progresión de la enfermedad, determinada por el incremento del total o el tamaño de las lesiones.
- Aparición de los criterios de exclusión anteriormente relacionados.

Productos y esquema terapéutico

Los pacientes fueron asignados al azar a tres grupos de tratamiento según se esquematiza en el **Cuadro 1**.

Se usó la técnica convencional para las inyecciones intralesionales con jeringuillas de 1 mL y agujas número 26.

Se reconstituyeron tres bulbos de HeberFERON® con 1 mL (cc) de agua para inyección, dejándola caer suavemente por las paredes del frasco para evitar la formación de espuma e invertir el bulbo tantas veces como fuera necesario hasta la total disolución de su contenido. Luego se extrajo del bulbo la cantidad de mL (cc) necesarios a inyectar según el tamaño de la lesión. Se midió el área de la lesión, distribuyendo la cantidad a inyectar (0.1 mL en áreas de 1.5 cm^2 de superficie). Se administró el producto según esta distribución o en áreas equidistantes. Para asegurar el máximo de efectividad del producto, se usó inmediatamente después de reconstituido y mezclado. En caso de haber sobrado se desechó el contenido restante.

La criocirugía con nitrógeno líquido se realizó con un aplicador con punta de algodón hasta la formación de la escarcha en la totalidad de la

Cuadro 1. Grupos de tratamiento

Grupo	Intervención	Dosis y vía de administración	Frecuencia	Duración
I	HeberFERON®	3 bulbos intralesional	3 veces/semana	6 semanas
II	HeberFERON®	3 bulbos intralesional	3 veces/semana	
	Criocirugía	Dos aplicaciones por lesión	Cada 15 días	
III	Criocirugía	Dos aplicaciones por lesión	Cada 15 días	

lesión y un frente de congelación de 2 mm por fuera. Luego se procedió a despegar el aplicador, se esperó la descongelación y se procedió a una segunda aplicación del mismo modo. Se realizó el tratamiento para cada lesión en dependencia del número de lesiones que muestre el paciente.

Todo el esquema terapéutico fue ambulatorio. Los pacientes debieron acudir a la consulta protocolizada de virosis cutánea para recibir la criocirugía y evaluación por medio del personal médico investigador. HeberFERON® fue administrado en la consulta protocolizada de virosis cutánea del Hospital Hermanos Ameijeiras. Al concluir el tratamiento se inició un seguimiento por un año.

Se utilizó HeberFERON® (IFN alfa-2b humano recombinante más IFN gamma humano recombinante), Heber Biotec, La Habana, con la composición que se muestra en el **Cuadro 2**.

HeberFERON® se conservó en un lugar seco, protegido de la luz, a temperatura de refrigeración entre 2 y 8ºC.

HeberFERON® destinado a los pacientes fue fabricado y suministrado por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), La Habana, Cuba, y forma parte del cuadro de medicamentos del hospital.

Cada lote de medicamento a utilizar estuvo acompañado de sus certificados de calidad. En la farmacia hospitalaria, los medicamentos fueron debidamente almacenados e identificados para su control y custodia, correspondiendo esta responsabilidad al farmacéutico responsable del ensayo en la institución.

Método de asignación de los tratamientos a los pacientes

Se elaboró en el Departamento de Investigaciones del hospital una lista aleatoria mediante el programa 2N de la Universidad de Arkansas para Ciencias Médicas y que consta de un módulo para realizar la distribución al azar.[3]

La asignación de cada paciente se hizo cuando se verificó que cumpliera los criterios de inclusión y firmó el consentimiento informado para participar en el estudio.

Especificaciones para reducir sesgos

El estudio fue abierto, debido a que la forma de presentación y de aplicación de las modalidades terapéuticas a evaluar fueron diferentes, lo que imposibilitó el cegamiento del estudio. No obstante, para disminuir la posibilidad de sesgos se tomaron las siguientes medidas:

a. participó un médico no involucrado en la selección ni el tratamiento de los pacientes (médico evaluador) que además es especialista en Dermatología con más de 25 años de experiencia en la profesión, cuya función fue medir el número, tamaño y área de las lesiones en cada evaluación.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7147

Cuadro 2. Composición de HeberFERON®

Componente	Cantidad	Función
IFN gamma humano recombinante	0.5 x 10^6 UI	Principio activo
IFN alfa-2b humano recombinante	3 x 10^6 UI	Principio activo
Albúmina sérica	1.5 mg	Estabilizante
Trehalosadihidrato	56.26 mg	Estabilizante
Excipientes	Cantidad suficiente para 1 mL	

b. se tomaron fotografías de las lesiones en las diferentes evaluaciones, de modo que se conservó una evidencia gráfica que permitió avalar los datos obtenidos.

c. la lista aleatoria fue custodiada por el Departamento de investigaciones del hospital y el producto fue entregado al investigador después de realizar la distribución al azar de los pacientes. De esta manera los investigadores participantes en el estudio no conocieron la modalidad terapéutica a administrar hasta después de incluir y asignar tratamiento al paciente. Para ello el investigador, una vez incluido cada paciente y asignándole un número de inclusión consecutivo se comunicó con el estadístico designado del Departamento de investigaciones del hospital, brindándole los datos necesarios para la distribución al azar. Inmediatamente después el estadístico del Departamento de investigaciones elaboró la respuesta correspondiente al investigador y al farmacéutico responsable del estudio en la institución que se encargó de suministrar el producto al paciente en la farmacia de la institución hospitalaria.

Variables de evaluación

Variable primaria o principal de eficacia. Se consideró variable principal la ocurrencia de recidiva de las lesiones, consistente en la aparición de lesiones nuevas en el área tratada en los casos en que se había obtenido respuesta total.

Variables secundarias de eficacia. Respuesta a las dos semanas de concluir el tratamiento. Se evaluó teniendo en cuenta el examen clínico del paciente, considerando las siguientes categorías:

- Respuesta total: desaparición total de las lesiones.
- Respuesta parcial: disminución del número de lesiones en más del 50%.
- No respuesta: disminución del número de lesiones en menos o igual al 50%, sin que aparezcan nuevas lesiones.
- Progresión: aumento del número o tamaño de las lesiones.

Clasificación de los eventos adversos[4]

Se utilizó la siguiente escala de intensidad:

Leve: si el evento adverso cedía sin tratamiento.

Moderado: si se requería tratamiento, pero el evento adverso cedía con éste.

Grave: si requería hospitalización o no cedía al tratamiento.

Muy grave: si ponía en peligro la vida del paciente, si causaba secuela o invalidez.

Métodos estadísticos utilizados

Las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se almacenaron en el archivo del Departamento. Con la información acopiada se confeccionó una base de datos en formato Excel de Microsoft Office versión XP, que fue exportada al sistema SPSS versión 21.0 para su análisis. Para resumir la información de la muestra en estudio se utilizaron la media aritmética, la desviación estándar y el valor mínimo y máximo para todas las variables cuantitativas. Para todas las variables cualitativas (recidivas, respuesta al tratamiento y reacciones adversas) se calcularon los números absolutos y porcentajes de cada grupo, que se compararon usando la prueba χ^2 de Pearson. En todas las pruebas de hipótesis realizadas se utilizó un nivel de significación $\alpha = 0.05$. No se verificó la homogeneidad entre los grupos de tratamiento mediante pruebas estadísticas pues se considera que, al ser el estudio con distribución al azar, cualquier diferencia que apareciese se debe al azar, siguiendo las recomendaciones internacionales expresadas en las guías CONSORT 2010.[4]

RESULTADOS

El 96.7% de los pacientes eran del sexo masculino y las edades más frecuentes variaron entre 20 y 29 años (63.3%). En relación con la orientación sexual 83.3% refirieron ser heterosexuales, 10% homosexuales y 6.7% bisexuales. El color de la piel se comportó de la siguiente forma: mestizos (43.3%), negros (30%) y blancos (26.7%). En relación con los hábitos tóxicos refirió consumo de café el 93.3%, alcohol y cigarrillos el 70% cada uno. Los antecedentes de enfermedad de transmisión sexual fueron los siguientes: sífilis 10%, blenorragia 10%, herpes simple 5%. Predominaron los pacientes con cuatro o más parejas en el último año (66.7%). El tiempo de evolución de las lesiones en el 86.7% de los pacientes fue menor de un año, mostrando 16 lesiones como promedio, localizadas con mayor frecuencia en el pene y el escroto (86.7%).

El **Cuadro 3** muestra que de los 10 pacientes tratados solo con HeberFERON® intralesional 7/10 tuvieron respuesta completa y 3/10 tuvieron respuesta parcial; en el grupo tratado con HeberFERON® intralesional más criocirugía los 10/10 pacientes obtuvieron respuesta completa y de los 10 pacientes tratados solo con criocirugía 9/10 alcanzaron respuesta completa y 1/10 respuesta parcial. **Figuras 1 a 3**

Al año de seguimiento de los 7 pacientes con respuesta total del grupo tratado con HeberFERON® intralesional ninguno recidivó (0/7), de los 10 pacientes con respuesta total del grupo tratado con HeberFERON® intralesional coadyuvante a la criocirugía ningún paciente mostró recidivas de las lesiones (0/10), mientras que de los 9 pacientes con respuesta total del grupo tratado solo con criocirugía todos recidivaron (9/9). **Cuadro 4**

El dolor local fue el único evento adverso reportado por el 100% de los pacientes relacionado con la criocirugía, que fue de ligera intensidad y desapareció espontáneamente entre 10 y 15 minutos después de su aplicación. Todos los pacientes que recibieron HeberFERON® intralesional, ya sea solo o asociado con criocirugía, reportaron fiebre de 38ºC, que desapareció en menos de 24 horas y sin necesidad de tratamiento antipirético en el 70 y el 80%, respectivamente, mientras que el 30 y el 20% sí necesitaron paracetamol para eliminar la fiebre. Otros eventos adversos observados en estos dos grupos fueron cefaleas, malestar general, mialgias, escalofríos y dolor en el sitio de la punción. Todos los eventos adversos fueron de intensidad leve o moderada, sin repercusión permanente en el individuo. **Cuadro 5**

DISCUSIÓN

Hasta la fecha se considera que ninguna de las alternativas terapéuticas prescritas a los pacientes

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7147

Cuadro 3. Pacientes según respuesta al tratamiento en cada grupo de estudio

Respuesta al tratamiento (n = 30)	HeberFERON® intralesional n = 10 Núm. %	HeberFERON® intralesional y criocirugía n = 10 Núm. %	Criocirugía n = 10 Núm. %
Parcial	3	0	1
Total	7	10	9
Total	10	10	10

Prueba χ^2 ($p < 0.46$).

Figura 1. Paciente tratado con HeberFERON® intralesional. Antes (**A**) y después (**B**) del tratamiento.

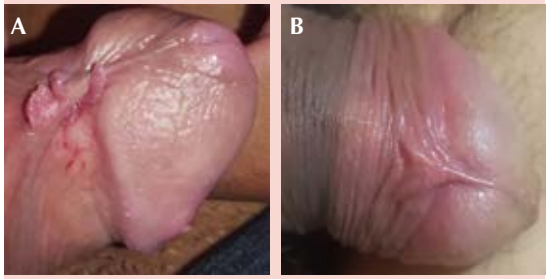


Figura 2. Paciente tratado con HeberFERON® intralesional coadyuvante a la criocirugía. Antes (**A**) y después (**B**) del tratamiento.

con condilomas acuminados logra la curación total o la eliminación de las recurrencias y la principal virtud de los diferentes productos prescritos

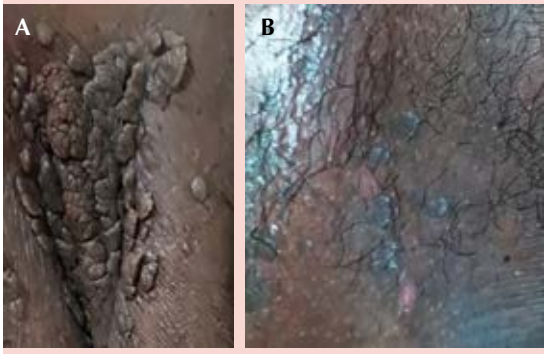


Figura 3. Paciente tratado con criocirugía. Antes (**A**) y después (**B**) del tratamiento.

es extender lo más posible el intervalo libre de lesiones en el individuo. Los resultados mostrados en este informe son totalmente consistentes con los conocimientos reportados hasta la fecha, respecto a la respuesta de la enfermedad durante el tratamiento con la criocirugía o con el IFN.

La criocirugía ejerce su acción en la célula huésped infectada, induciendo los fenómenos de inflamación, vasoconstricción y trombosis, responsables de la destrucción de la masa tumoral y, por consiguiente, mueren los virus del papiloma humano (VPH) que en ella se encuentran, sin ocasionar algún efecto en los VPH que habitan en sitios adyacentes y que son los responsables de las recidivas.[5,6]

Cuadro 4. Variable principal de eficacia (recidivas) al año de seguimiento de los pacientes con respuesta total

Recidivas n = 26	HeberFERON® intralesional n = 7 Núm. %	HeberFERON® intralesional y criocirugía n =10 Núm. %	Criocirugía n = 9 Núm. %	Total n = 26 Núm. %
Pacientes con recidivas	0	0	9	9
Pacientes sin recidivas	7	10	0	17
Total	7	10	9	26

Prueba χ^2 (p = 0.001).

Cuadro 5. Pacientes según tipo de efecto adverso en cada grupo de estudio

Tipo de eventos adversos		HeberFERON® n = 10	HeberFERON® + Criocirugía n = 10	Criocirugía n = 10	Total n = 30
		Núm.	N	N	N
Dolor local	**N**	**10**	**10**	**10**	**30**
	Ligero	10	10	10	30
Fiebre	**N**	**10**	**10**	**-**	**20**
	Ligero	7	8	-	15
	Moderado	3	2	**-**	5
Cefalea	**N**	8	8	**-**	**16**
	Ligero	2	2	-	4
	Moderado	6	6	-	12
Malestar general	**N**	**4**	**4**	**-**	**8**
	Ligero	4	4	-	8
Mialgias	**N**	**2**	**2**	-	**4**
	Ligero	2	2	-	4
Escalofríos	**N**	**4**	**4**	**-**	**8**
	Ligero	4	4	-	8

Varias formulaciones con IFN alfa se han registrado para el tratamiento de esta enfermedad, que se han asociado con múltiples medicamentos e indicado por diferentes vías de administración, como el IFN alfa por vía intralesional;[7,8,9] el IFN alfa 2a por vía subcutánea asociado con la isotretinoína por vía oral;[10,11] el IFN alfa 2a por vía subcutánea asociado con láser de CO_2;[12] el IFN alfa por vía subcutánea asociado con escisión quirúrgica;[12] el IFN alfa 2a por vía subcutánea asociado con 5-fluorouracilo (crema) tópico;[13,14] IFN alfa (crema) tópico.[12,15,16,17] el IFN alfa 2b humano recombinante por vía subcutánea e intralesional asociado con criocirugía;[1] e IFN pegilado por vía subcutánea asociado con criocirugía.[18] En todos los ensayos clínicos el grupo que recibió el IFN alfa logró mejores resultados que el grupo control. El IFN ha demostrado la

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7147

eliminación a corto plazo de las lesiones genitales, así como de las partículas virales sistémicas, lo que de alguna manera previene la aparición de recidivas.[19,20]

Se demostró la hipótesis del trabajo, en la que se propuso que el porcentaje de recidivas en los grupos tratados con HeberFERON® intralesional, ya sea solo o asociado con criocirugía sería más efectivo que el grupo tratado solo con criocirugía. El porcentaje de recidiva obtenido en los dos grupos que recibieron HeberFERON® fue nulo, mientras que en el grupo que recibió tratamiento solo con criocirugía recidivó el 100% de los pacientes ($p = 0.001$).

En cuanto a la seguridad en este estudio no se produjo ningún evento adverso grave, no hubo necesidad de modificaciones de dosis o frecuencia de administración de los medicamentos y tampoco fue necesario interrumpir temporal ni definitivamente el tratamiento. Ningún paciente requirió atención médica adicional ni estuvo en peligro o riesgo de algún tipo. La totalidad de los eventos ocurrieron con intensidad leve o moderada y sin provocar ninguna consecuencia permanente en el individuo. Los principales eventos adversos reportados fueron los comprendidos en el denominado síndrome pseudogripal, lo que coincide con lo descrito en cualquier estudio con IFN y el dolor local, coincidiendo con lo descrito en cualquier estudio con criocirugía y con inyecciones en el área genital.[1,5]

En este estudio, el porcentaje de recidivas al año de seguimiento fue significativamente inferior desde el punto de vista clínico y estadístico en los pacientes tratados con HeberFERON® intralesional solo o coadyuvante a la criocirugía. La respuesta al tratamiento fue más efectiva en el grupo tratado con HeberFERON® intralesional coadyuvante a la criocirugía, pero sin diferencias significativas entre éstos. La frecuencia de eventos adversos fue significativamente mayor con la administración de HeberFERON® (fiebre, cefalea, escalofríos y mialgias), aunque todos fueron de intensidad leve o moderada y sin consecuencias permanentes en los individuos.

CONCLUSIONES

HeberFERON® solo o coadyuvante a la criocirugía proporciona beneficios para la calidad de vida de los pacientes, con reducción absoluta y relativa del 100% del riesgo de recidivar, con eventos adversos de intensidad leve o moderada, sin consecuencias permanentes en los individuos.

REFERENCIAS

1. Alfonso-Trujillo I, López SPA, Nodarse CH, Toledo GMA, Hernández PY. Terapia combinada de criocirugía e interferón alfa 2b humano recombinante frente a criocirugía en el condiloma acuminado. Piel 2014; 29: 536-45. https://doi.org/10.1016/j.piel.2014.02.012.
2. Sánchez-Linares V, Cifuentes-Suarez JP, Martínez-Cuervo JJ, Román-Simón M, Pérez-García C, Bello-Rivero I. Carcinoma basocelular del rostro tratado con HeberFERON. Gac Méd Espirit 2019; 21 (2): 87-7.
3. Hauer-Jensen M. Herramienta informática 2N para el cálculo o aleatorización de la muestra desarrollado por la universidad de ciencias médicas de Arkansas. 2009. Disponible en www.uark.edu.
4. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: up dated guide lines for reporting parallel group randomized trials. BMJ 2010; 340: c869. doi: 10.1136/bmj.c869.
5. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, Watson M, Lowy DR, Markowitz LE. Estimates of the annual direct medical costs of the prevention and treatment of disease associated with human papilloma virus in the United States. Vaccine 2012; 30: 6016-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.07.056.
6. Van der Snoek EM, van Loon AM, Lammers AM, Couwenberg SM. Anogenital warts and human papilloma virus: knowledge, perceived nuisance and risk perception in Dutch soldiers. Int J STD AIDS 2012; 23: 512-5. doi: 10.1258/ijsa.2011.011366.
7. Kosenko KA, Craig E, Harvey-Knowles J. Helpful and challenging support encounters in the aftermath of HPV infection and diagnosis. Issues Ment Health Nurs 2012; 33: 355-62. doi: 10.3109/01612840.2012.671440.

8. Moufid K, Abbaka N, Touiti D, Zoubir Y, Labraimi A. Condylomata acuminata of the urinary tract. Med Mal Infect 2012; 42: 282-3. https://doi.org/10.1016/j.medmal.2012.04.010.
9. Gormley RH, Kovarik CL. Human papilloma virus-related genital disease in the immuno compromised host: Part II. J Am Acad Dermatol. 2012; 66: 883. doi: 10.1016/j.jaad.2010.12.049.
10. Lanitis T, Carroll S, O'Mahony C, Charman F, Khalid JM, Griffiths V, et al. The cost of managing genital warts in the UK. Int J STD AIDS 2012; 23: 189-94. doi: 10.1258/ijsa.2011.011218.
11. Garland SM, Pirotta M, Donovan B. Genital warts are more than an inconvenience. Public Health 2012; 126: 546-7. doi: 10.1016/j.puhe.2012.02.015.
12. Nyitray AG, Menezes L, Lu B, Lin HY, Smith D, Abrahamsen M, et al. Genital human papilloma virus (HPV) concordance in heterosexual couples. J Infect Dis 2012; 206: 202-11. doi: 10.1093/infdis/jis327.
13. Hoy SM. Polyphenon E 10% ointment: in immunocompetent adults with external genital and perianal warts. Am J Clin Dermatol 2012; 13: 275-81. doi: 10.2165/11209370-000000000-00000.
14. Garg T, Chander R, Jain A, Barara M. Sexually transmitted diseases among men who have sex with men: A retrospective analysis from Suraksha clinic in a tertiary care hospital. Indian J Sex Transm Dis AIDS 2012; 33: 16-9. doi: 10.4103/0253-7184.93806.
15. Low JJ, Ko Y, Ilancheran A, Zhang XH, Singhal PK, Tay SK. Health and economic burden of HPV-related diseases in Singapore. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13: 305-8. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.1.305.
16. Davison W, Challenor R. A tale of two audits: closing the feedback loopon clearance rates of anogenital warts at three months. Int J STD AIDS 2012; 23: 133-5. doi: 10.1258/ijsa.2011.011275.
17. Wada T, Kubota K, Minamimoto R, Morooka M, Hasuo K, Yotsu R, et al. FDG uptakeby a condylomata acuminata in an HIV-infected patient mimicked urine contamination. Clin Nucl Med 2012; 37: 420-1. doi: 10.1097/RLU.0b013e318238f48e.
18. Alfonso-Trujillo I, Tabilo BT, Gutiérrez RAR, Nodarse CH, Flores AME, Toledo G MC. Therapy with pegylated interferon or combined with cryosurgery in condyloma acuminata. Phase III Clinical Trial. Dermatol Res 2019; 1 (1): 1-8. DOI:10.33425/2690-537X.1001.
19. Yanofsky VR, Patel RV, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. J Clin Aesthet Dermatol 2012; 5: 25-36.
20. Aynaud O, Huynh B, Bergeron C. Prevalence of HPV-induced lesions in men: a study from 246 heterosexual couples. Gynecol Obstet Fertil 2012; 40: 406-10. doi: 10.1016/j.gyobfe.2011.10.015.

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.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7147

Artículo original
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 861-870.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7148

Hidradenitis supurativa, un estudio descriptivo desde diferentes escenarios clínicos

Hidradenitis suppurativa, a descriptive study from different clinical scenarios.

Alejandro Castellanos-Angarita,[1] Isabel Cuéllar-Ríos,[2] Daniel G Fernández-Ávila[3]

Resumen

ANTECEDENTES: La hidradenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica, con gran morbilidad debido a su evolución progresiva y posibilidad de secuelas clínicas y estéticas.

OBJETIVO: Describir las características demográficas, manifestaciones dermatológicas y asociación con otras enfermedades, así como el tratamiento prescrito y los días de incapacidad generados en los pacientes con hidradenitis supurativa, valorados en un centro de remisión y referencia de alta complejidad en Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, transversal, que incluyó a pacientes con hidradenitis supurativa atendidos en consulta externa, urgencias u hospitalización entre enero de 2004 y diciembre de 2019. Se realizó una caracterización por subgrupos clínicos, estudios paraclínicos y terapéuticos.

RESULTADOS: Se incluyeron 50 pacientes. La razón de mujeres respecto a hombres con hidradenitis supurativa fue de 2.1 a 1; 22 pacientes requirieron atención en los tres escenarios clínicos (ambulatorio, hospitalario y urgencias). Las comorbilidades asociadas con más frecuencia fueron acné conglobata, quiste pilonidal e hipertensión arterial. El tratamiento tópico se indicó a 20/50 pacientes, 25 fueron intervenidos quirúrgicamente y todos recibieron algún tipo de terapia sistémica durante las diferentes valoraciones.

CONCLUSIONES: La mayoría de los pacientes tenía severidad II-III según la escala de Hurley, lo que podría estar relacionado con mal control de la enfermedad. Las conductas terapéuticas fueron similares a las realizadas en otras poblaciones.

PALABRAS CLAVE: Hidradenitis supurativa; comorbilidades; enfermedad inflamatoria.

Abstract

BACKGROUND: *Hidradenitis suppurativa is a chronic systemic inflammatory disease with a significant morbidity due to its progressive evolution and the possibility of clinical and esthetic sequelae.*

OBJECTIVE: *To describe the demographic characteristics and dermatological manifestations of hidradenitis suppurativa, its association with systemic entities, the treatment prescribed and the days of incapacity generated in patients assessed in a reference tertiary care center in Colombia.*

MATERIALS AND METHODS: *Descriptive cross-sectional study including patients with hidradenitis suppurativa treated in outpatient, emergency or hospital care settings from January 2004 to December 2019. The patients were characterized by clinical, paraclinical and therapeutic subgroups.*

RESULTS: *There were included 50 patients. The hidradenitis suppurativa female-to-male ratio was 2.1:1; 22 patients required care in all three clinical settings (outpatient, inpatient and/or emergency). The most frequent comorbidities were acne conglobata,*

[1] Residente de dermatología, servicio de Dermatología.
[2] Dermatóloga. Jefe del servicio de Dermatología.
[3] Internista, reumatólogo, epidemiólogo clínico, Departamento de Medicina Interna.
Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Recibido: enero 2021
Aceptado: mayo 2021

Correspondencia
Alejandro Castellanos Angarita
Jorge.castellanos@javeriana.edu.co

Este artículo debe citarse como: Castellanos-Angarita A, Cuéllar-Ríos I, Fernández-Ávila DG. Hidradenitis supurativa, un estudio descriptivo desde diferentes escenarios clínicos. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 861-870.

pilonidal cyst and high blood pressure. Topical treatment was indicated to 20/50 patients, 25 were operated on, and all of them received some kind of systemic therapy during the different assessments.

CONCLUSIONS: *Most of the patients had a Hurley severity scale of II-III, which could be related to poor control of the disease. Therapeutic behaviors were similar to those performed in other populations.*

KEYWORDS: *Hidradenitis suppurativa; Comorbidity; Inflammatory disease.*

ANTECEDENTES

La hidradenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria crónica, heterogénea y sistémica, que causa gran morbilidad debido a su evolución progresiva y posibilidad de secuelas clínicas y estéticas.[1,2] Se manifiesta clínicamente como nódulos, fístulas y abscesos crónicos y recurrentes, que dejan cicatriz, localizados principalmente en las axilas, las ingles, la región perineal, perianal, los glúteos y los pliegues inframamarios e intermamarios (**Figura 1**).[2] Este padecimiento ocurre con mayor frecuencia en mujeres, con razón de 2-3:1 con respecto a los hombres; repercute en la calidad de vida al generar dolor, estrés emocional, alteración en las relaciones interpersonales, incapacidad y ausentismo laboral.[3-7]

La hidradenitis supurativa en ocasiones se asocia con la tétrada de oclusión folicular, pioderma gangrenoso, espondiloartritis, enfermedad inflamatoria intestinal o síndromes autoinflamatorios, requiriendo diferentes esquemas terapéuticos y múltiples consultas médicas, no solo ambulatorias, sino también en urgencias y hospitalización.[8,9] En Latinoamérica, sólo en Brasil, Chile y Argentina se tienen aproximaciones frente al tratamiento y las características de la población afectada.[10] En Colombia no contamos con información acerca de la población con hidradenitis supurativa, la carga de enfermedad y la asociación con otras enfermedades.

El objetivo de este estudio fue describir las principales características demográficas, manifestaciones dermatológicas y asociación con enfermedades sistémicas, así como describir el tratamiento prescrito y los días de incapacidad generados en los pacientes con hidradenitis supurativa, valorados en un centro de remisión y referencia de alta complejidad en Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de corte transversal que incluyó a los pacientes con hidradenitis supurativa atendidos en consulta externa, urgencias u hospitalización, durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2019 en un hospital universitario de Bogotá, Colombia. Se incluyeron los pacientes con abscesos recurrentes, fístulas y cicatrices en lugares típicos que tenían diagnóstico confirmado de hidradenitis supurativa; se excluyeron los pacientes que no fueron valorados por dermatología, cirugía plástica, cirugía general y cirugía de colon y recto. Debido a que se trató de un estudio de riesgo mínimo, no requirió la firma de un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del hospital con el número de acta 2020/012.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7148

Dermatología
Revista mexicana

Figura 1. A. Hombre de 37 años, en la axila izquierda se observan importantes fístulas con eritema y discreta secreción, en su polo más superior cicatrices deprimidas, fibrosis y retracción del tejido, Hurley III. **B.** Mujer de 33 años, en la axila derecha se observa un nódulo de base eritematosa con descamación en su superficie, importantes cicatrices deprimidas, otras hipertróficas y tractos fibrosos, Hurley III.

Los pacientes con hidradenitis supurativa se identificaron a partir de una búsqueda en el sistema de historias clínicas electrónicas del hospital, usando el código del comité internacional de enfermedades, 10ª edición L73.2, y a través de una revisión de la base de datos de interconsultas de dermatología, que reposa en la respectiva unidad del hospital. Todas las historias clínicas obtenidas se revisaron, y para las que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, se procedió a diligenciar una base de datos creada en la plataforma Microsoft Excel® con las respectivas variables.

Para la presentación de los datos, las variables se dividieron en tres grupos: clínicas (número de pacientes, edad, sexo, lugar de atención, días de observación en urgencias, días de incapacidad, hábito de fumar actual, índice de masa corporal, manifestaciones dermatológicas y asociaciones); paraclínicas (ecografía de tejidos blandos, tinción de Gram, cultivo de secreción, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular) y terapéuticas (tratamiento tópico, antibiótico sistémico, retinoide sistémico, esteroides sistémicos o intralesionales, terapia biológica, tratamientos quirúrgicos). Para la clasificación de

severidad se utilizó la escala de Hurley, en donde se considera estadio I la existencia de abscesos únicos o múltiples sin fístula ni cicatrización, estadio II la existencia de abscesos más fístulas o cicatrices, y estadio III la existencia de múltiples fístulas interconectadas y abscesos que afectan grandes áreas.[11]

El análisis y procesamiento de los datos se realizó mediante el paquete estadístico Stata® versión 13. En las variables cuantitativas continuas que cumplieron la normalidad (Shapiro Wilk) se utilizó la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión. En las variables cuantitativas que no tuvieron una distribución normal, se utilizó la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). Las variables categóricas se presentaron en forma de tablas de frecuencia.

RESULTADOS

Se identificaron 119 pacientes, se eliminaron los registros repetidos y posterior a una revisión de las historias clínicas, 50 pacientes cumplieron los criterios de inclusión; 23/50 pacientes fueron valorados en algún momento por dermatología, la razón de mujeres respecto a hombres fue de 2.1 a 1; 22 pacientes requirieron atención en los tres escenarios clínicos (ambulatorio, hospitalario o urgencias). La mayoría no tenía tabaquismo activo y más de un tercio tenía una clasificación de severidad Hurley III. El **Cuadro 1** describe las características sociodemográficas de la población del estudio.

En cuanto a las variables clínicas, la mitad de los pacientes tenía fístulas y más de dos tercios cicatrices, lo que se correlaciona con la severidad encontrada. Respecto a las comorbilidades, las dos principales fueron acné conglobata y quiste pilonidal, que forman parte de la tétrada de oclusión folicular. Dos de 50 pacientes tenían comorbilidades psiquiátricas. El **Cuadro 2** describe las manifestaciones dermatológicas y comorbilidades encontradas en la población.

La ecografía de piel se realizó a 8/50 pacientes; el hallazgo más frecuentemente encontrado fue colección en tejidos blandos (siete pacientes), y en solo uno se encontraron nódulos en la dermis. En tres pacientes se realizó tinción de Gram y cultivo de secreción. Los gérmenes obtenidos fueron estafilococo dorado, *Enterococcus faecalis* y *Escherichia coli*. En cuanto a reactantes de fase aguda, éstos se solicitaron en el contexto de pacientes atendidos en el servicio de urgencias, con mediana de 43 (RIQ 100-115) para velocidad de sedimentación globular y de 5.2 (RIQ 23-73) para proteína C reactiva.

El tratamiento tópico se indicó a 20/50 pacientes, la clindamicina en solución al 1% fue el medicamento formulado con mayor frecuencia. La mitad de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente; la escisión y cierre por segunda intención fueron las intervenciones más realizadas (11 de los 25 pacientes que tuvieron manejo quirúrgico). Todos los pacientes recibieron algún tipo de terapia sistémica durante las diferentes valoraciones. Los antibióticos fueron el grupo más prescrito y 4 pacientes recibieron terapia biológica. El **Cuadro 3** describe el tratamiento administrado a los pacientes del estudio.

Entre los pacientes Hurley I, 6/11 recibieron tratamiento tópico y 4/11 fueron intervenidos quirúrgicamente. El drenaje de absceso fue el procedimiento más realizado en este subgrupo. La terapia sistémica fue el tratamiento más prescrito en los pacientes Hurley II; 13/22 recibieron antibiótico y en 8/22 se realizó cirugía, la escisión completa del área afectada fue el procedimiento más frecuente. 53% de los pacientes con Hurley III fueron valorados por otras especialidades diferentes a dermatología. A 11/17 pacientes se les realizó procedimiento quirúrgico y a 9/17 escisión y cierre por segunda

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7148

Cuadro 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con hidradenitis supurativa (n = 50)

Variable	
Sexo del paciente, núm.	
Femenino	34
Masculino	16
Edad años, media ± desviación estándar	36.7 (16.5)
Tabaquismo[a], núm.	10
Índice de masa corporal, mediana (rango intercuartílico 25-75)	30 (25.3-33.1)
Lugar de atención, núm.	
Únicamente ambulatorio	28
Ambulatorio, hospitalario y urgencias	16
Únicamente hospitalario	3
Únicamente urgencias	3
Observación-urgencias[b], media ± desviación estándar	2.2 (4.4)
Días de incapacidad, media ± desviación estándar	9.9 (17.5)
Escala de severidad Hurley, núm.	
I[c]	11
II[d]	22
III[e]	17

[a] Consumo de tabaco activo al momento de la valoración.
[b] Medido en días.
[c] Abscesos únicos o múltiples sin fístula ni cicatrización.
[d] Abscesos más fístulas o cicatrices.
[e] Múltiples fístulas interconectadas y abscesos que afectan grandes áreas.

intención. Cuatro pacientes de este grupo recibieron terapia tópica.

DISCUSIÓN

Este estudio describe las características demográficas y clínicas, asociación con comorbilidades y tratamiento prescrito en los pacientes con hidradenitis supurativa en Colombia; en nuestro conocimiento, éste es el primer estudio efectuado en nuestro país y el quinto en Latinoamérica.[10,12-15] Además, es el primer estudio en la región que incluye los días de incapacidad en los pacientes con hidradenitis supurativa atendidos en hospitalización, urgencias y consulta externa por diferentes especialidades.

Encontramos que la mayoría de los pacientes con hidradenitis supurativa en nuestra población fueron mujeres adultas jóvenes. En nuestra casuística, 28/50 pacientes fueron atendidos únicamente de manera ambulatoria, el resto requirió al menos atención en urgencias, hospitalización o ambas, con promedio de 10 días de incapacidad generados. Creemos que esto puede explicarse por la falta de conocimiento del médico general frente a esta enfermedad, ya que en nuestro país y modelo de atención, es el profesional que primero valora a los pacientes. Además, la dificultad de acceso a las consultas ambulatorias de especialistas lleva al uso de estos ámbitos de atención y a mal control de la hidradenitis supurativa.[16]

Cuadro 2. Manifestaciones dermatológicas y comorbilidades de los pacientes con hidradenitis supurativa (n = 50)

Variable	
Manifestaciones dermatológicas[a], núm.	
Nódulos	42
Cicatrices	36
Fístulas	24
Abscesos	22
Comedones en puente	17
Pápulas	12
Comorbilidades, núm.	
Acné conglobata	10
Quiste pilonidal	7
Hipertensión arterial	6
Pioderma gangrenoso	1
Espondiloartritis	1
Enfermedad inflamatoria intestinal	1
Acné queloide de la nuca	1
Pioderma gangrenoso-acné-hidradenitis supurativa	1
Depresión	1
Trastorno afectivo bipolar	1

[a] Tomado de la historia clínica.

Cuadro 3. Tratamiento realizado a los pacientes con hidradenitis supurativa

Variable	Núm.
Tratamiento tópico	20
Clindamicina solución al 1%	6
Ácido fusídico crema al 2%	4
Peróxido de benzoilo en gel al 2.5%	3
Mupirocina crema al 2%	2
Adapaleno al 0.1% más peróxido de benzoilo al 2.5% en gel	1
Eritromicina al 4% en gel	1
Eritromicina al 4% más peróxido de benzoilo al 2.5% en gel	1
Eritromicina al 4% más adapaleno al 0.1% en gel	1
Ácido fusídico al 2% más mupirocina al 2% en crema	1
Tratamiento sistémico	50
Cefalexina	16
Trimetoprim-sulfametoxazol	13
Isotretinoína	4
Prednisolona	3
Doxiciclina	3
Adalimumab	3
Clindamicina	2
Rifampicina	2
Metronidazol	2
Infliximab	1
Minociclina	1
Tratamiento quirúrgico	25
Escisión y cierre por segunda intención	11
Drenaje de absceso	7
Escisión completa[a]	3
Reconstrucción con colgajo local	3
Cierre primario	1

[a] Área afectada.

Los pacientes con severidad Hurley II o III, con abscesos y fístulas activas o cicatrices, suman más de la mitad de todos los incluidos en nuestro estudio. Se ha sugerido a la predisposición genética como factor intrínseco asociado, lo que podría explicar las principales comorbilidades encontradas en nuestros casos, como el acné conglobata y el quiste pilonidal, que forman parte del síndrome de oclusión folicular, un paciente, a su vez, tuvo acné queloide de la nuca.[17] Los síndromes autoinflamatorios, como pioderma gangrenoso-acné-hidradenitis (PASH), pioderma gangrenoso-acné-artritis piógena-hidradenitis (PAPASH) y pioderma gangrenoso-acné-hidradenitis-espondiloartritis (PASS), se caracterizan por tener función anormal del inflamosoma debido a alteraciones en la interleucina 1 y el gen PSTPIP1, que llevan al reclutamiento de neutrófilos y su manifestación clínica particular;[2,9] en nuestros casos encontramos un paciente con pioderma

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7148

gangrenoso e hidradenitis y un paciente con síndrome PASH.

Como otras comorbilidades asociadas, un paciente tuvo enfermedad inflamatoria intestinal y otro paciente espondilitis anquilosante; se ha descrito que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen nueve veces más riesgo de padecer hidradenitis supurativa que la población general y la relación entre hidradenitis supurativa y artritis-espondilitis anquilosante se ha reportado predominantemente en hombres de raza negra HLA-B27 negativos en quienes predomina el daño axial más que el apendicular; la hidradenitis supurativa suele preceder el componente intestinal y articular y una vez que éste se instaura, los pacientes muestran recaídas y remisiones conjuntas.[2,3]

Las comorbilidades psiquiátricas también se han descrito en asociación con hidradenitis supurativa, principalmente depresión, ansiedad y trastorno afectivo bipolar (TAB),[6,7] en nuestros casos encontramos un paciente con depresión mayor y un paciente con TAB como asociaciones. La obesidad y el tabaquismo activo son factores que se han relacionado con mayor severidad; 10/50 pacientes tenían tabaquismo activo y la mediana de índice de masa corporal fue de 30 (RIQ 25.3-33.1), su existencia, a su vez, podría explicar a la hipertensión arterial como nuestra tercera comorbilidad más frecuentemente asociada.[18]

Respecto a los estudios paraclínicos solicitados, describimos que la ecografía fue la prueba diagnóstica que se realizó con mayor frecuencia en el ámbito de urgencias y hospitalización, seguida de la medición de reactantes de fase aguda y estudios microbiológicos, esto estaría probablemente relacionado con la necesidad de intervenciones quirúrgicas o sospechas de sobreinfección en pacientes sin seguimiento ambulatorio. En nuestra población, los antibióticos sistémicos y las intervenciones quirúrgicas fueron los tratamientos más prescritos, no solo en el grupo de mayor severidad, sino también en los pacientes Hurley I, esto posiblemente explicado por el abordaje interdisciplinario que se realiza en nuestro hospital y la complejidad terapéutica de la enfermedad.[19]

En la mayor parte de los estudios poblacionales efectuados en América, Europa y Asia, las mujeres son el principal grupo afectado y el tabaquismo y la obesidad han sido factores asociados.[20,21,22] Similar a lo reportado por Kirby y su grupo en 2014, el 27% de sus pacientes fueron valorados en urgencias y el 16% en hospitalización.[23] Los reportes poblacionales de severidad son variables; en Brasil,[13,15] Grecia[24] y Turquía[25] la mayoría de los pacientes incluidos se clasificaron como Hurley II o III; sin embargo, en Corea,[20] Francia[22] y Finlandia[26] la mayoría fueron Hurley I. Las consultas en el ámbito hospitalario, así como el uso de imágenes diagnósticas, pruebas microbiológicas y los días de incapacidad generados en los pacientes con hidradenitis supurativa aumentan la carga de la enfermedad y los costos generados al sistema de salud. Estudios como el de Desai y su grupo[27] y Marvel y colaboradores,[28] muestran, a su vez, el efecto económico en los costos directos generados por la atención de los pacientes con hidradenitis supurativa y la importante carga en la calidad de vida por la enfermedad.

El tratamiento de la hidradenitis supurativa ha cambiado recientemente debido al mayor conocimiento de la enfermedad y a la aparición de nuevas terapias, como los medicamentos biológicos.[19] Similar a lo encontrado en nuestros pacientes con menor severidad (Hurley I), se ha recomendado la administración de medicamentos antibióticos tópicos, como la clindamicina o el ácido fusídico.[29] Consistente con los reportes de Andrade y su grupo[15] y Vural y colaboradores,[22] los antibióticos sistémicos se consideran

terapia de primera línea en los pacientes con Hurley II-III; sin embargo, la administración de rifampicina más clindamicina es la combinación más recomendada.[19] En nuestro estudio, encontramos que la cefalexina y el trimetoprim sulfametoxazol fueron los antibióticos más prescritos en estos grupos, esto debido a que, en nuestro país, la administración de rifampicina está limitada a los pacientes con tuberculosis para evitar resistencia antibiótica.

Al igual que lo descrito por Danilla-Enei y su grupo[12] y Kagan y colaboradores,[30] el tratamiento quirúrgico de la hidradenitis supurativa se indica a los pacientes con mayor severidad, que han recibido otras terapias previas y, consistente con lo realizado en nuestros casos, el consenso brasileño para el tratamiento contra la hidradenitis supurativa recomienda el drenaje simple en casos Hurley I y la escisión completa con cierre por segunda intención en pacientes Hurley III.[29] El cierre primario ha mostrado mayores tasas de recidiva ya que se asocia con resecciones más limitadas.[12] **Figura 2**

Nuestro estudio contribuye con un nuevo reporte a la bibliografía de una serie de pacientes con hidradenitis supurativa, valorados en diferentes ámbitos de atención por especialidades clínicas y quirúrgicas. Es interesante resaltar que hay escasos estudios que describan los días de incapacidad generados en los pacientes con hidradenitis supurativa, teniendo en cuenta, además, que la edad promedio (36 años) de nuestra muestra es población en edad productiva.

El corte retrospectivo y el carácter descriptivo de este estudio son sus principales debilidades, ya que no permite realizar un seguimiento, ni determinar el pronóstico con los diferentes tratamientos, especialmente los quirúrgicos. El número de pacientes incluidos puede ser otra limitación; sin embargo, es el tercero con mayor número de los cinco reportados en Latinoamérica. Debido a que los datos se tomaron de registros médicos electrónicos, la recolección de los mismos puede estar limitada, en especial los que hacen referencia a las características clínicas, aunque pudimos realizar una caracterización por severidad según la escala de Hurley. Si bien este diseño no permite determinar asociaciones, nuestros datos soportan lo encontrado en la bibliografía y sugieren que la hidradenitis supurativa se comporta de manera similar en las diferentes poblaciones.

Figura 2. Mujer de 60 años, axila derecha con cicatriz de escisión y cierre primario en donde hubo recaída de la hidradenitis supurativa, con retracción, sinequias y nuevos tractos fibrosos.

CONCLUSIONES

Los días de incapacidad generados, así como la valoración por diferentes especialidades

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7148

médicas y ámbitos de atención, sugieren que la hidradenitis supurativa genera una carga al paciente y al sistema de salud. La mayoría de los pacientes tenían severidad II-III según la escala de Hurley, lo que podría estar relacionado con un mal control de la enfermedad. Las conductas terapéuticas fueron similares a las realizadas en otras poblaciones, sin embargo, se requieren más estudios poblacionales que permitan determinar el pronóstico de los mismos.

REFERENCIAS

1. Elkin K, Daveluy S, Avanaki KM. Hidradenitis suppurativa: Current understanding, diagnostic and surgical challenges, and developments in ultrasound application. Skin Res Technol 2020; 26: 11-9. https://doi.org/10.1111/srt.12759.
2. Vekic DA, Frew J, Cains GD. Hidradenitis Suppurativa, a Review of Pathogenesis, Associations and Management. Part 1. Australas J Dermatol 2018; 59: 267-77. https://doi.org/10.1111/ajd.12770.
3. Vekic DA, Cains GD. Hidradenitis suppurativa - management, comorbidities and monitoring. Aust Fam Physician 2017; 46: 584-88.
4. Shalom G, Cohen AD. The epidemiology of hidradenitis suppurativa: What do we know? Br J Dermatol 2019; 180: 712-13. https://doi.org/10.1111/bjd.17249.
5. Kurek A, Peters EM, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, et al. Profound disturbances of sexual health in patients with acne inversa. J Am Acad Dermatol 2012; 67: 422-28. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.10.024.
6. Kurek A, Peters EM, Sabat R, Schneider-Burrus S, et al. Depression is a frequent co-morbidity in patients with acne inversa. J Dtsch Dermatol Ges 2013; 11: 743-50. https://doi.org/10.1111/ddg.12067.
7. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. Acta Derm Venereol 2010; 90: 264-68. https://doi.org/10.2340/00015555-0866.
8. Dauden E, Lazaro P, Aguilar MD, García-Campayo J, et al. Recommendations for the management of comorbidity in hidradenitis suppurativa. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32: 129-44. https://doi.org/10.1111/jdv.14517.
9. Molina-Lapizco AL, Uh-Sánchez I, Gómez-Palacios G, Aceves-Díaz, JE. Pioderma gangrenoso concomitante con hidrosadenitis supurativa. Dermatol Rev Mex 2018; 62: 430-436.
10. Zimman S, Comparatore MV, Vulcano AF, Mazzuoccolo LD, et al. Hidradenitis suppurativa: Estimated prevalence, clinical features, concomitant conditions, and diagnostic delay in a university teaching hospital in Buenos Aires, Argentina. Actas Dermosifiliogr 2019; 110: 297-302. https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.01.004.
11. Hurley HJ. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familiar benign pemphigus: surgical approach. In: Roenigk RK, Roenigk HH, editors. Dermatology surgery, New York: Marcel Dekker; 1989: 29-39.
12. Danilla-Enei S, Domínguez-Contreras C, Lobos-González G, Sepúlveda-Pereira Sergio y col. Manejo quirúrgico de pacientes con Hidrosadenitis Supurativa. Experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Rev Chil Dermatol 2018; 34: 9-16. https://doi.org/10.31879/rcderm.v34i1.66.
13. Tavora IG, Bissoli GC, Miot HA, Schmitt JV. Clinical manifestations and quality of life in hidradenitis suppurativa patients: survey of participants from an internet support group. An Bras Dermatol 2019; 94: 298-303. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20197687.
14. Fernandes NC, Franco CP, Lima CM. Hidradenitis suppurativa: retrospective study of 20 cases. An Bras Dermatol 2013; 88: 480-81. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20131637.
15. Andrade TCPC, Vieira BC, Oliveira AMN, Martelli ACC, et al. Hidradenitis suppurativa: epidemiological study of cases diagnosed at a dermatological reference center in the city of Bauru, in the Brazilian southeast State of São Paulo, between 2005 and 2015. An Bras Dermatol 2017; 92: 196-99. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175588.
16. Shukla N, Paul M, Halley M, Naik HB, et al. Identifying barriers to care and research in hidradenitis suppurativa: findings from a patient engagement event. Br J Dermatol 2020; 182: 1490-92. https://doi.org/10.1111/bjd.18818.
17. Tricarico PM, Boniotto M, Genovese G, Crovella S, et al. An Integrated Approach to Unravel Hidradenitis Suppurativa Etiopathogenesis. Front Immunol 2019; 10: 892. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00892.
18. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Poulin Y, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part I: Diagnosis, evaluation, and the use of complementary and procedural management. J Am Acad Dermatol 2019; 81: 76-90. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.067.
19. Alikhan A, Sayed C, Alavi A, Poulin Y, et al. North American clinical management guidelines for hidradenitis suppurativa: A publication from the United States and Canadian Hidradenitis Suppurativa Foundations: Part II: Topical, intralesional, and systemic medical management. J Am Acad Dermatol 2019; 81: 91-101. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.068.
20. Yang JH, Moon J, Kye YC, Suh DH, et al. Demographic and clinical features of hidradenitis suppurativa in Korea. J Dermatol 2018; 45: 1389-95. https://doi.org/10.1111/1346-8138.14656.
21. Canoui-Poitrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, Bastuji-Garin S, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French

patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. J Am Acad Dermatol 2009; 61: 51-7. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.02.013.

22. Vural S, Gündoğdu M, Akay BN, Kundakci N, et al. Hidradenitis suppurativa: Clinical characteristics and determinants of treatment efficacy. Dermatol Ther 2019; 32: e13003. https://doi.org/10.1111/dth.13003.
23. Kirby JS, Miller JJ, Adams DR, Leslie D. Health care utilization patterns and costs for patients with hidradenitis suppurativa. JAMA Dermatol 2014; 150: 937-44. https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.691.
24. Katoulis AC, Liakou AI, Rotsiamis N, Rigopoulos D, et al. Descriptive epidemiology of hidradenitis suppurativa in Greece: A study of 152 cases. Skin Appendage Disord 2017; 3: 197-201. https://doi.org/10.1159/000475822.
25. Yüksel M, Basım P. Demographic and clinical features of hidradenitis suppurativa in Turkey. J Cutan Med Surg 2020; 24: 55-9. https://doi.org/10.1177/1203475419887732.
26. Kluger N, Ranta M, Serlachius M. The burden of hidradenitis suppurativa in a cohort of patients in southern Finland: A pilot study. Skin Appendage Disord 2017; 3: 20-7. https://doi.org/10.1159/000455236.
27. Desai N, Shah P. High burden of hospital resource utilization in patients with hidradenitis suppurativa in England: a retrospective cohort study using hospital episode statistics. Br J Dermatol 2017; 176: 1048-55. https://doi.org/10.1111/bjd.14976.
28. Marvel J, Vlahiotis A, Sainski-Nguyen A, Kimball A, et al. Disease burden and cost of hidradenitis suppurativa: a retrospective examination of US administrative claims data. BMJ Open 2019;9:e030579. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030579.
29. Magalhães RF, Rivitti-Machado MC, Duarte GV, Ramos AMC, et al. Consensus on the treatment of hidradenitis suppurativa - Brazilian Society of Dermatology. An Bras Dermatol 2019; 94: 7-19. https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198607.
30. Kagan RJ, Yakuboff KP, Warner P, Warden GD. Surgical treatment of hidradenitis suppurativa: a 10-year experience. Surgery 2005; 138: 734-41. https://doi.org/10.1016/j.surg.2005.06.0.

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 más 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

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7148

Artículo original
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 871-878.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7149

Comparación del efecto de isotretinoína y doxiciclina en el microbioma oral por *Candida* spp en pacientes mexicanos con acné inflamatorio

Comparison of the effect of isotretinoin y doxycyclin on the oral microbioma due to Candida *spp in Mexican patients with inflammatory acne.*

Adameck Abraham Hernández-Collazo,[1] Osvaldo Gabriel Saavedra-Casas,[2] Moisés Humberto Capilla-García,[3] Itzel Alejandra Jiménez-Hernández,[3] Ramón Felipe Fernández-Martínez,[4] Roberto Arenas-Guzmán,[4] Jorge Mayorga-Rodríguez[5]

Resumen

ANTECEDENTES: Durante el tratamiento sistémico contra el acné inflamatorio se han reportado efectos adversos secundarios a disbiosis gastrointestinal; sin embargo, no se han estudiado los efectos en la colonización oral por *Candida*.

OBJETIVO: Comparar el efecto de isotretinoína y doxiciclina en *Candida* spp encontrada en el microbioma oral de pacientes mexicanos con acné inflamatorio.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio analítico, observacional, efectuado en una muestra de pacientes con acné inflamatorio clasificados en dos grupos terapéuticos de acuerdo con la gravedad clínica: isotretinoína o doxiciclina. En los días 0 y 45 del tratamiento se realizó examen directo con tinción de Gram, cultivo micológico con conteo manual de colonias y determinación de especie en CHROMagar.

RESULTADOS: Se incluyeron 80 pacientes: 40 en el grupo de doxiciclina y 40 en el de isotretinoína. Las diferencias en media de unidades formadoras de colonias al día 45 y la media comparativa entre los días 0 y 45 fueron significativas entre ambos grupos, siendo mayor en el grupo de isotretinoína. No hubo diferencias en las especies de colonias después del tratamiento.

CONCLUSIONES: La doxiciclina y la isotretinoína pueden conducir a proliferación de *Candida* spp en pacientes con acné; sin embargo, esta proliferación es mayor en los que reciben isotretinoína.

PALABRAS CLAVE: Acné; doxiciclina; isotretinoína; *Candida*.

Abstract

BACKGROUND: *During systemic treatment for inflammatory acne adverse effects secondary to gastrointestinal dysbiosis have been reported. However, the effects on oral* Candida *colonization have not been studied.*

OBJECTIVE: *To compare the effect of isotretinoin and doxycycline on* Candida *spp found in oral microbiome during inflammatory acne treatment.*

[1] Dermatólogo. Nuevo Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Aguascalientes, México.
[2] Residente de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 11, IMSS, Nuevo Laredo, Tamaulipas, México.
[3] Estudiante de Medicina. Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, México.
[4] Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México.
[5] Centro de Referencia en Micología del Estado de Jalisco, Jalisco, México.

Recibido: mayo 2021

Aceptado: mayo 2021

Correspondencia
Adameck Abraham Hernández Collazo
adameckderma@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Hernández-Collazo AA, Saavedra-Casas OG, Capilla-García MH, Jiménez-Hernández IA, Fernández-Martínez RF, Arenas-Guzmán R, Mayorga-Rodríguez J. Comparación del efecto de isotretinoína y doxiciclina en el microbioma oral por *Candida* spp en pacientes mexicanos con acné inflamatorio. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 871-878.

MATERIALS AND METHODS: *Observational analytical study of a sample of patients with inflammatory acne classified into two therapeutic groups according to clinical severity: isotretinoin or doxycycline. On day 0 and day 45 of treatment direct examination with Gram stain, mycological culture with manual colony counting and species determination in CHROMagar was performed.*

RESULTS: *Eighty patients were included: 40 for isotretinoin and 40 for doxycycline. There were significant differences in colony forming units at day 45 and comparative between day 0 and 45 between both groups, major in the isotretinoin. There were no differences in colony species after treatment.*

CONCLUSIONS: *Both doxycycline and isotretinoin can lead to proliferation of* Candida *species in patients with acne; nevertheless, this proliferation is major in those who take isotretinoin.*

KEYWORDS: *Acne; Doxycycline; Isotretinoin;* Candida.

ANTECEDENTES

El acné es una enfermedad inflamatoria de la unidad pilosebácea de origen multifactorial y morfología variable con gran efecto en la calidad de vida.[1] Su fisiopatología implica factores como alteraciones en queratinización epidérmica, en la secreción, excreción y composición de sebo, colonización de la luz folicular por microflora y aparición de fenómenos inflamatorios.[2]

La isotretinoína oral y los antibióticos sistémicos (tetraciclinas y macrólidos) son una opción terapéutica exitosa contra el acné inflamatorio (pápulo-pustuloso y nódulo-quístico).[3,4] Sin embargo, son remarcables los reportes de efectos adversos secundarios a la alteración de la flora microbiana durante el tratamiento con estos agentes.[5,6] La administración prolongada de antibióticos orales en acné (más de tres meses) incrementa la resistencia bacteriana a eritromicina, roxitromicina y clindamicina transmitida vía plásmidos de *Staphylococcus epidermidis*;[7] la foliculitis asociada con bacterias entéricas gramnegativas[8] y la proliferación de especies de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina.[9]

Ambos grupos de fármacos pueden alterar la microbiota gastrointestinal y reducir la resistencia del tubo digestivo a la colonización por patógenos, incluyendo la boca.[10] Los antibióticos reducen la población de *Lactobacilus* y permiten el florecimiento de organismos candidiásicos residentes de la boca y provocan cuadros como candidiasis aguda atrófica resistente a fluconazol.[11,12] En pacientes con isotretinoína, las lesiones orales, particularmente la queilitis, ocurren en el 90% de los pacientes, específicamente el 44.6% muestran la forma angular (**Figura 1**).[13] La queilitis angular por sí sola (fuera de la administración de retinoides) se ha asociado con proliferación de *Candida* intraoral (forma eritematosa y pseudomembranosa), infecciones por bacterias grampositivas y deficiencias nutricionales;[14] sin embargo, no se ha investigado si la queilitis y sobre todo la queilitis angular se asocian con proliferación de especies de *Candida* oral.

El objetivo de este artículo es describir el efecto de isotretinoína y doxiciclina sistémicas para tratar el acné inflamatorio sobre las especies de *Candida* encontradas en el microbioma oral de pacientes mexicanos

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7149

Figura 1. Queilitis angular severa en un paciente en tratamiento con isotretinoína contra acné conglobata.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo y descriptivo en el que se reclutaron todos los pacientes consecutivos que acudieran por primera vez a la consulta de dermatología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo en Aguascalientes, México, en el periodo de septiembre de 2017 a enero de 2018. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de acné inflamatorio que, de acuerdo con la Guía terapéutica de la Alianza Global 2016, requiriera tratamiento sistémico y que aceptara su ingreso al protocolo de estudio. Se excluyeron los pacientes con antecedente personal de diabetes mellitus o cualquier tipo de inmunodeficiencia celular o factores de complemento, además de aquéllos que en las últimas cuatro semanas recibieran fórmulas de aseo oral, como enjuagues bucales con clorhexidina o la administración de esteroides, antibióticos o antimicóticos sistémicos o tópicos en el área bucal.

Los pacientes se clasificaron en cada grupo de acuerdo con la necesidad de terapia sistémica por su gravedad clínica según la escala de la Alianza Global en dos grupos: el grupo que recibió isotretinoína a dosis de 20 mg al día (como dosis inicial, independientemente del peso) y el grupo que recibió doxiciclina a dosis habituales subinhibitorias de 100 mg al día. Se excluyeron los pacientes en quienes se consideró contaminación de la muestra, interrumpieran tratamiento o que cuatro semanas previas a la segunda toma de muestra recibieran tratamientos que modificaran la flora oral. Los pacientes se agendaron a dos visitas médicas, la primera en el día 0 de tratamiento y la segunda a 45 días de haber iniciado el tratamiento. En la visita médica se evaluaron las variables estudiadas a través de un examen clínico oral y se tomaron dos muestras para realizar estudio micológico: una para el examen directo y otra para cultivo y determinación morfológica de especie.

Examen directo con tinción de Gram

La muestra se obtuvo a través de técnica de hisopado previa higiene bucal con un hisopo humedecido en solución fisiológica estéril, raspando la mucosa oral de los carrillos, la lengua y las comisuras labiales. Se realizó un frotis con el hisopo, fijando la laminilla al calor y tiñiendo con estuche comercial Gram. El frotis se consideró como forma comensal de *Candida* si se observaron sólo levaduras aisladas y escasas; o forma patógena cuando se observaron más de cuatro levaduras por campo con o sin pseudohifas o hifas.

Cultivo micológico

La muestra se obtuvo a través de técnica de centrifugado de enjuague oral usando 5 mL de solución salina estéril, se realizó un enjuague en la boca durante un minuto. La solución se concentró por centrifugación (2000 x g; 20 minutos), de los que se inocularon 100 mL del sedimento en un medio de agar dextrosa Sabouraud utilizando un sistema de siembra en espiral.

Después de 48 horas de incubación a 37ºC con técnica aeróbica, el crecimiento se evaluó por enumeración de las colonias de forma manual, expresado como unidades formadoras de colonias candidiásicas por 100 mL de enjuague (UFC/100 mL).

Subcultivo e identificación fenotípica

En los cultivos positivos, se obtuvo mediante una asa bacteriológica o micológica una porción de las colonias y se cultivó en medio CHROMagar®. El desarrollo de colonias verde claro fue indicativo de *C. albicans*, colonias rosa claro con halo blanco de *C. krusei* y azul verdoso metálico de *C. tropicalis,* a incubación en la placa en atmósfera aerobia a 35 ± 2°C durante 20 a 48 horas en posición invertida.

RESULTADOS

Se incluyeron 110 pacientes, de los que sólo 80 continuaron el estudio hasta la segunda toma: 40 en el grupo de isotretinoína y 40 en el grupo de doxiciclina; 57/80 eran del sexo femenino; la edad promedio fue de 22.65 años. Hubo mayor frecuencia de hombres en el grupo de isotretinoína, esta diferencia fue significativa (p = 0.01). Esta diferencia en el sexo de ambos grupos responde al hecho que los hombres tienen mayor riesgo de padecer formas más severas de acné, comparados con mujeres, requiriendo más frecuentemente la administración de isotretinoína como tratamiento de primera línea.[2] El resto de las características demográficas y variables estudiadas en forma basal (examen directo, el número de cultivos positivos, el crecimiento de colonias y las especies de *Candida*) fueron similares en ambos grupos y se describen en el **Cuadro 1**. A través del centrifugado oral se aisló *Candida* en 48 cultivos; la especie predominantemente aislada en ambos grupos fue *Candida krusei* en 31/48 cultivos, seguida por *Candida albicans* en 13/48 y finalmente *Candida glabrata* en 4/48.

En la segunda muestra, el examen directo fue similar en ambos grupos. De los 40 pacientes que recibieron doxiciclina 23 mostraron crecimiento de colonias, así como 26 de 40 en el grupo que tomó isotretinoína, sin diferencia estadística. La media de unidades formadoras de colonia por centrifugado oral fue de 23.8 y 131.4 UFC/100 mL en el grupo de doxiciclina e isotretinoína, respectivamente (**Figura 2**); esta diferencia fue significativa (p < 0.001). No hubo diferencia en las especies de colonias desarrolladas después del tratamiento. Los pacientes con doxiciclina desarrollaron una media de diferencia entre los cultivos del día 0 y día 45 de 14.08 ± 31.02 UFC/100 mL, mientras que en el grupo de isotretinoína fue de 115.83 ± 147.74 UFC/100 mL, diferencia que fue significativa (p < 0.0001). El crecimiento en medio CHROMagar Candida no tuvo cambios en especies desarrolladas durante el tratamiento. Las características de los cultivos se describen en el **Cuadro 2**.

Después de iniciar el tratamiento 27 de 80 pacientes manifestaron lesiones orales, predominando la queilitis (22/27), seguida de queilitis angular (5/27). Todos los pacientes con lesiones orales pertenecían al grupo en tratamiento con isotretinoína, mientras que ningún paciente con doxiciclina desarrolló manifestaciones, diferencia que fue significativa (p< 0.0001). En pacientes con lesiones orales la media de UFC/100 mL de los cultivos fue más alta, comparada con cultivos de pacientes sin lesiones orales (p < 0.0001). Las características de los cultivos en el día 45 se describen en el **Cuadro 3**.

DISCUSIÓN

La flora orofaríngea está compuesta por flora residente de especies anaerobias y aerobias, como *Peptostreptococcus* spp y *Streptococcus viridans*, y transitoria *(Staphylococcus aureus, Candida* spp). En casos especiales, como la administración de fármacos, los microorga-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7149

Cuadro 1. Características demográficas, examen directo teñido con Gram, cultivo Sabouraud y subcultivo en medio CHROMagar en ambos grupos previo al inicio del tratamiento

Parámetros	Doxiciclina (n = 40)	Isotretinoína (n = 40)	Valor de p
Edad (años)	22.96 ± 7.89	22.28 ± 6.81	0.36
Sexo (masculino/femenino)	7/33	16/24	0.02
Lesiones orales (%)	0	0	-
Examen directo teñido con Gram (formas patógenas/comensal)	5/35	6/34	0.42
Conteo de colonias (UFC/100 mL)	9.97 ± 28.42	15.57 ± 28.31	0.98
Crecimiento en medio Sabouraud (%)	57.5 (23/40)	57.5 (23/40)	> 0.99
Candida albicans	17.39 (4/23)	21.74 (5/23)	0.72
Candida krusei	69.56 (16/23)	73.91 (17/23)	0.37
Otras especies	13.04 (3/23)	4.35 (1/23)	0.15

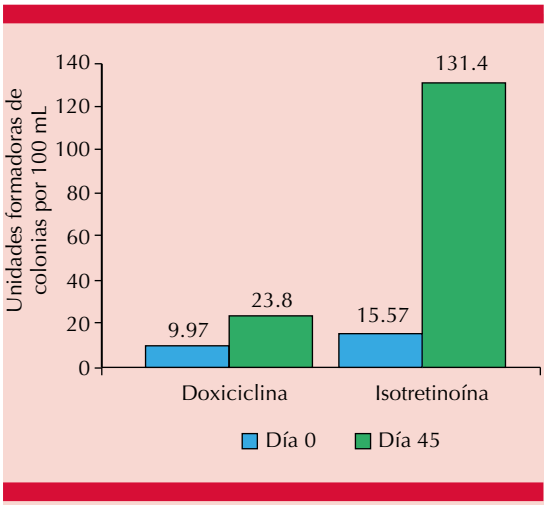


Figura 2. Media en conteo de unidades formadoras de colonias (UFC/100 mL) en el grupo de doxiciclina e isotretinoína en los días 0 y 45.

nismos transitorios pueden volverse residentes y ocasionar signos clínicos.[15] Por ejemplo, el tratamiento con tetraciclinas en dosis subinhibitoria se acompaña de proliferación asintomática de *Candida* spp en la vía alimentaria.[12,16] Esto ocurre debido a la supresión del microbiota bacteriano que controla el sobrecrecimiento fúngico.[12,16] Asimismo, el mayor riesgo del abuso en la prescripción de antibiócos orales radica en la posibilidad de causar fenotipos microbianos resistentes como un efecto indeseable en una afección de evolución benigna.[12]

En nuestra muestra, los pacientes en tratamiento con doxiciclina no padecieron manifestaciones orales de candidiosis oral; pero la proliferación fue 238 veces mayor en cantidad de colonias que en los cultivos previos a iniciar el tratamiento. Por otro lado, en los pacientes del grupo de isotretinoína, el crecimiento fue 4228 veces mayor que antes de iniciar el tratamiento; además, el desarrollo de colonias se manifestó con lesiones orales, como queilitis y queilitis angular. Los pacientes que manifestaron queilitis tuvieron mayor proliferación de unidades formadoras de colonias de *Candida* spp en comparación con los pacientes sin lesiones orales. Esto tiene importantes implicaciones terapéuticas, ya que el efecto adverso asociado con más frecuencia con la administración de isotretinoína es la queilitis[13] y, de acuerdo con los resultados de este estudio, existe una relación con la proliferación oral de *Candida* spp.

Cuadro 2. Examen directo teñido con Gram, cultivo Sabouraud y subcultivo en medio CHROMagar en ambos grupos, 45 días después del inicio de tratamiento

Parámetros	Doxiciclina (n = 40)	Isotretinoína (n = 40)	Valor de p
Examen directo teñido con Gram (formas patógenas/comensal)	4/36	8/32	0.10
Conteo de colonias (UFC/100 mL)	23.8 ± 38.82	131.4 ± 153.24	**< 0.001**
Diferencia entre cultivo día 0 y día 45	14.08 ± 31.02	115.83 ± 147.74	**< 0.001**
Crecimiento en medio Sabouraud (%)	57.5 (23/40)	65 (26/40)	0.24
Candida albicans	30.44 (7/23)	26.92 (7/26)	0.39
Candida krusei	56.52 (13/23)	69.23 (18/26)	0.17
Otras especies	13.04 (3/23)	3.85 (1/26)	0.15

Cuadro 3. Hallazgos clínicos orales de ambos grupos 45 días después del inicio del tratamiento

Parámetros	Lesiones orales (n = 27)	Sin lesiones orales (n = 53)	Valor de p
Hallazgos clínicos			
Queilitis	81.48 (22/27)	-	-
Queilitis angular	18.52 (5/27)	-	
Isotretinoína	33 (27/40)	67 (13/40)	< 0.001
Doxiciclina	0 (0/40)	100 (40/40)	
Examen directo teñido con Gram			0.03 (IC 95%, OR 1.08-3.62)
Patógeno	25.92 (7/27)	10 (5/53)	
Comensal	74.08 (20/27)	90 (48/53)	
Crecimiento en medio Sabouraud (%)	85.18 (23/27)	49.05 (26/53)	0.001 (IC 95%, OR 1.39- 9.52)
Conteo de colonias (UFC/100 mL)	185.33 ± 155.82	44.25 ± 22.72	< 0.001

El sobrecrecimiento de *Candida* en la cavidad oral es inhibido por constituyentes de la saliva como polipéptidos ricos en histidina, lactoferrina, lisozima y sialopeptidasa.[17] Asimismo, las condiciones que afecten la calidad y la cantidad de secreción salival pueden llevar al aumento en la proliferación de *Candida* spp.[17] La xerostomía es uno de los signos más asociados con la proliferación de *Candida* en cultivos orales.[18] Alrededor del 30% de los pacientes que reciben isotretinoína tienen xerostomía, un síntoma que frecuentemente se describe como saliva espesa y viscosa.[19] Martins-Gomes encontró que la sensación de xerostomía es significativa entre pacientes que reciben isotretinoína; mientras que el flujo y el pH salival permanecen sin cambios.[20] Existen otros factores que ocasionan alteraciones salivales que favorecen el sobrecrecimiento fúngico oral, como la disminución de glucopolipéptidos y carbohidratos,[19] el aumento en la actividad de metaloproteinasa de matriz 9 (gelatinasa B)[21] y la disminución en las concentraciones de orosomucoide, una enzima secretada en el hígado que funciona como reac-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7149

tante de fase aguda en la boca y que disminuye su secreción durante la administración de isotretinoína por inducción enzimática microsomal hepática por efecto metabólico de lípidos.[22]

A pesar que hubo mayor proliferación de *Candida spp* oral en los pacientes que recibieron isotretinoína, la doxiciclina en estudios *in vitro* se ha relacionado con el desarrollo de especies de *Candida* con resistencia extrínseca a antimicóticos.[12] Se requieren otros estudios que investiguen la relación entre *Candida* spp y la queilitis exclusivamente durante el tratamiento con isotretinoína, así como el desarrollo de resistencia a antimicóticos durante el tratamiento con antibióticos en acné.

CONCLUSIONES

La doxiciclina y la isotretinoína, fármacos prescritos de forma frecuente para tratar formas severas y muy severas de acné, pueden conducir a cambios en la microbiota oral por proliferación de *Candida* spp; sin embargo, esta proliferación es mayor en los pacientes en tratamiento con isotretinoína en comparación con doxiciclina, proceso dependiente de la existencia de manifestaciones orales, como queilitis y queilitis angular.

REFERENCIAS

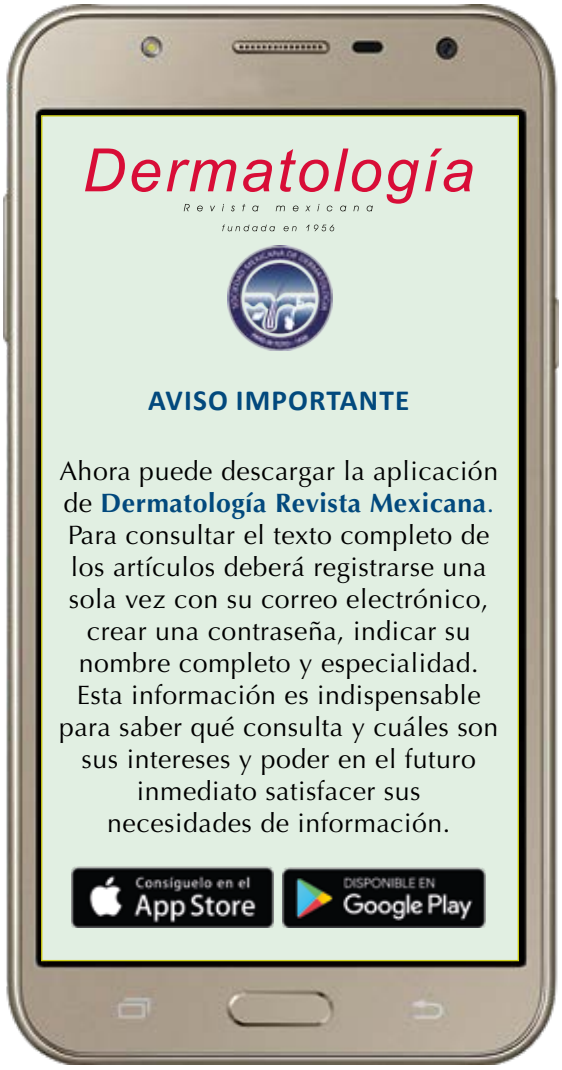
1. Rathi, SK. Acne vulgaris treatment: the current scenario. Indian J Dermatol 2011; 56: 7- 13.
2. Fiedlander SF, Eichenfield LF, Fowler JF, Fried RC, Levy ML, Webster GF. Acne epidemiology and pathophysiology. Semin Cutan Med Surg 2010; 29: 2-4. doi: 10.1016/j.sder.2010.04.002.
3. Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. Dermatol Ther 2016; 29: 377-384. doi: 10.1111/dth.12370.
4. Tan J, Boyal S, Desai K, Knezevic S. Oral isotretinoin: new developments relevant to clinical practice. Dermatol Clin 2016; 34: 175-184. doi: 10.1016/j.det.2015.11.002.
5. Adams S, Cunliffe WJ, Cooke EM. Long term antibiotic therapy for acne vulgaris: effects on the bowel flora of patients and their relatives. J Invest Dermatol 1985; 85: 35-37. doi: 10.1111/1523-1747.ep12275004.
6. Valtonen MJ, Valtonen VV, Salo DP, Makela PH. The effect of long term tetracycline treatment for acne vulgaris on the occurrence of factors in the intestinal flora of man. Br J Dermatol 1976; 95: 311-316. doi: 10.1111/j.1365-2133.1976.tb07019.x.
7. Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. The development of antibiotic resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review. J Drugs Dermatol 2010; 9: 655-664.
8. Oudenhoven MD, Kinney MA, McShane DB, Burkhart CD, Morrel DS. Adverse effects of acne medications: recognition and management. Am J Clin Dermatol 2015; 16: 231-242. doi: 10.1007/s40257-015-0127-7.
9. Nishijima S, Kurokawa I, Katoh N, Watanabe K. The bacteriology of acne vulgaris and antimicrobial susceptibility of Proponibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis isolated forma acne lesions. J Dermatol 2000; 27: 318-323. doi: 10.1111/j.1346-8138.2000.tb02174.x.
10. Becker E, Schmidt TSB, Bengs S, Poveda L, Opitz L, Atrott K, et al. Effects of oral antibiotics and isotretinoin on the murine gut microbiota. Int J Antimicrob Agents 2017; 50: 342-351. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.017.
11. Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, Oren I, Bishara J, Dan M. Antibiotic exposure as a risk factor for fluconazole-resistant Candida bloodstream infection. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 2518- 2523. doi: 10.1128/AAC.05947-11.
12. Payne S, Gibson G, Wynne A, Hudspith B, Brostoff J, Tuohy K. In vitro studies on colonization resistance of the human gut microbiota to Candida albicans and the effects of tetracycline and Lactobacillus plantarum LPK. Curr Issues Intest Microbiol 2003; 4: 1-8.
13. Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne: prospective evaluation of adverse events. J Cutan Med Surg 2000; 4: 66-70. doi: 10.1177/120347540000400205.
14. Sharon V, Fazel N. Oral candidiasis and angular cheilitis. Dermatol Ther 2010; 23: 230-242. doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01320.x.
15. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. Pharmacol Res 2013; 69: 137-143. doi: 10.1016/j.phrs.2012.11.006.
16. MacNeill S, Rindler E, Walker A, Brown AR, Cobb CM. Effects of tetracycline hydrochloride and chlorhexidine gluconate on *Candida albicans*. J Clin Periodont 1997; 24: 753-760. doi: 10.1111/j.1600-051x.1997.tb00193.x.
17. Patil S, Rao RS, Majumdar B, Anil S. Clinical appearance of oral candida infection and therapeutic strategies. Front Microbiol 2015; 6: 1391. doi: 10.3389/fmicb.2015.01391.
18. Tooyama H, Matsumoto T, Hayashi K, Kurashina K, Kurita H, Uchida M, et al. Candida concentrations determined following concentrated oral rinse culture reflect clinical oral signs. BMC Oral Health 2015; 15: 150. doi: 10.1186/s12903-015-0138-z.

19. Reynolds NJ, Gough M, Clamp JR, Burton JL. Effect of oral isotretinoin therapy on saliva volume and composition. Brit J Dermatol 1991; 125: 189-195. doi: 10.1111/j.1365-2133.1991.tb06071.x.

20. Martins-Gomes AP, Vasconcellos-Caspar Nobre C, Drumond-Bento GC, Gomes AA, Martins-Gomes AM, Oliveira-Guaré R. Efeito da isotretinoína na xerostomía, pH e fluxo salivar. J Health Sci 2016; 18: 13-17.

21. Oikarinen K, Salo T, Kylmäniemi M, Palatsi R, Karhunen T, Oikarinen A. Systemic oral isotretinoin therapy and flow rate, pH, matrix metalloproteinase-9 activity of stimulated saliva. Acta Odontol Scand 1995; 53: 369-371. doi: 10.3109/00016359509006003.

22. Marsden JR, Shsuster S, Dennis JD. Atipyrine clearance and a1-acid glycoprotein levels after isotretinoin. Human Toxicol 1985; 4: 335-338. doi: 10.1177/096032718500400317.



https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7149

Artículo original
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 879-887.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7150

Análisis descriptivo de la psoriasis y comorbilidades en un hospital del noreste de México

Descriptive analysis of psoriasis and comorbidities at a hospital in northeastern Mexico.

Jabes Israel Basaldúa-Ibarra,[1] Sylvia Huerta-Soto,[2] Felipe Ricardo López-García,[3] Ilse Viridiana Garza-Ramírez,[4] Bertha Alicia Rojas-Quintero,[4] Nallely Juanita Hernández-Manzano[4]

Resumen

ANTECEDENTES: La psoriasis es una de las enfermedades cutáneas crónicas más prevalentes en México, que se asocia con múltiples comorbilidades con las que comparte una base inmunológica, genética o ambiental.

OBJETIVO: Describir las principales características clínicas y las comorbilidades de una muestra de pacientes adultos atendidos en un hospital del noreste de México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo en el que se seleccionaron los expedientes clínicos de pacientes mayores de 20 años, de uno y otro sexo, que fueron atendidos consecutivamente por el servicio de Dermatología de un hospital del segundo nivel ubicado en la ciudad de Matamoros, Tamaulipas, México, entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2019, que tenían el diagnóstico de psoriasis, independientemente de la manifestación clínica.

RESULTADOS: Se analizaron 203 expedientes consecutivos con diagnóstico de psoriasis; el 50.3% eran mujeres, con mediana de edad de 55 años y evolución de la psoriasis de 7 años. La mayoría eran casos leves y limitados, con lesiones ubicadas principalmente en las extremidades superiores. El tratamiento fue mayoritariamente con tópicos. El 70.9% de los pacientes manifestó afecciones sistémicas, el 60% tenía comorbilidades preexistentes y en el 32.5% aparecieron otras afecciones, las dislipidemias, la hipertensión y la diabetes fueron las más frecuentes.

CONCLUSIÓN: La psoriasis es una enfermedad crónica, compleja y progresiva que requiere un seguimiento multidisciplinario para mejorar su atención y pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis; comorbilidad; síndrome metabólico; México.

Abstract

BACKGROUND: *Psoriasis is one of the most prevalent chronic skin diseases in Mexico, which is associated with multiple comorbidities with which it shares an immunological, genetic, or environmental basis.*

OBJECTIVE: *To describe the main clinical characteristics and comorbidities of adult patients treated in a hospital in northeastern Mexico.*

MATERIALS AND METHODS: *A descriptive, observational, cross-sectional and retrospective study in which the clinical records of patients over 20 years of age, of either sex, who were treated consecutively by the Dermatology service of a second-level hospital located in the city of Matamoros, Tamaulipas, Mexico, were selected from January 1st, 2016, to December 31st, 2019, who had a diagnosis of psoriasis, regardless of the clinical manifestation.*

[1] Médico residente de Medicina interna, Hospital General de Zona número 4, IMSS, Guadalupe, Nuevo León, México.
[2] Médica adscrita al servicio de Dermatología, Hospital General de Zona número 13, IMSS, Matamoros, Tamaulipas, México.
[3] Médico epidemiólogo, práctica privada, Universidad Nacional Autónoma de México.
[4] Médica general, Universidad Autónoma de Tamaulipas, Tamaulipas, México.

Recibido: marzo 2021
Aceptado: mayo 2021

Correspondencia
Jabes Israel Basaldúa Ibarra
jabesibarra@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Basaldúa-Ibarra JI, Huerta-Soto S, López-García FR, Garza-Ramírez IV, Rojas-Quintero BA, Hernández-Manzano NJ. Análisis descriptivo de la psoriasis y comorbilidades en un hospital del noreste de México. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 879-887.

RESULTS: *There were analyzed 203 consecutive records with psoriasis diagnosis; 50.3% were women, with a median age of 55 years and a psoriasis evolution of 7 years. Most were mild and limited cases, with injuries located mainly in the upper extremities (68.5%). Treatment was mainly topical (95.6%). 70.9% manifested systemic conditions, 60% presented pre-existing comorbidities and 32.5% developed other illnesses, dyslipidemias, hypertension, and diabetes were the most frequent.*

CONCLUSIONS: *Psoriasis is a chronic, complex, and progressive disease that requires multidisciplinary follow-up to improve its care and prognosis.*

KEYWORDS: *Psoriasis; Comorbidity; Metabolic syndrome; Mexico.*

ANTECEDENTES

La psoriasis se define como una enfermedad inflamatoria crónica, inmunomediada, de base genética y que afecta principalmente a la piel, aunque tiene efectos patológicos sistémicos.[1] En México se estima que esta enfermedad afecta al 2.9% de la población.[2] La manifestación cutánea clásica incluye: máculas, placas, pápulas y pústulas, que se acompañan de prurito y dolor.[3] Estas lesiones dermatológicas se observan principalmente en el torso, la piel cabelluda, las extremidades superiores e inferiores y las uñas.[4]

Existen diferentes tipos de psoriasis que se clasifican de acuerdo con la manifestación clínica, pueden observarse: psoriasis vulgar (que se manifiesta en placas), psoriasis *guttata* (se observa en gotas), inversa, ungular, eritrodermia y las pustulosas generalizada y palmoplantar.[5]

La psoriasis vulgar o *vulgaris* es el tipo más frecuente, debido a que representa aproximadamente el 90% de los pacientes con psoriasis.[6] Su prevalencia en Europa y en Estados Unidos es de aproximadamente 2 al 3%.[7]

Aunque su causa precisa no se tiene identificada, se sabe que el sistema inmunológico promueve la hiperproliferación de los queratinocitos,[8] fenómeno que explica la mayor parte de las lesiones, que se manifiestan o empeoran en ciclos y pueden iniciarse posterior a un traumatismo (fenómeno de Koebner), infecciones por estreptococos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), estrés psicológico, hipocalcemia o ciertos medicamentos, como el interferón alfa, esteroides, betabloqueadores, litio, etc.[9]

Particularmente en los pacientes con psoriasis grave, se han observado asociaciones con otras enfermedades, como las enfermedades cardiovasculares, obstructivas crónicas, nefropatías, hepatopatías, infecciones y malignidad; no obstante, los mecanismos fisiopatológicos por los que estas enfermedades están asociadas no se han descrito completamente: algunas hipótesis señalan genes o alteraciones relacionadas, inflamación sistémica, la administración de tratamientos contra la psoriasis o factores de riesgo compartidos entre enfermedades.[10]

Entre las comorbilidades que se han asociado con la psoriasis están: el síndrome metabólico; Espinoza y su grupo, al comparar a pacientes con psoriasis frente a sujetos sin esta enfermedad, encontraron que el síndrome metabólico

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7150

tuvo prevalencia significativamente mayor en el grupo de pacientes con psoriasis (41.7 *vs* 20%, $p < 0.001$), los componentes del síndrome metabólico presentes con mayor frecuencia en los pacientes con psoriasis fueron: la presión arterial sistólica elevada, mayor índice de masa corporal (IMC), así como concentraciones séricas elevadas de triglicéridos. Un dato importante de su estudio fue que entre los pacientes con psoriasis la frecuencia de alcoholismo también fue mayor (8.7 vs 0.09, $p = 0.009$).[11]

Debido a que es una enfermedad inflamatoria inmunomediada, es frecuente que ocurran simultáneamente otras enfermedades de causa similar.[12] Un estudio de Vanaclocha y colaboradores reportaron que el 15.5% de los pacientes con psoriasis tuvieron otra enfermedad inflamatoria, principalmente espondiloartritis (14%) y enfermedad inflamatoria intestinal (1.3%).[13]

Las nefropatías, en especial la glomerulonefritis mesangioproliferativa, con y sin depósitos de IgA, también se ha encontrado vinculada;[14] asimismo, las enfermedades cardiovasculares que se han observado en asociación con la psoriasis son: la enfermedad coronaria, especialmente el infarto de miocardio e infartos cerebrales.[15]

En pacientes mexicanos, un estudio en población veracruzana reportó como principales comorbilidades: sobrepeso (40.3%), síndrome metabólico (25.4%), hipertensión arterial sistémica (33.9%), diabetes mellitus (26.9%), dislipidemia (11.4%), cardiopatía isquémica (1.7%) y síndrome de intestino irritable (0.8%) en pacientes con psoriasis.[16]

A pesar de lo anterior, en nuestro entorno existe información limitada de la enfermedad y, a la fecha, no se han reportado estudios que analicen sistemáticamente los cuadros clínicos de psoriasis en el noreste de México.[17] El presente estudio tiene como objetivo describir las principales características clínicas y epidemiológicas, así como las comorbilidades prexistentes y desarrolladas posteriores al diagnóstico de la psoriasis, en una muestra de pacientes adultos atendidos en un hospital de segundo nivel del noreste de México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo en el que se seleccionaron los expedientes clínicos de pacientes mayores de 20 años, de uno y otro sexo, que fueron atendidos consecutivamente por el servicio de Dermatología de un hospital del segundo nivel ubicado en la ciudad de Matamoros, Tamaulipas, México, entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2019, que tenían el diagnóstico de psoriasis, independientemente de la manifestación clínica. Los expedientes de pacientes embarazadas, en puerperio o lactancia se excluyeron de la selección. Se eliminaron los casos en los que se registró una evaluación dermatológica integral, comprendida por una estimación de la gravedad y área afectada, así como la calidad de vida dermatológica. En donde no se registró en el expediente el diagnóstico de síndrome metabólico, éste fue analizado e integrado ex profeso, de acuerdo con los criterios del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel III* (ATP-III), a partir de la información consignada en la historia clínica y en las notas de evolución.[18]

De cada expediente se recabaron: el sexo, la edad, el peso, la talla, el perímetro abdominal, el índice de masa corporal, el año de diagnóstico y el tiempo de evolución de la enfermedad. Como características clínicas de la psoriasis se registraron: antecedentes familiares, la localización y número de lesiones, su gravedad, presencia de daño sistémico, la calidad de vida, el número y tipo de fármacos, tópicos y sistémicos, y la existencia previa y aparición de comorbilidades, entendiéndose por éstas aquellas enfermedades

crónicas que acompañaron de modo satélite a la psoriasis y que, para fines del estudio, estuvieron debidamente documentadas y recibieron un tratamiento correspondiente.[19]

Todos los datos se analizaron utilizando los programa Prism® (GraphPad®, Estados Unidos), versión 8, para Windows® y SPSS® (IBM®, Estados Unidos), versión 25, para Windows®. En el caso de las variables cualitativas, se utilizó el porcentaje y el intervalo de confianza (IC) del 95% como medidas de proporción y variabilidad, respectivamente. La media como la medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión en las variables cuantitativas con distribución normal y, para aquellas frecuencias con distribución no normal, se usó la mediana y el rango intercuartílico (RIC).

Para determinar la normalidad en la distribución de las frecuencias se realizaron las pruebas de Shapiro-Wilk y de D'Agostino-Pearson. Para el contraste de medias de las variables cuantitativas, se utilizó la prueba t de Student como prueba paramétrica y la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica.

Las variables categóricas dicotómicas fueron comparadas con la prueba exacta de Fisher, mientras que las politómicas con la prueba χ^2 de Pearson. Todos los valores de p informados de estos análisis fueron de dos colas con nivel de significación menor de 0.05.

RESULTADOS

De los 203 expedientes seleccionados, 102 (50.2%) correspondieron a pacientes mujeres y 101 (49.8%) a hombres. La mediana de la edad de la muestra fue de 55 años (RIC 45-64); de 54 años (RIC 47.75-64.25) en mujeres y de 55 (RIC 45-63) años en hombres. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (U de Mann Whitney 4.927, p = 0.592).

La mediana del peso de los sujetos seleccionados fue de 78 kg (RIC 65-92), la media de la talla fue de 1.62 m (± 0.10) y la mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 29.5 kg/m^2 (RIC 26.0-34.3). La mediana del perímetro abdominal fue de 102 cm (RIC 94-111).

La frecuencia de las formas clínicas de la enfermedad se muestra en la **Figura 1**. La mediana de la evolución de la psoriasis fue de 7 años (RIC 3-13.5); 42 (20.7%) seleccionados refirieron antecedentes familiares de psoriasis; 65 (32%) participantes tuvieron afectaciones locales en una única región anatómica, 66 (32.5%) en dos regiones y 72 (35.5%) en tres o más; 139 sujetos (68.5%) tuvieron lesiones en las extremidades

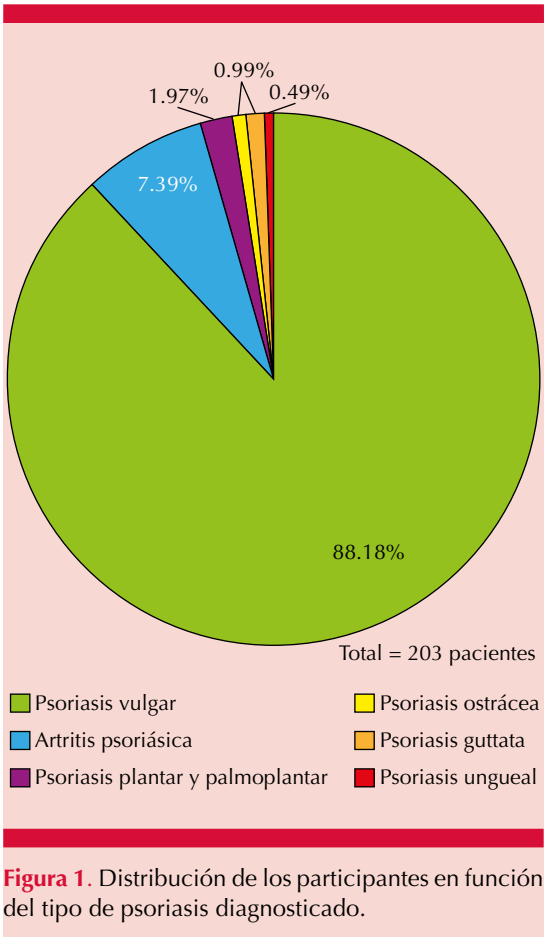


Figura 1. Distribución de los participantes en función del tipo de psoriasis diagnosticado.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7150

superiores, 119 (58.6%) en las inferiores, 84 (41.4%) en el tronco, 72 (35.5%) en la piel cabelluda, 8 (3.9%) en la región pública y 7 (3.4%) en la cara y el cuello; 144 (70.9%) pacientes tuvieron afecciones sistémicas de la enfermedad.

La mediana del índice de gravedad del área de psoriasis (PASI, por sus siglas en inglés) fue de 0.8/72 puntos (RIC 0-2.8). La totalidad de los participantes se clasificó con una psoriasis cutánea leve (PASI ≤ 20). Respecto a la calidad de vida, la mediana del índice de calidad de vida dermatológica (DLQI, por sus siglas en inglés) fue de 2/30 puntos (RIC 0-6). La categorización de los seleccionados, de acuerdo con este parámetro, se ilustra en la **Figura 2**.

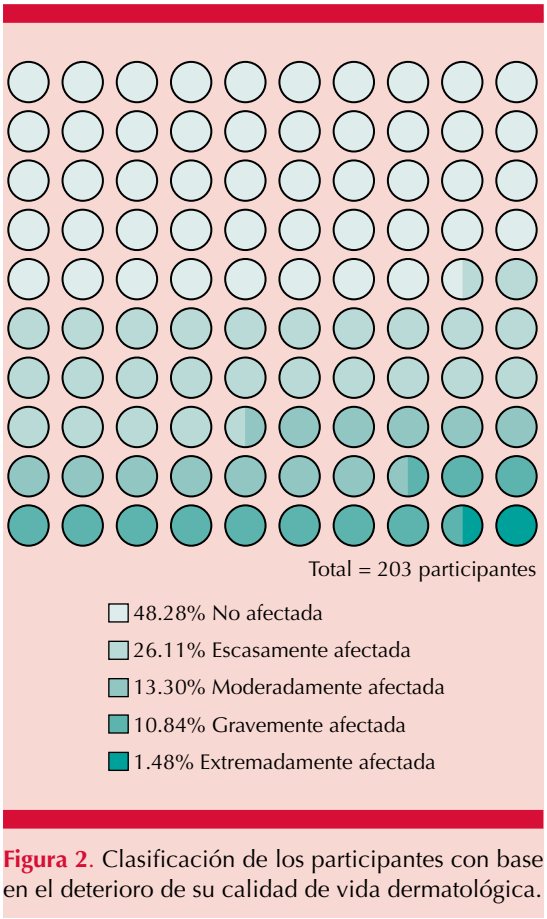


Figura 2. Clasificación de los participantes con base en el deterioro de su calidad de vida dermatológica.

Recibieron tratamientos tópicos 194 participantes (95.6%). En 29 seleccionados (14.3%), el tratamiento fue a base de un único fármaco, en 151 (74.4%) se administraron dos y en 14 (6.9%) tres fármacos. La frecuencia de prescripción de cada fármaco tópico se muestra en el **Cuadro 1**; 69 (34%) de los pacientes recibieron tratamiento sistémico. En dos (1%) casos se prescribieron dos fármacos sistémicos. El tipo y frecuencia de éstos se describe en el **Cuadro 2**.

Cuadro 1. Fármacos tópicos contra la psoriasis prescritos entre los pacientes del estudio

Fármaco	Proporción (%)	IC del 95% (%)
Fluocinolona	44.9	39.8-50.1
Alquitrán de hulla	44.4	39.3-49.6
Hidrocortisona	2.9	1.5-5.2
Óxido de cinc	1.9	0.8-3.8
Vaselina con urea	1.9	0.8-3.8
Ácido retinoico	1.3	0.4-3.1
Clobetasol	0.8	0.2-2.3
Sulfadiazina	0.5	0.1-1.9
Ácido salicílico	0.3	0.1-1.5
Baño coloide	0.3	0.1-1.5
Betametasona	0.3	0.1-1.5
Clioquinol	0.3	0.1-1.5
Pimecrolimus	0.3	0.1-1.5

Cuadro 2. Fármacos sistémicos para el tratamiento de la psoriasis indicados a los participantes del estudio

Fármaco	Proporción (%)	IC del 95%
Metotrexato	76.1	64.5-85.4
Adalimumab	8.5	3.2-17.5
Ciclosporina	4.2	0.9-11.9
Etanercept	4.2	0.9-11.9
Infliximab	2.8	0.3- 9.8
Leflunomida	2.8	0.3-9.8
Isotretinoína	1.4	0.1-7.6

Respecto a las comorbilidades, 122 (60.1%) tuvieron algún trastorno crónico previo al diagnóstico de la psoriasis: 45 (22.2%) tuvieron una enfermedad, 32 (15.8%) dos, 29 (14.3%) tres y 16 (7.9%) 4 diagnósticos previos. La frecuencia y tipo de comorbilidad se enlistan en el **Cuadro 3**.

En 66 (32.5%) pacientes aparecieron comorbilidades posteriores al diagnóstico de la enfermedad: 36 (17.7%) tuvieron una enfermedad, 16 (7.9%) dos, 12 (5.9%) tres y 2 (1%) cuatro trastornos comórbidos. Los diagnósticos presentes y su frecuencia se enumeran en el **Cuadro 4**. En 76 (37.4%) se integró el diagnóstico de síndrome metabólico, de acuerdo con los criterios del *Adult Treatment Panel* (ATP) III, del *National Cholesterol Education Program* de Estados Unidos.

El **Cuadro 5** muestra un contraste entre las características evaluadas en función de la ausencia o presencia de la aparición de comorbilidades posteriores al diagnóstico de psoriasis. La edad de los pacientes ($p = 0.0004$), el tiempo de evolución de la enfermedad ($p < 0.0001$) y el diagnóstico de síndrome metabólico ($p < 0.0001$) se asociaron con mayor proporción de pacientes con estas enfermedades subsecuentemente ocurridas al establecimiento del diagnóstico de la enfermedad.

Cuadro 3. Principales comorbilidades diagnosticadas antes del diagnóstico de la psoriasis

Comorbilidad	Proporción (%)	IC del 95%
Hipertensión arterial sistémica	28.5	23.1-34.4
Dislipidemias	23.5	18.5-29.1
Diabetes mellitus tipo 2	19.6	15.0-25.0
Osteoartritis	6.5	3.9-10.3
Tabaquismo	5.0	2.7-8.4
Artritis reumatoide	3.9	1.9-7.0
Hipotiroidismo	1.9	0.6-4.4
Cardiopatía isquémica	1.5	0.4-3.9
Enfermedad renal crónica	1.5	0.4-3.9
Enfermedad pulmonar crónica	1.2	0.2-3.3
Hipertiroidismo	0.8	0.1-2.8
Hiperuricemia	0.8	0.1-2.8
Glaucoma	0.8	0.1-2.8
Sinusitis crónica	0.8	0.1-2.8
Vitíligo	0.8	0.1-2.8
Otras comorbilidades	3.1	1.3-6.0

Cuadro 4. Comorbilidades surgidas después del diagnóstico de psoriasis entre los participantes

Comorbilidad	Proporción (%)	IC del 95%
Dislipidemias	25.9	18.1-35.0
Hipertensión arterial sistémica	20.5	13.5-29.2
Diabetes mellitus tipo 2	16.1	9.8-24.2
Osteoartritis	7.1	3.1-13.6
Trastornos de ansiedad o depresión	7.1	3.1-13.6
Artritis reumatoide	4.5	1.5-10.1
Cardiopatía isquémica	3.6	1.0-8.9
Enfermedad renal crónica	3.6	1.0-8.9
Hiperuricemia	3.6	1.0-8.9
Glaucoma	1.8	0.2-6.3
Disfunción eréctil	0.9	0.1-4.9
Enfermedades pulmonares crónicas	0.9	0.1-4.9
Hipotiroidismo	0.9	0.1-4.9
Parkinson	0.9	0.1-4.9
Pénfigo vulgar	0.9	0.1-4.9
Tabaquismo	0.9	0.1-4.9
Trastornos digestivos crónicos	0.9	0.1-4.9

DISCUSIÓN

Entre los resultados observados en este estudio, el IMC de los pacientes reflejó una muestra de pacientes con obesidad, un padecimiento con alta prevalencia en México,[20] pero que también se ha observado en pacientes con psoriasis; por ejemplo, López y su grupo encontraron que, en

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7150

Cuadro 5. Distribución de los participantes con base en la aparición de comorbilidades posteriores al diagnóstico de psoriasis

Variable	Ausencia de comorbilidades	Presencia de comorbilidades	Valor de p
Edad	53 (RIC 42.5-60) años	58.5 (RIC 50-67) años	0.0004
Sexo	51.1% mujeres, 48.9% hombres	48.5% mujeres, 51.5% hombres	0.766
Categorización por IMC	33.6% sobrepeso, 22.6% obesidad I, 19.7% normopeso	33.3% sobrepeso, 30.3% obesidad I, 19.7% normopeso	0.698
Perímetro abdominal	102 cm (RIC 94-112)	104 cm (94-110.3)	0.9447
Antecedentes heredofamiliares de psoriasis	60.9% presentes	57.1% presentes	0.724
Número de localizaciones de las lesiones	2 regiones (RIC 1-3)	2 regiones (RIC 1-3)	0.4633
PASI	0.6 (RIC 0-2.4)	1.3 (RIC 0-3.4)	0.1324
Deterioro en la calidad de vida dermatológica	49.6% nulo, 24.8% leve, 13.1% moderado	45.5% nulo, 28.8% leve, 13.6% moderado	0.979
Afecciones sistémicas	27% presentes	33.3% presentes	0.410
Número de tratamientos tópicos	78.8% dos fármacos, 12.4% un fármaco	65.2% dos fármacos, 18.2% un fármaco	0.170
Administración de tratamiento sistémico	32.8%	34.8%	0.777
Evolución de la psoriasis	4 años (2-8.5)	9 años (RIC 5-19.25)	< 0.0001
Comorbilidades previas	65%	50%	0.047
Síndrome metabólico	44.9%	85.5%	< 0.0001

pacientes cubanos con psoriasis, la obesidad también estaba presente como factor asociado.[21] Otros estudios han encontrado correlaciones positivas entre el IMC y el riesgo de psoriasis, éste es el factor con mayor influencia entre los componentes del síndrome metabólico.[22]

En cuanto a las manifestaciones de la enfermedad, las regiones afectadas coinciden con lo reportado en la bibliografía; las más frecuentes fueron en las extremidades superiores, seguidas de las inferiores y el tronco;[23] además, el tipo más frecuente fue la psoriasis vulgar, lo que también coincide con lo reportado previamente.[6]

Respecto a las comorbilidades que se observaron, la más frecuente fue la hipertensión arterial sistémica (**Cuadro 3**). Esta comorbilidad se ha observado en pacientes con psoriasis;[24] no obstante, es uno de los principales padecimientos crónicos no transmisibles en población mexicana, por lo que su presencia debe estudiarse a profundidad;[25] después de la hipertensión, las dislipidemias estuvieron presentes en los pacientes. **Cuadro 3**

Las dislipidemias constituyen un componente central del síndrome metabólico,[26] que se ha observado en asociación con la psoriasis.[27] No obstante, la frecuencia o fuerza de asociación de sus componentes individuales varía entre los diferentes estudios. En el estudio de Espinoza y su grupo la hipertrigliceridemia fue el componente bioquímico que se asoció con la psoriasis.[11] Es importante señalar que los pacientes latinoamericanos tienen una frecuencia más alta de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis, que llega a ser hasta de 46.5%, por lo que es esperable que tanto el síndrome como sus componentes individuales se observen con frecuencia en pacientes con psoriasis.[28]

La diabetes mellitus tipo 2 se halló en tercer lugar de las comorbilidades asociadas. Esta asociación se ha observado previamente en pacientes con psoriasis. Mamizadeh y colaboradores realizaron una revisión sistemática en la que los pacientes con diabetes tenían mayor riesgo de psoriasis.[29]

En cuanto a la frecuencia de otras enfermedades inflamatorias, en este estudio solo se encontró la artritis reumatoide y el vitíligo en proporciones bajas, lo que difiere de estudios previos en los que un poco más del 15% de los pacientes con psoriasis tiene otra enfermedad de origen autoinmunitario.[13]

Otra comorbilidad presente en los pacientes del estudio fue la cardiopatía isquémica; sin embargo, su frecuencia fue menor a lo esperado, pues entre las enfermedades cardiovasculares, el infarto de miocardio es la que más afecta a pacientes con psoriasis, representando incluso una causa de muerte importante.[15] Asimismo, se identificaron otras enfermedades relacionadas con menos frecuencia con la psoriasis, como el hipotiroidismo e hipertiroidismo, la osteoartritis, el glaucoma, la sinusitis crónica, el Parkinson y el pénfigo vulgar. Estas enfermedades, más que asociarse con la psoriasis, podrían estar presentes por un origen diferente y cuya existencia es casual.

CONCLUSIONES

Las características clínicas y las comorbilidades identificadas en este estudio se asemejan a lo reportado previamente en la bibliografía nacional y latinoamericana. Una mayor edad, tiempo de evolución y la integración del síndrome metabólico se asociaron significativamente con la aparición de comorbilidades, que fueron, principalmente, asociadas con mayor riesgo cardiovascular. Al tratarse de una enfermedad crónica, multisistémica y progresiva, es importante recomendar y asegurar el manejo multidisciplinario de estos pacientes, lo que podría mejorar el pronóstico de esta enfermedad que carece de un tratamiento curativo disponible.

REFERENCIAS

1. De Oliveira M de FSP, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. An Bras Dermatol 2015; 90 (1): 9-20. doi:10.1590/abd1806-4841.20153038.
2. Esquivel-García R, Estévez-Delgado G, Rodríguez-Orozco AR, Ochoa-Zarzosa A, García-Pérez ME. La psoriasis: De la investigación básica y clínica al desarrollo de nuevos tratamientos. Gac Med Mex 2018; 154 (4): 502-508. doi:10.24875/GMM.17003182.
3. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. JAMA - J Am Med Assoc 2020; 323 (19): 1945-1960. doi:10.1001/jama.2020.4006.
4. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. Int J Mol Sci 2019; 20 (6): 1-28. doi:10.3390/ijms20061475.
5. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: Overview and diagnosis. Evidence-Based Psoriasis 2018: 1-16. doi:10.1007/978-3-319-90107-7_1.
6. Ortega A, Restrepo N. Características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de pacientes con psoriasis y factores asociados con las formas vulgar y pustulosa. Dermatologia Rev Mex 2018; 62 (3): 193-205.
7. Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. Indian Dermatol Online J 2016; 7 (6): 471. doi:10.4103/2229-5178.193906.
8. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. J Dermatol 2018; 45 (3): 264-272. doi:10.1111/1346-8138.14139.
9. Alfonso-Valdés ME. Inmunopatogenia de la psoriasis. Impacto en las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la enfermedad. Rev Cuba Hematol Inmunol y Hemoter 2012; 28 (4): 357-373.
10. Dhana A, Yen H, Yen H, Cho E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol 2019; 80 (5): 1332-1343. doi:10.1016/j.jaad.2018.12.037.
11. Espinoza Hernández CJ, Lacy Niebla RM, Soto López ME, Kresch Tronik NS, Vega-Memije ME. Prevalencia del síndrome metabólico (SM) en pacientes con psoriasis. Gac Med Mex 2014; 150 (4): 311-316.
12. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? Br J Dermatol 2020; 182 (4): 840-848. doi:10.1111/bjd.18245.
13. Vanaclocha F, Crespo-Erchiga V, Jiménez-Puya R, et al. Enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad y otras comorbilidades en pacientes con psoriasis. Carac-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7150

terísticas basales de la cohorte de pacientes con psoriasis del estudio AQUILES. Actas Dermosifiliogr 2015; 106 (1): 35-43. doi:10.1016/j.ad.2014.06.003.

14. González-Parra E, Daudén E, Carrascosa JM, et al. Enfermedad renal y psoriasis. ¿Una nueva comorbilidad? Actas Dermosifiliogr 2016; 107 (10): 823-829. doi:10.1016/j.ad.2016.05.009.
15. González-Gay MA, González-Vela C, González-Juanatey C. Psoriasis: A skin disease associated with increased cardiovascular risk. Actas Dermosifiliogr 2012; 103 (7): 595-598. doi:10.1016/j.adengl.2012.08.011.
16. Chanussot C, Arenas R. Psoriasis. Estudio descriptivo y comorbilidades en 114 pacientes. Dermatologia Cosmet Medica y Quir 2015; 13 (1): 20-23.
17. González-Santos A, Amaya-Guerra M. La psoriasis como factor de riesgo independiente para el desarrollo de eventos cardiovasculares en pacientes tratados en la UMAE 25, del IMSS, en Monterrey, Nuevo León. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica 2015; 13 (2): 103-107.
18. Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo L. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-III). Endocrinol y Nutr 2004; 51 (5): 254-265. doi:10.1016/S1575-0922(04)74614-8.
19. Aspiazu MÁB, Shunchao K, Xueqing L. La comorbilidad y su valor para el médico generalista en Medicina Interna. Rev Habanera Ciencias Medicas 2017; 16 (1): 12-22.
20. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. Inst Nac Salud Pública 2018; 1 (Ensaut): 47. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
21. López-Pupo N, Tablada-Robinet ME, Jacas-Portuondo AL, Baltazar-Green A, González-Vázquez LF. Factores de riesgo y comorbilidades en pacientes con psoriasis. Medisan 2019; 23 (3): 435-446.
22. Llamas-Velasco M, Ovejero-Merino E, Salgado-Boquete L. Obesity — A risk factor for psoriasis and COVID-19. Actas Dermosifiliogr 2021. doi:10.1016/j.ad.2020.12.001.
23. Affandi AM, Khan I, Saaya NN. Epidemiology and clinical features of adult patients with psoriasis in Malaysia: 10-year review from the Malaysian psoriasis registry (2007-2016). Dermatol Res Pract 2018; 2018. doi:10.1155/2018/4371471.
24. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Hypertens 2013; 31 (3): 433-443. doi:10.1097/HJH.0b013e32835bcce1.
25. Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza-Tobías A, Medina C, Barquera S. Hypertension in Mexican adults: Prevalence, diagnosis and type of treatment. Ensanut MC 2016. Salud Publica Mex 2018; 60 (3): 233-243. doi:10.21149/8813.
26. Kowall B, Lehmann N, Mahabadi AA, et al. Associations of metabolically healthy obesity with prevalence and progression of coronary artery calcification: Results from the Heinz Nixdorf Recall Cohort Study. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2019; 29 (3): 228-235. doi:10.1016/j.numecd.2018.11.002.
27. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. Clin Dermatol 2018; 36 (1): 21-28. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.09.005.
28. Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Quijano-Gomero E. Relación entre psoriasis y síndrome metabólico en Latinoamérica. Revisión sistemática y metaanálisis. Actas Dermosifiliogr 2017; 108 (4): 326-334. doi:10.1016/j.ad.2016.11.009.
29. Mamizadeh M, Tardeh Z, Azami M. The association between psoriasis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev 2019; 13 (2): 1405-1412. doi:10.1016/j.dsx.2019.01.009.

Artículo original
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 888-898.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7151

Comparación de diferentes escalas de puntuación con base en los criterios diagnósticos del síndrome DRESS y determinación de sus características clínicas*

Comparison of different scoring scales from diagnostic criteria and determination of clinical features of DRESS syndrome.

María Emilia Rossi,[1] Sergio Gabriel Carbia,[2] Verenice Balseiro,[1] Daniela Victoria Villanueva,[3] María Agostina Rodríguez-Scarso,[4] Roberto Ricardo Glorio,[5] Olga Gabriela Pérez,[6] Marcela Beatriz Marrero[7]

Resumen

OBJETIVO: Determinar las características clínicas del síndrome DRESS de nuestra población en estudio y comparar las cuatro escalas de puntuación con base en diferentes criterios diagnósticos elaborados para esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo y transversal de pacientes con síndrome DRESS en Argentina sobre una población de 674 farmacodermias diagnosticadas clínica e histopatológicamente en el periodo 2007-2020. Se insistió en la comparación de sus criterios diagnósticos: Bocquet, J-SCAR y RegiSCAR: puntaje de validación y notificación e inclusión de casos.

RESULTADOS: Se incluyeron 18 pacientes. Se observó predominio femenino (media 34 años) y 8/18 pacientes manifestaron un rápido inicio del cuadro (≤ 15 días). La carbamazepina fue el fármaco más implicado. La fiebre, el exantema agudo pruriginoso, las poliadenopatías, el edema facial y el daño hepático fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. En los resultados de los exámenes de laboratorio predominó la leucocitosis con eosinofilia y el aumento de transaminasas hepáticas. De los criterios evaluados ambos RegiSCAR resultaron las escalas de puntuación más útiles.

CONCLUSIONES: Se determinó, entre las escalas de puntuación, a los RegiSCAR como los más útiles, en especial la notificación e inclusión de casos. Consideramos de poca aplicación en nuestro país de los criterios J-SCAR y sólo deberían considerarse ante la sospecha de reactivación viral con eosinofilia y síntomas sistémicos (VRESS.) Finalmente proponemos modificaciones en algunos puntos de los criterios que consideramos poco claros.

PALABRAS CLAVE: Síndrome DRESS; eosinofilia; leucocitosis.

Abstract

OBJECTIVE: *To determine the clinical characteristics of DRESS syndrome in our study population and compare 4 different scoring scales from diagnostic criteria of this syndrome.*

MATERIALS AND METHODS: *Observational, retrospective and cross-sectional study of patients with DRESS syndrome in Argentina. The study included 674 patients who were diagnosed as having an adverse cutaneous drug reaction diagnosed by clinical and histopathology judgment during the period 2007-2020. We emphasized in the*

* Premio Mejor Review sobre temas afines, XX Congreso Argentino Multidisciplinario en Alergia, Asma e Inmunología 2020. Buenos Aires, Argentina.

[1] Médicas concurrentes.
[2] Director de la Carrera de Especialistas en Dermatología. Profesor titular, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
[3] Jefa de residentes.
[4] Jefa de trabajos prácticos.
[5] Subdirector de la Carrera de Especialistas en Dermatología. Profesor regular adjunto, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.
[6] Médica de planta. Servicio de Anatomía Patológica.
[7] Jefa a cargo del Servicio.
Servicio de Dermatología, Hospital General de Agudos José María Penna, Buenos Aires, Argentina.

Recibido: marzo 2021

Aceptado: mayo 2021

Correspondencia
Sergio Gabriel Carbia
sergiocarbia67@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Rossi ME, Carbia SG, Balseiro V, Villanueva DV, Rodríguez-Scarso MA, Glorio RR, Pérez OG, Marrero MB. Comparación de diferentes escalas de puntuación con base en los criterios diagnósticos del síndrome DRESS y determinación de sus características clínicas. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 888-898.

comparison of diagnostic criteria: Bocquet, J-SCAR and RegiSCAR (Validation scoring and Notification and inclusion of cases).

RESULTS: *There were included 18 patients. The research has shown a prevalence of DRESS syndrome among women (average of diagnosis: 34 years old). 8/18 patients had an acute onset (≤ 15 days). Carbamazepine was the most implicated drug. Fever, pruritic rash with polyadenopathy, facial edema, and liver involvement were the most frequent clinical manifestations. At the biochemical level, we found leukocytosis with eosinophilia and increased liver transaminases. Both RegiSCAR were the most effective method to evaluate criteria.*

CONCLUSIONS: *Both RegiSCAR were the most efficient, in special notification and inclusion of cases. We consider of little application in our country the J-SCAR criteria and it should only be considered when VRESS (viral reactivation with eosinophilia and systemic symptoms) is suspected. Finally, we propose modifications in some points of the criteria that we consider unclear.*

KEYWORDS: *DRESS syndrome; Eosinophilia; Leukocytosis.*

ANTECEDENTES

Las reacciones adversas cutáneas graves a fármacos son infrecuentes, pero pueden ocasionar morbilidad y mortalidad importantes y generar secuelas. La reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), también conocida como síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS, *drug induced hypersensitivity syndrome*), es una de ellas, pudiendo generar hipereosinofilia, daño sistémico grave y alcanzar una mortalidad del 10%.[1,2,3]

Múltiples criterios diagnósticos se han estandarizado. Bocquet y su grupo (1996)[4] propusieron inicialmente los criterios a los que posteriormente se sumaron los elaborados por los grupos: japonés [J-SCAR (*Japanese – Severe Cutaneous Adverse Reaction*), 2007)[5] y europeo (RegiSCAR (*Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction*) con sus dos diferentes escalas de puntuación: puntaje de validación (2014)[6] y notificación e inclusión de casos (2007)].[7] **Anexos 1 al 4**

El objetivo de este trabajo fue determinar las características clínicas del síndrome DRESS de nuestra población en estudio y comparar las cuatro escalas de puntuación con base en diferentes criterios diagnósticos elaborados para esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo y transversal. Se realizó un tipo de muestreo consecutivo, no probabilístico, y los pacientes de la muestra fueron seleccionados por dermatólogos pertenecientes al Hospital José María Penna de la ciudad autónoma de Buenos Aires, Argentina, del 1 de septiembre de 2007 al 31 de agosto de 2020.

Para determinar el número total de pacientes se realizó una búsqueda en los libros de interconsulta e histopatología, historias clínicas (manuales y computadas) y presentaciones de casos en actividades académicas en el servicio de dermatología. Además, se extendió la búsque-

da de historias clínicas a los servicios de clínica médica y terapia intensiva del hospital.

Se registró la distribución de los pacientes en cuanto a edad y sexo, fármacos atribuibles al origen de la enfermedad, padecimientos de base por los que recibieron las medicaciones desencadenantes del síndrome, periodo de latencia (desde la ingesta del fármaco hasta la aparición del cuadro), prevalencia de manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio (incluyendo reactivaciones virales por serología) y órganos internos predominantemente afectados, evolución y tratamiento indicado.

Como pautas de inclusión se utilizaron cuatro escalas de puntuación basadas en los criterios diagnósticos del síndrome DRESS [Bocquet, J-SCAR y RegiSCAR (puntaje de validación y notificación e inclusión de casos)]. Para establecer el diagnóstico del síndrome DRESS se consideraron los enunciados establecidos por los mencionados grupos de trabajo. **Anexos 1 al 4**

Los datos se vaciaron en una ficha en formato Excel diseñada a tal fin que incluyó: anamnesis incluyendo algoritmo de Naranjo que evalúa la probabilidad de que una reacción adversa se deba al fármaco, examen físico completo con registro total de las lesiones cutáneo-mucosas, exámenes de laboratorio [hemograma completo con fórmula, hepatograma, urea, creatinina, tiempo de Quick, VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) y orina completa]. ANA (*antinuclear antibodies*) y hemocultivos según la enfermedad de base o intercurrente. Serologías (VIH, hepatitis A, B y C, citomegalovirus, Epstein-Barr y herpes virus I y II). Estudio histopatológico de las biopsias de las lesiones cutáneas (incluidas en parafina y teñidas con hematoxilina-eosina) con resultado de toxidermia medicamentosa. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows versión 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos).

RESULTADOS

La población blanco se constituyó con 674 casos de farmacodermias diagnosticadas clínica e histopatológicamente, sobre la que se analizó una población accesible de 31 pacientes con reacciones adversas cutáneas graves a fármacos, entre los que se seleccionaron como muestra 18 casos con síndrome DRESS. Los restantes casos de reacciones adversas cutáneas graves a fármacos no incluidos en el estudio fueron 6 pacientes con pustulosis exantemática febril aguda (PEGA), 3 casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), 2 de necrólisis epidérmica tóxica (NET) y 2 de síndrome de superposición SSJ-NET.

Se evaluaron 18 pacientes con síndrome DRESS sobre una población blanco de 674 farmacodermias (2.6%), en 31 casos con reacciones adversas cutáneas graves a fármacos (58%).

En cuanto a la edad la media aritmética (X) fue de 34.83 años [(intervalo de 17 a 58 años e intervalo de confianza calculado con $\alpha = 0.05\%$ (intervalo de confianza de 95% –IC95%–: 28.17-41.49)].

La distribución por sexos mostró un notable predominio femenino (88.8%) (IC95%: 86.51-91.25%) en relación con el masculino (11.1%) (IC95%: 10.85-11.55).

En cuanto a los fármacos desencadenantes del síndrome los más frecuentes fueron: carbamazepina, fármacos antituberculosos y antitoxoplasmosis. **Figura 1**

Las enfermedades de base que motivaron la administración de medicaciones que actuaron como desencadenantes del cuadro se resumen en la **Figura 2**.

En relación con el periodo de latencia (desde la ingesta del fármaco hasta la aparición del cuadro

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7151

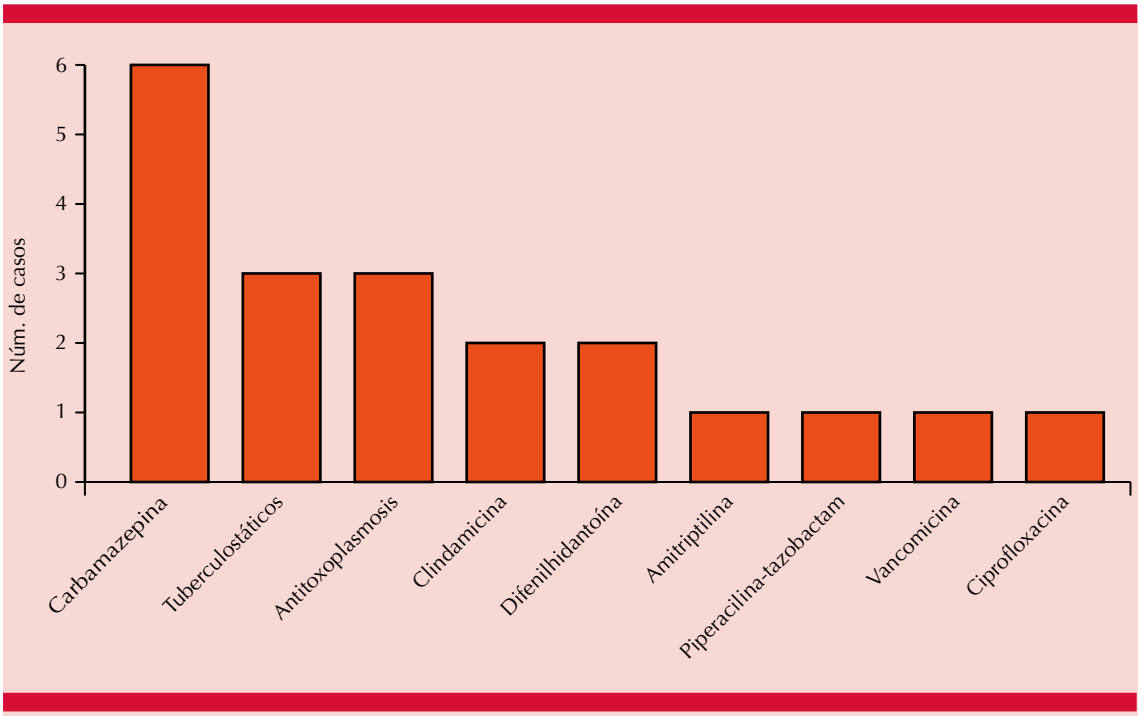


Figura 1. Fármacos causantes de síndrome DRESS (18/674 farmacodermias).

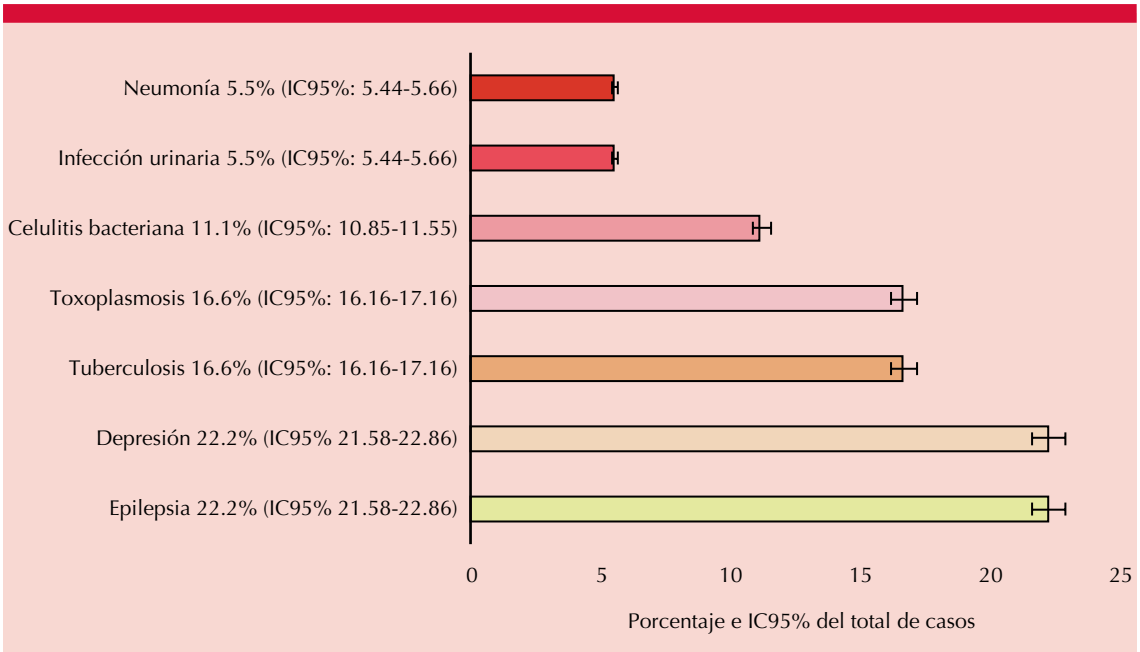


Figura 2. Enfermedad de base de 18 pacientes con síndrome DRESS.

clínico) la media aritmética (X) fue 16.66 días (intervalo de 2 a 60 días, IC95%: 10.04-23.18).

Entre las manifestaciones clínicas destacaron exantema morbiliforme, fiebre y prurito (**Cuadro 1**) y los órganos internos predominantemente afectados fueron el hígado y el riñón. **Cuadro 2**

Los resultados de laboratorio más prevalentes se enlistan en la **Figura 3**.

El porcentaje de pacientes con sospecha de síndrome DRESS que se consideraron positivos acordes a las cuatro escalas de puntuación con base en los criterios diagnósticos se mencionan en el **Cuadro 3**.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas en 18 pacientes con síndrome DRESS

	Número de casos	IC95%
Exantema morbiliforme	18	86.51-91.25
Fiebre	18	86.51-91.25
Prurito	16	86.51-91.25
Adenopatías (dos o más sitios)	15	81.11-85.55
Edema facial	13	70.29-74.15
Hepatomegalia	8	43.23-45.65
Afección mucosa oral	6	32.40-34.26
Queilitis	4	21.58-22.86
Edema de manos	3	16.16-17.16
Púrpura	2	10.85-11.55
Ictericia	2	10.85-11.55

Cuadro 2. Afectación de órganos internos en 18 pacientes con síndrome DRESS

	Número de casos	IC95%
Hígado	14	75.69-79.85
Riñón	3	16.16-17.16
Sistema nervioso central	2	10.85-11.55
Pulmón	1	5.44-5.66

La distribución de los pacientes con respecto al tratamiento indicado fue la siguiente: corticoides sistémicos (66.6%) (IC95%: 64.87%-68.45%), antihistamínicos (55.5%) (IC95%: 54.05%-57.05%) e inmunoglobulina endovenosa (22.2%) (IC95%: 21.58%-22.86%). Todos los pacientes tuvieron alivio completo pasados los 14 días.

DISCUSIÓN

La incidencia del síndrome DRESS se estima en 1 cada 1000 a 10,000 individuos expuestos al fármaco inductor.[8] Intervienen en su patogenia la predisposición genética, la activación del sistema inmunitario debido a la interacción del fármaco con receptores inmunológicos (HLA, TCR) y la reactivación viral.[1,2,9] De esta última, el HSV VI fue inicialmente el más implicado motivando su inclusión como criterio diagnóstico en el J-SCAR.[5] Sin embargo publicaciones posteriores han observado que la reactivación de otros virus de la familia herpes (HSV I, II y VII, citomegalovirus, Epstein-Barr y varicela zoster)[10,11] o de otras familias virales (VIH,[12] parvovirus B-19,[13] influenza A[14] y SARS-CoV-2[15]) también puede ser inductores de síndrome DRESS.

A diferencia de otros trabajos, este estudio reveló un notable predominio femenino en los casos estudiados. Las causas infecciosas y psiquiátricas fueron las enfermedades de base que motivaron la administración del fármaco causal del síndrome DRESS. Al igual que en otra serie,[16] la carbamazepina fue el fármaco más implicado seguido de fármacos antituberculosos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) y antitoxoplasmosis (sulfadiazina y pirimetamina). En cuanto al periodo de latencia, 10 casos (55.5%) coincidieron con lo sostenido que el síndrome DRESS usualmente inicia a partir del día 15 desde el consumo del fármaco responsable, aunque nuestra serie registró 8 casos (44.4%) de comienzo temprano, similar a lo expresado

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7151

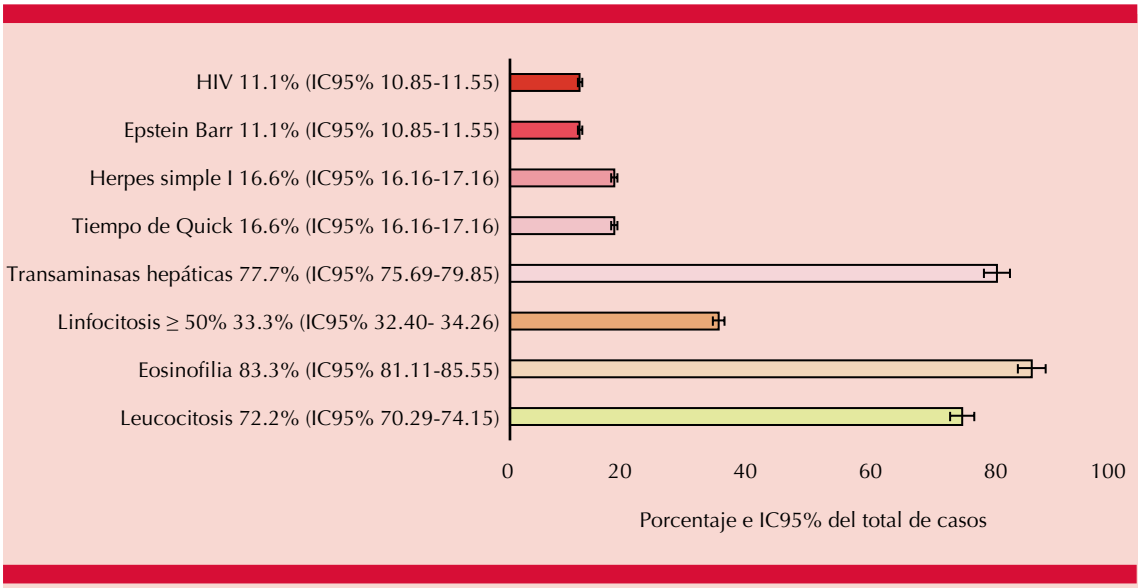


Figura 3. Resultados de laboratorio de 18 pacientes con síndrome DRESS.

Cuadro 3. Comparación de criterios diagnósticos en 18 pacientes con síndrome DRESS

Criterios		Núm. de pacientes	Media (X)	IC95% (%)
Bocquet y col.		7/18	2.38	37.81-39.95
J-SCAR (grupo japonés)	DRESS atípico	15/18	5	81.11-85.55
	DRESS típico	0	-	-
RegiSCAR puntaje de validación	5 criterios	6/18	-	64.87-68.45
	≥ 6 criterios	12/18	-	32.40-34.26
	≥ 5 criterios	18/18	6,05	-
RegiSCAR notificación e inclusión de casos		18/18	6.78	-

recientemente por Soria y colaboradores en cuanto a la existencia de un grupo de personas que manifiestan un síndrome DRESS de inicio rápido (menos de 15 días).[17] En términos clínicos, coincidiendo con la bibliografía,[1,5,14,18,19] el exantema morbiliforme pruginoso febril con edema facial, las poliadenopatías y ocasional daño de la mucosa oral y labios fueron el cuadro clínico predominante. En los resultados de laboratorio, la leucocitosis con eosinofilia y ocasional linfocitosis ≥ 50% más aumento de transaminasas hepáticas fueron los datos relevantes, destacando la caída del tiempo de Quick como indicador de insuficiencia hepática. Como en otros trabajos, los corticoides sistémicos y los antihistamínicos fueron los fármacos más prescritos como tratamiento.[16,17] Respecto a la reactivación viral (IgM), detectamos positividad para HSV I y Epstein-Barr en 5/18 pacientes. Si bien se ha implicado al HSV VI como el principal mitógeno linfocitario provocador del síndrome DRESS, la dificultad de su medición en nuestro país (PCR de ADN viral

en muestras de sangre periférica o biopsias de piel) nos planteó un problema al momento de elaborar los criterios J-SCAR. Justamente, con respecto al análisis de los criterios diagnósticos, surgieron las siguientes aseveraciones:

1. A diferencia de Kim y Koh,[20] los criterios de Bocquet y su grupo resultaron de poca utilidad diagnóstica, probablemente debido a la obligatoriedad del hallazgo de hipereosinofilia (≥ 1500). Esta situación fue especialmente evidente al momento de valorar la hipereosinofilia en pacientes con leucopenia, como ocurrió con 2 de nuestros pacientes con SIDA, quienes, a pesar de mostrar eosinófilos en sangre periférica de 12 y 20%, no alcanzaron a medir un número total ≥ 1500. Otro problema adicional fue el recuento de linfocitos atípicos ≥ 5% en sangre periférica. Estos últimos, mejor denominados linfocitos activados o virocitos, al ser evaluados en frotis de sangre periférica requieren usualmente la asistencia del servicio de hematología porque son escasamente informados en los protocolos automatizados de laboratorio. Además, al estar los linfocitos estimulados de manera aguda por un virus, pueden transformar su morfología a células muy pleomórficas con nucléolos grandes similares a los blastos de las leucemias o linfomas en fase leucémica (como la micosis fungoide al pasar a síndrome de Sézary) pudiendo provocar confusión al interpretar un informe.[21] Esta linfocitosis es clásica de la mononucleosis infecciosa, enfermedad de adolescentes en la que la linfocitosis ≥ 50% (atípicos ≥ 10%) se considera de valor diagnóstico.[22] Este valor de corte, no considerado por Bocquet y su grupo en sus criterios, plantea otro problema interpretativo porque valores de hasta 2% (adultos) y del 5 al 6% (niños)[21] se consideran normales.

2. Con respecto al J-SCAR su inflexibilidad en la escala de puntuación (para ser DRESS típico debe tener obligatoriamente 7/7 criterios) asociada con la escasa disponibilidad en nuestro país de la medición de PCR para HSV VI y la necesidad de hematología de guardia para el recuento de linfocitos atípicos ≥ 5% en sangre periférica fueron trabas insalvables.

En acuerdo con Roujeau y Dupin[23] de que el fármaco es necesario para la aparición de síndrome DRESS mientras la reactivación viral no, creemos que el J-SCAR debería únicamente considerarse ante síndrome DRESS coasociado con virus, un subtipo denominado VRESS (*Viral Reactivation with Eosinophilia and Systemic Symptoms*).[12] Adicionalmente proponemos modificar el enunciado de estos dos criterios a:

a. Reactivación viral a virus comunicados como inductores de síndrome DRESS [determinado en sangre periférica o biopsias de piel debiendo aclararse el método necesario (por ejemplo, PCR para HSV VI)].

b. Linfocitos atípicos (virocitos) ≥ 10% (niños) (similar valor al considerado en mononucleosis infecciosa) y ≥ 5% (adultos) valorados en frotis de sangre periférica.

3. Confirmar la utilidad del RegiSCAR puntaje de validación a pesar de ser el más engorroso en su medición por mostrar diferentes variables de valoración desde el -1 al +2, considerar el recuento de linfocitos atípicos sin considerar porcentual, determinar de manera incompleta los diagnósticos alternativos a excluir a través de investigaciones biológicas (ANA, hemocultivos, serologías para hepatitis A, B y C, serologías para micoplasma y clamidia),[6] informándose rara vez la exclusión de otras infecciones a través de serologías, PCR o ambas y considerar la puntuación 5 en un área gris entre síndrome DRESS probable y definido (provocando confusión y falta de uniformidad en los estudios al considerarse 4,[13] 5[1] o hasta 6[3] puntos los necesarios para su diagnóstico).

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7151

4. Jerarquizar la utilidad del RegiSCAR notificación e inclusión de casos porque al ser pacientes inicialmente evaluados por profesionales de salud de guardia médica no especializados en dermatología o alergia, tiene la ventaja de su fácil aplicación, en especial, con los tres criterios necesarios de exantema agudo y febril atribuible al consumo de un fármaco, que hará sospechar al profesional la necesidad de solicitar un hemograma y hepatograma de urgencia.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio permitió reconocer las características clínicas de los pacientes con síndrome DRESS en una región de Argentina. Como en otros trabajos previamente publicados, la carbamazepina resultó el fármaco más implicado y el cuadro clínico predominante fue el exantema morbiliforme pruginoso febril con edema facial asociado con leucocitosis con eosinofilia y elevación de transaminasas hepáticas.[2,7,14] Como dato adicional relevante, el 44.4% de los casos inició antes de los 15 días posteriores al consumo del fármaco.

De la comparación de los criterios diagnósticos surgieron las siguientes conclusiones: Bocquet resultó de poca utilidad; J-SCAR de escasa aplicación en nuestro país y únicamente deberían considerarse ante sospecha de reactivación viral con eosinofilia y síntomas sistémicos y ambos RegiSCAR resultaron los más eficientes. De ellos, destacamos notificación e inclusión de casos, debido a su fácil aplicación por parte de cualquier profesional de salud de guardia externa, usual receptor en la atención inicial de estos pacientes.

El presente trabajo permite identificar a los pacientes que manifestarán síndrome DRESS y a los criterios diagnósticos de mayor utilidad adecuados al contexto de Argentina. Su conocimiento y aplicación permitirá un diagnóstico temprano que ayudará a iniciar el adecuado y rápido tratamiento.

Agradecimientos

A la Dra. Julieta Ruiz Beguerie por su valiosa colaboración en la corrección del trabajo.

REFERENCIAS

1. Parra IH, La Forgia MP, Noguera M, Papale RM, et al. Grupo de reacciones adversas a fármacos de la Sociedad Argentina de Dermatología. Guía de evaluación, diagnóstico y tratamiento de las reacciones cutáneo mucosas graves más frecuentes. Soc Arg Dermatol 2020; 1 (1): 21-29.
2. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie Allanore L, Liss Y et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol 2013; 169 (5): 1071-1080. https://doi.org/10.1111/bjd.12501.
3. Silva-Feistner M, Ortiz E, Rojas-Lechuga MJ, Muñoz D. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos. Rev Chil Pediatr 2017; 88 (1): 158-163. http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.010.
4. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). Semin Cutan Med Surg 1996; 15: 250-257. doi: 10.1016/s1085-5629(96)80038-1.
5. Shiohara T, Lijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. Br J Dermatol 2007; 156 (5): 1083-108. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x.
6. Kardaun SH, Mockenhaupt M, Roujeau JC. Comments on: DRESS syndrome (letter). J Am Acad Dermatol 2014; 71 (5): 1000-1000e2. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.053. Epub 2014 Oct 15.
7. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie Allanore L, Halevy S et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? (correspondence). Br J Dermatol 2007; 156 (3): 609-611. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x.
8. Sandhu S, Neema S, Vashisht D, Venugopal R et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A single center descriptive observational study. Dermatol Ther 2020; 14: e14670. doi: 10.1111/dth.14670.
9. Martínez-Cabriales SA, Rodríguez-Bolaños F, Shear NH. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): How far have we come? Am J Clin Dermatol 2019; 20 (2): 217-236. doi: 10.1007/s40257-018-00416-4.
10. Kano Y, Horie C, Inaoka M, Tadashi I et al. Herpes zoster in patients with drug induced hypersensitivity síndrome/DRESS (letter). Acta Derm Venereol 2012; 92 (2): 206-7. doi: 10.2340/00015555-1317.

11. Acharki M, Ponssoda P, Veyrac M, Kanouni N et al. Febrile jaundice revealing DRESS syndrome with viral reaction to herpes simplex 1 and 2. Acta endoscópica 2004;34:335-339.
12. Almudimeegh A, Rioux C, Ferrand H, Crickx B et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, or virus reactivation with eosinophilia and systemic symptoms as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with HIV? Br J Dermatol 2014; 171 (4): 895-898. doi: 10.1111/bjd.13079.
13. Cura MJ, Torre AC, Cueto Sarmiento KY, Bollea Garlatti ML, et al. Reticular rash in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a clue to parvovirus B19 reactivation? JAAD Case Rep 2018; 4 (7): 728-732. doi: 10.1016/j.jdcr.2018.03.024.
14. Girijala RL, Ramamurthi A, Wright D, Kwak Y, et al. DRESS syndrome associated with influenza virus. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2019; 32 (2): 277-278. doi: 10.1080/08998280.2019.1576094.
15. Riveiro V, Rodríguez Nuñez N, Méndez Brea P, Valdés L. Síndrome DRESS en paciente con enfermedad por SARS-Cov-2. Open Respir Arch 2020. https:/doi.org/10.106/j.ospresp.2020.06.006.
16. Lee JY, Lee SY, Hahm JE, Ha JW, et al. Clinical features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a study of 25 patients in Korea. Int J Dermatol 2017; 56 (9): 944-951. doi: 10.1111/ijd.13667.
17. Soria A, Bernier C, Veyrac G, Barbaud A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: a retrospective study. J Am Acad Dermatol 2020; 82 (3): 606-611. doi: 10.1016/j.jaad.2019.09.036.
18. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS) / drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an update in 2019. Allergol Int 2019; 68 (3): 301-308. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.006.
19. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R et al. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of DRESS syndrome. J Investig Allergol Clin Immunol 2020; 30 (4): 229-253. doi: 10.18176/jiaci.0480.
20. Kim DH, Koh YI. Comparison of diagnostic criteria and determination of prognostic factors for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. Allergy Asthma Immunol 2014; 6 (3): 216-221. doi: 10.4168/aair.2014.6.3.216.
21. Terry Leonard NR, Orietta Mediaceja V, Noa López MV, Sánchez Frenes P. Valor semiológico del frotis de sangre periférica en el estudio de las enfermedades virales. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2016; 63 (3): 160-165.
22. Lennon P, Crotty M, Fenton JE. Infectious mononucleosis. BMJ 2015; 21:350. https://doi.org/10.1136/bmj.h1825
23. Roujeau JC, Dupin N. Virus reactivation in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Results from a strong drug-specific immune response. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5 (3): 811-812. doi: 10.1016/j.jaip.2016.11.027.

ANEXOS

Anexo 1. Criterios diagnósticos de Bocquet y su grupo[4]

Los tres deben estar presentes

1. Erupción cutánea
2. Anormalidades hematológicas
   i) Eosinofilia ≥ 1.5 x 10^9/L
   ii) Linfocitosis atípica
3. Afectación sistémica
   i) Adenopatías ≥ 2 cm de diámetro
   ii) Hepatitis (transaminasas ≥ 2 N)
   iii) Nefritis intersticial
   iv) Neumonitis intersticial
   v) Carditis

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7151

Anexo 2. Criterios de diagnóstico J-SCAR (grupo japonés)[5]

1. Exantema que aparece luego de tres semanas de iniciado el fármaco
2. Persistencia de síntomas luego de dos semanas
3. Fiebre
4. Alteraciones hepáticas (ALT ≥ 100)
5. Alteraciones leucocitarias (al menos una) a. Leucocitosis (≥ 11100). b. Linfocitosis atípica (≥ 5%). c. Eosinofilia (≥ 1500)
6. Linfadenopatías
7. Reactivación de HHV 6

Valoración JScar:
con 7 criterios se considera un síndrome DRESS típico
con 5 criterios DRESS atípico
≤ 4 criterios pensar en otro diagnóstico

Anexo 3. Criterios de diagnóstico RegiSCAR puntaje de validación[6]

	No	Sí	Desconocido
Fiebre (> 38.5°C)	-1	0	-1
Adenopatías palpables (> 1 cm, en dos o más sitios)	0	1	0
Linfocitos atípicos	0	1	0
Eosinofilia	0		0
Entre 700-1499 o 10-19.9%		1	
Superior a 1500 o al 20%		2	
Erupción cutánea	0		0
> 50% superficie corporal	0	1	0
Al menos 2: edema, infiltración, púrpura o descamación	-1	1	0
Histología sugerente de síndrome DRESS	-1	0	0
Afectación de órganos internos	0		0
Uno		1	
Dos o más		2	
Alivio en más de 15 días	-1	0	-1
Diagnósticos alternativos excluidos por, al menos, tres investigaciones biológicas negativas	0	1	0

Valoración Regiscar:
≤ 2: no síndrome DRESS
2 a 3: caso posible
4 a 5: caso probable
≥ 5[1] o ≥ 6:[3] caso definido

Anexo 4. Criterios de diagnóstico RegiSCAR para notificación de casos[7]

1. Hospitalización
2. Reacción sospechosa atribuible al fármaco
3. Exantema (*rash*) cutáneo agudo
4. Afectación de uno o más órganos internos
5. Adenopatías en dos o más sitios
6. Fiebre ≥ 38°C

Criterios de notificación de DRESS ≥ 3

Adicional RegiSCAR para inclusión de casos
Idem anterior (1 a 6) + 1 (o más) de las siguientes: anormalidades hematológicas (linfocitosis o linfopenia, eosinofilia o plaquetopenia).
Criterios de inclusión de DRESS ≥ 3.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7151

Revisión narrativa
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 899-916.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7152

Células mieloides supresoras, aspectos importantes de su biología y sus posibles implicaciones en linfomas cutáneos y autoinmunidad

Myeloid-derived suppressor cells, important aspects of their biology and their possible implications in skin lymphomas and autoimmunity.

Katerine Berbeo-Velásquez

Resumen

Las células mieloides supresoras, descritas hace ya más de 20 años, constituyen un grupo heterogéneo de células que participan en la evasión inmunitaria de linfocitos tumorales. Con el conocimiento de las subpoblaciones de células mieloides supresoras se ha determinado un nuevo periodo en el progreso investigativo sobre la generación y la regulación de la respuesta inmunológica, principalmente en enfermedades neoplásicas, donde las células mieloides supresoras son componentes principales del microambiente tumoral y favorecen la proliferación de células tumorales. Además de esto, se conoce su acción sobre otros grupos celulares del sistema inmunitario innato y adaptativo para los cuales los mecanismos no se han estudiado ampliamente. En esta revisión se abordarán las generalidades sobre las células mieloides supresoras y los mecanismos inmunosupresores implicados y se hará un breve acercamiento de las implicaciones de las células mieloides supresoras en autoinmunidad, escenario en el que se han encontrado más resultados contradictorios, que reflejan la complejidad de la biología de las células mieloides supresoras y nos motiva a continuar con su estudio. Asimismo, se presentan los aspectos más destacados de sus implicaciones en los linfomas cutáneos, datos que permiten ampliar nuestra visión actual del papel de las células mieloides supresoras y su importancia como objetivo terapéutico.

PALABRAS CLAVE: Células mieloides supresoras; linfoma no Hodgkin; cáncer; autoinmunidad.

Abstract

The myeloid-derived suppressor cells, described more than 20 years ago, constitute a heterogeneous group of cells that participate in the immune evasion of tumor lymphocytes. With the knowledge of the subpopulations of myeloid-derived suppressor cells, a new period in the investigative progress on the generation and regulation of the immune response has been determined mainly in neoplastic diseases, where myeloid-derived suppressor cells are major components of the tumor microenvironment and favor the proliferation of tumor cells. In addition to this, its action on other cellular groups of the innate and adaptive immune system for which the mechanisms have not been widely studied is known. This review will address the generalities about myeloid-derived suppressor cells and the immunosuppressive mechanisms involved and will briefly approach the implications of myeloid-derived suppressor cells in autoimmunity, a scenario in which more contradictory results have been found, reflecting the complexity of the biology of myeloid-derived suppressor cells and motivates us to continue with its study. Likewise, the most outstanding aspects of its implications in cutaneous lymphomas are

Residente de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: octubre 2020

Correspondencia
Katerine Berbeo Velásquez
katerine.berbeo@udea.edu.co

Este artículo debe citarse como: Berbeo-Velásquez K. Células mieloides supresoras, aspectos importantes de su biología y sus posibles implicaciones en linfomas cutáneos y autoinmunidad. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 899-916.

presented, data that allow us to expand our current vision of the role of myeloid-derived suppressor cells and its importance as a therapeutic objective.

KEYWORDS: *Myeloid-derived suppressor cells; Lymphoma, Non-Hodgkin; Neoplasms; Autoimmunity.*

METODOLOGÍA

Se hizo una revisión narrativa de la bibliografía en las bases de datos Medline-PubMed (*National Library of Medicine*, Estados Unidos), Scopus (Elsevier) y Clinical Key y se revisaron artículos en español e inglés.

ANTECEDENTES

Las células mieloides supresoras, junto a los linfocitos T reguladores, células dendríticas reguladoras y macrófagos asociados con tumor comprenden un grupo de células inmunosupresoras que promueven la evasión tumoral al sistema inmunitario e inhibición de respuestas inmunitarias antitumorales. Las células mieloides supresoras comprenden una población celular heterogénea, que desde su descubrimiento ha sido objeto de gran estudio. Este entendimiento ha traído cada año nuevos descubrimientos que permiten el acercamiento a la homeostasia inmunológica y de esta manera a la génesis de diversas enfermedades.

Las células mieloides supresoras, a pesar de ser un grupo celular tan heterogéneo, tienen tres propiedades que son comunes entre ellas: son de linaje mieloide, están en una etapa de diferenciación incompleta y poseen una actividad supresora destacada sobre la actividad de linfocitos T. Fueron descritas hace ya varias décadas, desde 1980 con diferentes publicaciones ocasionales, pero quizá uno de los trabajos representativos en los que se logró un sustancial acercamiento en cuanto a la naturaleza de esta población celular y los factores asociados a su desarrollo fue en la investigación llevada a cabo por Young y colaboradores, publicada en 1987 donde en la búsqueda de una relación entre la hematopoyesis inducida por LLC-C3 (carcinoma pulmonar de Lewis, metastásico) y supresión inmunitaria, encontraron células con actividad supresora derivadas de la médula ósea en ratones en quienes se inducía LLC-C3.[1] Con el paso de los años diferentes criterios fenotípicos y mecanismos de acción fueron propuestos para definirlas y en 2007 se planteó el término células mieloides supresoras en un intento por unificar esta variedad de descripciones.[2] Desde entonces la explosión de información alrededor del tema ha sido creciente, en busca de las pistas clave de esta población celular que han demostrado tener efectos positivos y negativos según la enfermedad en la que ocurra. Entre los efectos negativos se encuentra que favorecen el crecimiento tumoral y su hallazgo predice altas tasas de progresión tumoral,[3] también ha quedado en evidencia el papel de las células mieloides supresoras en la angiogénesis tumoral,[4] metástasis a distancia (promueve la transición epitelio mesenquimal y mesénquima epitelio,[5] traumatismo[6] y otros procesos inflamatorios como en lesiones por quemaduras,[7] y entre sus efectos positivos está

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7152

su papel en enfermedades autoinmunitarias,[8] protección de la morbilidad neonatal severa por enterocolitis necrotizante[9] y sepsis.[10]

En personas sanas las células mieloides inmaduras una vez que son generadas en la médula ósea sufren un proceso de diferenciación hacia granulocitos maduros, células dendríticas o macrófagos, por lo que las células mieloides inmaduras sólo constituyen un 0.5% de células mononucleares de sangre periférica.[11] Sin embargo, bajo un ambiente inflamatorio crónico las células mieloides inmaduras pueden diferenciarse hacia células mieloides supresoras, la caracterización del ambiente de citocinas y otros factores que favorezcan su expansión son motivo de constante estudio.

En este artículo se revisará el conocimiento actual de las células mieloides supresoras, factores promotores de su diferenciación, activación, sus mecanismos supresores inmunitarios y su posible implicación en linfomas cutáneos y autoinmunidad, recopilando la información hasta ahora reportada, con el objetivo de mostrar el panorama actual de nuestro entendimiento sobre las células mieloides supresoras y el reto que aún representa.

SUBPOBLACIONES DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS

Las células mieloides supresoras son células derivadas de la médula ósea a partir del progenitor común mieloide y no expresan marcadores de superficie característicos de otros grupos celulares, como macrófagos, células dendríticas o monocitos y, a pesar de tener rasgos fenotípicos similares con polimorfonucleares y monocitos, son funcionalmente distintas.

Hay dos subpoblaciones basadas en su morfología, fenotipo y función: polimorfonucleares/granulocíticas (G-CMS) y monocíticas (M-CMS).

Las células mieloides supresoras granulocíticas constituyen el 80% de todas las células mieloides supresoras en la mayor parte de los tipos de tumor y hay un grupo pequeño que representa cerca del 3% y es una mezcla entre precursores y progenitores mieloides con actividad formadora de colonias mieloides.[12] Debido a su similitud morfológica y fenotípica con monocitos y polimorfonucleares, su identificación a partir de criterios fenotípicos no es suficiente y su caracterización en humanos ha sido compleja porque se ha encontrado que su perfil de marcadores varía con el tipo de tumor, haciendo difícil su medición.[13] Aun así se ha logrado caracterizar los marcadores predominantes de los subgrupos celulares para lograr su identificación, estableciendo así dos subgrupos fenotípicos: las G-CMS se caracterizan por ser CD11b+CD14-HLA-DRlow/-CD15+CD33+ y las M-CMS son CD11b+CD14+CD15-CD33+ y de forma reciente se ha identificado un tercer subgrupo: Lin-HLA-DR-CD33+ que se denomina células mieloides supresoras de etapa temprana (e-CMS);[14] entonces, la diferenciación entre monocitos y células mieloides supresoras monocíticas puede hacerse a través de la identificación de la molécula del antígeno leucocitario humano HLA-DR del complejo mayor de histocompatibilidad II no presente en células mieloides supresoras monocíticas y la diferenciación entre neutrófilos y células mieloides supresoras granulocíticas hasta ahora solo ha sido posible a través del gradiente de centrifugación debido a que el neutrófilo tiene más alta densidad, nuevos estudios han identificado a l receptor de lectina tipo-1 para lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LOX-1) como marcador de células mieloides supresoras granulocíticas en humanos.[15] También, un nuevo estudio reveló un nuevo marcador de células mieloides supresoras en humanos y en ratones, se trata de SPARC, la proteína ácido secretora y rica en cisteína, exponiendo que la supresión de su expresión en modelos múridos reduce

la inmunosupresión mediada por las células mieloides supresoras, además, los autores de este estudio proponen que este marcador es requerido para la preparación del rol protumor de las células mieloides supresoras.[16] El fenotipo difiere en humanos y ratones, en estos últimos las células mieloides supresoras granulocíticas son definidas como CD11b+Ly6G+Ly6C^{low} y células mieloides supresoras monocíticas como CD11b+Ly6G-Ly6C^{high}.[17]

DIFERENCIACIÓN DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS Y MECANISMO DE ACCIÓN INMUNOSUPRESOR

En condiciones de estrés inmunológico, como ocurre en cáncer, infecciones, traumatismos, entre otros, tiene lugar una transformación en la composición y extensión de la hematopoyesis con el fin de responder a la demanda inmunológica de la situación patológica en desarrollo y es este ambiente de mielopoyesis aumentada bajo un contexto de inflamación crónica, que favorece el surgimiento de las células mieloides supresoras.

Para que las células mieloides supresoras ejerzan su acción inmunosupresora se ha determinado que hacen falta dos señales, la primera de ellas implica la expansión de las células mieloides supresoras en los órganos linfoides y la segunda es su migración al tejido afectado y se activen,[18,19] a continuación se ampliarán los mecanismos implicados en estos dos procesos. **Cuadro 1**

MECANISMO DE EXPANSIÓN DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS

La expansión de las células mieloides supresoras ocurre en la médula ósea. Aún se desconoce con claridad dónde y cómo las células mieloides inmaduras son diferenciadas hacia células mieloides supresoras, pero se ha observado que hay un bloqueo parcial de la diferenciación de las células mieloides inmaduras hacia células maduras, y esto es lo que permite la expansión de las células mieloides supresoras, este proceso alterado se ha observado en diferentes padecimientos. Este bloqueo es atribuido a factores efectores liberados por células endoteliales, macrófagos, células estromales, linfocitos T activados y células estromales (factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF),[20] prostaglandinas,[21] ciclooxigenasa 2, factor de células madre,[22] M-CSF, IL-1β, TGFβ,[22] IL-6[23] y GM-CSF[24] (**Figura 1**) y recientemente se describió la participación de linfocitos T CD4+ no estimulados, sobre la inducción de la subpoblación granulocítica de células mieloides supresoras mediada por la expresión del TNF-α transmembrana que interactúa con el receptor para el factor de necrosis tumoral 2 (TNFR2) ubicado en las células mieloides.[25] La señalización a través del receptor toll-like 2 (TLR2) se ha reportado como el inductor de la producción de estas citocinas inflamatorias y con ello colaborador en la acumulación de las células mieloides supresoras.[26] La presencia de prostaglandina E2 en el microambiente tumoral ha demostrado ser esencial y suficiente para la polarización hacia células mieloides supresoras, en una forma concentración dependiente.[27] La mayor parte de estos factores liberados por el ambiente de estrés inmunológico convergen en la activación de miembros de la familia de proteínas Janus cinasa y posterior activación de el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT 3),[28] también se ha descubierto el papel de otros factores de trascripción, como CCAAT/proteínas de unión al potenciador (C/EBPs),[29] factor regulatorio del interferón (IRF),[30] factor inducible de hipoxia (HIF) y factor nuclear kappa B (NF-κB) y estudios sugieren que estos factores median el aumento en la expresión de las siguientes proteínas: proteína extralarga del linfoma de células B (BCL-XL), ciclina D1, MYC, survivina, AMPKα,[31] S100A8 y S100A9.[32] Hace poco se dilucidó la partici-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7152

Cuadro 1. Resumen de los factores implicados en las señales requeridas para la diferenciación y actividad de las células mieloides supresoras

Expansión	Migración	Activación
Lugar: médula ósea	Lugar: órganos linfoides y sitio afectado	Lugar: órganos linfoides y sitio afectado
VEGF, prostaglandinas, COX-2, FCM, M-CSF, IL-1β, TGF-β, IL-6, GM-CSF, TNF-α	CCL2, CXCL2, CXCL8, CCL9, SDF-1 (CXCL12) / CXCR4	IFN-γ, ligandos para *Toll-like* receptor, TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-13 y TGFβ

GM-CSF: factor estimulante del crecimiento de granulocitos-monocitos; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; COX-2: ciclooxigenasa; TGF-β: factor transformador de crecimiento beta; IL: interleucina; CCL: ligando de quimiocina; CXCL: ligando de quimiocina (tipo CXC); CXCR: receptor para el ligando de quimiocina; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; FCM: factor de células madre; IFN-γ: interferón gamma.

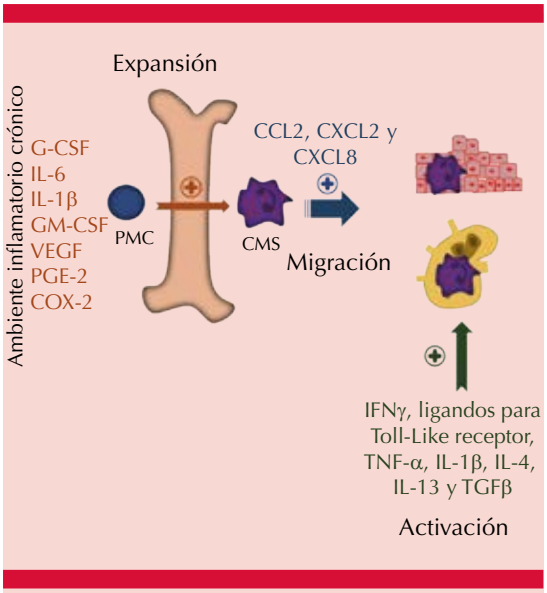


Figura 1. Diferentes pasos que llevan a la acumulación de células mieloides supresoras: expansión, migración y activación.
PMC: progenitor mieloide común; G-CSF: factor estimulante del crecimiento de granulocitos; GM-CSF: factor estimulante del crecimiento de granulocitos-monocitos; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; COX-2: ciclooxigenasa 2; PEG2: prostaglandina E2; TGF-β: Factor transformador de crecimiento beta; IL: interleucina; CCL: ligando de quimiocina; CXCL: ligando de quimiocina (tipo CXC); TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

pación de la proteína estimuladora de genes de interferón (STING) en la homeostasia de las células mieloides supresoras; en un estudio en cáncer nasofaríngeo asociado con el virus de Epstein-Barr mostró que la expresión reducida de STING tumoral se asoció con peor pronóstico, los análisis revelaron que STING reprime las células mieloides supresoras al ascender la expresión del supresor de la señalización de citocinas 1 (SOCS1), que interactúa de forma física con la subunidad SH2 de STAT3 e impide su fosforilación y dimerización resultando en una inducción reducida de células mieloides supresoras vía inhibición de la producción de interleucina 6 y factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos.[33]

Hallazgos recientes muestran que la proteína reguladora de señal (SIRPα), un receptor de membrana inhibitorio perteneciente a la superfamilia de inmunoglobulinas y que se expresa en la mayor parte de las células mieloides, interactúa con CD47, una proteína de membrana, y este eje regula el fenotipo inmaduro y secreción de quimiocinas de las células mieloides supresoras, lo que contribuye al mantenimiento de la inmunotolerancia.[34]

Estudios han reportado que al prevenir la acumulación de células mieloides supresoras puede reducirse la inmunosupresión mediada por células mieloides supresoras y también la inducción de célula T reguladoras,[22] lo que refleja la importancia de este paso.

MIGRACIÓN DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS

Luego de la expansión de las células mieloides supresoras, éstas migran a los órganos linfoides secundarios y a los sitios inflamados donde continúa su proliferación y su función difiere. Diferentes ligandos de quimiocinas participan en el tráfico y reclutamiento de las células mieloides supresoras y se han identificado CCL2, CXCL2 y CXCL8 como las quimiocinas más importantes que dirigen la migración de las células mieloides supresoras.[35] En los órganos linfáticos secundarios la principal característica es la alta expresión del transductor de señal y activador de la transcripción 3 en las células mieloides supresoras monocíticas que bloquea su diferenciación en células dendríticas o macrófagos y esta migración, al parecer, está favorecida por la liberación de quimiocinas; en un modelo de hepatoma múrido se obtuvo información de que la liberación del ligando de quimiocinas CCL9 por parte de macrófagos esplénicos que va posteriormente a interactuar con el receptor para quimiocinas CCR1 favorece la acumulación de células mieloides supresoras en dicho órgano linfático.[36]

Una vez en el tejido inflamado, debido a la hipoxia, disminuye notablemente la expresión del transductor de señal y activador de la transcripción 3, lo que resulta en la diferenciación hacia macrófagos asociados con el tumor.[19] Las células mieloides supresoras expresan sobre su superficie receptores N-glicano carboxilados para las moléculas S100A8 y S100A9, que pertenecen a la familia de proteínas de unión a calcio y para las cuales diversos estudios han mostrado su relación con la migración de las células mieloides supresoras a sitios tumorales.[37] En un modelo múrido de osteosarcoma se estableció la participación del eje factor derivado de célula estromal 1 (SDF-1) (CXCL12)/ CXCR4 en la migración de células mieloides supresoras al sitio del tumor.[38]

ACTIVACIÓN DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS

Una vez que se ha generado la expansión de las células mieloides supresoras se requiere su activación para su posterior rol inmunosupresor. En la activación de las células mieloides supresoras se involucran las células estromales del tumor y linfocitos T activados por la muerte de linfocitos tumorales y productos bacterianos o virales[39] que, a través de la expresión varias moléculas, entre ellas: interferón γ, ligandos para Toll-Like receptor, factor de necrosis tumoral α, interleucina 1β, interleucina 4, interleucina 13 y factor transformador de crecimiento β desencadenan la activación de diferentes vías de transcripción (el transductor de señal y activador de la transcripción STAT6, STAT1 y factor nuclear-κB[32]) que finalmente llevan a la activación de las células mieloides supresoras.

MECANISMOS INMUNOSUPRESORES DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS

Las células mieloides supresoras ejercen su acción a través de la interferencia de las actividades de diferentes grupos celulares: inducción de células inmunosupresoras, inhibición de la actividad del linfocito T, inhibición de la actividad del linfocito B, inhibición de la citotoxicidad de las células *natural killer*, polarización hacia macrófagos M2, inducción de células B y T reguladoras.[40]

Diferentes investigaciones convergen en que la actividad inmunosupresora de las células mieloides supresoras requiere una interacción célula-célula, lo que sugiere que se necesita una interacción ligando-receptor en la superficie celular o la intermediación de productos solubles de vida corta. Para estas diferentes actividades inmunosupresoras interviene la acción de una variedad de moléculas que incluyen: arginasa 1, interleucina 10, factor transformador de

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7152

crecimiento beta, óxido nítrico sintasa inducible, indoleamina 2, 3-dioxigenasa, NADPH oxidasa,[32,41] y recientemente se ha implicado la expresión de moléculas efectoras granzima B y perforina[42] como parte del arsenal inmunosupresor de las células mieloides supresoras. **Figura 2**

ALTERACIÓN DE RESPUESTAS INMUNITARIAS INNATAS

Se ha encontrado que las células mieloides supresoras regulan a la baja la producción de interleucina 12 por los macrófagos y, a su vez, aumenta su propia producción de interleucina 10, esto favorece la polarización de macrófagos clásicamente activados (M1) hacia la subpoblación (M2),[43] además de estas acciones la reducción de interleucina 12 reduce la actividad tumoricida de las células *natural killer* y el aumento de interleucina 10 interfiere con la maduración de las células dendríticas.[44]

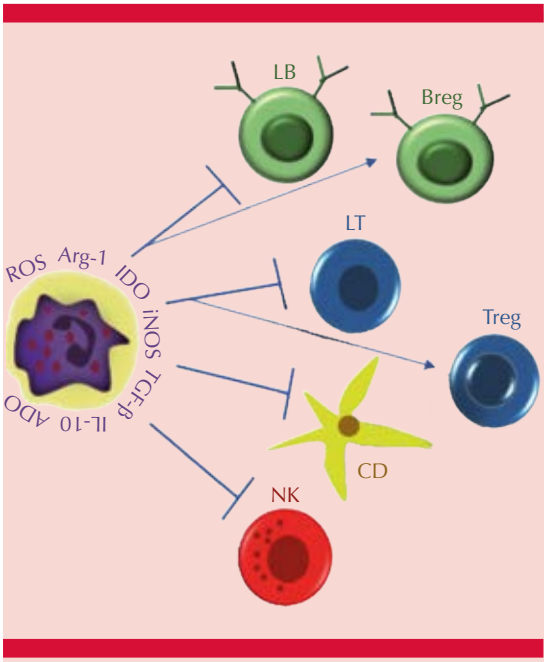


Figura 2. Diferentes pasos que llevan a la acumulación de células mieloides supresoras: expansión, migración y activación.
PMC: progenitor mieloide común; G-CSF: factor estimulante del crecimiento de granulocitos; GM-CSF: factor estimulante del crecimiento de granulocitos-monocitos; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; COX-2: ciclooxigenasa 2; PEG2: prostaglandina E2; TGF-β: factor transformador de crecimiento beta; IL: interleucina; CCL: ligando de quimiocina; CXCL: ligando de quimiocina (tipo CXC); TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

ALTERACIÓN DE LA ACTIVIDAD DEL LINFOCITO T

Las células mieloides supresoras aisladas de la médula ósea en ratones con tumor son inhibidores potenciales de la proliferación de linfocitos T. La supresión de la actividad de las linfocitos T por parte de las células mieloides supresoras abarca la depleción de nutrientes (vía arginasa 1), ligación del receptor del linfocito T (TCR), producción de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico e inducción de linfocitos T reguladoras,[45] como se describió anteriormente.

El interferón γ está implicado en la función supresora de las células mieloides supresoras sobre los linfocitos T CD4+, lo que se ha visto relacionado con la progresión de procesos infecciosos, como tuberculosis, donde hay una proporción inversa entre células mieloides supresoras e interferón γ. Para que se lleve a cabo este mecanismo se precisa la participación de moléculas coestimuladoras (CD80, CD86) y moléculas coinhibitorias (PDL1-PDL2), también se ha involucrado a la galactina-9 como factor de superficie para la supresión de la célula T.[46] Esto expone la gran heterogeneidad y plasticidad de esta población celular, que no involucra únicamente los clásicos mecanismos de acción inmunosupresores sobre linfocitos T descritos (generación de arginasa-1, óxido nítrico sintasa inducible/óxido nítrico).[47]

Una publicación reciente reveló la respuesta positiva en artritis inducida por colágeno en modelos múridos, usando microRNAs de exosomas

derivados de células mieloides supresoras granulocíticas al suprimir la diferenciación de linfocitos T CD4+ en Th1 Y Th2.[48] Asimismo se ha mostrado la capacidad de las células mieloides supresoras para mediar el proceso inflamatorio causado en la enfermedad de injerto contra el huésped; sin embargo, para este caso en particular la activación intrínseca del inflamasoma puede suponer un obstáculo, así que hace falta inhibirlo, obteniendo resultados positivos al lograrlo.[49]

A continuación, se ampliará cada uno de los mecanismos efectuados por las células mieloides supresoras para ejercer sus actividades de tolerancia inmunitaria, es de aclarar que muchos de éstos se han implicado en la interferencia de la actividad inmunitaria de otros grupos celulares.

Expresión de arginasa 1

L-arginina es un aminoácido no esencial que interviene como sustrato para dos enzimas: L-arginasa (que convierte l-arginina a urea y l-ornitina) y óxido nítrico sintasa inducible (que genera óxido nítrico); muchos estudios han demostrado ampliamente el papel inmunosupresor de la depleción de L-arginina mediado por L-arginasa.[50,51] La depleción de L-arginina inhibe la proliferación del linfocito T al reducir la expresión de la cadena CD3-ξ y además detiene los linfocitos T estimulados en las fases G_0-G_1 al reducirse la expresión de los reguladores del ciclo celular ciclina D3 y cinasa 4 dependiente de ciclina.[52]

En la expresión de la arginasa 1 se han implicado dos ejes de respuestas, que son inducidos por citocinas, éstos son: el eje interleucina 6 (IL-6)/4 (IL-4), donde la IL-6 induce la expresión del receptor de la interleucina 4 (IL-4R) en las células mieloides supresoras, lo que permite que IL-4 induzca la expresión de arginasa-1; en el segundo eje están implicados el factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) e interleucina 10 (IL-10), donde GM-CSF induce el receptor de interleucina 10 (IL-10R), permitiendo así que la señalización de IL-10 induzca la expresión de arginasa-1. Debido al hecho de que las células mieloides supresoras recién originadas de la médula ósea no expresan el receptor de interleucina 4 o interleucina 10 en la superficie, interleucina 4 ni 10 inducen directamente la arginasa-1. Así que la señalización de interleucina 6 induce IL-4R y GM-CSF induce IL-10R. A pesar del claro papel de L-arginasa en la inhibición de linfocitos T, estudios recientes han mostrado que las células mieloides supresoras no expresan L-arginasa de forma constitutiva y, además, su expresión no se requiere para mediar esta inhibición celular.[53]

Producción de adenosina

En respuesta al daño celular como ocurre en trauma, cáncer o procesos infecciosos, entre otros, hay una detección por parte de las células mieloides supresoras regulada por la hipoxia y el factor transformador de crecimiento β, lo que lleva a la expresión de enzimas que se involucran en la conversión de ATP en adenosina que a su vez va a reducir la expresión de molécula de linfocitos T activadas como ligando de Fas (FasL), perforina, interferón γ, factor de necrosis tumoral α y el receptor alfa de interleucina 2 (IL2R-α).[54]

Expresión de moléculas de punto de control inmunitario

Las células mieloides supresoras pueden expresar ligando de muerte programada 1, proteína B7 y ligando de Fas, que son moléculas reguladoras y llevan a apoptosis y anergia del linfocito T cuando sucede el contacto célula-célula.[55]

Óxido nítrico sintasa inducible

La óxido nítrico sintasa inducible ejerce su acción a través de varios mecanismos: induce la

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7152

apoptosis de la célula T, inhibe la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II y además inhibe la función de janus cinasa 3 (JAK3) y el transductor de señal y activador de la transcripción 5 (STAT5),[56] todo esto suprime la función del linfocito T.

Especies reactivas de oxígeno y peroxinitritos

La señalización de especies reactivas de oxígeno es, sin duda, un mediador primordial de la acción de las células mieloides supresoras. Las especies reactivas de oxígeno (ERO) que se derivan de las células mieloides supresoras pueden modificar proteínas solas o en asociación con óxido nítrico, lo que conlleva a la producción de peroxinitritos que se encargan de inducir la nitración y nitrosilación de los aminoácidos tirosina, cisteína, triptófano y metionina que van a modificar las moléculas del receptor del linfocito T (altera la flexibilidad conformacional de sus cadenas) y CD8, estas modificaciones conducen a que los linfocitos T CD8+ pierdan la capacidad de unir complejo mayor de histocompatibilidad I fosforilado, lo que finalmente llevará a una tolerancia antígeno específica por parte de los linfocitos T CD8+.[57]

DIFERENCIAS EN LA INHIBICIÓN DE LOS LINFOCITOS T ENTRE SUBPOBLACIONES DE CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS

Las dos subpoblaciones de células mieloides supresoras (M-CMS y G-CMS) inhiben los linfocitos T a través de vías relacionadas con el óxido nítrico; sin embargo, son diferentes los mecanismos efectores. Las células mieloides supresoras monocíticas tienen una actividad inmunosupresora más potente[58] y lo hace a través de vías específicas y no específicas de antígeno.[49] En el caso de células mieloides supresoras granulocíticas lo hace principalmente por medio de una vía específica de antígeno y a través de la producción de peroxinitritos que depende de la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y gp91^{phox} (la subunidad de unión al grupo hemo de la NADPH oxidasa generadora de superóxido) y las células mieloides supresoras monocíticas utilizan la producción de óxido nítrico por medio de la expresión de la sintasa de óxido nítrico inducible.[59] Estas diferencias entre los mecanismos de acción de cada subgrupo no operan simultáneamente, sino que hay supremacía según el subgrupo expandido, lo que se relaciona con el proceso que lo desencadena, así como la etapa de la enfermedad en que esté ocurriendo.[12]

REGULACIÓN DE LAS CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS POR PARTE DE LOS LINFOCITOS T

Es clara la regulación en sentido contrario, es decir los mecanismos ya expuestos de las células mieloides supresoras sobre los linfocitos T; sin embargo, se ha encontrado evidencia del efecto de subpoblaciones de linfocitos T en la diferenciación y supervivencia de las células mieloides supresoras regulando así su homeostasia.[25] En concreto, la citotoxicidad mediada por células *natural killer* T-like CD8+ puede eliminar linfocitos tumorales y células mieloides supresoras, jugando un papel como regulador indirecto del microambiente tumoral.[60]

INDUCCIÓN DE LINFOCITOS T REGULADORES

La inducción de linfocitos T reguladores por las células mieloides supresoras es soportada en varios estudios y varios factores se han implicado en su desarrollo: factor transformador de crecimiento β, interleucina 10, arginasa 1 o interacciones de los coestimuladores CD40/CD40L.[61]

ALTERACIÓN DEL LINFOCITO B

Actualmente existe evidencia de que las células mieloides supresoras repercuten directamente en el desarrollo, diferenciación y función de los linfocitos B y se ha demostrado que la supresión de células B puede ocurrir de manera dependiente e independiente de linfocitos T.[62] Un estudio en encefalitis autoinmunitaria experimental en múridos reportó la diferenciación de neutrófilos en células mieloides supresoras granulocíticas en una vía dependiente del transductor de señal y activador de la transcripción 3 en el sistema nervioso central, donde controló la acumulación y activación de linfocitos B y en respaldo de esto, la pérdida de células mieloides supresoras restauró la activación de linfocitos B que posteriormente liberaron factor estimulador de colonias de granulocitos-monocitos e interleucina 6 favoreciendo el estado inflamatorio.[63] De igual forma, una publicación reciente ha mostrado que las células mieloides supresoras monocíticas disminuyeron específicamente la proliferación de linfocitos B transicionales de tipo 2 (T2) relacionada con la reducción del inicio del ciclo celular, en respuesta a la estimulación policlonal, estos estimuladores policlonales incluyeron lipopolisacáridos y estimulación anti-CD40 más interleucina 4. Igualmente, las células mieloides supresoras monocíticas inhibieron la expresión de CD40 y complejo mayor de histocompatibilidad clase II en células B estimuladas y suprimieron la presentación de antígeno a las linfocitos T CD4+ específicas de antígeno, todas estas acciones fueron ejercidas a través de diferentes mecanismos que involucran la producción de mediadores solubles como especies reactivas de oxígeno, especies reactivas de nitrógeno, factor transformador de crecimiento β, entre otros. Igualmente se demostró que las células mieloides supresoras inducen cambio de isotipo,[64] apoyando esto, en un estudio múrido con cáncer se encontró proliferación de células B con predominio de expresión de inmunoglobulina A en presencia de células mieloides supresoras y los resultados indican que el receptor del factor de necrosis tumoral 2 (TNFR2) en las células mieloides supresoras, que es importante para la expansión y activación de las mismas, es también clave para el efecto en el linfocito B, pues la ausencia de TNFR2 suprime la capacidad que tienen las células mieloides supresoras de estimular las respuestas del linfocito B, se ha encontrado que esta interacción (células mieloides supresoras/linfocito B) ocurre a través del ligando para TNFR2: el memTNF, de esto se deriva la hipótesis aún por demostrar de que ese aumento de IgA pueda repercutir en la inmunidad antitumoral y favorecer el crecimiento del tumor.[65] De manera interesante, Shen y su grupo encontraron en modelo múrido con cáncer de mama que la presencia de células mieloides supresoras indujo la remodelación de las moléculas de superficie de los linfocitos B, inclinando hacia la expresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) y también se demostró que las células mieloides supresoras pueden transformar el subtipo clásico de linfocito B hacia linfocitos B reguladores, identificando un nuevo fenotipo de B reguladoras: $PD\text{-}1^{-}PD\text{-}L1^{+}CD19^{+}$ que ejerce un importante efecto inhibitorio sobre los linfocitos T.[66]

Otros estudios soportan que la linfopoyesis B es declinada por las células mieloides supresoras en donde no sólo están implicados la L-arginasa y el óxido nítrico sintasa inducible, sino también la interleucina 1, la expresión de esta última molécula efectora se ve incrementada en asociación con la activación del inflamasoma en condiciones patológicas, como la obesidad.[67]

Las vías de señalización siguen siendo poco claras; sin embargo, algunas publicaciones han encontrado que estos efectos pueden producirse a través de la modulación de interleucina 7 mediada por el factor transformador de crecimiento β y la señalización del transductor de señal y activador de la transcripción 5 (STAT 5) cascada abajo, que son esenciales en la función y dife-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7152

renciación del linfocito B, sugiriendo la siguiente vía: el factor transformador de crecimiento β liberado por las células mieloides supresoras modula a la interleucina 7 (IL-7), la señalización IL-/IL-7Receptor estimula la vía JAK-STAT que lleva a la fosforilación de STAT5.[68]

CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS Y LINFOMAS CUTÁNEOS

Los linfomas cutáneos son linfomas no Hodgkin (LNH) que abarcan un conjunto de linfomas cutáneos primarios y sistémicos, son poco comunes y tienen una incidencia estimada de 0.5 a 1 caso por 100,000 personas anualmente. Los linfomas cutáneos de células T comprenden un 13% de todos los linfomas no Hodgkin y se subdividen en varios subtipos con características histológicas, fenotípicas, pronóstico y manifestación clínica muy diferentes. Aunque en su mayor parte son indolentes, en etapas avanzadas de la enfermedad pueden ser muy agresivos y amenazan la vida. Los subtipos más prevalentes y estudiados son la micosis fungoide y el síndrome de Sèzary, este último es el más agresivo. Asimismo, los linfomas cutáneos de células B representan un 20-25% de todos los linfomas cutáneos primarios y se clasifican en: linfoma cutáneo de zona marginal, linfoma cutáneo de centro folicular y linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes, tipo pierna, el linfoma cutáneo de centro folicular es el más frecuente y característicamente indolente igual que el linfoma cutáneo de zona marginal y el linfoma primario cutáneo difuso de células B grandes tipo pierna es el más agresivo.[69,70] Los linfomas cutáneos comparten la característica de una expansión monoclonal de células B o T en la piel. La etiopatogénesis de los linfomas cutáneos no se conoce con exactitud; sin embargo, se involucran diferentes factores que incluyen: predisposición genética, regulación transcripcional y epigenética por factores ambientales e infecciosos, evasión inmunitaria e inmunosupervivencia.[71] A pesar de las diferencias entre los diferentes tipos de linfomas cutáneos, la resistencia a la apoptosis como mecanismo de evasión de la respuesta inmunológica es un factor común que las caracteriza.[72]

La función y constitución del microambiente tumoral es un factor con importancia relevante en la evasión tumoral y en la respuesta antitumoral. Los principales integrantes del microambiente tumoral comprenden células T reguladoras, macrófagos M2, macrófagos M1 y células mieloides supresoras[73] y se ha sugerido que el reclutamiento de estas células inmunitarias junto a las células tumorales induce un ambiente de inmunosupresión a través de la liberación de citocinas inmunosupresoras, como interleucina 4, 5 y 10, el factor de crecimiento endotelial vascular t el factor transformador de crecimiento β. El conocimiento de las subpoblaciones de células mieloides supresoras ha determinado un nuevo periodo en el progreso investigativo sobre la generación y la regulación de la respuesta inmunológica. Como se mencionó al inicio de esta revisión, la actividad de las células mieloides supresoras depende de factores de transcripción específicos que son compartidos por otros subconjuntos celulares y además se ve marcadamente influenciada por las diferentes citocinas y células del microambiente tumoral. Asimismo, la actividad antitumoral de las células mieloides supresoras se ha vinculado con la expresión de marcadores de superficie con actividad inhibitoria como molécula de muerte programada (PD-1), ligando 1 de muerte programada (PD-L1) y antígeno 4 de linfocito T citotóxico (CTLA-4),[55] que se han implicado en la fisiopatología de linfomas cutáneos.[74] Mitteldorf y colaboradores demostraron la expresión del ligando 1 de muerte programada en células tumorales de linfoma cutáneo difuso de células B, sugiriendo un papel sinérgico entre las células mieloides supresoras que expresan PD-L1 y las células de linfoma en la evasión inmunitaria.[75] Un informe reciente que analizó la distribución de células de Langerhans

(CL), células dendríticas plasmocitoides (CDp) y células mieloides supresoras en piel de 46 pacientes con micosis fungoide con diferentes estadios de la enfermedad determinó que a mayor estadio de la enfermedad había disminución de células de Langerhans y, en contraste a esto, aumento de células dendríticas plasmocitoides y células mieloides supresoras, siendo el primer estudio que analiza la densidad de células mieloides supresoras en micosis fungoide, sugiriendo su rol en la progresión, disminución de la respuesta antitumoral y probable desempeño como marcador pronóstico.[76] Asimismo otro estudio encontró incremento en el número de células T reguladoras y células mieloides supresoras en pacientes con síndrome de Sèzary relacionado con la actividad de la enfermedad, además, la inhibición conjunta de células mieloides supresoras y T reguladoras demostró un efecto sinérgico antitumoral.[77] La participación de los productos de las células mieloides supresoras en la inmunotolerancia de los linfomas cutáneos también ha quedado en evidencia, representado esto por la sobreexpresión de moléculas como indoleamina 2-3 deoxigenasa,[78] (especies reactivas de oxígeno y arginasa-1[76] interleucina 10[79] asociado con el incremento de las células mieloides supresoras, lo que las postula también como objetivos terapéuticos en linfomas cutáneos de células B y T.

CÉLULAS MIELOIDES SUPRESORAS Y AUTOINMUNIDAD

La mayor parte de nuestro conocimiento acerca de las células mieloides supresoras se deriva de modelos tumorales y pacientes con cáncer; sin embargo, en los últimos años ha crecido el interés por evaluar el papel de las células mieloides supresoras en autoinmunidad debido a su fenotipo inmunorregulatorio y su capacidad de suprimir la respuesta efectora de linfocitos T y B. Nuevos trabajos han demostrado la acumulación de las células mieloides supresoras en órganos linfoides secundarios de pacientes con enfermedades autoinmunitarias, como esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, artritis reumatoide, hepatitis autoinmunitaria y enfermedad inflamatoria intestinal.[80]

Una publicación reciente reveló la respuesta positiva en artritis inducida por colágeno en modelos múridos, usando microRNAs de exosomas derivados de células mieloides supresoras granulocíticas al suprimir la diferenciación de linfocitos T CD4+ en Th1 y Th2, demostrando su potencial terapéutico.[48] Asimismo se ha mostrado la capacidad de las células mieloides supresoras para mediar el proceso inflamatorio causado en la enfermedad de injerto contra el huésped; sin embargo, para este caso en particular la activación intrínseca del inflamosoma puede suponer un obstáculo, así que hace falta inhibirlo, obteniendo resultados positivos al lograr esto.[49] En otro estudio experimental en modelo múrido en el que se induce hepatitis fulminante se demostró que la proteína cinasa serina/treonina TPL2 participa mediando la respuesta a las quimiocinas CXCL1/2 inducidas por la interleucina 17E, lo que promueve la movilización de las células mieloides supresoras que participan en la supresión de la inflamación provocada por la respuesta Th1.[81] Otro modelo de artritis inducida por colágeno demostró que la proliferación de linfocitos B estimulada por CD40/interleucina 4 fue inhibida por células mieloides supresoras monocíticas autólogas y esta demostración fue hecha *in vitro* e *in vivo* y la prostaglandina E2 fue requerida para mediar la inhibición de los linfocitos B.[40] En modelos de lupus eritematoso sistémico a través de la infusión de células mieloides supresoras, se demostró la expansión de células B reguladoras, productoras de interleucina 10 en una manera dosis-dependiente con resultados que sugieren que fue mediado por óxido nítrico sintasa inducible, asimismo, se logró la reducción de producción de inmunoglobulinas, autoanticuerpos y disminución del tamaño y población de

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7152

centros germinales, mejorando los resultados clínicos.[82] En contraste con estos resultados, también hay reportes en la bibliografía que demuestran un posible efecto negativo de las células mieloides supresoras en autoinmunidad. Guo y colaboradores encontraron expansión de las células mieloides supresoras en pacientes con artritis reumatoide, lo que tenía relación positiva con la severidad de la enfermedad y actividad de linfocito T colaborador TH17, sugiriendo un papel proinflamatorio de las células mieloides supresoras en la enfermedad.[83] Asimismo, otro estudio en pacientes con artritis reumatoide mostró aumento de células mieloides supresoras en sangre periférica y de actividad TH17.[84] Whitfield-Larry y colaboradores hallaron expansión de células mieloides supresoras en sangre periférica y reducción de células mieloides supresoras en islotes pancreáticos que se asociaban con la aparición de diabetes en modelos múridos.[85] Todos estos resultados, más que contradecirse, revelan los múltiples papeles que tienen las células mieloides supresoras y soportan la gran relevancia del microambiente inflamatorio en determinar su función específica.[8]

Algunos autores sugieren que probablemente la activación y diferenciación local de las células mieloides supresoras sea regulada (inhibida o pérdida parcial de función) debido a ciertos componentes del microambiente inflamatorio, lo que se refleja en la pérdida de la función inmunosupresora y favorecimiento del proceso inflamatorio.[86]

CONCLUSIONES

Las células mieloides supresoras son células mieloides activadas patológicamente y su principal rasgo distintivo es su actividad inmunosupresora, que es mediada a través de una variedad de mecanismos que difieren según el subgrupo expandido, la enfermedad subyacente, la etapa de la enfermedad y quizá otros factores por esclarecer. Ante la innegable participación de las células mieloides supresoras en la perpetuación y progresión de diferentes procesos inflamatorios especialmente de tipo neoplásicos,[87] así como su posible rol como predictor de recaídas tumorales[3] y, aún por determinar, su contribución en la génesis del cáncer dado su hallazgo en condiciones premalignas,[88] trauma, enfermedades infecciosas y su prometedor efecto positivo en enfermedades autoinmunitarias, trasplantes y sepsis, estas células representan un prometedor blanco terapéutico. Sin embargo, debido a su extraordinaria plasticidad y diversidad, que lleva a que actúen a través de múltiples mecanismos y sobre diferentes grupos celulares y tomando en conjunto todas estas consideraciones, por ahora es difícil establecer una teoría integrativa que explique con claridad su papel en diferentes padecimientos, lo que pone de manifiesto la gran relevancia del microambiente inflamatorio en la actividad de estas células, por lo que todas las moléculas que orquestan su expresión y acción merecen más estudio.

REFERENCIAS

1. Young MR, Newby M, Wepsic HT. Hematopoiesis and Suppressor bone marrow cells in mice bearing large metastatic lewis lung carcinoma. Tumors 1987; 100-5.
2. Gabrilovich D, Bronte V, Chen S, Schreiber H et al. Letters to the Editor: The terminology issue for myeloid-derived suppressor cells. Cancer Res 2007; 67 (1): 425-426. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3037.
3. Soeno T, Katoh H, Ishii S, Yamashita K et al. CD33 + immature myeloid cells critically predict recurrence in advanced gastric cancer. J Surg Res 2019; 245: 552-63. doi: 10.1016/j.jss.2019.07.095.
4. Murdoch C, Muthana M, Coffelt SB, Lewis CE. The role of myeloid cells in the promotion of tumour angiogenesis. Nat Rev Cancer 2008; 8 (8): 618-31. doi: 10.1038/nrc2444.
5. Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment : expect the unexpected. Find the latest version: Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. J Clin Invest 2015; 125 (9): 3356-64. doi: 10.1172/JCI80005.
6. Munera V, Popovic PJ, Bryk J, Ochoa JB et al. Stat 6-dependent induction of myeloid derived suppressor cells after physical injury regulates nitric oxide response to

endotoxin. Ann Surg 2010; 251 (1): 120-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181bfda1c.

7. Schwacha MG, Scroggins SR, Montgomery RK, Cap AP, et al. Burn injury is associated with an infiltration of the wound site with myeloid- derived suppressor cells. Cell Immunol 2019; 338: 21-26. doi: 10.1016/j.cellimm.2019.03.001.
8. Cripps JG, Gorham JD. MDSC in autoimmunity. Int Immunopharmacol 2011; 11 (7): 789-93. doi: 10.1016/j.intimp.2011.01.026.
9. Liu Y, Perego M, Xiao Q, Zhou J et al. Lactoferrin-induced myeloid-derived suppressor cell therapy attenuates pathologic inflammatory conditions in newborn mice. J Clin Invest 2019; 129 (10): 4261-4275. doi: 10.1172/JCI128164.
10. Dorhoi A, Glaría E, Garcia T, Valledor AF et al. MDSCs in infectious diseases: regulation, roles, and readjustment. Cancer Immunol Immunother 2019; 68 (4): 673-685. doi: 10.1007/s00262-018-2277-y.
11. Almand B, Clark JI, Nikitina E, Gabrilovich DI, et al. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. J Immunol 2001; 166: 678-689. doi: 10.4049/jimmunol.166.1.678.
12. Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells. Cancer Immunol Res 2017; 5 (1): 3-8. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297.
13. Lechner MG, Megiel C, Russell SM, Epstein AL et al. Functional characterization of human Cd33 + And Cd11b + myeloid-derived suppressor cell subsets induced from peripheral blood mononuclear cells co-cultured with a diverse set of human tumor cell lines. J Transl Med 2011; 9: 90. doi: 10.1186/1479-5876-9-90.
14. Bronte V, Brandau S, Chen S, Gabrilovich DI et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. Nat Commun 2016; 7: 12150. doi: 10.1038/ncomms12150.
15. Condamine T, Dominguez GA, Youn JI, Gabrilovich DI, et al. Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer. Sci Immunol 2016; 1 (2). doi: 10.1126/sciimmunol.aaf8943.
16. Sangaletti S, Talarico G, Chiodoni C, Colombo MP et al. SPARC Is a new myeloid-derived suppressor cell marker licensing suppressive activities. Front Immunol 2019; 10: 1369. doi: 10.3389/fimmu.2019.01369.
17. Youn J, Nagaraj S, Collazo M, Gabrilovich DI. Subsets of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. J Immunol 2008; 181 (8): 5791-5802. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5791.
18. Ostrand-Rosenberg S, Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: Linking inflammation and cancer. J Immunol 2009; 182 (8): 4499-4506. doi: 10.4049/jimmunol.0802740.
19. Condamine T, Mastio J, Gabrilovich DI. Transcriptional regulation of myeloid-derived suppressor cells. J Leuk Biol 2015; 98 (6): 913-922. doi: 10.1189/jlb.4RI0515-204R.
20. Gabrilovich BD, Ishida T, Oyama T, Carbone DP, et al. Vascular endothelial growth factor inhibits the development of dendritic cells and dramatically affects the differentiation of multiple hematopoietic lineages in vivo. Blood 1998; 92 (11): 4150-66.
21. Sinha P, Clements VK, Fulton AM, Ostrand-Rosenberg S. Prostaglandin E2 promotes tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. Cancer Res 2007; 67 (9): 4507-13. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4174.
22. Pan P, Wang GX, Yin B, Chen SH, et al. Reversion of immune tolerance in advanced malignancy: modulation of myeloid-derived suppressor cell development by blockade of stem-cell factor function. Blood 2008; 111 (1): 219-28.
23. Bunt SK, Yang L, Sinha P, Ostrand-Rosenberg S, et al. Reduced inflammation in the tumor microenvironment delays the accumulation of myeloid-derived suppressor cells and limits tumor progression. Cancer Res 2007; 67 (20): 10019-26.
24. Serafini P, Carbley R, Noonan KA, Tan G, Bronte V, Borrello I. High-dose granulocyte-macrophage colony – stimulating factor – producing vaccines impair the immune response through the recruitment of myeloid suppressor cells. Cancer Res 2004; 64 (17): 6337-43.
25. Bauswein AM, Singh A, Ralhan A, Rieber N, et al. Human T cells modulate myeloid-derived suppressor cells through a TNF α mediated mechanism. Immunol Lett 2018; 202: 31-37. doi: 10.1016/j.imlet.2018.07.010.
26. Maruyama A, Shime H, Takeda Y, Seya T. et al. Pam2 lipopeptides systemically increase myeloid-derived suppressor cells through TLR2 signaling. Biochem Biophys Res Commun 2015; 457 (3): 445-50. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.01.011.
27. Obermajer N, Kalinski P. Generation of myeloid-derived suppressor cells using prostaglandin E 2. Transplant Res 2012; 1 (1): 15. doi: 10.1186/2047-1440-1-15.
28. Bromberg J. Stat proteins and oncogenesis. J Clin Invest 2002; 109 (9): 1139-42. Doi: 10.1172/JCI15617.
29. McClure, McPeak MB, Youssef D, El Gazzar M, et al. Stat3 and C/EBPβ synergize to induce miR-21 and miR-181b expression during sepsis. Immunol Cell Biol 2017; 95 (1): 42-55. doi: 10.1038/icb.2016.63.
30. Netherby CS, Messmer MN, Burkard-Mandel L, Abrams SI, et al. The granulocyte progenitor stage is a key target of irf8-mediated regulation of myeloid-derived suppressor cell production. j immunol. 2017; 198 (10): 4129-4139. doi: 10.4049/jimmunol.1601722.
31. Trillo-Tinoco J, Sierra RA, Mohamed E, Rodriguez PC, et al. AMPK alpha-1 intrinsically regulates the function and differentiation of tumor myeloid- derived suppressor cells. Cancer Res 2019; 79 (19): 5034-5047. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0880.
32. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. Nat Rev Immunol 2009; 9 (3): 162-74. doi: 10.1038/nri2506.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7152

33. Zhang CX, Ye SB, Cui J. et al. STING signaling remodels the tumor microenvironment by antagonizing myeloid-derived suppressor cell expansion. Cell Death Differ 2019; 26 (11): 2314-2328. doi: 10.1038/s41418-019-0302-0.

34. Pengam S, Durand J, Usal C, Poirier N, et al. SIRP α/CD47 axis controls the maintenance of transplant tolerance sustained by myeloid - derived suppressor cells. Am J Transplant 2019; 19 (12): 3263-3275. doi: 10.1111/ajt.15497.

35. Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. The role of myeloid-derived suppressor cells (MDSC) in the in flammaging process. Ageing Res Rev 2018; 48: 1-10. doi: 10.1016/j.arr.2018.09.001.

36. Li B, Zhang SHU, Huang NA, Li Z, et al. CCL9 / CCR1 induces myeloid - derived suppressor cell recruitment to the spleen in a murine H22 orthotopic hepatoma model. Oncol Rep 2019; 41 (1): 608-618. doi: 10.3892/or.2018.6809.

37. Sinha P, Okoro C, Foell D, Srikrishna G, et al. Proinflammatory S100 proteins regulate the accumulation of myeloid-derived suppressor cells. J Immunol 2008; 181 (7): 4666-75.

38. Jiang K, Li J, Zhang J, Shan L et al. SDF-1 / CXCR4 axis facilitates myeloid-derived suppressor cells accumulation in osteosarcoma microenvironment and blunts the response to anti-PD-1 therapy. Int Immunopharmacol 2019; 75: 105818. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105818.

39. Derive M, Bouazza Y, Alauzet C, Gibot S. Myeloid-derived suppressor cells control microbial sepsis. Intensive Care Med 2012; 38 (6): 1040-9. doi: 10.1007/s00134-012-2574-4.

40. Crook KR, Jin M, Weeks MF, Liu P, et al. Myeloid-derived suppressor cells regulate T cell and B cell responses during autoimmune disease. J Leukoc Biol 2015; 97 (3): 573-82. doi: 10.1189/jlb.4A0314-139R.

41. Principi E, Raffaghello L. The role of the P2X7 receptor in myeloid-derived suppressor cells and immunosuppression. Curr Opin Pharmacol 2019; 47: 82-89. doi: 10.1016/j.coph.2019.02.010.

42. Dufait L, Pardo J, Escors D, Breckpot K, et al. Perforin and granzyme B expressed by murine myeloid-derived suppressor cells: A study on their role in outgrowth of cancer cells. Cancers (Basel) 2019; 11 (6). pii: E808. doi: 10.3390/cancers11060808.

43. Ostrand-Rosenberg S. Myeloid derived-suppressor cells : their role in cancer and obesity. Curr Opin Immunol 2018; 51: 68-75. doi: 10.1016/j.coi.2018.03.007.

44. Sinha P, Clements VK, Bunt SK, Ostrand-Rosenberg S, et al. Cross-talk between myeloid-derived suppressor cells and macrophages subverts tumor immunity toward a type 2 response. J Immunol 2007; 179 (2): 977-83.

45. Haverkamp JM, Crist SA, Elzey BD, Ratliff TL, et al. In vivo suppressive function of myeloid-derived suppressor cells is limited to the inflammatory site. Eur J Immunol 2011; 41 (3): 749-59. doi: 10.1002/eji.201041069.

46. Wegner A, Verhagen J, Wraith DC. Myeloid-derived suppressor cells mediate tolerance induction in autoimmune disease. Immunology 2017; 151 (1): 26-42. doi: 10.1111/imm.12718.

47. Zhan X, Hu S, Wu Y, Huang X, et al. IFN-γ decreased the suppressive function of CD33 + HLA-DR low myeloid cells through down-regulation of PD-1/PD-L2 signaling pathway. Mol Immunol 2018; 94: 107-120. doi: 10.1016/j.molimm.2017.10.009.

48. Zhu D, Tian J, Wu X, Wang S et al. G-MDSC-derived exosomes attenuate collagen-induced arthritis by impairing Th1 and Th17 cell responses. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis 2019; 1865 (12): 165540. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165540.

49. Koehn BH, Apostolova P, Haverkamp JM, Blazar BR, et al. GVHD-associated, in flammasome-mediated loss of function in adoptively transferred myeloid-derived suppressor cells. Blood 2015; 126 (13): 1621-8. doi: 10.1182/blood-2015-03-634691.

50. Cao Y, Feng Y, Zhang Y, Jin F, et al. L-Arginine supplementation inhibits the growth of breast cancer by enhancing innate and adaptive immune responses mediated by suppression of MDSCs in vivo. BMC Cancer 2016; 16: 343. doi: 10.1186/s12885-016-2376-0.

51. Gielen PR, Schulte BM, Kers-rebel ED, Adema GJ, et al. Elevated levels of polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in patients with glioblastoma highly express S100A8/9 and arginase and suppress T cell function. Neuro Oncol 2016; 18 (9): 1253-64. doi: 10.1093/neuonc/now034.

52. Rodriguez PC, Quiceno DG and Ochoa AC. L -arginine availability regulates T-lymphocyte cell-cycle progression. Blood 2007; 109 (4): 1568-73. DOI: 10.1182/blood-2006-06-031856.

53. Bian Z, Abdelaal AM, Shi L, Liu Y, et al. Tumor immunology arginase-1 is neither constitutively expressed in nor required for myeloid-derived suppressor cell-mediated inhibition of T-cell proliferation. Eur J Immunol 2018; 48 (6): 1046-1058. doi: 10.1002/eji.201747355.

54. Linden J and Cekic C. Regulation of lymphocyte function by adenosine. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012; 32 (9): 2097-103. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.226837.

55. Lu C, Redd PS, Lee JR, Liu K, et al. The expression profiles and regulation of PD-L1 in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. Oncoimmunology 2016; 5 (12): e1247135 doi: 10.1080/2162402X.2016.1247135.

56. Bingisser RM, Tilbrook PA, Holt PG, Kees R. Macrophage-derived nitric oxide regulates T cell activation via reversible disruption of the Jak3/STAT5 signaling pathway. J Immunol 1998; 160 (12): 5729-34.

57. Nagaraj S, Gupta K, Pisarev V, Gabrilovich DI, et al. Altered recognition of antigen is a novel mechanism of CD8+T cell tolerance in cancer. Nat Med 2007; 13 (7): 828-835. doi: 10.1038/nm1609.

58. Kumar V, Patel S, Tcyganov E, Gabrilovich DI. The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment. Trends Immunol 2016; 37 (3): 208-220. doi: 10.1016/j.it.2016.01.004.

59. Raber PL, Thevenot P, Wyczechowska D, Rodriguez PC, et al. Subpopulations of myeloid-derived suppressor cells

impair T cell responses through independent nitric oxide-related pathways. Int J Cancer 2014; 134 (12): 2853-64. doi: 10.1002/ijc.28622.

60. Li Z, Wu Y, Wang C, Zhang M. Mouse CD8 + NKT - like cells exert dual cytotoxicity against mouse tumor cells and myeloid-derived suppressor cells. Cancer Immunol Immunother 2019; 68 (8): 1303-1315. doi: 10.1007/s00262-019-02363-3.
61. Pan P, Ma G, Weber KJ, Chen SH et al. Immune stimulatory receptor CD40 is required for T-cell suppression and T regulatory cell activation mediated by myeloid-derived suppressor cells in cancer. Cancer Res 2010; 70 (1): 99-108. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1882.
62. Wang Y, Schafer CC, Hough KP, Deshane JS, et al. Myeloid-derived suppressor cells impair B cell responses in lung cancer through IL-7 and STAT5. J Immunol 2018; 201 (1): 278-295. doi: 10.4049/jimmunol.1701069.
63. Knier B, Hiltensperger M, Sie C, Korn T, et al. Myeloid-derived suppressor cells control B cell accumulation in the central nervous system during autoimmunity. Nat Immunol 2018; 19 (12): 1341-1351. doi: 10.1038/s41590-018-0237-5.
64. Rastad JL, Green WR. LP-BM5 retrovirus – expanded monocytic myeloid-derived suppressor cells alter B cell phenotype and function LP-BM5 retrovirus – expanded monocytic myeloid-derived suppressor cells alter B cell phenotype and function. Immunohorizons 2018; 2 (3): 87-106. doi: 10.4049/immunohorizons.1700066.
65. Xu X, Meng Q, Erben U, Qin Z, et al. Myeloid-derived suppressor cells promote B-cell production of IgA in a TNFR2-dependent manner. Cell Mol Immunol 2017; 14 (7): 597-606. doi: 10.1038/cmi.2015.103.
66. Shen M, Wang J, Yu W, Ren X, et al. A novel MDSC-induced PD-1-PD-L1+ B-cell subset in breast tumor microenvironment possesses immuno-suppressive properties. Oncoimmunology 2018; 7 (4): e1413520. doi: 10.1080/2162402X.2017.1413520.
67. Kennedy DE, Knight KL. Inhibition of B lymphopoiesis by adipocytes and IL-1 – producing myeloid-derived suppressor cells. J Immunol 2015; 195 (6): 2666-74. doi: 10.4049/jimmunol.1500957.
68. Wang Y, Schafer CC, Hough KP, Deshane JS, et al. Myeloid-derived suppressor cells impair B cell responses in lung cancer through IL-7 and STAT5. J Immunol 2018; 201 (1): 278-295. doi: 10.4049/jimmunol.1701069.
69. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Meijer CJ, et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. Blood 2005; 105 (10): 3768-85. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3502.
70. Larocca CA, LeBoeuf NR. Overview of cutaneous T-cell lymphomas. Hematol Oncol Clin North Am 2019; 33 (4): 669-686. doi: 10.1016/j.hoc.2019.04.004.
71. Ryan H, Wilcox RA. Ontogeny, genetics, molecular biology, and classification of B- and T-cell non-Hodgkin lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 2019; 33 (4): 553-574. doi: 10.1016/j.hoc.2019.04.003.
72. Giraldo D, Eugenia V, Lopera V, María M. Linfoma cutáneo de células T: Revisión del tema con énfasis en la inmunopatogénesis. Iatreia [online] 2011; 24 (4): 402-414.
73. Umansky V1, Sevko A, Gebhardt C, Utikal J. Myeloid-derived suppressor cells in malignant melanoma. J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12 (11): 1021-7. doi: 10.1111/ddg.12411.
74. Song M, Park B, Uhm J. Understanding immune evasion and therapeutic targeting associated with PD-1/PD-L1 pathway in diffuse large B-cell lymphoma. Int J Mol Sci 2019; 20 (6). doi: 10.3390/ijms20061326.
75. Mitteldorf C, Berisha A, Pfaltz MC, Kempf W, et al. Tumor microenvironment and checkpoint molecules in primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma-new therapeutic targets. Am J Surg Pathol 2017; 41 (7): 998-1004. doi: 10.1097/PAS.0000000000000851.
76. Pileri A, Agostinelli C, Sessa M, Pimpinelli N, et al. Langerhans, plasmacytoid dendritic and myeloid-derived suppressor cell levels in mycosis fungoides vary according to the stage of the disease. Virchows Arch 2017; 470 (5): 575-582. doi: 10.1007/s00428-017-2107-1.
77. Geskin LJ, Akilov OE, Kwon S, Falo LD Jr, et al. Therapeutic reduction of cell - mediated immunosuppression in mycosis fungoides and Sézary syndrome. Cancer Immunol Immunother 2018; 67 (3): 423-434. doi: 10.1007/s00262-017-2090-z.
78. Maliniemi P, Laukkanen K, Väkevä L, Ranki A, et al. Biological and clinical significance of tryptophan-catabolizing enzymes in cutaneous T-cell lymphomas. Oncoimmunology 2017; 6 (3): e1273310. doi: 10.1080/2162402X.2016.1273310.
79. Xiu B, Lin Y, Grote DM, Ansell SM, et al. IL-10 induces the development of immunosuppressive CD14 + HLA-DR low/– monocytes in B-cell non-Hodgkin lymphoma. Blood Cancer J 2015; 5: e328. doi: 10.1038/bcj.2015.56.
80. Crook KR, Liu P. Role of myeloid-derived suppressor cells in autoimmune disease. World J Immunol 2014; 4 (1): 26-33.
81. Xu J, Pei S, Wang Y, Xiao Y, et al. Tpl2 protects against fulminant hepatitis through mobilization of myeloid-derived suppressor cells. Front Immunol 2019; 10: 1980. doi: 10.3389/fimmu.2019.01980.
82. Park M, Lee S, Kim E, Cho ML, et al. Myeloid-derived suppressor cells induce the expansion of regulatory B cells and ameliorate autoimmunity in the sanroque mouse model of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol 2016; 68 (11): 2717-2727. doi: 10.1002/art.39767.
83. Guo C, Hu F, Yi H, Wang XY, et al. Myeloid-derived suppressor cells have a proinflammatory role in the pathogenesis of autoimmune arthritis. Ann Rheum Dis 2016; 75 (1): 278-85. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205508.
84. Jiao Z, Hua S, Wang W, Wang X, et al. Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlated negatively with Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2013; 42 (2): 85-90. doi: 10.3109/03009742.2012.716450.
85. Whitfield-Larry F, Felton J, Buse J, Su MA. Myeloid-derived suppressor cells are increased in frequency but not maxi-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7152

mally suppressive in peripheral blood of type 1 diabetes mellitus patients. Clin Immunol 2014; 153 (1): 156-64. doi: 10.1016/j.clim.2014.04.006.

86. Boros P, Ochando J, Zeher M. Myeloid derived suppressor cells and autoimmunity. Hum Immunol 2016; 77 (8): 631-636. doi: 10.1016/j.humimm.2016.05.024.

87. Zhang S, Ma X, Zhu C, Yuan X, et al. The role of myeloid-derived suppressor cells in patients with solid tumors: A meta-analysis. PLoS One 2016 Oct 25;11(10):e0164514. doi: 10.1371/journal.pone.0164514.

88. Ma P, Beatty PL, Mckolanis J, Finn OJ, et al. Circulating myeloid derived suppressor cells (MDSC) that accumulate in premalignancy share phenotypic and functional characteristics with MDSC in cancer. Front Immunol 2019; 10: 1401. doi: 10.3389/fimmu.2019.01401.

EVALUACIÓN

1. Las células mieloides supresoras son:
   a) células diferenciadas que pertenecen a la inmunidad adaptativa
   b) células en una etapa de diferenciación incompleta que pertenecen a la inmunidad adaptativa
   c) células en una etapa de diferenciación incompleta que pertenecen a la inmunidad innata
   d) células diferenciadas que pertenecen a la inmunidad innata

2. Con respecto a las subpoblaciones de células mieloides supresoras, no es cierto que:
   a) las células mieloides supresoras granulocíticas constituyen el 80% de todas las células mieloides supresoras
   b) su identificación a partir de criterios fenotípicos es suficiente
   c) existen 3 subpoblaciones de células mieloides supresoras
   d) la diferenciación entre monocitos y células mieloides supresoras monocíticas puede hacerse a través de la identificación del HLA-DR

3. Se ha demostrado que las células mieloides supresoras influyen en la actividad de las siguientes células:
   a) linfocitos T y linfocitos B
   b) células *natural killer*
   c) macrófagos
   d) todas las anteriores

4. De acuerdo con las investigaciones sobre actividad inmunosupresora de las células mieloides supresoras podemos decir:
   a) no se requiere una interacción célula-célula para ejercer su acción
   b) su actividad se ejerce sólo a través de mediadores solubles
   c) se necesita una interacción ligando-receptor en la superficie celular o la intermediación de productos solubles de vida corta para su actividad
   d) para ejercer su mecanismo inmunosupresor sólo la arginasa 1 ha demostrado relevancia

5. La arginasa 1 es un mediador importante en la actividad de las células mieloides supresoras, su mecanismo de acción está dado por:
   a) depleción de L-arginina, que lleva a inhibición de la proliferación del linfocito B
   b) detiene los linfocitos B estimulados en las fases G_0-G_1
   c) la depleción de L-arginina inhibe la proliferación del linfocito T al reducir la expresión de la cadena CD3-ξ

d) arginasa 1 no ha demostrado ser un mediador importante en la actividad de las células mieloides supresoras

6. ¿Cuáles son las principales células que componen el microambiente tumoral?
   a) células *natural killer*, macrófagos M2, macrófagos M1 y células mieloides supresoras
   b) linfocitos B, macrófagos M2, macrófagos M1 y células mieloides supresoras
   c) macrófagos, fibroblastos, células mieloides supresoras y linfocitos T
   d) linfocitos T reguladores, macrófagos M2, macrófagos M1 y células mieloides supresoras

7. ¿Qué hallazgos han vinculado la relación entre células mieloides supresoras y linfomas cutáneos?
   a) la expresión de marcadores de superficie con actividad inhibitoria sobre las células mieloides supresoras
   b) hallazgo de incremento en la población de células mieloides supresoras en relación con la severidad de la enfermedad
   c) la evidencia de la sobreexpresión de moléculas como indoleamina 2-3 deoxigenasa, especies reactivas de oxígeno, arginasa-1 e interleucina 10 en algunos pacientes con linfomas cutáneos
   d) todas las anteriores

8. Se ha demostrado acumulación de células mieloides supresoras en los siguientes escenarios clínicos:
   a) únicamente se ha demostrado su expresión en cáncer
   b) en enfermedades autoinmunitarias y cáncer únicamente
   c) en cáncer, enfermedades autoinmunitarias, trasplantes, procesos infecciosos y trauma

9. En cuanto a la evidencia de la participación de las células mieloides supresoras en enfermedades autoinmunitarias, podemos decir:
   a) claramente el papel de las células mieloides supresoras en este escenario tiene un efecto positivo
   b) se ha demostrado que ejercen un efecto negativo en el escenario de enfermedades autoinmunitarias
   c) la evidencia hasta ahora publicada de su efecto en enfermedades autoinmunitarias ha tenido resultados contradictorios
   d) ya se estableció que las células mieloides supresoras no tienen un papel en las enfermedades autoinmunitarias

10. Teniendo en cuenta todas las propiedades hasta ahora demostradas de las células mieloides supresoras, es válido decir:
   a) todos sus efectos acarrean un efecto negativo en la salud de los individuos por lo que deben desarrollarse terapias con miras a eliminarlas o suprimir su actividad
   b) su actividad no tiene un efecto significativo en los diferentes escenarios clínicos en los que se han evaluado, así que no merece la pena desarrollar terapias enfocadas en esta población celular
   c) debido a su extraordinaria plasticidad y diversidad, que lleva a que actúen a través de múltiples mecanismos y sobre diferentes grupos celulares es importante ampliar su investigación, ya que en un futuro, dependiendo del escenario clínico, su modulación positiva o negativa puede ser una herramienta terapéutica

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7152

Revisión narrativa
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 917-927.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7153

¿Qué sabemos de las dermatosis paraneoplásicas?

What do we know about paraneoplastic dermatoses?

Laura Correa-Parra,[1] Santiago Forero-Saldarriaga,[2,3] Juan Pablo Cárdenas-Gutiérrez[4]

Resumen

Los tumores malignos pueden producir alteraciones distantes del tumor primario y de sus metástasis. Estas alteraciones son conocidas como síndromes paraneoplásicos y se definen como el conjunto de síntomas y signos que ocurren con frecuencia aumentada en el paciente con cáncer y que no están directamente relacionados con la neoplasia primaria ni con sus metástasis, ni tampoco son consecuencia de infecciones, trastornos metabólicos o nutricionales, ni de la toxicidad de las diferentes terapias oncológicas prescritas. Las manifestaciones cutáneas que se asocian con malignidad interna pueden dividirse en dermatosis paraneoplásicas, síndromes hereditarios asociados con trastornos de la piel y malignidad y metástasis locorregional o a distancia. Los médicos deben estar familiarizados con las dermatosis paraneoplásicas para establecer el diagnóstico de la neoplasia subyacente. La falta de familiaridad puede retrasar el diagnóstico y el tratamiento contra el cáncer. En esta revisión se describen algunas de las dermatosis paraneoplásicas más frecuentes y sus implicaciones en el pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Piel; neoplasias; enfermedades de la piel; síndromes paraneoplásicos.

Abstract

Malignant tumors can produce alterations distant from the primary tumor and its metastases. These alterations are known as paraneoplastic syndromes and are defined as the set of symptoms and signs that occur with an increased frequency in cancer patients and that are not directly related to the primary neoplasia or its metastases, nor are they a consequence of infections, metabolic or nutritional disorders, or the toxicity of the different oncological therapies prescribed. The cutaneous manifestations that are associated with internal malignancy can be divided into paraneoplastic dermatoses, inherited syndromes associated with skin disorders, and locoregional or distant malignancy and metastases. Clinicians must be familiar with paraneoplastic dermatoses to establish the diagnosis of the underlying neoplasia. Lack of familiarity can delay the diagnosis and treatment of cancer. In this review, some of the most common paraneoplastic dermatoses and their prognostic implications are described.

KEYWORDS: *Skin; Neoplasms; Skin diseases; Paraneoplastic syndromes.*

[1] Médico general, Coomsocial IPS, Medellín, Colombia.
[2] Médico general, residente de Medicina Interna, Fundación Universitaria Sanitas, Clínica Universitaria Colombia, Bogotá, Colombia.
[3] Grupo de Investigación de Enfermedades Infecciosas y Crónicas (GEINCRO), Fundación Universitaria San Martín. Colombia.
[4] Médico general, Fundación Universitaria Sanitas, Colombia.

Recibido: enero 2021

Aceptado: febrero 2021

Correspondencia
Laura Correa Parra
Lauracorrea947@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Correa-Parra L, Forero-Saldarriaga S, Cárdenas-Gutiérrez JP. ¿Qué sabemos de las dermatosis paraneoplásicas? Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 917-927.

ANTECEDENTES

El cáncer es la segunda causa de muerte más común en todo el mundo, con un estimado de 9.6 millones de muertes en 2018. En las próximas décadas, se proyecta que los países de ingresos bajos y medianos serán los más afectados por el aumento continuo de casos y muertes. Muchos de esos casos pueden prevenirse o, al menos, tratarse de manera eficaz cuando existe un diagnóstico temprano.[1]

Las dermatosis paraneoplásicas fueron descritas por Darier en 1895.[2] Su importancia radica en que, en algunos casos, el diagnóstico oportuno de estas afecciones puede conducir a la detección de un tumor clínicamente oculto en una etapa temprana y sumamente tratable,[3] inclusive siendo la única manifestación de la enfermedad interna.[4] Armand Trousseau, en 1865, definió la primera manifestación paraneoplásica al señalar a la tromboflebitis migratoria superficial como una manifestación de malignidad interna. Dos años después, el mismo Trousseau padeció la enfermedad y murió al poco tiempo, por un cáncer gástrico.[5] Los postulados de Curth descritos en 1976 son los criterios utilizados para el diagnóstico de las dermatosis paraneoplásicas y consisten en dos criterios mayores y cuatro criterios menores (**Cuadro 1**). En la actualidad es suficiente cumplir los dos criterios mayores para considerarse una dermatosis paraneoplásica.[2]

EPIDEMIOLOGÍA

En todo el mundo los síndromes paraneoplásicos se detectan en el 8% de los pacientes oncológicos.[6] Los cánceres que con mayor frecuencia se asocian con la aparición de los síndromes paraneoplásicos son el carcinoma pulmonar de células pequeñas, de mama, neoplasias ginecológicas o hematológicas. Los síndromes paraneoplásicos dermatológicos son los más frecuentes después de los endocrinos.[7] Se consideran marcadores tumorales en las neoplasias gastrointestinales.[8] Se estima que aproximadamente entre 7 y 15% de los pacientes con cáncer tienen un síndrome cutáneo paraneoplásico al inicio de su enfermedad de cualquier tipo,[9] mientras que hasta el 50% de los pacientes mostrará algún síndrome paraneoplásico en el transcurso de su enfermedad.[10]

La clasificación de las dermatosis paraneoplásicas históricamente se ha realizado según la fuerza de asociación estadística con la malignidad interna en:[11]

1. Dermatosis que siempre o muy frecuentemente son paraneoplásicas, como: acantosis nigricans, pénfigo pa-

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de dermatosis paraneoplásicas

Criterios mayores
1. El comienzo simultáneo o muy próximo de la neoplasia
2. La evolución paralela de las dos afecciones, desaparición de la enfermedad cutánea cuando se trata el tumor y reaparición con recidiva o metástasis
Criterios menores
1. La asociación estadísticamente significativa de las lesiones cutáneas y el tipo de neoplasia
2. Una malignidad uniforme, es decir, un mismo tipo de tumor debe provocar una misma manifestación cutánea
3. Rareza en el tipo de enfermedad cutánea, ya que los procesos muy frecuentes quedan eliminados porque su elevada prevalencia puede hacer que sean meramente coincidentes
4. Los criterios 1 y 2 pueden no cumplirse cuando la relación entre la neoplasia y la dermatosis tiene una base genética

Adaptado de la referencia 2.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7153

raneoplásico, eritema gyratum repens, acroqueratosis paraneoplásica, hipertricosis lanuginosa adquirida y eritema necrolítico migratorio.

2. Dermatosis paraneoplásicas facultativas, cuya aparición puede o no estar relacionada con malignidad, como la queratosis seborreica múltiple, tromboflebitis migrans, síndrome de Sweet, dermatomiositis, pioderma gangrenoso y el eritema anular centrífugo.

3. Dermatosis que ocasionalmente aparecen relacionadas con neoplasias, como la amiloidosis, melanodermia, crioglobulinemia y la ictiosis.

Esta clasificación es arbitraria y no todos los expertos están de acuerdo con respecto a su aplicabilidad,[12] también puede clasificarse según el órgano o sistema donde se origina la neoplasia primaria.[13]

FISIOPATOLOGÍA

Las dermatosis paraneoplásicas son una serie de marcadores cutáneos o fenómenos clínicos no metastásicos e histológicamente benignos que aparecen cuando un tumor causa daño a un órgano o sistema y que no son relacionados con la acción del tumor directamente o sus metástasis.[14] Sus bases biológicas están fundamentalmente explicadas por la producción de sustancias por el tumor que directa o indirectamente causan síntomas a distancia, como hormonas, péptidos similares a hormonas, factores de crecimiento y citocinas.[4] También están explicadas por la depleción de sustancias que producen manifestaciones paraneoplásicas y por la respuesta del huésped hacia el tumor, por ejemplo, la respuesta inmunitaria que puede producir reacción cruzada por los antígenos tumorales y los tejidos propios.[13]

En esta revisión de tema abordaremos las que siempre o muy frecuentemente están relacionadas con neoplasias internas.

DERMATOSIS PARANEOPLÁSICAS FRECUENTES

Acantosis nigricans

La acantosis nigricans es una afección que puede ocurrir en asociación con una variedad de anomalías sistémicas, muchas de las cuales se caracterizan por resistencia a la insulina, como la obesidad y la diabetes mellitus, que se denomina acantosis nigricans benigna. También puede estar asociada con una neoplasia interna, denominada acantosis nigricans maligna.[14] En términos clínicos, se caracteriza por placas aterciopeladas, verrugosas, hiperpigmentadas e hiperqueratósicas, principalmente en las áreas de flexión, como el cuello, las axilas, las ingles y la zona inframamaria. A diferencia de la acantosis nigricans benigna, su distribución es más extensa, sobrepasando los pliegues y las zonas intertriginosas, afectando, además, las mucosas, las palmas y las plantas. Puede ir acompañada de prurito localizado o generalizado y papilomatosis mucocutánea, generalmente en personas mayores, y a menudo los pacientes no son obesos o muestran pérdida de peso inexplicable.[15]

Esta afección puede aparecer antes o después de la detección de malignidad; en algunos casos, el diagnóstico de acantosis nigricans es anterior al reconocimiento de la malignidad en años.[16] Está principalmente relacionada con adenocarcinoma gástrico,[17] pero también puede asociarse a cáncer pancreático, de ovario, endometrio, cérvix, mamario, testicular, pulmón, riñón, hígado, esófago, próstata, faríngeo, linfoma y adenocarcinoma de vesícula biliar.[18]

Es producida por el aumento de factor de crecimiento transformante (TGF) secretado por el

tumor, que estimula el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que conduce a la estimulación de los queratinocitos epidérmicos y a la proliferación de fibroblastos dérmicos. Al contrario de la acantosis nigricans benigna, en la que la hiperproliferación epidérmica está estimulada por la insulina o factor de crecimiento similar a la insulina.[19] El diagnóstico es clínico, la biopsia de piel generalmente no es necesaria, pero puede demostrar hiperqueratosis, papilomatosis e hiperpigmentación de la capa basal y algunas papilas dérmicas que se proyectan hacia arriba en forma de dedos. Cuando ocurre de forma atípicamente extensa o rápidamente progresiva, con afectación de las mucosas, las palmas y las plantas, o en pacientes en ausencia de endocrinopatías, se hace necesario evaluar una posible malignidad subyacente. El tratamiento se basa en el manejo definitivo de la malignidad subyacente, el cual puede conducir a la resolución de la afección cutánea.[20]

Acroqueratosis paraneoplásica

También conocida como síndrome de Bazex. Clínicamente se distingue por erupción similar a la psoriasis eritematosa a violácea principalmente en las superficies acrales, como las orejas, la nariz, las mejillas, las manos, los pies y las rodillas.[21] Se asocia con eritema, edema y descamación; sin embargo, los pacientes de piel oscura suelen tener hiperpigmentación en lugar de eritema. Su distribución es principalmente simétrica.

Comúnmente puede encontrarse afectación ungueal con eritema, edema y engrosamiento del perioniquio. La uña suele ser distrófica, engrosada y con coloración amarilla, fácilmente confundida con la onicomicosis, pero con KOH y cultivos negativos. Las lesiones generalmente son asintomáticas, pero pueden producir prurito y dolor. Sus principales diagnósticos diferenciales son la psoriasis y el eccema. La afectación inusual de la punta de la nariz, la hélice de las orejas o las orejas pueden ayudar al diagnóstico del síndrome de Bazex. El pico de incidencia se produce en la sexta década de la vida, con predominio masculino de 3:1 sobre las mujeres.[21] Las lesiones cutáneas preceden al diagnóstico de malignidad en la mayoría de los casos. Se asocia principalmente con carcinoma de células escamosas del tubo digestivo superior y linfadenopatía cervical metastásica. La localización más común de las neoplasias es el cuello y la cabeza, también puede relacionarse con otras neoplasias.

En términos fisiopatológicos, puede explicarse por dos teorías. Una de las hipótesis sostiene que los factores de crecimiento, como el epidérmico y el similar a la insulina, producidos por las células tumorales, estimulan los queratinocitos. La otra teoría se basa en las células T autorreactivas provocadas por células tumorales.[22] En términos histológicos, puede mostrar una dermatitis de interfase que se asemeja a enfermedades liquenoides. Con frecuencia puede observarse hiperqueratosis, paraqueratosis, acantosis, espongiosis y queratinocitos disqueratósicos con vacuolización de la capa basal y un infiltrado inflamatorio perivascular en la dermis. El tratamiento definitivo consiste en el manejo del tumor subyacente. No suele responder a la terapia clásica de las enfermedades inflamatorias de la piel.[23]

Hipertricosis lanuginosa adquirida

Se caracteriza por el crecimiento de vello fino tipo lanugo fetal, excesivo y anormal para la edad, raza o el sexo y que aparece en sitios no dependientes de la estimulación androgénica. Su localización suele ser difusa, pero con mayor afectación en la cara y el cuello.[24] Frecuentemente aparece asociada con otras manifestaciones mucocutáneas, como glositis, hipertrofia papilar de lengua, trastornos del gusto y olfato, tricomegalia de cejas y pestañas, acantosis nigricans,

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7153

dermatitis seborreica y cambios esclerodermiformes cutáneos.[24]

Se asocia principalmente con adenocarcinoma de colon, mama y pulmón. Suele afectar a pacientes con cáncer avanzado o metastásico, por lo que se considera un marcador de mal pronóstico. Sus principales diagnósticos diferenciales son la hipertricosis lanuginosa congénita y el hirsutismo. El hirsutismo es una afección propia de la mujer que se define como exceso de pelo terminal, grueso y pigmentado distribuido según el patrón masculino adulto, con mayor frecuencia en la línea alba, el triángulo pubiano, la zona intermamaria, el labio superior y el mentón. Es dependiente de la producción de andrógenos o secundaria a medicamentos y, a diferencia de la hipertricosis lanuginosa adquirida o paraneoplásica, se asocia con síntomas de virilización.[25]

Su fisiopatología se desconoce, aunque se ha sugerido un mecanismo mediado por la producción de péptido tipo embrionario y citocinas producidas por células malignas que prolongan a la fase anágena del folículo velloso. Los pacientes que muestran buena respuesta al tratamiento de la neoplasia tienen disminución o incluso desaparición del vello.[24]

Eritema gyratum repens

Es un tipo raro de eritema figurado, clínicamente característico por bandas eritematosas concéntricas y paralelas en patrón de vetas de madera. Muestra líneas serpiginosas, giradas, con bordes de expansión maculosos y una fina escama en el borde interno, la distribución típica implica el tronco y la región proximal de las extremidades, sin afectar la cara, las palmas y las plantas. La progresión suele ser rápida, aumentando su tamaño hasta 1 cm al día.[26] La edad media de manifestación es la séptima década de la vida, con proporción 2:1 hombre:mujer. Comúnmente precede al diagnóstico de la neoplasia.

Se relaciona principalmente con cáncer de pulmón, esófago y mama. Sus diagnósticos diferenciales principales son el alivio de la pitiriasis rubra pilaris, sífilis, lupus eritematoso, psoriasis, urticaria vasculítica, eritema marginado, entre otras. El examen histológico no es específico, puede mostrar paraqueratosis, espongiosis e infiltrado linfocítico perivascular en la dermis papilar. La inmunofluorescencia puede demostrar depósitos de inmunoglobulina G, C3 y C4 en la membrana basal.[27] Se desconoce su mecanismo fisiopatológico, se cree que es mediado por respuesta inmunitaria desencadenada por la neoplasia. Por lo general, la terapia inmunosupresora o el tratamiento con retinoides no son suficientes. El alivio de las lesiones usualmente ocurre después de tratada la enfermedad neoplásica.[28]

Pénfigo paraneoplásico

El pénfigo paraneoplásico es una enfermedad poco común, de aspecto autoinmunitario, que puede afectar a niños y adultos, con mayor prevalencia en personas entre 45 y 70 años. Por lo general, se relaciona con neoplasias hematolinfoides, es más frecuente en pacientes con linfoma no Hodgkin (40%), leucemia linfocítica crónica (18%), enfermedad de Castleman (18%) y otras enfermedades, como timoma, carcinoma, sarcoma y melanoma (26%).[29,30] La manifestación clínica del pénfigo paraneoplásico se distingue principalmente por la aparición de estomatitis erosiva severa que es de difícil manejo y resistente al tratamiento.[31,32] Asimismo, puede evidenciarse eritema de aspecto polimórfico cuyas lesiones son pruriginosas, con ampollas con o sin erosiones en el tronco, las plantas y las palmas como localizaciones más comunes.[4,30,33] En algunos pacientes se ha evidenciado afectación pulmonar en relación con un patrón de bronquiolitis obliterante, por lo que algunos autores también le denominan a este espectro síndrome multiorgánico autoinmunitario para-

neoplásico, debido a su capacidad de afectar órganos diferentes a la piel.[30,32,33]

La fisiopatología del pénfigo paraneoplásico no se conoce completamente. Se ha descrito como un trastorno autoinmunitario con intervención de inmunidad celular y humoral, además, se han postulado diversas hipótesis que expliquen este fenómeno, como la expresión de proteínas epiteliales tumorales, que son similares a las proteínas epiteliales del paciente o dispersión de epítopes, ocasionado una reacción cruzada o inadecuada regulación del sistema inmunitario como daño secundario de la neoplasia, activando linfocitos T citotóxicos, macrófagos y células *natural killer*.[31,32,33] Para establecer el diagnóstico del pénfigo paraneoplásico hay que considerar el contexto clínico del paciente. Anhalt y su grupo proponen unos criterios para lograr el diagnóstico oportuno a partir de las manifestaciones clínicas y los hallazgos histológicos e inmunológicos, que fueron revisados y modificados por Camisa y Helm (**Cuadro 2**), postulando que para establecer el diagnóstico debe cumplirse con 3 criterios mayores o 2 criterios menores más 2 criterios mayores.[32,34]

Respecto al tratamiento, es necesario lograr el manejo de la enfermedad neoplásica del paciente, asimismo, debe prescribirse un tratamiento por el fenómeno autoinmunitario, considerando la terapia inmunosupresora, inicialmente la administración de corticoides sistémicos a dosis altas está avalada, llegando a prescribir otras alternativas farmacológicas, como ciclosporina y rituximab.[31,32,33]

Dermatomiositis paraneoplásica

La dermatomiositis paraneoplásica es una enfermedad autoinmunitaria con la capacidad de afectar diversos órganos, especialmente la piel y el músculo. La dermatomiositis paraneoplásica se asocia en un 25% con malignidad, los tumores sólidos son los más comunes (carcinoma de ovario, de mama, broncogénico, adenocarcinoma). El riesgo de malignidad está más asociado en población adulta, en especial después de los 45 años de edad.[7,35,36]

Su fisiopatología se explica por un espectro autoinmunitario, posiblemente desencadenado por la suma de factores ambientales y genéticos, activando C3 y formando fragmentos C3b y C4b, desencadenando la formación de C3b NEO y complejo de ataque de membrana que explicarían el daño microvascular y cutáneo.[35] Esta enfermedad se distingue por manifestaciones cutáneas que preceden en un 60% a las afectaciones musculares. Se han reportado siete grupos de manifestaciones cutáneas (patognomónicas, características, compatibles, poco comunes, raras, recientemente descritas e inespecíficas).[35] El eritema violáceo y la descamación localizados en la cabeza y el cuello, al igual que la poiquilodermia, son característicos, otros signos clásicos, como las pápulas de Gottron (placas o pápulas violáceas localizadas en las articulaciones interfalángicas y metacarpo-

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de pénfigo paraneoplásico

Criterios mayores	Criterios menores
Erupción mucocutánea polimorfa	Acantólisis en la histopatología
Neoplasia interna asociada	Inmunofluorescencia directa perilesional con patrón intercelular y en la zona de la membrana basal
Prueba de inmunosupresión característica	Inmunofluorescencia indirecta en vejiga de rata positiva

Adaptado de la referencia 34.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7153

falángicas) o los párpados en heliotropo (edema y eritema periorbitario) son patognomónicos, pero no siempre se encuentran en todos los pacientes, también pueden coexistir telangiectasias en los pliegues ungueales o signo de Samitz (cutículas de apariencia irregular) u otras alteraciones menos comunes como fotosensibilidad.[4,7,30,35,37]

Bohan y Peter proponen unos criterios diagnósticos basados en las características clínicas y estudios de laboratorio (**Cuadro 3**); para establecer el diagnóstico se requiere cumplir con los criterios 3 y 5, la suma de otros dos criterios diferentes hace que el diagnóstico sea probable.[38]

Para establecer el tratamiento del paciente es necesario considerar diversos factores e individualizar a cada paciente; la terapia inmunosupresora es esencial como parte del tratamiento; sin embargo, al momento no existe un consenso sobre el tratamiento estándar. Es importante controlar la enfermedad neoplásica, en caso de tratarse de un tumor sólido, la escisión completa de éste debe considerarse, en casos de tratamiento resistente, la inmunoglobulina IV puede ser una alternativa.[35,38]

Eritema migratorio necrolítico

El eritema migratorio necrolítico es una enfermedad inusual, es la primera manifestación clínica al menos en un 70% de los pacientes que cursa con glucagonoma (tumor neuroendocrino pancreático). El eritema migratorio necrolítico también puede afectar a pacientes sin esta enfermedad, denominándose en estos casos síndrome de pseudoglucagonoma. La prevalencia de esta enfermedad es similar en mujeres y hombres, es más común en individuos que cursan la sexta década de la vida.[37-40]

El eritema migratorio necrolítico forma parte de la tríada del síndrome de glucagonoma, también conformado por pérdida de peso y diabetes mellitus. El eritema migratorio necrolítico es la manifestación clínica principal de este síndrome, se caracteriza por eritema maculopapular rosado con bordes irregulares y lesiones anulares o arciformes dolorosas y pruriginosas, afectando en la mayoría de casos zonas como la ingle, el área perianal, el abdomen inferior y las piernas; posteriormente estas lesiones progresan a vesículas y ampollas que pueden formar costra o erosionarse, por lo que en algunos pacientes pueden observar diferentes tipos de lesiones por las diversas etapas de éstas, también se ha evidenciado estomatitis, glositis y queilitis angular; otros hallazgos del síndrome de glucagonoma son la pérdida de peso, diarrea, anemia y manifestaciones tromboembólicas.[30,37-40] Debido a que el eritema migratorio necrolítico está muy relacionado con el glucagonoma, para establecer el diagnóstico acertado

Cuadro 3. Criterios diagnósticos de dermatomiositis

Criterios	Descripción
1. Debilidad muscular proximal simétrica	Disfagia, dolor diafragmático o ambos
2. Aumento de las enzimas del músculo esquelético	Elevación de creatina cinasa, aspartato transaminasa, alanina transaminasa y láctica deshidrogenasa
3. Alteración en la electromiografía	Ondas agudas positivas y descargas repetitivas de alta frecuencia
4. Alteraciones en la biopsia muscular	Pérdida de capilares, depósitos de C5b-C9 en los capilares e inclusiones microtubulares endoteliales
5. Erupción cutánea típica	Signo de Gottron, párpados en heliotropo o ambos

Adaptado de la referencia 38.

deben realizarse diversos estudios, entre ellos la determinación de las concentraciones séricas de glucagón (suelen estar bastante elevadas), las concentraciones séricas de glucosa también son esenciales para determinar la diabetes mellitus, otros exámenes, como hemograma, concentraciones de insulina, calcio, hormona paratiroidea, péptido intestinal vasoactivo y prolactina pueden hacerse en el contexto de cada paciente. La tomografía computada contrastada de abdomen es el estudio de imagen de elección para determinar la existencia y localización del glucagonoma, para estudios de pronóstico y para descartar metástasis, se recomienda la gammagrafía de receptores de somatostatina.[29,38-41] Los mecanismos fisiopatológicos aún continúan en estudio; sin embargo, la hiperglucagonemia puede explicar en su mayor parte las manifestaciones, ya que esto puede generar un estado catabólico causando un déficit importante de diferentes macro y micronutrientes, como proteínas, aminoácidos, cinc, considerándose así una dermatosis por deficiencia[39,40]

El pilar del tratamiento es la resección o control del glucagonoma, en pacientes en los que hay evidencia de metástasis y no son aptos para someterse a cirugía el tratamiento paliativo con análogos de la somatostatina de acción prolongada o interferón alfa es una alternativa, de igual forma, la reposición de nutrientes como aminoácidos y cinc ha demostrado el control del eritema migratorio necrolítico.[29,39,40]

CONCLUSIONES

El cáncer es una enfermedad frecuente en la práctica clínica. La incidencia está en aumento. Es importante reconocer algunas manifestaciones tempranas que pueden preceder a la malignidad para repercutir de manera significativa en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Por ello, es menester del médico de atención primaria, dermatólogo, oncólogo y médico internista conocer las manifestaciones y el enfoque de las dermatosis paraneoplásicas.

REFERENCIAS

1. Wild CP, Weilderpass E, Stewart BW. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention, 2020. Disponible en: https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020.
2. Rivera-Martínez AA, López-Hernández MA. Dermatosis paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2011; 27 (6): 586-595.
3. Ramos-e-Silva M, Carvalho JC, Carneiro SC. Cutaneous paraneoplasia. Clin Dermatol 2011; 29 (5): 541-7. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.09.022.
4. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic Syndromes: An Approach to Diagnosis and Treatment. Mayo Clin Proc 2010; 85 (9): 838-54. doi: 10.4065/mcp.2010.0099.
5. Laguna-Argente C. Tromboflebitis superficial migratoria. Piel Form Contin En Dermatol 2011; 26 (8): 391-4. DOI: 10.1016/j.piel.2011.03.005.
6. López-Riverol O, Camacho-Limas CP, Gerson-Cwilich R. Síndromes paraneoplásicos. Diagnóstico y tratamiento. Rev Hosp Jua Mex 2016; 83(1 y 2): 31-40:10.
7. Silva JA da, Mesquita K de C, Igreja AC de SM, Lucas ICRN, Freitas AF, Oliveira SM de, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol 2013; 88 (1): 09-22. doi: 10.1590/s0365-05962013000100001.
8. Dourmishev LA, Draganov PV. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. World J Gastroenterol WJG 2009;15 (35): 4372-9. doi: 10.3748/wjg.15.4372.
9. Weiss P, O'Rourke ME. Cutaneous paraneoplastic syndromes. Clin J Oncol Nurs 2000; 4 (6): 257-62.
10. Chapa JIG. Dermatosis paraneoplásicas. Dermatología CMQ 2015; 13 (3): 220-226.
11. Thiers BH, Sahn RE, Callen JP. Cutaneous manifestations of internal malignancy. CA Cancer J Clin 2009; 59 (2): 73-98. doi: 10.3322/caac.20005.
12. Alter M, Mengoni M, Gaffal E. Cutaneous manifestations of internal malignancy. J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG 2020; 18 (5): 456-69. doi: 10.1111/ddg.14093.
13. Rodríguez-Páez RL, Yurgaky J, Otero-Regino W, Faizal M. Síndromes paraneoplásicos en tumores gastrointestinales. Revisión de tema. Rev Colomb Gastroenterol 2017; 32 (3): 230-44. https://doi.org/10.22516/25007440.155.
14. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. World J Clin Oncol 2014; 5 (3): 197-223. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.197.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7153

15. Krawczyk M, Mykała-Cieśla J, Kołodziej-Jaskuła A. Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. Case reports and review of literature. Pol Arch Med Wewn 2009; 119 (3): 180-3.

16. Kutlubay Z, Engin B, Bairamov O, Tüzün Y. Acanthosis nigricans: A fold (intertriginous) dermatosis. Clin Dermatol 2015; 33 (4): 466-70. doi: 10.1016/j.clindermatol.2015.04.010.

17. Stawczyk-Macieja M, Szczerkowska-Dobosz A, Nowicki R, Majewska H, Dubowik M, Sokołowska-Wojdyło M. Malignant acanthosis nigricans, florid cutaneous papillomatosis and tripe palms syndrome associated with gastric adenocarcinoma. Postepy Dermatol Alergol 2014; 31 (1): 56-8. doi: 10.5114/pdia.2014.40663.

18. Rizwan M, Iftikhar N, Sarfraz T, Ullah O. Malignant Acanthosis Nigricans: An Indicator of Internal Malignancy. J Coll Physicians Surg Pak JCPSP 2019; 29 (9): 888-90. doi: 10.29271/jcpsp.2019.09.888.

19. Cruz PD, Hud JA. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. J Invest Dermatol 1992; 98 (6 Suppl): 82S-85S. doi: 10.1111/1523-1747.ep12462293.

20. Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans. Indian Dermatol Online J 2014; 5 (3): 239. doi: 10.4103/2229-5178.137765.

21. Iwanami K, Nakai M, Kitamura K. Bazex Syndrome. Intern Med 2018; 57 (10): 1501-2. doi: 10.2169/internalmedicine.9771-17.

22. Räßler F, Goetze S, Elsner P. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) - a systematic review on risk factors, diagnosis, prognosis and management. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV 2017; 31 (7): 1119-36. doi: 10.1111/jdv.14199.

23. Shikino K, Ikusaka M. Bazex syndrome. CMAJ 2017; 189 (17): E639. doi: 10.1503/cmaj.160912.

24. Manso LA, Pérez de Alejo MM, Domínguez W. Hipertricosis lanuginosa adquirida localizada, manifestación paraneoplásica. Presentación de un paciente. Acta Médica Cent 2014; 8 (3): 92-5.

25. Oteo P, Ena J, Pascuau F, Algado JT, Gil MA, Esquerdo GR. Hipertricosis lanuginosa adquirida: inusual manifestación cutánea paraneoplásica. Reg Rev Int Grup En Investig En Oncol 2012; 1 (2): 66-8.

26. Giraldo AP, Arango A. Eritemas figurados. Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatológica 2014; 22 (3): 189-99. https://doi.org/10.29176/2590843X.273.

27. Votquenne N, Richert B. Erythema Gyratum Repens. JAMA Dermatol 2020; 156 (8): 912. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.1694.

28. Liau MM, Long V, Yang SS. Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. BMJ Case Rep 2016. doi: 10.1136/bcr-2016-214665.

29. Keller JJ, Fett NM, Morrison LH. Dermatology in the diagnosis of noncutaneous malignancy: Paraneoplastic diseases. Dermatol Clin 2019; 37 (4): 537-44. doi: 10.1016/j.det.2019.05.011.

30. Wick MR, Patterson JW. Cutaneous paraneoplastic syndromes. Semin Diagn Pathol 2019; 36 (4): 211-28. doi: 10.1053/j.semdp.2019.01.001.

31. Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic pemphigus: Paraneoplastic autoimmune disease of the skin and mucosa. Front Immunol 2019; 10: 1259. doi: 10.3389/fimmu.2019.01259.

32. Cervini AB, Tosi V, Kim SH, Bocian M, Chantada G, Nousari C, et al. Pénfigo paraneoplásico/síndrome multiorgánico autoinmune paraneoplásico. Presentación de dos casos en la edad infantil. Revisión de la literatura. Actas Dermo-Sifiliográficas 2010; 101 (10): 879-86.

33. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Paraneoplastic pemphigus. A life-threatening Autoimmune blistering disease. Actas Dermo-Sifiliográficas 2017; 108 (10): 902-10. doi: 10.1016/j.ad.2017.04.024.

34. Kimyai-Asadi A, Jih MH. Paraneoplastic pemphigus. Int J Dermatol 2001; 40 (6): 367-72. doi: 10.1046/j.1365-4362.2001.01169.x.

35. Bogdanov I, Kazandjieva J, Darlenski R, Tsankov N. Dermatomyositis: Current concepts. Clin Dermatol 2018; 36 (4): 450-8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.003.

36. Yosipovitch G, Tan A, LoSicco K, Manabat CG, Kannagra A, Carroll C, et al. A comparative study of clinical characteristics, work-up, treatment, and association to malignancy in dermatomyositis between two tertiary skin centers in the USA and Singapore. Int J Dermatol 2013; 52 (7): 813-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05449.x.

37. Caccavale S, Brancaccio G, Agozzino M, Vitiello P, Alfano R, Argenziano G. Obligate and facultative paraneoplastic dermatoses: an overview. Dermatol Pract Concept [Internet]. 31 de julio de 2018 [citado 6 de enero de 2021]; Disponible en: https://dpcj.org/index.php/dpc/article/view/dermatol-pract-concept-articleid-dp0803a09. doi: 10.5826/dpc.0803a09.

38. Didona D, Fania L, Didona B, Eming R, Hertl M, Di Zenzo G. Paraneoplastic Dermatoses: A Brief General Review and an Extensive Analysis of Paraneoplastic Pemphigus and Paraneoplastic Dermatomyositis. Int J Mol Sci [Internet]. 21 de marzo de 2020 [citado 6 de enero de 2021]; 21 (6). Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7139382/. doi: 10.3390/ijms21062178.

39. Foss MG, Ferrer-Bruker SJ. Necrolytic migratory erythema. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 6 de enero de 2021]. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532872/.

40. Rodríguez G, Vargas E, Abaúnza C, Cáceres S. Necrolytic migratory erythema and pancreatic glucagonoma. Biomédica 2016; 36 (2): 176-81. doi: 10.7705/biomedica.v36i3.2723.

41. Tremblay C, Marcil I. Necrolytic migratory erythema: A forgotten paraneoplastic condition. J Cutan Med Surg 2017; 21 (6): 559-61. doi: 10.1177/1203475417719051.

EVALUACIÓN

1. Las dermatosis paraneoplásicas se definen como:
   a) signos y síntomas de la piel que son producidos por metástasis de neoplasias internas
   b) manifestaciones de diferentes tipos de neoplasias cutáneas primarias
   c) signos y síntomas que ocurren con frecuencia aumentada en el paciente con cáncer y que no están directamente relacionados con la neoplasia primaria ni con sus metástasis
   d) ninguna de las anteriores

2. Los criterios diagnósticos de las dermatosis paraneoplásicas son:
   a) el comienzo simultáneo o muy próximo de la neoplasia
   b) la evolución paralela de las dos afecciones, desaparición de la enfermedad cutánea cuando se trata el tumor y reaparición con recidiva o metástasis
   c) rareza en el tipo de enfermedad cutánea, ya que los procesos muy frecuentes quedan eliminados porque su elevada prevalencia puede hacer que sean meramente coincidentes
   d) Todas las anteriores

3. Las dermatosis paraneoplásicas pueden clasificarse en:
   a) dermatosis que siempre o muy frecuentemente son paraneoplásicas, dermatosis paraneoplásicas facultativas y dermatosis que ocasionalmente aparecen relacionadas con neoplasias
   b) dermatosis paraneoplásicas secundarias a metástasis, dermatosis paraneoplásicas secundarias a toxicidad de las terapias oncológicas
   c) dermatosis paraneoplásicas primarias y secundarias
   d) ninguna de las anteriores

4. ¿Cuál de las siguientes dermatosis siempre o muy frecuentemente es una manifestación paraneoplásica?
   a) acantosis nigricans
   b) pénfigo paraneoplásico
   c) eritema gyratum repens
   d) todas las anteriores

5. Las placas aterciopeladas, verrugosas, hiperpigmentadas, e hiperqueratósicas, principalmente en áreas de flexión como el cuello, las axilas, las ingles y la zona inframamaria, con distribución extensa sobrepasando los pliegues y las zonas intertriginosas, que además afectan las mucosas, las palmas y las plantas, son sugerentes de:
   a) acantosis nigricans benigna
   b) acroqueratosis paraneoplásica
   c) pénfigo paraneoplásico
   d) acantosis nigricans maligna

6. Paciente femenina de 65 años, con cuadro clínico *de novo* de 7 meses de evolución de crecimiento de vello fino tipo lanugo fetal, excesivo, difuso, de predominio en la región facial, la principal sospecha diagnóstica es:
   a) hirsutismo
   b) hipertricosis lanuginosa congénita
   c) hipertricosis lanuginosa adquirida
   d) ninguna de las anteriores

7. La acantosis nigricans maligna está relacionada principalmente con:
   a) adenocarcinoma gástrico
   b) carcinoma de células escamosas del tubo aerodigestivo superior

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7153

c) linfoma no Hodgkin
d) carcinoma broncogénico

8. ¿Cuál es la manifestación clínica más común en pacientes con pénfigo paraneoplásico?
   a) bronquiolitis obliterante
   b) poiquilodermia
   c) estomatitis erosiva
   d) quelitis angular

9. ¿Con qué tipo de neoplasia se asocia el eritema migratorio necrolítico?
   a) feocromocitoma
   b) glucagonoma
   c) linfoma no Hodgkin
   d) adenocarcinoma

10. ¿Cuál es un signo patognomónico de la dermatomiositis paraneoplásica?
    a) de Nikolsky
    b) de Auspitz
    c) de Gottron
    d) de Frank

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 2021 a la siguiente dirección electrónica: **articulos@nietoeditores.com.mx**
Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2022

Consenso
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 928-945.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7166

Abordaje de la dermatitis atópica en cinco escenarios clínicos: recomendaciones de un grupo de expertos

Dermatitis in five clinical scenarios: Recommendations from a group of experts.

Natalia Hernández,[1] Margarita Velásquez,[2] María Fernanda Ordoñez,[3] María Fernanda Corrales,[4] Ángela Londoño[5]

Resumen

ANTECEDENTES: La dermatitis atópica es la enfermedad inflamatoria crónica más frecuente de la piel. Este estudio presenta las recomendaciones de un grupo de expertos colombianos acerca del manejo de la dermatitis atópica del adulto en cinco escenarios clínicos frecuentes, según los tratamientos disponibles, la realidad socioeconómica y la cobertura de tratamientos del sistema de salud.

MÉTODOS: Se realizó un consenso de 12 dermatólogos colombianos divididos en dos grupos, para analizar cinco escenarios clínicos: dermatitis atópica moderada sin control con terapia tópica, dermatitis atópica grave sin respuesta a fototerapia, dermatitis atópica moderada-severa sin control con terapia tópica en tiempos de pandemia, dermatitis atópica facial y dermatitis atópica y asma. En cada uno de los dos grupos de expertos se realizó discusión plenaria. Se consideró consenso cuando al menos 5 de los 6 participantes de cada sesión coincidían en la opción de tratamiento planteada.

RESULTADOS: Para los pacientes con dermatitis atópica moderada-grave en quienes ha fallado el tratamiento tópico, la fototerapia sería de primera elección, mientras esté disponible y el paciente tenga facilidades de acceso. Los inmunosupresores sistémicos constituyen opciones importantes en todos los escenarios clínicos analizados. En tiempos de pandemia, dupilumab se considera de primera elección, igual que para pacientes con asma severa no controlada.

DISCUSIÓN: Debido a la necesidad de optimizar los recursos del sistema de salud, es racional considerar evaluar la respuesta y tolerancia a los inmunosupresores sistémicos antes de escalar a la terapia biológica.

PALABRAS CLAVE: Dermatitis atópica; COVID-19; dupilumab; metotrexato; prurito; fototerapia; ciclosporina.

Abstract

BACKGROUND: *Atopic dermatitis is the most common chronic inflammatory disease of the skin. This study presents the recommendations of a group of Colombian experts on the management of atopic dermatitis in adults in five frequent clinical scenarios, according to the available treatments, the socioeconomic situation and the coverage of treatments in the health system.*

METHODS: *We carried out a consensus of 12 Colombian dermatologists divided into two groups to analyze five clinical scenarios: Moderate atopic dermatitis without control with topical therapy, severe atopic dermatitis without response to phototherapy, moderate/severe atopic dermatitis without control with topical therapy in pandemic times, facial atopic dermatitis, and atopic dermatitis and asthma. In each of the groups of experts a plenary discussion was held. Consensus was considered when at least 5 of the 6 participants of each session coincided in the analyzed treatment option.*

[1] Dermatosoluciones SAS. Bogotá, D.C. Colombia.
[2] Sección de Dermatología, Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.
[3] Servicio de Dermatología, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.
[4] Servicio de Dermatología. Universidad CES, Medellín, Colombia.
[5] Dermatóloga UPB, Epidemióloga CES, Colombia.

Recibido: septiembre 2021
Aceptado: octubre 2021

Correspondencia
Natalia Hernández
nataliahernandez67@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Hernández N, Velásquez M, Ordoñez MF, Corrales MF, Londoño A. Abordaje de la dermatitis atópica en cinco escenarios clínicos: recomendaciones de un grupo de expertos. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 928-945.

RESULTS: *For patients with moderate/severe atopic dermatitis who have failed topical treatment, phototherapy would be the first choice, as long as it is available, and the patient has easy access. Systemic immunosuppressants are important options in all the clinical scenarios analyzed. In pandemic, dupilumab is considered the first choice, the same as for patients with severe uncontrolled asthma.*

DISCUSSION: *Due to the need to optimize the resources of the health system, it is rational to consider evaluating the response and tolerance to systemic immunosuppressants before escalating to biological therapy.*

KEYWORDS: *Atopic dermatitis; COVID-19; Dupilumab; Methotrexate; Pruritus; Phototherapy; Cyclosporine.*

ANTECEDENTES

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente que afecta la calidad de vida de los individuos e implica riesgos potenciales relacionados con la existencia de comorbilidades tipo 2, como el asma alérgica, la alergia alimentaria y la esofagitis eosinofílica, e infecciones cutáneas y sistémicas bacterianas y virales,[1-5] así como con comorbilidades psiquiátricas, como la ansiedad y la depresión. Repercute no sólo en la calidad de vida del paciente, sino de todo el entorno familiar.[1-5]

La prevalencia estimada en niños es de hasta el 30% y en adultos varía del 3 al 10%. Se describe que la mitad de los casos ocurren desde el primer año de vida y el 85% de los casos en los primeros 5 años; en el 40% la enfermedad persiste en la vida adulta. Además, una de cada cuatro personas inician la enfermedad en la edad adulta. Hasta el 80% de niños muestran remisión luego de 8 años de enfermedad, desafortunadamente el 5% tiene un curso más prolongado y no tienen aclaramiento luego de 20 años de enfermedad.[6,7,8]

En las herramientas de clinimetría, el dermatólogo cuenta con escalas como el *Scoring Atopic Dermatitis* (SCORAD), el *Eccema Area Severity Index* (EASI), la escala visual análoga del prurito y el sueño y el *Patient-Oriented Eczema Measure* (POEM), entre otras (**Cuadro 1**). Frente a un paciente que no ha logrado obtener el control de la dermatitis atópica es necesario revisar los factores relacionados con la falta de respuesta (**Figura 1**) y revalorar el diagnóstico.[9]

Terapias aprobadas por el ente regulador en Colombia: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)

Fototerapia

La fototerapia es una terapia dirigida a la piel, es una excelente alternativa de tratamiento para el control de las manifestaciones de la dermatitis atópica. Ésta ayuda al control del prurito, síntoma que afecta notoriamente la calidad de vida del paciente y su actividad escolar, laboral y el sueño. Al mismo tiempo, la fototerapia contribuye a la disminución de la carga de *S. sureus*, responsable en gran medida de las reactivaciones frecuentes de la enfermedad.

La fototerapia UVB/BE tiene longitud de onda de 311 nm y penetra sólo la epidermis, tiene efectos inmunomoduladores y regula negativamente las

Cuadro 1. Escalas de severidad de dermatitis atópica

Escala	Puntaje máximo	Interpretación de resultados
Escalas objetivas		
EASI (índice de gravedad y área de eccema)	72	< 7 = leve ≥ 7.1-21 = moderada ≥ 21.1-72 = severa
IGA (Evaluación global del investigador)	4	0 = limpio 1 = casi limpio 2 = leve 3 = moderado 4 = severo
Escalas objetivas/subjetivas		
SCORAD	103	< 25 = leve 25-50 = moderado > 50 = severo
Escalas subjetivas		
Prurito	10	< 4 = leve 4-7 = moderado > 7 = severo
Alteración del sueño	10	< 4 = leve 4-7 = moderado > 7 = severo
DLQI (índice de calidad de vida en dermatología)	30	0-1 = ningún efecto 2-5 = efecto leve 6-10 = efecto moderado 11-20 = efecto significativo 21-30 = efecto muy significativo
POEM (medida de eccema orientado al paciente)	28	0-2 = sin síntomas o casi sin síntomas 3-7 = leve 8-16 = moderado 17-24 = severo 24-8 = muy severo
HADS (escala de ansiedad y depresión hospitalaria)	42 (ansiedad o depresión cada una 21 puntos)	≥ 8 indica síntomas de ansiedad, depresión o ambas

vías conductoras del prurito; se administra en esquemas de 2 a 3 veces a la semana y se espera la respuesta entre 20 y 30 sesiones. Es segura en niños y en embarazadas y está incluida en el plan de beneficios del estado colombiano y otros países latinoamericanos.[10,11] Otra opción es la fototerapia UVA-1, que penetra hasta la dermis media y en dosis medias es de utilidad en el tratamiento de la dermatitis atópica, inclusive con estudios en el país.[12]

Entre las consideraciones para el inicio de la fototerapia se encuentran: las posibilidades de acceso, el fototipo de piel, el antecedente de cáncer de piel, la existencia de enfermedades foto-agravadas, los medicamentos fotosensibilizantes, el miedo al ingreso a la cámara, la gravedad de la dermatitis atópica y la duración y persistencia de la enfermedad. Está contraindicada de forma relativa en combinación con ciclosporina por el potencial efecto carcinogénico.[13]

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7166

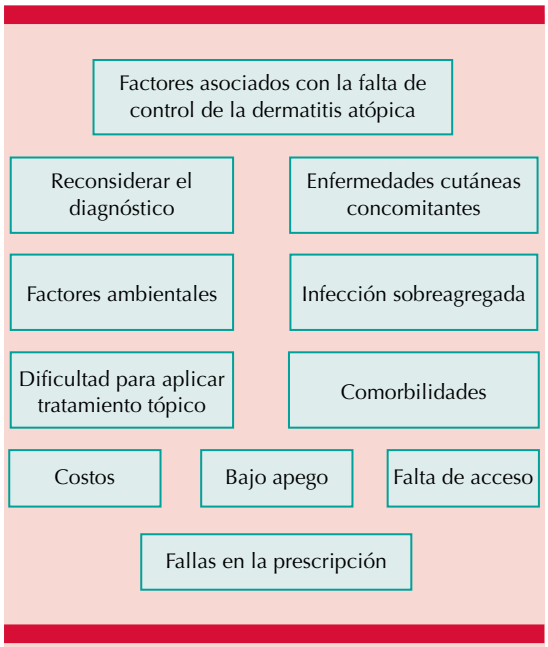


Figura 1. Aspectos a considerar ante la falta de respuesta al tratamiento.

Ciclosporina

La ciclosporina es un agente inmunosupresor cuyo mecanismo de acción está dado por la unión a la ciclofilina y la posterior inhibición de la calcineurina, como resultado, modula la producción de IL-2, importante para la proliferación de los linfocitos T y la producción de otras citocinas proinflamatorias. Se indica en dermatología para el tratamiento de la psoriasis, urticaria crónica, necrólisis epidérmica tóxica, entre otras, y está aprobada para el tratamiento de la dermatitis atópica. Se recomiendan dosis de 2 a 5 mg/kg al día, previa valoración del cuadro hemático, la presión arterial, la función hepática y renal. Su prescripción en dermatitis atópica debe estar limitada a un año como máximo. Su rápida acción permite que en dos semanas pueda observarse el inicio del alivio de los síntomas y las lesiones de la piel. Entre las semanas 6-8 la respuesta puede alcanzar el 55% de alivio. Entre los efectos adversos están la hipertensión arterial, la disminución de la función renal y la inmunosupresión. Esta última es importante tenerla en cuenta en pacientes con infecciones bacterianas recurrentes en la piel, que podrían incrementarse con la ciclosporina. La forunculosis y otras piodermitis debidas a *S. aureus* pueden ser más frecuentes en pacientes con dermatitis atópica en tratamiento con ciclosporina.[14,15,16]

En caso de sospecha de toxicidad o de escasa respuesta al tratamiento, puede solicitarse medición de concentraciones de ciclosporina en sangre para hacer un ajuste de la dosis antes de definir la suspensión.[17]

Dupilumab

Anticuerpo monoclonal humano dirigido a la IL-4aR, subunidad común a los receptores de la IL-4 y la IL-13, de esta forma modula la vía TH2, eje central de la patogénesis de la dermatitis atópica y otras enfermedades tipo 2, como el asma alérgica, la poliposis nasal y la esofagitis eosinofílica. Es una terapia dirigida y modificadora de la enfermedad. Su perfil de seguridad y eficacia ha sido bien descrito y está aprobada para el manejo de los pacientes con dermatitis atópica moderada a severa. Controla los síntomas y la actividad de las lesiones en piel. La posología en adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones subcutáneas de 300 mg), seguida de 300 mg cada dos semanas. El tiempo esperado de respuesta es de 12 a 16 semanas; sin embargo, desde la tercera semana de administración se espera que el medicamento alcance un 50% de sus concentraciones máximas, lo que permite iniciar el descenso gradual de otros inmunosupresores que pudiera estar recibiendo el paciente al momento de iniciar esta terapia biológica.[18-21]

Corticosteroides sistémicos

Los esteroides sistémicos son una valiosa herramienta de tratamiento y se han prescrito

ampliamente en el tratamiento contra diversos padecimientos. Su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador permite el control de los síntomas y la actividad de las lesiones de la piel desde la primera semana de administración. Desafortunadamente, sus efectos adversos limitan su prescripción. Se sabe que los corticosteroides sistémicos incrementan el riesgo de infecciones cutáneas y sistémicas, bacterianas y virales, y los efectos metabólicos y endocrinos de hiperglucemia, hipertensión y osteoporosis, entre otros.[22]

Medicamentos para su administración en dermatitis atópica sin aprobación por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos de Colombia (INVIMA): fuera de etiqueta

Azatioprina

Inhibidor de la enzima tiopurina metil transferasa, de administración por vía oral. Deben realizarse estudios paraclínicos previo a su inicio y, de ser posible, debe medirse la enzima. Un estudio de 42 pacientes con dermatitis atópica grave, que comparó azatioprina 1.5-2.5 mg/kg al día y metotrexato 10-22.5 mg a la semana; a las 12 semanas reveló que ambos medicamentos sistémicos tienen efectos comparables; con la azatioprina el 39% de los pacientes mostraron mejoría en los puntajes de gravedad, y con el metotrexate, el 42%. Con la azatioprina los principales efectos adversos son hematológicos y hepáticos.[23]

Metotrexato

La posología del metotrexato es de 15 a 25 mg a la semana, acompañado de ácido fólico y el tiempo esperado de respuesta es de 12 a 16 semanas. Es especialmente útil en pacientes que además tienen dermatitis de contacto.[24,25]

Previo a su inicio, debe evaluarse el cuadro hemático, la función renal y hepática, la radiografía de tórax, el electrocardiograma y la pesquisa de hepatitis viral B y C. De rigor, hombres y mujeres deben asegurar la anticoncepción debido a sus efectos teratogénicos.[26]

El objetivo de este artículo es mostrar las recomendaciones de un grupo de expertos colombianos acerca del manejo de la dermatitis atópica del adulto en cinco distintos escenarios clínicos frecuentes, teniendo en cuenta los tratamientos disponibles, la realidad socioeconómica y la cobertura de tratamientos por parte del sistema de salud.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se formó un panel de expertos donde participaron 12 dermatólogos colombianos seleccionados a partir de su experiencia clínica e investigativa. Se dividieron en dos grupos, cada uno de seis profesionales. La moderadora de cada grupo presentó cinco escenarios clínicos de dermatitis atópica moderada/severa del adulto, a revisar en subgrupos de tres dermatólogos. Los escenarios clínicos fueron los siguientes: *1)* paciente con antecedente de dermatitis atópica moderada en tratamiento con terapia tópica, sin lograr control de la enfermedad; *2)* paciente con dermatitis atópica grave sin respuesta a fototerapia; *3)* paciente con antecedente de dermatitis atópica moderada/severa sin control con terapia tópica. En tiempos de pandemia; *4)* paciente con dermatitis atópica facial y *5)* paciente con asma y dermatitis atópica.

Los puntos centrales del análisis fueron cuáles serían las terapias recomendadas de primera, segunda, tercera y cuarta líneas de tratamiento; aspectos para tener en cuenta para indicar cada terapia; tiempo de respuesta esperado y razones para cambiar al siguiente escalón de tratamiento. La información fue consignada en un formato prediseñado para tal fin (material suplementario). En cada uno de los dos grupos de expertos se rea-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7166

lizó discusión plenaria. El grupo 1 fue moderado por NHM y el 2 por MMV-L. La modalidad del encuentro fue virtual en la plataforma Zoom® y grabada con el consentimiento de los participantes. Posteriormente, las moderadoras revisaron en conjunto la información de cada grupo y las grabaciones de los encuentros.

Se consideró consenso cuando al menos 5 de los 6 participantes de cada sesión coincidían en la opción de tratamiento planteada y cuando al unir la información de los dos grupos principales, no existieran diferencias en el orden de las opciones de tratamiento propuestas para cada uno de los cinco escenarios clínicos. Para contrastar los resultados del consenso en cada caso clínico, se realizó una revisión narrativa de la literatura en PubMed-Medline con términos de búsqueda abiertos.

RESULTADOS

Caso 1. Paciente con antecedente de dermatitis atópica moderada en manejo con terapia tópica, sin lograr control de la enfermedad

La **Figura 2** muestra el esquema terapéutico propuesto frente a un paciente con antecedente de dermatitis atópica moderada en manejo con terapia tópica, sin lograr el control de la enfermedad.

Primera opción: fototerapia

Los participantes la consideraron de primera línea por: estar incluida en las terapias aprobadas contra la dermatitis atópica, estar incluida en el plan de beneficios de salud del estado colombiano, ser costo-efectiva, su ayuda en el control del prurito, la disminución de la carga de *S. aureus* y los pocos eventos adversos. El tiempo esperado de respuesta se consideró entre 20 y 30 sesiones para UVB-BE y serían indicaciones para cambiarla cuando ocurran eventos adversos y por la falta de respuesta. La modalidad más usada en Colombia es la UVB-BE, debido a que la UVA-1 está disponible sólo en las dos principales ciudades del país (Bogotá, DC y Medellín). Limitan su indicación la necesidad de trasladarse a un servicio de fototerapia, lo que es especialmente importante cuando el paciente no reside en las principales ciudades del país.

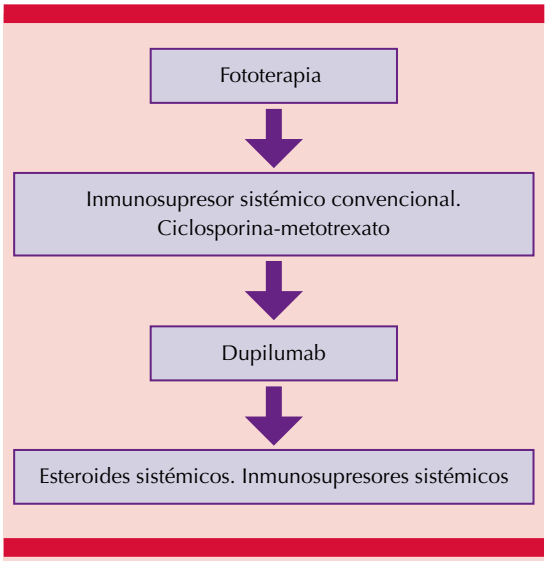


Figura 2. Esquema terapéutico propuesto ante un paciente con antecedente de dermatitis atópica moderada en manejo con terapia tópica, sin lograr control de la enfermedad.

Segunda opción: inmunosupresor sistémico convencional

Ciclosporina. Los expertos consideraron esta terapia porque está aprobada en Colombia y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento de la dermatitis atópica. Además, por su rápida acción desde la segunda semana de tratamiento y la experiencia de varios de los participantes en la administración frecuente de este fármaco, no sólo en dermatitis atópica, sino en psoriasis, lo que incrementa la confianza en su prescripción. La falta de respuesta al tratamiento,

la aparición de efectos adversos y superar el año de manejo fueron consideraciones al momento de pasar al siguiente escalón de manejo.

Metotrexato. Como alternativa a la ciclosporina, algunos de los expertos en el análisis de estos casos clínicos prefirieron metotrexato, de acuerdo con su experiencia clínica. De igual forma, el metotrexato es un medicamento ampliamente prescrito en dermatología clínica, es costo-efectivo y con experiencia en su formulación y seguimiento en dermatología. El tiempo esperado de respuesta es entre 12 y 16 semanas y se cambiaría en caso de falta de respuesta y de la aparición de efectos adversos. También se consideró la azatioprina por alguno de los participantes.

Tercera opción: dupilumab

A pesar de estar aprobado para su administración en este contexto clínico, su prescripción está limitada por los costos y está sujeta a la aprobación de las aseguradoras. En las consideraciones para formularlo se plantea que es una terapia biológica dirigida a la inflamación tipo 2, modificadora de la enfermedad, con alto perfil de seguridad y eficacia, que controla las lesiones en la piel y los síntomas. El tiempo esperado de respuesta es de 12 a 16 semanas. En los pacientes en los que se observe respuesta parcial o en las reactivaciones de la dermatitis se analizó la recomendación de asociarlo con otras terapias, ya sea la fototerapia o un inmunosupresor sistémico. Se resalta que, debido a la eventual aparición de conjuntivitis grave, en algunos casos debe suspenderse la terapia.

Cuarta opción: otros inmunosupresores sistémicos

Esteroides sistémicos. Debido a los posibles efectos adversos agudos y crónicos, se consideraron una terapia de puente y de alivio de las reactivaciones. Su acción es rápida, desde las primeras dos semanas de tratamiento.

Entre los otros inmunosupresores sistémicos, se consideró nuevamente azatioprina y metotrexato que, a pesar de ser prescritos para la dermatitis atópica, no están incluidos en la etiqueta de los medicamentos y no están aprobados por los entes regulatorios, lo que a la larga podría tener implicaciones de índole médico-legal. La administración de estos inmunosupresores debe estar bajo el consentimiento informado escrito del paciente.

Entre los asistentes, poco se consideró el micofenolato de mofetil, por ser costoso y no mostrar mayores ventajas frente a los otros inmunosupresores sistémicos convencionales.

Caso clínico 2. Paciente con dermatitis atópica grave sin respuesta a fototerapia

La **Figura 3** muestra el esquema terapéutico propuesto ante un paciente con dermatitis atópica grave sin respuesta a fototerapia.

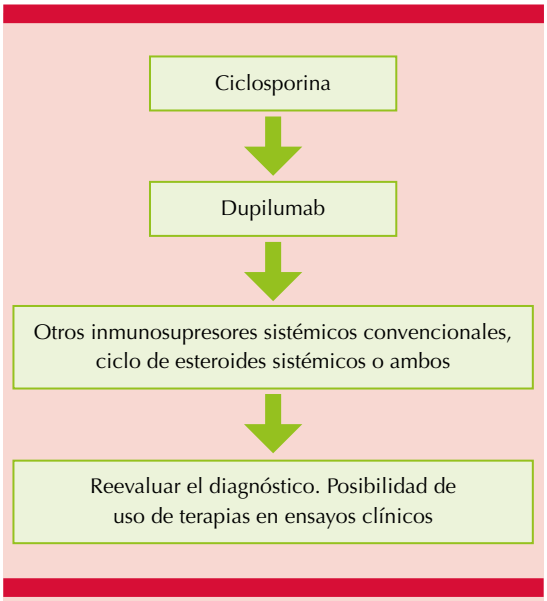


Figura 3. Esquema terapéutico propuesto ante un paciente con dermatitis atópica grave sin respuesta a fototerapia.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7166

Primera opción: ciclosporina

Existe consenso en la administración de ciclosporina como primera opción, considerando su rapidez de acción y que es el inmunosupresor aprobado por las diferentes agencias de aprobación terapéutica en todo el mundo, al igual que por el INVIMA en Colombia.

Otro punto importante en el que existe total concordancia es en la necesidad de descartar otra enfermedad. Una de las más importantes es la dermatitis de contacto, según la bibliografía en pacientes con dermatitis atópica es frecuente la posibilidad de tener dermatitis de contacto sobreagregada en adultos y niños, siendo éste un factor importante de comorbilidad y exacerbación de la enfermedad. Los pacientes con DA tienen incremento en la penetración de alergenos, desregulación en la producción de citocinas, aplicación frecuente de emolientes y medicaciones tópicas que predisponen a la dermatitis de contacto. Entre los alergenos relevantes están la lanolina, neomicina, formaldehído, lactona sesquiterpena, compositas y fragancias; los productos de cuidado personal, incluso los rotulados como hipoalergénicos, pueden contener potentes alergenos. Se recomienda realizar pruebas de parche en pacientes con inicio de dermatitis atópica en la adolescencia o adultez; en niños o adultos con empeoramiento o generalización de su dermatitis; lesiones con localizaciones atípicas o sugerentes de dermatitis de contacto (párpados, cabeza y cuello, manos y pies, perioral o periocular) y lesiones numulares diseminadas, entre otros.[27]

Los diagnósticos diferenciales incluyen enfermedades infecciosas como escabiosis, dermatitis del molusco y dermatofitosis; inflamatorias como dermatitis seborreica, psoriasis, dermatitis de contacto, pitiriasis liquenoide crónica, y otras afecciones como erupción polimorfa lumínica, prurigo actínico, dermatomiositis, déficit nutricional, micosis fungoides e histiocitosis de células de Langerhans. De igual forma, también deben considerarse síndromes genéticos e inmunodeficiencias primarias, como síndrome hiperIgE, síndrome de Netherton y de Wiscott-Aldrich, especialmente cuando los eccemas graves iniciaron en la infancia. En pacientes con dermatitis que inició en la adultez, los diagnósticos diferenciales son dermatitis de contacto, linfoma cutáneo de células T, toxidermia medicamentosa, dermatitis facticia, dermatitis herpetiforme y otras eritrodermias.[28]

Segunda opción: dupilumab

Siguiendo las consideraciones del caso anterior.

Tercera opción

Metotrexato o azatioprina siguiendo las recomendaciones del caso anterior.

Cuarta opción

Ante la no mejoría, se plantea la posibilidad de incluir a los pacientes en ensayos clínicos de nuevos tratamientos. Se resalta el hecho que, en la mayor parte de los estudios, los pacientes deben suspender varias semanas los medicamentos previos, lo que difícilmente tolerarían los pacientes con enfermedad severa.

Caso clínico 3. Paciente con antecedente de dermatitis atópica moderada-severa sin control con terapia tópica. En tiempos de pandemia

La **Figura 4** representa el esquema terapéutico propuesto ante un paciente con antecedente de dermatitis atópica moderada-grave sin control con terapia tópica, en tiempos de pandemia del COVID-19. El COVID19 es una zoonosis descrita por primera vez a finales del 2019 en Wuhan, China, debida a la infección por SARS-CoV-2. La

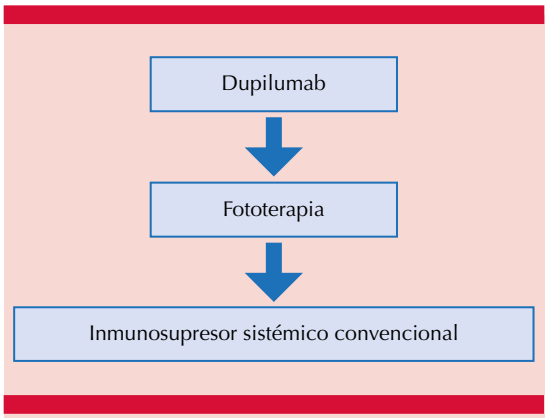


Figura 4. Esquema terapéutico propuesto ante un paciente con antecedente de dermatitis atópica moderada-grave sin control con terapia tópica en tiempos de pandemia.

alta contagiosidad de este virus y la existencia de individuos asintomáticos y oligosintomáticos favorecieron la rápida diseminación de la enfermedad hasta llevar a la pandemia.

Las principales recomendaciones para el tratamiento de la dermatitis atópica en tiempos de pandemia incluyen:[29]

- Observación y acompañamiento estrecho de los pacientes.
- Continuar el tratamiento durante la pandemia, debido a que suspender tratamientos conlleva a riesgos de rebrote de la dermatitis y las comorbilidades.
- En caso de tener COVID-19, la terapia sistémica inmunosupresora puede suspenderse o no. Se recomienda revisar cada caso y las guías locales.
- Manejo por equipo especializado.

Primera opción: dupilumab

Debido a que el dupilumab es una terapia inmunomoduladora, dirigida a la vía Th2 y preserva las otras vías de la respuesta inmunológica, es deseable la administración de dupilumab como terapia de primera línea.

Otro aspecto en el que han especulado sobre su seguridad es que, al ser uno de los tratamientos de elección en asma, disminuye la posibilidad de afección respiratoria severa.[30]

Aspectos a tener en cuenta al formular dupilumab:[9]

- Documentar el diagnóstico.
- Clinimetría de la gravedad de la dermatitis atópica.
- Describir las lesiones de la piel.
- Documentar las terapias previas y por qué no es apto a recibir otras terapias.
- Especificar las fallas terapéuticas.
- Inadecuada respuesta a terapia tópica de mediana a alta potencia.
- Falla para control a largo plazo (exacerbaciones frecuentes).
- Eventos adversos inaceptables.
- Revisar los requisitos de la aseguradora.

Segunda opción: fototerapia

En tiempos de pandemia muchas unidades de fototerapia han modificado las agendas y limitado la administración del tratamiento a pacientes

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7166

más afectados. Siempre que sea posible y se tenga acceso, ésta es una alternativa importante para el manejo de la dermatitis atópica, al disminuir los riesgos que pueden conllevar otras terapias inmunosupresoras.

Tercera opción: Inmunosupresores sistémicos

Se dejaron en última opción debido a que los asistentes al consenso preferirían una terapia no inmunosupresora.

Caso clínico 4. Paciente con dermatitis atópica facial

La **Figura 5** describe el esquema terapéutico propuesto para un paciente con dermatitis atópica facial. Un diagnóstico diferencial ante una cara roja es la dermatitis seborreica, la cual, junto con la dermatitis atópica de fenotipo cabeza y cuello, se han incluido en el grupo llamado dermatitis endógena. Ambas pueden afectar la cara, pero tienen otras características que las diferencian: la dermatitis seborreica es moderada, crónica y se restringe a áreas con mayor producción de sebo y en los pliegues cutáneos.[31]

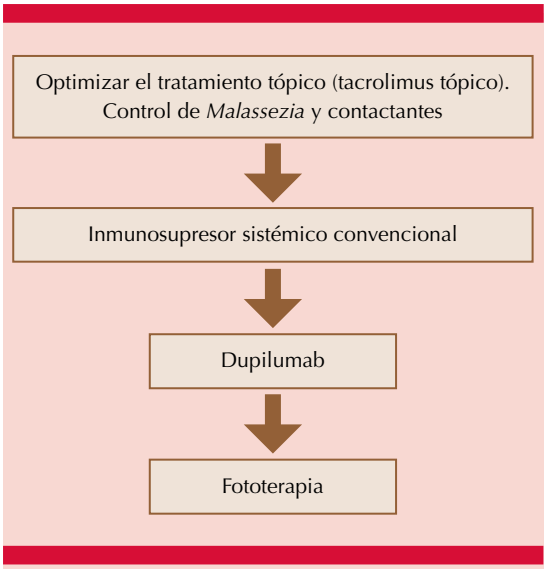


Figura 5. Esquema terapéutico propuesto ante un paciente con dermatitis atópica facial.

Primera opción: optimizar el tratamiento tópico e identificar y tratar los factores agravantes

Todos los dermatólogos estuvieron de acuerdo en la necesidad de descartar y tratar a *Malassezia* como causante o exacerbante de la dermatitis atópica en la localización de la cabeza y el cuello. Según la bibliografía, el género *Malassezia* comprende 14 tipos de levaduras con importante capacidad para evadir el sistema inmunitario del huésped y su virulencia ha incrementado el espectro de enfermedades causadas por él y se ha implicado en enfermedades, como la dermatitis atópica. Debido a su naturaleza lipofílica, colonizan las partes seborreicas de la piel y utilizan para su nutrición ácidos grasos presentes en el sebo; su mayor densidad está en el cuero cabelludo, el tronco superior y la cara, especialmente en jóvenes adultos con piel grasa. Es más común en zonas húmedas tropicales y subtropicales. Es agente etiológico de pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica, foliculitis por *Malassezia* y papilomatosis confluente y reticulada, pero de manera reciente se ha relacionado con psoriasis y dermatitis atópica, principalmente en el cuero cabelludo. *Malassezia* actúa como un continuo estímulo alérgico, con una respuesta inmunitaria celular y humoral que incrementa la sensibilización y la respuesta celular es principalmente Th2 con incremento en la producción de IL-4 e IL-5. El prurito debido a la liberación de histamina lleva a la mayor sensibilización a *Malassezia*. Los agentes antifúngicos disminuyen la población de levaduras, la carga antigénica y el ciclo inflamatorio. *M. furfur*, *M. sympodialis* y *M. globosa* pueden unirse a IgE específica en las células mastoideas llevando a la liberación de histaminas.[32]

También deben tenerse presentes otros factores que pueden sobrevenir de manera concomitante

con la dermatitis atópica, como las infecciones por *Demodex*, la dermatitis periorificial y la dermatitis de contacto, que pueden llevar a que no haya una adecuada respuesta al tratamiento administrado.[33]

Segunda opción: inmunosupresores sistémicos

Ciclosporina, metotrexato y azatioprina, aunque son medicamentos fuera de etiqueta, como se mencionó en los casos anteriores, se consideró racional ofrecerlos antes que el dupilumab. La principal limitante fue el costo del tratamiento.

Tercera opción: dupilumab

En pacientes con alta afectación de su calidad de vida ante las lesiones extensas en el rostro, dupilumab se formularía de primera opción por algunos de los expertos. Sin embargo, otros plantearon los reportes de cara roja asociada con el dupilumab, razón por la cual quedó en el flujograma como segunda opción terapéutica. En la bibliografía existen reportes de eritema paradójico en la cara y el cuello entre las semanas 10 y 39 luego del inicio del dupilumab, que se manifiesta como áreas bien demarcadas con escasa descamación y el tratamiento con corticoides, tacrolimus, antifúngicos, emolientes, antihistamínicos y corticoides sistémicos produce escasa mejoría. Sin embargo, este eritema no lleva a la suspensión en la mayoría de los casos. Los hallazgos clínicos e histológicos son heterogéneos y más sugerentes de reacción inducida por medicamentos.[34]

En otro reporte en el que se estudiaron 111 pacientes que recibieron dupilumab, el 9.9% tuvo enrojecimiento facial asociado con el tratamiento, fue más frecuente al segundo mes de inicio del tratamiento. Todos los pacientes de la serie continuaron con el tratamiento, lo que indica que su gravedad no era suficiente para la suspensión. En este estudio, los autores plantearon cuatro teorías para esta reacción: *1)* hipersensibilidad al dupilumab, *2)* falla de tratamiento en el sitio específico, *3)* dermatitis tipo seborreica asociada con *Malassezia*, y *4)* exacerbación paradójica de dermatitis de contacto. De estas teorías, la menos probable fue la hipersensibilidad al medicamento, debido a que los pacientes analizados no tuvieron generalización de sus lesiones.[35]

Otros autores reportaron 4 casos de eritema facial asociado con dupilumab, en los que el inicio promedio del eritema fue a la semana 22 luego del empezar el tratamiento. Ningún paciente suspendió el tratamiento y tuvieron mejoría importante con minociclina, tacrolimus y brimonidina tópica. Entre las causas probables, además de las propuestas por los anteriores autores, se plantea dermatitis tipo rosácea asociada con *Demodex*.[36]

Se planteó también el diagnóstico de dermatitis de la cabeza y el cuello. Ésta es una variante de la dermatitis atópica que es más frecuente en niños; su diagnóstico es retador y tiene sobreposición frecuente con otras afecciones eccematosas. Su tratamiento exitoso requiere el diagnóstico diferencial con dermatitis aerotransportada, periorificial y perioral. La cabeza y el cuello son áreas frecuentemente afectadas por la dermatitis atópica. En el 50% de los adultos y el 79% de los casos pediátricos este patrón tiene características, como pliegue de Dennie Morgan, que se encuentran en el 25% de los pacientes atópicos, en el que el frote repetido lleva a despigmentación periorbital, alopecia del tercio distal de las cejas y pigmentación moteada del cuello. Además, puede simular otras dermatosis como rosácea, dermatitis perioral y puede ser exacerbada por aeroalergenos, sudor, residuos alimentarios y levaduras.[37]

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7166

Cuarta opción: fototerapia

El planteamiento de la fototerapia genera también el diagnóstico diferencial de dermatitis atópica fotosensible, que es una enfermedad escasamente reportada, caracterizada por un brote fotodistribuido en pacientes con dermatitis atópica. Los factores asociados son: diátesis atópica, lesiones eccematosas en áreas fotoexpuestas y reacción positiva a la fotoprovocación que facilitan el diagnóstico. Entre las áreas afectadas están la cabeza, el cuello, el tronco y los antebrazos expuestos. Una clave para el diagnóstico es la aparición de lesiones en áreas fotoexpuestas, igualmente que en áreas cubiertas, típicas de pacientes atópicos. Normalmente los pacientes inician como eccema atópico y luego de unos meses a años viran a dermatitis atópica fotosensible.[38]

Se recalcó también la necesidad de no suspender el tratamiento con tacrolimus tópico como tratamiento proactivo y controlar contactantes.

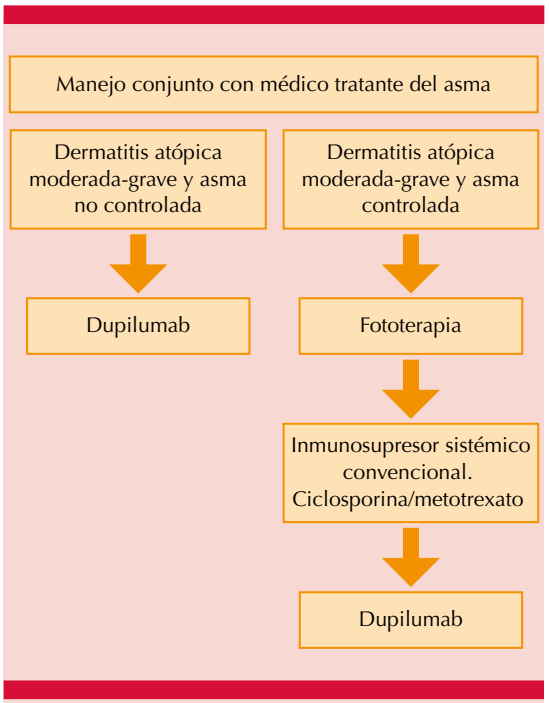


Figura 6. Esquema terapéutico propuesto ante un paciente con dermatitis atópica y asma.

Caso 5. Paciente con asma y dermatitis atópica

La **Figura 6** muestra el esquema terapéutico propuesto ante un paciente con dermatitis atópica y asma. Todos los dermatólogos estuvieron de acuerdo que este tipo de pacientes debe ser manejado de manera multidisciplinaria, con especialistas expertos en el manejo del asma, como neumólogos y alergólogos. Se resalta la importancia de que el dermatólogo interrogue de forma activa la existencia de síntomas de asma, comprenda los distintos tipos de asma y tenga en cuenta esta comorbilidad al momento de indicar el tratamiento.

La dermatitis atópica puede ser concomitante con otras enfermedades tipo 2, como asma bronquial, rinitis alérgica, conjuntivitis primaveral y en algunos casos alergias alimentarias. Los estudios indican la existencia de una secuencia en la ocurrencia de estas enfermedades, fenómeno que se conoce como marcha alérgica y que no siempre tiene un curso clásico. Cerca del 34% de los pacientes con dermatitis atópica llegan a padecer rinitis, 20-35% asma y el 15% alergias alimentarias.[39]

El asma tiene diferentes fenotipos y subtipos. El tipo 2 es común y se caracteriza por la liberación de citocinas inflamatorias IL-4, IL-5 e IL-13. Un estudio fase 3 mostró aumento en la fracción ventilatoria espirada 1 en pacientes con asma moderada a severa no controlada luego de 12 semanas con dupilumab.[40] Este estudio realizado en adolescentes y adultos demostró, además de mejoría en la función pulmonar y control del asma, reducción de las exacerbaciones y mejoría en la calidad de vida.[40]

Dupilumab produce bloqueo de la IL-4 y la IL-13; en el asma IL-4 tiene participa en la proliferación de los linfocitos TH2 y de la síntesis de citocinas relacionadas y de la IgE; mientras que la IL-13 es relevante en la inducción de hiperreactividad de la vía aérea, producción de moco y de depósito de colágeno. El tratamiento con dupilumab y el bloqueo del eje IL-4/IL-13 podría tener efecto multisistémico.[41]

La inhibición de la inflamación de tipo Th2 por el dupilumab permite optimizar el tratamiento, no solo de la dermatitis atópica, sino del asma y afecciones crónicas concurrentes, como se demuestra en un estudio recientemente publicado.[42]

DISCUSIÓN

Este estudio presentó las recomendaciones de un grupo de expertos colombianos para el manejo de la dermatitis atópica del adulto en cinco distintos escenarios clínicos frecuentes, teniendo en cuenta los tratamientos disponibles, la realidad socioeconómica y la cobertura de tecnologías sanitarias en el país.

En dermatitis atópica ¿cómo se toman las decisiones y qué factores influyen en la prescripción?

La toma de decisiones depende de la gravedad de la enfermedad, la edad de los pacientes y su aseguramiento, entre otros. En adultos con dermatitis atópica moderada o severa que no tengan respuesta a tratamiento tópico adecuado se sugiere el inicio de fototerapia o terapia sistémica según la experiencia del médico tratante. La elección de fototerapia dependerá de la accesibilidad a las cámaras y a la facilidad que tengan los pacientes del desplazamiento. La elección del inmunosupresor sistémico dependerá de las características del paciente, sus comorbilidades y el perfil de seguridad de los medicamentos. El hecho de que la ciclosporina sea el único inmunosupresor sistémico aprobado por el INVIMA influye en muchos casos su elección, a pesar de sus posibles eventos adversos y de la necesidad de su administración por un periodo máximo de un año o dos, según guías colombianas e internacionales.[13,43] Se resalta su rápido inicio de acción y las altas tasas de eficacia durante su administración; este medicamento sirve, además, como terapia puente para otros medicamentos, al igual que como medicamento de rescate en ciclos cortos durante las recaídas.

Los dermatólogos tienen un amplio conocimiento del manejo de metotrexato y azatioprina, por lo que, a pesar de ser medicamentos fuera de etiqueta, se prescriben en algunos casos específicos y fueron recomendados en este consenso. Tienen como ventaja su costo-efectividad[43] y pueden administrarse por periodos largos en pacientes que los toleran y en los que sean eficaces. El micofenolato no es un medicamento prescrito rutinariamente para tratar la dermatitis atópica y es costoso, por lo que los participantes en este consenso no lo consideran una de las primeras líneas de terapia. Los dermatólogos participantes están de acuerdo en la utilidad de la administración de los corticoides sistémicos como tratamiento de las exacerbaciones o terapia puente con otros sistémicos, resaltando la importancia de su administración por periodos cortos y la educación al paciente para evitar cronicidad y autoformulación.

El advenimiento de nuevas moléculas, como el dupilumab, es una importante alternativa terapéutica, debido al efecto específico en el mecanismo fisiopatológico de la dermatitis atópica y por ser una terapia inmunomoduladora y no inmunosupresora que no acarrea toxicidad sistémica. Los estudios muestran mejoría sostenida a las semanas 76 y 148 con buen perfil de seguridad, incluso disminución de la frecuencia de eventos adversos, como conjuntivitis, cefalea y dolor en el sitio de inyección.[44] Cuenta con

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7166

aprobación por el INVIMA; la confianza en el medicamento se basa en los estudios clínicos, los casos de vida real y la experiencia propia, al igual que la experiencia de los colegas y las redes de trabajo colaborativo. Una importante limitante es su costo que para el sistema implica la formulación de este medicamento; sin embargo, el costo de un paciente no controlado o con eventos adversos secundarios a un medicamento podría ser muy alto para el paciente, el sistema de salud y la sociedad en general. Por esta razón, el criterio clínico debe sopesar pros y contras de las diferentes terapias, y si el paciente no logra el control con tratamientos sistémicos convencionales, prescribir oportunamente dupilumab. Todos los dermatólogos participantes en este consenso consideraron a dupilumab una excelente opción y lo formularían como primera línea, en todos los escenarios, si los costos fueran similares a las otras opciones. El clínico puede basar la decisión de prescribir un medicamento apoyándose en las guías internacionales o colombianas para el manejo de esta enfermedad.

Efecto que tiene demorar los ajustes al tratamiento

La dermatitis atópica moderada y severa tiene gran repercusión en la vida de los pacientes y su familia. Respecto al efecto físico, éste se asocia con prurito, dolor, características clínicas; en calidad de vida, alteraciones anímicas, desempeño, personal, social y afectivo y costos directos, indirectos e intangibles. Por todo lo anterior, demorar la optimización de la terapia puede acarrear daños irreparables en los pacientes, su familia y la sociedad en general.

¿Qué tan representativo puede ser el consenso de este grupo frente a la práctica habitual de otros dermatólogos del país?

El grupo de dermatólogos participantes son líderes de opinión que tratan pacientes con dermatitis atópica moderada y severa de manera frecuente, su opinión es reflejo de su conocimiento de la enfermedad y su experiencia clínica. Al ser dermatólogos de referencia de diferentes regiones del país, pueden extender su conocimiento a colegas que manejan esta enfermedad y servir de apoyo para conformar equipos terapéuticos y promover educación continuada en pro del paciente y su entorno. El estudio de la dermatitis atópica ha sido en los últimos años una prioridad en la Asociación Colombiana de Dermatología, con la creación de las guías,[13,43] el diplomado, la revisión de casos clínicos y diversas publicaciones,[45,46] con lo que se busca que el conocimiento de la enfermedad esté disponible para todos los dermatólogos para beneficio de los pacientes.

Diferencias entre países latinoamericanos y esquemas regulatorios

- Ecuador: Dupilumab está aprobado para el tratamiento contra la dermatitis atópica moderada a severa. No existen protocolos aprobados para el manejo con terapias inmunosupresoras, solo humectantes y corticoide tópico o sistémico.
- Guatemala: Dupilumab está aprobado para el manejo de la dermatitis atópica en mayores de 18 años. La ciclosporina es el único agente inmunosupresor aprobado.
- República Dominicana: Dupilumab está aprobado para el manejo de la dermatitis atópica en mayores de 18 años. La ciclosporina es el único agente inmunosupresor aprobado.
- Perú: No hay aprobación de ciclosporina ni tampoco de dupilumab. Para tratar el asma solo tiene aprobación el omalizumab.
- Cono sur: Terapia sistémica inmunosupresora aprobada: ciclosporina. Dupilumab en Argentina está aprobado para adultos y en Chile para adultos y adolescentes.

- México: Dupilumab está aprobado para su administración en dermatitis atópica a partir de los 12 años y asma grave en pacientes mayores de 12 años.

La dermatitis atópica en tiempos de la pandemia del COVID-19

A medida que tenemos mayor conocimiento del COVID-19 es claro que los pacientes deben tratar la dermatitis atópica, debido a que es más nocivo tener una enfermedad no controlada. Sería deseable prescribir una terapia inmunomoduladora como dupilumab de preferencia a un inmunosupresor sistémico. Sin embargo, actualmente no existe bibliografía concluyente que relacione su administración con la severidad del COVID-19.

¿Vacunas?

Debido a la posibilidad de reacciones alérgicas a las vacunas contra COVID-19 surge la inquietud acerca de la contraindicación de vacunación en pacientes con dermatitis atópica, especialmente moderada a severa. No existe contraindicación conocida, la dermatitis atópica no es una enfermedad alérgica, por tanto, no debería predisponer a reacciones alérgicas a las vacunas. Las vacunas actualmente disponibles no son de virus vivos, la mayor parte de éstas son recombinantes, por tanto, no deberían estar contraindicadas en pacientes que reciben terapia sistémica convencional o biológica para tratar la dermatitis atópica. El Colegio Americano de Reumatología emitió recientemente unas guías clínicas para la vacunación anti-COVID-19, en las que insiste en que no hay motivo de preocupación por la administración de terapias inmunomoduladoras y seguridad con vacunas anti RNAm.[47]

Futuro y perspectivas ¿hacia dónde vamos?

Es importante definir metas de tratamiento más adecuadas y aterrizadas a la realidad del paciente, definir tiempos para realizar ajustes terapéuticos relacionados con las metas terapéuticas, optimizar y actualizar las guías, crear y mantener redes de trabajo nacionales y latinoamericanas.

Limitaciones

Los líderes de opinión invitados a este estudio son médicos dermatólogos con gran conocimiento de la enfermedad; sin embargo, éstos sólo representan un porcentaje de los dermatólogos del país, lo que constituye una limitación de este estudio. Las opiniones reflejadas en este texto se obtuvieron de un consenso de expertos, por tanto pueden tener los sesgos propios asociados con el desarrollo de esta metodología. Sin embargo, para disminuir este riesgo se obtuvieron sus opiniones por medio de un cuestionario estandarizado, con el fin de unificar el método de obtención de datos.

Financiación

El presente trabajo fue financiado por Genzyme-Sanofi. Las opiniones expresadas durante las reuniones del consenso y en este escrito no están influenciadas por el laboratorio y corresponden al criterio académico de los participantes.

Agradecimientos

Agradecemos a los dermatólogos que nos acompañaron en este proyecto por su impecable trabajo, los doctores Lili Belmote, Carolina Cortes, Miriam Casas, Adriana Motta, Ángela Londoño, María Fernanda Ordoñez, María Fernanda Corrales, Paola Cárdenas, Ángela Seidel, Elkin Peñaranda.

REFERENCIAS

1. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine A. Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers 2018; 4 (1):1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7166

2. Malajian D, Guttman-Yassky E. New pathogenic and therapeutic paradigms in atopic dermatitis. Cytokine 2015; 73 (2): 311-318. doi: 10.1016/j.cyto.2014.11.023.
3. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. Ann Allergy, Asthma Immunol 2019; 123 (2): 144-151. doi: 10.1016/j.anai.2019.04.020.
4. Aw M, Penn J, Gauvreau GM, Lima H, Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. Int Arch Allergy Immunol 2020; 181 (1): 1-10. doi: 10.1159/000502958.
5. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. Nat Rev Drug Discov 2016; 15 (1): 35-50. doi: 10.1038/nrd4624.
6. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. Allergy 2018; 73 (6): 1284-1293. doi: 10.1111/all.13401.
7. Orfali RL, Shimizu MM, Takaoka R, Zaniboni MC, et al. Atopic dermatitis in adults: clinical and epidemiological considerations. Rev Assoc Med Bras 2013; 59 (3): 270-275. doi: 10.1016/j.ramb.2012.12.004.
8. Sánchez J, Sánchez A, Cardona R. Particular characteristics of atopic eczema in tropical environments. The Tropical Environment Control for Chronic Eczema and Molecular Assessment (TECCEMA) cohort study. An Bras Dermatol 2017; 92 (2): 177-183. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175140.
9. Boguniewicz M, Fonacier L, Guttman-Yassky E, Ong PY, Silverberg J, Farrar JR. Atopic dermatitis yardstick: practical recommendations for an evolving therapeutic landscape. Ann Allergy, Asthma Immunol 2018; 120 (1): 10-22. doi: 10.1016/j.anai.2017.10.039.
10. Garritsen FM, Brouwer MWD, Limpens J, Spuls PI. Photo (chemo) therapy in the management of atopic dermatitis: an updated systematic review with implications for practice and research. Br J Dermatol 2014; 170 (3): 501-513. doi: 10.1111/bjd.12645.
11. Pérez-Ferriols A, Aranegui B, Pujol-Montcusí JA, Martín-Gorgojo A, et al. Phototherapy in atopic dermatitis: a systematic review of the literature. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Ed.) 2015; 106 (5): 387-401. doi: 10.1016/j.ad.2014.12.017.
12. Ordóñez Rubiano MF, Arenas CM, Chalela JG. UVA-1 phototherapy for the management of atopic dermatitis: a large retrospective study conducted in a low-middle income country. Int J Dermatol 2018; 57 (7). doi: 10.1111/ijd.14011.
13. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. Guía de práctica clínica (GPC) para el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica en Colombia. Asocolderma. https://revistasocolderma.org/content/guia-de-practica-clinica-gpc-para-el-diagnostico-y-tratamiento-de-la-dermatitis-atopica-en. Accessed May 20, 2021.
14. Munro CS, Levell NJ, Shuster S, Friedmann PS. Maintenance treatment with cyclosporin in atopic eczema. Br J Dermatol 1994; 130 (3): 376-380. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb02936.x.
15. Schmitt J, Schmitt N, Meurer M. Cyclosporin in the treatment of patients with atopic eczema–a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21 (5): 606-619. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02023.x.
16. Sowden JM, Allen BR, Berth-Jones J, Ross JS, et al. Double-blind, controlled, crossover study of cyclosporin in adults with severe refractory atopic dermatitis. Lancet 1991; 338 (8760): 137-140. doi: 10.1016/0140-6736(91)90134-b.
17. Blake SC, Murrell DF. Monitoring trough levels in cyclosporine for atopic dermatitis: A systematic review. Pediatr Dermatol 2019; 36 (6): 843-853. doi: 10.1111/pde.13999.
18. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, Cather JC, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017; 389 (10086): 2287-2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1.
19. Wang FP, Tang XJ, Wei CQ, Xu LR, Mao H, Luo FM. Dupilumab treatment in moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Dermatol Sci 2018; 90 (2): 190-198. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.01.016.
20. Deleuran M, Thaçi D, Beck LA, de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. J Am Acad Dermatol 2020; 82 (2): 377-388. doi: 10.1016/j.jaad.2019.07.074.
21. Gooderham MJ, Hong HC, Eshtiaghi P, Papp KA. Dupilumab: a review of its use in the treatment of atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2018; 78 (3): S28-S36. doi: 10.1016/j.jaad.2017.12.022.
22. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32 (6): 850-78. doi:10.1111/jdv.14888.
23. Schram ME, Roekevisch E, Leeflang MMG, Bos JD, Schmitt J, Spuls PI. A randomized trial of methotrexate versus azathioprine for severe atopic eczema. J Allergy Clin Immunol 2011; 128 (2): 353-359. doi: 10.1016/j.jaci.2011.03.024.
24. Halling-Overgaard AS, Zachariae C, Thyssen JP. Management of atopic hand dermatitis. Dermatol Clin 2017; 35 (3): 365-372. doi: 10.1016/j.det.2017.02.010.
25. Patel A, Burns E, Burkemper NM. Methotrexate use in allergic contact dermatitis: a retrospective study. Contact Dermatitis 2018; 78 (3): 194-198. doi: 10.1111/cod.12925.
26. Weatherhead SC, Wahie S, Reynolds NJ, Meggitt SJ. An open-label, dose-ranging study of methotrexate for moderate-to-severe adult atopic eczema. Br J Dermatol 2007; 156 (2): 346-351. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07686.x.
27. Owen JL, Vakharia PP, Silverberg JI. The role and diagnosis of allergic contact dermatitis in patients with atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol 2018; 19 (3): 293-302. doi: 10.1007/s40257-017-0340-7.

28. Barrett M, Luu M. Differential diagnosis of atopic dermatitis. Immunol Allergy Clin 2017; 37 (1): 11-34. doi: 10.1016/j.iac.2016.08.009.
29. Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork MJ, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34 (6): e241-e242. doi: 10.1111/jdv.16411.
30. Ricardo JW, Lipner SR. Considerations for safety in the use of systemic medications for psoriasis and atopic dermatitis during the COVID-19 pandemic. Dermatol Ther 2020; 33 (5): e13687. doi: 10.1111/dth.13687.
31. Ramos-e-Silva M, Sampaio AL, Carneiro S. Red face revisited: Endogenous dermatitis in the form of atopic dermatitis and seborrheic dermatitis. Clin Dermatol 2014; 32 (1): 109-115. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.032.
32. Thayikkannu AB, Kindo AJ, Veeraraghavan M. Malassezia—can it be ignored? Indian J Dermatol 2015; 60 (4): 332. doi: 10.4103/0019-5154.160475.
33. Jaros J, Hendricks AJ, Shi VY, Lio PA. A practical approach to recalcitrant face and neck dermatitis in atopic dermatitis. Dermatitis 2020; 31 (3): 169-177. doi: 10.1097/DER.0000000000000590.
34. de Wijs LEM, Nguyen NT, Kunkeler ACM, Nijsten T, Damman J, Hijnen DJ. Clinical and histopathological characterization of paradoxical head and neck erythema in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: a case series. Br J Dermatol 2020; 183 (4): 745-749. doi: 10.1111/bjd.18730.
35. Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Lee HJ, Grant-Kels JM, et al. Characterizing dupilumab facial redness: a multi-institution retrospective medical record review. J Am Acad Dermatol 2020; 82 (1): 230-232. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.026.
36. Seok SH, An JH, Shin JU, Lee HE, et al. Facial redness in atopic dermatitis patients treated with dupilumab: A case series. Allergy Asthma Immunol Res 2020; 12 (6): 1063. doi: 10.4168/aair.2020.12.6.1063.
37. Maarouf M, Saberian C, Lio PA, Shi VY. Head-and-neck dermatitis: Diagnostic difficulties and management pearls. Pediatr Dermatol 2018; 35 (6): 748-753. doi: 10.1111/pde.13642.
38. Ellenbogen E, Wesselmann U, Hofmann SC, Lehmann P. Photosensitive atopic dermatitis–a neglected subset: clinical, laboratory, histological and photobiological workup. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016; 30 (2): 270-275. doi: 10.1111/jdv.13451.
39. Nowicki RJ, Trzeciak M, Kaczmarski M, Wilkowska A, et al. Atopic dermatitis. Interdisciplinary diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society, Polish Society of Allergology, Polish Pediatric Society and Polish Society of Family Medicine. Part I. Prophylaxis, topical treatment and. Adv Dermatology Allergol Dermatologii i Alergol 2020; 37 (1): 1. doi: 10.5114/ada.2020.93423.
40. Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, et al. Liberty Asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. Adv Ther 2018; 35 (5): 737-748. doi: 10.1007/s12325-018-0702-4.
41. Benzecry V, Pravettoni V, Segatto G, Marzano AV, Ferrucci S. Type 2-driven inflammation-atopic dermatitis, asthma, and hypereosinophilia-successfully treated with dupilumab. J Investig Allergol Clin Immunol 2021; 31 (3): 3. doi: 10.18176/jiaci.0614.
42. Boguniewicz M, Beck LA, Sher L, Guttman-Yassky E, et al. Dupilumab improves asthma and sinonasal outcomes in adults with moderate to severe atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2021; 9 (3): 1212-1223. doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.059.
43. Lynde CW, Bourcier M, Gooderham M, Guenther L, et al. A treatment algorithm for moderate to severe atopic dermatitis in adults. J Cutan Med Surg 2018; 22 (1): 78-83. doi: 10.1177/1203475417733460.
44. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, et al. Dupilumab provides favorable safety and sustained efficacy for up to 3 years in an open-label study of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. Am J Clin Dermatol 2020; 21 (4): 567-577. doi: 10.1007/s40257-020-00527-x.
45. Muñoz LE, Barona MR. Dermatomiositis juvenil asociada con dermatitis atópica. Rev Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica 2003; 11 (3): 269-272.
46. Quijano LMT, Guarín CJM, Vélez HS, Villa RC. Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica. Rev Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica 2003; 11 (1): 13-28.
47. Task AC-19 VCG. COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases, 2021.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7166

ANEXO

Caso clínico 1. Paciente con antecedente de dermatitis atópica moderada en tratamiento tópico, sin lograr control de la enfermedad. ¿Cuáles serían sus opciones de manejo?

Opción	Racional	Tiempo esperado de respuesta	Razones para cambio
Opción 1			
Opción 2			
Opción 3			
Opción 4			

De esta misma forma se consignaron los datos para cada caso clínico.

Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 946-950.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7167

Alopecia areata variedad perinevoide

Perinevoid alopecia.

Adameck Abraham Hernández-Collazo,[1] Néstor Ricardo Santana-Rodríguez,[3] Itzel Alejandra Jiménez-Hernández,[4] Ana Gabriela Pérez-Romero,[4] Octavio Daniel Reyes-González,[4] Dulce María Macías-Díaz[2]

Resumen

ANTECEDENTES: La alopecia perinevoide es un fenómeno inflamatorio nevocéntrico (halo nevo) que, a diferencia del nevo de Sutton, no muestra despigmentación pero desarrolla una circunferencia de alopecia areata.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 27 años de edad con alopecia perinevoide que, a la extirpación del nevo asociado, produjo recrecimiento en las áreas afectadas.

CONCLUSIONES: La alopecia perinevoide podría ser parte de los fenómenos inflamatorios conocidos como halo nevo; sin embargo, tal parece que los antígenos névicos ocasionan una respuesta inflamatoria profunda pero dirigida a antígenos de pelo, similar a la encontrada en alopecia areata típica.

PALABRAS CLAVE: Alopecia areata; nevo de Sutton; halo nevo.

Abstract

BACKGROUND: *Perinevoid alopecia is a nevocentric inflammatory phenomenon (halo nevus) which, unlike Sutton nevus, lacks depigmentation but develops an alopecia areata circumference.*

CLINICAL CASE: *A 27-year-old male patient with a perinevoid alopecia phenomenon in which surgical removal produced regrowth in affected areas.*

CONCLUSIONS: *Perinevoid alopecia could be part of the inflammatory phenomena known as halo nevus; however, it appears that nevic antigens cause a profound but antigen-directed inflammatory response in hair, similar to that found in typical alopecia areata.*

KEYWORDS: *Alopecia areata; Sutton nevus; Halo nevus.*

[1] Dermatólogo.
[2] Médico patólogo.
Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, México.
[3] Residente de Dermatología, Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Jalisco, México.
[4] Estudiante de medicina, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, México.

Recibido: diciembre 2020

Aceptado: diciembre 2020

Correspondencia
Adameck Abraham Hernández Collazo
adameckderma@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Hernández-Collazo AA, Santana-Rodríguez NR, Jiménez-Hernández IA, Pérez-Romero AG, Reyes-González OD, Macías-Díaz DM. Alopecia areata variedad perinevoide. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 946-950.

ANTECEDENTES

Durante su evolución, los nevos melanocíticos pueden mostrar cambios en su imagen clínica; sobre todo llama la atención: el aumento de tamaño, grosor, color o agregados como el prurito, ulceración o sangrado. Sin embargo, algunos nevos muestran cambios inflamatorios, entre los cuales están las lesiones en anillo, también conocidas como cambios tipo *halo nevus* porque rodean a la lesión primaria en forma de halo con dimensiones de 0.5 a 5 cm.[1] La más común y estudiada de estas reacciones inflamatorias es el nevo de Sutton, descrito desde 1916 y conocido por su clínica característica: una mácula de hipocromía o acromía que florece alrededor de un nevo melanocítico previamente conocido. El nevo de Sutton interpreta un fenómeno de autoinmunidad contra células névicas comúnmente benignas, aunque de forma infrecuente puede aparecer en melanoma y durante el tratamiento dirigido con terapia blanco.[2] Otros fenómenos de *halo nevo* son el nevo de Meyerson, un nevo rodeado de eritema, escama, eccema o liquenificación debido a una infiltración inflamatoria de linfocitos T CD4 que ocasiona intenso prurito. Este fenómeno es más común en niños y no lo predispone la atopia; en cambio, su existencia en adultos debe ser sospechosa de malignidad, aunque existen escasos reportes de nevo de Meyerson asociados con melanoma.[3] Por último, el fenómeno de Wollina Schaarschmidt describe la relación entre nevos melanocíticos y placas de psoriasis.[4]

La alopecia perinevoide podría ser parte de los fenómenos inflamatorios conocidos como halo nevo; sin embargo, tal parece que los antígenos névicos ocasionan una respuesta inflamatoria profunda pero dirigida a antígenos de pelo, similar a la encontrada en alopecia areata típica. A la fecha solo existen cinco casos reportados en la bibliografía y no hay estudios de su fisiopatología.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 27 años de edad que acudió a consulta por caída de pelo de forma súbita y asintomática desde hacía tres semanas. A la exploración dermatológica tenía en la piel cabelluda, en el área occipital izquierda, una placa de alopecia que rodeaba una neoformación macular pigmentada color marrón oscuro de límites regulares y bien definidos (**Figura 1**), de 0.8 x 0.5 cm que a la dermatosocopia demostró una lesión melanocítica con patrón reticular regular de puntos y glóbulos rodeada por escasos pelos en signo de admiración (**Figura 2**). Previamente sano, el paciente tenía como único antecedente vitíligo en padre y abuelo paterno, además de un hijo de 6 años de edad con vitíligo activo extenso desde hacía dos meses que se había diseminado de forma rápida y no respondía a tratamientos tópicos o sistémicos. Se realizó extirpación y cierre directo en huso, que al estudio histopatológico reveló nidos regulares de melanocitos sin atipias

Figura 1. Neoplasia de aspecto macular en la piel cabelluda occipitotemporal rodeada por un halo alopécico.

Figura 2. A la tricoscopia con luz polarizada se observa una lesión pigmentada melanocítica con patrón reticular regular de puntos y glóbulos rodeada por escasos pelos vellosos, algunos en signo de admiración (!) y puntos negros (*).

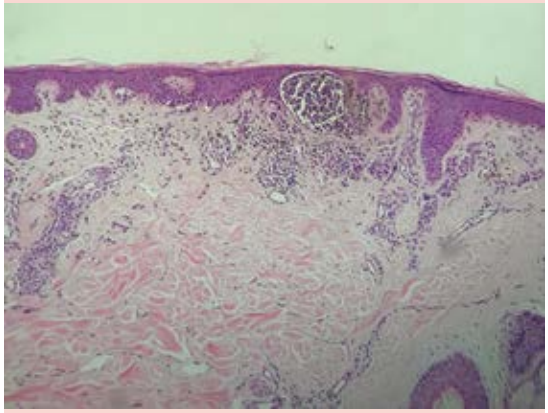


Figura 3. Histopatología con tinción HyE con nidos regulares de melanocitos sin atipias en la unión y dermis superficial con denso infiltrado inflamatorio linfocítico y estelas foliculares sugerentes de alopecia areata.

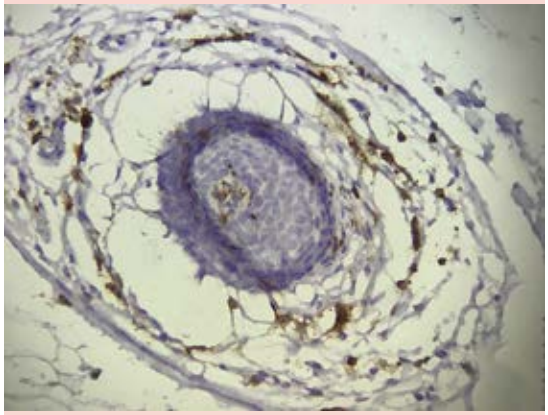


Figura 4. Inmunohistoquímica con marcadores para CD8+ con denso infiltrado perifolicular.

en la unión con denso infiltrado inflamatorio linfocítico alrededor de folículos terminales, pelos en nanógeno en la dermis superficial y estelas foliculares (**Figura 3**). La tinción de azul alcián no reveló acumulación de mucopolisacáridos. La inmunohistoquímica demostró que el infiltrado perifolicular correspondía a linfocitos T citotóxicos CD8+ y CD4+ que rodeaban las porciones bulbares del segmento inferior del folículo degenerado (**Figura 4**). Posterior al retiro de suturas, se desarrolló la repoblación pilosa, no fue necesaria la aplicación de esteroides intralesionales.

DISCUSIÓN

La alopecia areata es una variedad autoinmunitaria y asintomática de alopecia no cicatricial que puede afectar cualquier área pilosa. Es posible distinguir algunas variantes que, de acuerdo con Priego-Recio (**Cuadro 1**), pueden clasificarse de forma clínica en típicas (placa única o múltiple), y atípicas que afectan hasta el 23% (por dispo-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7167

Cuadro 1. Variantes de la alopecia areata

Formas inusuales o atípicas de alopecia areata		Recrecimiento paradójico
Alopecia areata con cambio de coloración	Tipo María Antonieta Tipo Santo Tomás Moro	Fenómeno de Cast
Sisaifo	-	Fenómeno de Renbök
Alopecia areata tipo androgenética	Alopecia androgenética patrón masculino (hombres) Alopecia androgenética patrón femenino (mujeres)	Alopecia perinevoide
Formas difusas atípicas	Alopecia areata difusa en mujeres con buen pronóstico Alopecia areata incógnita	Recrecimiento concéntrico
Rectangular occipital		

Modificado de la referencia 5.

sición o recrecimiento paradójico). Entre las formas atípicas por recrecimiento paradójico están el fenómeno de encanecimiento súbito (tipo María Antonieta en mujeres o Santo Tomás Moro en hombres), la alopecia perinevoide, el fenómeno de Renbök y el recrecimiento concéntrico.[5]

En 1958, Quiroga y Pecoraro nombraron alopecia perinevoide a la pérdida de pelo alrededor de un nevo melanocítico; desde entonces son pocos los reportes, la variedad de alopecia areata es la menos estudiada por su escasa frecuencia.[6] Los hallazgos histopatológicos son similares a los encontrados en halo nevo, difiriendo de éste en que el infiltrado inflamatorio se concentra alrededor de los folículos pilosos, similar al signo histopatológico del panal de abejas encontrado en alopecia areata.[7] A diferencia del halo nevo y la alopecia areata típica, es posible encontrar en algunos casos positividad al azul alcián en la dermis media y alrededor de los folículos; sin embargo, su distribución debe descartar acumulación de mucopolisacáridos secundaria a mucinosis folicular o infiltrado mixedematoso.[7]

La alopecia areata y el halo nevo se han relacionado con otros trastornos autoinmunitarios que incluyen vitíligo, tiroiditis, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, entre otros.[8] Esta relación se debe a la intensa actividad de la inmunidad adaptativa citotóxica (CD8+) que juega un papel importante en la destrucción de melanocitos en el vitíligo y el halo nevo, y en la pérdida del privilegio inmunológico y destrucción de pelo en la alopecia areata, incluyendo, posiblemente, alopecia perinevoide; este fenómeno es observable a través del infiltrado de células CD8+ rodeando pelo o nidos de melanocitos y de CD4+ en la dermis media.[9,10,11] A su vez, las tres afecciones comparten componentes fisiopatológicos en común, como el aumento de actividad Th1 y la importancia de interferón gamma en su cascada inmunológica, lo que explicaría la inefectividad de los tratamientos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral y la respuesta a inmunoterapia tópica con difenciprona.[12]

Existe controversia respecto al tratamiento de los trastornos inflamatorios perinevoides; en nevo de Sutton no está indicada la extirpación aun en pacientes con vitíligo porque no afecta su evolución; la cirugía se reserva ante hallazgos dermatoscópicos melanocíticos atípicos.[13] Como tratamiento desinflamatorio se han prescrito esteroides tópicos e inmunomoduladores tópicos, como tacrolimus o láser excimer de 308 nm.[14] En los tres casos de alopecia perinevoide descritos

por Yesudian en 1976, la extirpación no condicionó cambios en la evolución de la alopecia que se mantuvieron sin mejoría durante su corto seguimiento.[7] Contrariamente, en los dos casos reportados por Beltrán en Perú, posterior a la extirpación se observó un rápido recrecimiento, similar a lo que ocurrió en nuestro paciente.[15] No existe un consenso en el tratamiento de la alopecia perinevoide.

REFERENCIAS

1. Sotiriadis D, Lazaridou, E, Patsatsi A, Kastanis A, Trigoni A, Devliotou-Panagiotidou D. Does halo nevus without halo exist? J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 1394-1396. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01760.x.
2. Mooney M, Barr R, Buxton G. Halo nevus or halo phenomenon A study of 142 cases. J Cutan Pathol 1995; 22: 342-348. doi: 10.1111/j.1600-0560.1995.tb01417.x.
3. Rolland S, Kokta V, Marcoux D. Meyerson phenomenon in children: observation in five cases of congenital melanocytic nevi. Pediatr Dermatol 2009; 26: 292-297. doi: 10.1111/j.1525-1470.2009.00931.x.
4. Wollina U, Schaarschmidt H, Henkel U, Roth H, Barta U, Hipler C. A combination of psoriasis vulgaris and nevus cell nevus—clinical histopathologic and histochemical findings. Z Hautkr 1990; 65: 381-385.
5. Priego-Recio M, Rodríguez-Pichardo A, Camacho-Martínez F. Unusual forms of alopecia areata in a Trichology Unit. J Eu Acad Dermatol Venereol 2014; 28: 1394-1396. doi: 10.1111/jdv.12250.
6. Quiroga M, Pecoraro V. Alopecia perinevica. Hautartzt 1958; 9: 377-378.
7. Yesudian P, Thambiah A. Perinevoid alopecia. An unusual variety of alopecia areata. Arch Dermatol 1976; 112: 1432-1434. doi: 10.1001/archderm.112.10.1432.
8. Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim H, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo. J Am Acad Dermatol 2016; 74: 295-302. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.063.
9. Wankowicz-Kalinska A, van den Winjngaard RM, Tigges B, Westerhof W, Ogg G, Cerudolo V, et al. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to Type-1-1like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. Lab Invest 2003; 83: 683-695. doi: 10.1097/01.lab.0000069521.42488.1b.
10. Gilhar A, Paus R, Kalish R. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. J Clin Invest 2007; 117: 2019-2027. doi: 10.1172/JCI31942.
11. Zeff R, Freitag A, Grin C, Grant-Kels J. The immune response in halo nevi. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 620-624. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70181-6.
12. Harris J. ViewPoint – Vitiligo and alopecia areata: Apples and oranges? Exp Dermatol 2013; 22: 10.1111. https://dx.doi.org/10.1111%2Fexd.12264.
13. Peralta R, Gómez L, Marin B, Puig S, Malvehy J, Cohen-Sabban E, Cabo H. Criterios dermatoscópicos de halo nevo y halo melanoma. Arch Argent Dermatol 2014; 64: 192-195.
14. Mulekar S, Issa A, Eisa A. Treatment of halo nevus with a 308-nm excimer laser: a pilot study. J Cosmet Laser Ther 2007; 9: 245-248. doi: 10.1080/14764170701658229.
15. Beltrán G, Bravo F. Alopecia areata "nevocéntrica". Dermatol Per 1998; 8: 47-49.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7167

Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 951-955.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7168

Piloleiomiomas múltiples

Multiple piloleiomyomas.

Melanie Figueroa-Menéndez,[1] Azucena Hernández-Rousselin[2]

Resumen

ANTECEDENTES: Los piloleiomiomas son los leiomiomas cutáneos más comunes. Estos tumores benignos raros se manifiestan como lesiones únicas o múltiples. Comúnmente se localizan en el tronco y las extremidades, acompañados de dolor. Se asocian con leiomiomas uterinos y con cáncer renal.

CASOS CLÍNICOS: Dos pacientes de sexo femenino, de 54 y 64 años, con múltiples lesiones nodulares en el tórax anterior, acompañadas de dolor. Una con antecedente personal de histerectomía por leiomiomas uterinos y antecedente familiar de padre y dos hermanas con las mismas lesiones.

CONCLUSIONES: En presencia de múltiples piloleiomiomas, debe realizarse una evaluación clínica completa y una anamnesis meticulosa de los antecedentes personales y familiares. Esto en función de descartar su asociación con leiomiomas uterinos y cáncer renal.

PALABRAS CLAVE: Piloleiomioma; leiomioma cutáneo; leiomioma uterino; cáncer renal.

Abstract

BACKGROUND: *Piloleiomyomas are the most common cutaneous leiomyomas. This rare benign tumor can appear as one or multiple lesions. Typically, they are localized in the thorax and extremities, accompanied by pain. They are associated to uterine leiomyomas and renal cancer.*

CLINICAL CASES: *A 54 and 64-year-old female patients, with multiple nodular skin lesions in the anterior thorax, associated to pain. One with personal history of hysterectomy due to uterine leiomyomas, and family history of father and two sisters having the same type of lesions.*

CONCLUSIONS: *When there are multiples piloleiomyomas, it is of importance to make a complete clinical evaluation an include a thorough investigation of personal and family history. All this to rule out their associated to uterine leiomyomas and kidney cancer.*

KEYWORDS: *Piloleiomyoma; Cutaneous leiomyoma; Uterine leiomyoma; Kidney cancer.*

[1] Médico cirujano, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rafael Landívar, Guatemala, Guatemala.
[2] Dermatóloga, Departamento de Dermatología, Hospital Roosevelt, Guatemala, Guatemala.

Recibido: diciembre 2020

Aceptado: diciembre 2020

Correspondencia
Melanie Figueroa Menéndez
melaniefigueroam@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Figueroa-Menéndez M, Hernández-Rousselin A. Piloleiomiomas múltiples. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 951-955.

ANTECEDENTES

Los piloleiomiomas son tumores benignos raros[1] que provienen del músculo piloerector; aparecen en adultos, sin predominio de sexo. Entre los leiomiomas cutáneos son los más comunes.[2] Se manifiestan como nódulos rojizos-marrón de hasta 2 cm de diámetro;[3] pueden ser únicos o múltiples,[2] con un componente hereditario o aparecer espontáneamente. En términos clínicos, son semejantes a otros tumores benignos de la piel, por lo que su diagnóstico debe confirmarse por biopsia.[4]

Pueden asociarse con leiomiomas uterinos, lo que se denomina síndrome de Reed, cáncer renal o ambos;[3] por lo mismo, cobra relevancia clínica y su identificación como manejo es de gran importancia. Se comunican dos casos de mujeres de 54 y 64 años con múltiples piloleiomiomas.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente femenina de 54 años, con antecedente personal de histerectomía a los 18 años. Consultó por padecer múltiples lesiones en el hemitórax anterior derecho y el brazo derecho, de dos años de evolución, que habían aumentado de tamaño y número progresivamente y eran dolorosas.

Tenía antecedentes familiares de padre y dos hermanas con las mismas lesiones cutáneas, así como ambas hermanas con antecedente de histerectomía por leiomiomas uterinos.

Al examen dermatológico se evidenció una dermatosis crónica localizada en el hemitórax anterior derecho (**Figura 1**) y el brazo derecho (**Figura 2**), caracterizada por nódulos de diámetro variable, el mayor de 4 x 5 mm, de color marrón con consistencia dura y dolorosos a la palpación.

Figura 1. Caso 1. Manifestación clínica de piloleiomiomas en el hemitórax anterior derecho.

Figura 2. Caso 1. Manifestación clínica de piloleiomiomas en el brazo derecho.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7168

Dermatología
Revista mexicana

Caso 2

Paciente femenina de 64 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus e hipertensión. Acudió por padecer múltiples lesiones en el tórax anterior de predominio derecho (**Figura 3**), de diez años de evolución. Éstas habían incrementado en número y tamaño progresivamente, la paciente refirió que eran dolorosas y pruriginosas.

Al examen dermatológico se evidenció una dermatosis crónica localizada en el tórax anterior con predominio derecho, caracterizada por múltiples nódulos de tamaño variable entre 1 y 3 cm. Tenían una coloración eritematomarrón, de consistencia sólida y lisa, bien definidas y dolorosas a la palpación.

Se realizó escisión quirúrgica de una de las lesiones tumorales y un estudio histopatológico que evidenció en la dermis profunda un estroma de tejido conectivo difuso con proliferación de células musculares lisas (**Figura 4**), con núcleos de tamaño uniforme y citoplasma eosinófilo difuso (**Figura 5**). Ausencia de anexos cutáneos y sin evidencia de malignidad. Con hallazgos compatibles con piloleiomioma en los dos casos.

Figura 3. Caso 2. Manifestación clínica de múltiples piloleiomiomas en el tórax anterior.

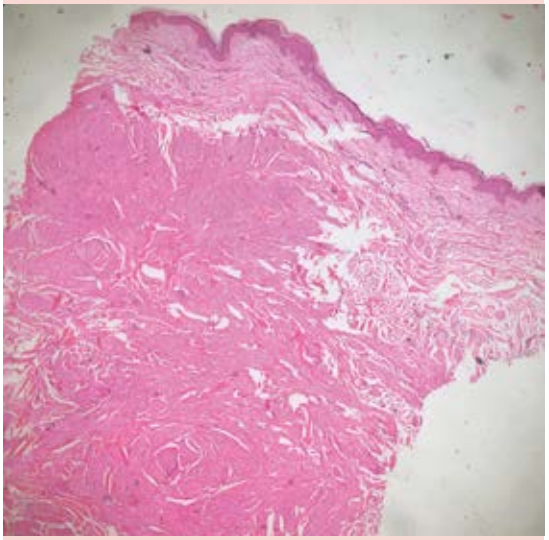


Figura 4. Estroma de tejido conectivo difuso con proliferación de células musculares lisas (H&E 4x).

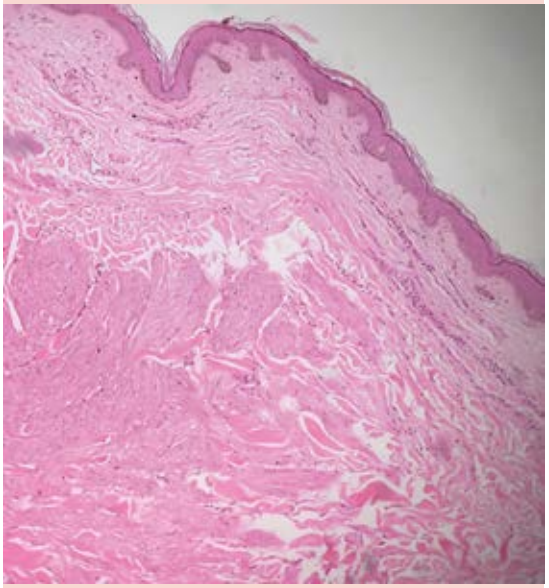


Figura 5. Células musculares lisas, con núcleos de tamaño uniforme y citoplasma eosinófilo difuso (H&E 10x).

DISCUSIÓN

Los leiomiomas cutáneos representan aproximadamente el 3-5%[2] de todos los leiomiomas, se consideran un tumor benigno poco frecuente. De los leiomiomas cutáneos, los piloleiomiomas son la variante más común.[1] Los piloleiomiomas son neoplasias benignas de músculo liso que se originan del músculo piloerector.[2]

Éstos pueden aparecer a cualquier edad, pero la edad promedio de manifestación es entre la segunda y tercera décadas de la vida. Afecta a hombres y a mujeres. Pueden ser solitarios o múltiples, la segunda es la forma más común.[2]

Se localizan con mayor frecuencia en el tronco y las extremidades, especialmente en superficies extensoras. También a los lados de la cara y en el cuello.[5] Pueden seguir las líneas de Blaschko, ser lineales, segmentarias o zosteriformes.[3]

Las lesiones se caracterizan por ser neoformaciones papulonodulares. Pueden medir de varios milímetros hasta 2 centímetros, tener una consistencia firme y ser color piel o pardo rojizo.[3] Están adheridas a la piel, pero se movilizan libremente sobre estructuras más profundas.[5] Son dolorosas de manera espontánea o secundaria al frio, presión y emociones.[3]

Los diagnósticos diferenciales de esta enfermedad incluyen: tumores como dermatofibromas, schwannomas, neurofibromas, tumores anexiales y metástasis cutánea, entre otros.[4] Sin embargo, los leiomiomas cutáneos clínicamente muestran similitudes con otras neoplasias cutáneas benignas. Por esto el diagnóstico debe confirmarse histológicamente con una biopsia.[6] Los piloleiomiomas están compuestos de células musculares lisas, poco circunscritas, de apariencia blanda y dispuestas al azar con citoplasma eosinofílico.[7] Los núcleos de las fibras musculares son pequeños con una posición central, en forma de huso y con bordes romos. No muestran atipia celular, mitosis o necrosis. Se ubican en la dermis reticular y pueden infiltrar tejido circundante.[2]

El tratamiento de primera elección de los piloleiomiomas solitarios, dolorosos o por razones cosméticas, es la escisión quirúrgica con márgenes de seguridad de 2-3 mm en sentido lateral y profundo;[3] sin embrago, la recurrencia es común.[7] Si hay lesiones múltiples, este método no es práctico, por lo que pueden indicarse otros tratamientos como la abrasión por láser CO_2, crioterapia, electrocirugía y radioterapia.[4] Para el manejo del dolor puede administrarse nitroglicerina, fenoxibenzamina, gabapentina y nifedipina con resultados variables.[2,3,4]

Los piloleiomiomas pueden asociarse con otras afecciones. Las mujeres con múltiples piloleiomiomas pueden padecer leiomiomas uterinos, a esta enfermedad se le conoce como síndrome de Reed. Además, se ha demostrado que algunas familias con múltiples leiomiomatosis cutáneas y uterinas tienden a padecer cáncer de células renales.[7] Esto se ha relacionado con una mutación en la enzima fumarato hidratasa, que funciona como supresor tumoral.[3]

CONCLUSIONES

Al momento de tratar pacientes con piloleiomiomas, es de gran importancia realizar una evaluación clínica completa que debe incluir la adecuada anamnesis de antecedentes personales y familiares, por su componente hereditario y asociación con otros padecimientos, como leiomiomas uterinos y cáncer renal.

En el caso de nuestra paciente con antecedentes familiares y personales de histerectomía por miomatosis uterina y lesiones similares en varios integrantes de la familia, se realizaron estudios complementarios para descartar un proceso

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7168

renal. La otra paciente no acudió al control posterior, por lo que desconocemos su evolución.

Agradecimientos

Al Departamento de patología y a los doctores Edwin Batres y Orlando Rodas por su colaboración para el diagnóstico anatomopatológico.

REFERENCIAS

1. Anand P, Sarin N, Khurana VK. Asymptomatic cutaneous pilar leiomyoma: a rare and disctinct entity. Int J Curr Med Pharm Res 2017; 3 (12): 2800-2802. DOI: http://dx.doi.org/10.24327/23956429.ijcmpr20170341.
2. Chang P, Monzón Quintana ML, Calderón Pacheco G. Piloleiomiomas múltiples. Our Dermatol Online 2018; 9 (1): 86-88. DOI: 10.7241/ourd.20181.26.
3. Morales Miranda AY, Reyes Juárez B, Robles Carrera AD. Piloleiomioma. Dermatol Rev Mex 2020; 64 (5): 585-588.
4. Molina S, Norry G, Nógalo A, Arrieta F, Lorenz AM. Piloleiomiomas cutáneos múltiples familiares. Dermatol Argent 2012; 18 (5): 393-395.
5. Bernárdez Cruz Y, Cabrera Acea GC, Curbelo Alonso M, Díaz Leonard D. Leiomioma cutáneo múltiple no familiar. Presentación de caso. Medisur 2018; 16 (5): 728-732.
6. Wee SY, Park JH, Jeong JG, Choi CY. A Case of multiple pilomyoma on the shoulder, which is mistaken for keloid. Arch Aesthetic Plast Surg 2015; 21 (2): 81-84. DOI: http://dx.doi.org/10.24327/23956429.ijcmpr20170341.
7. White LE, Levy RM, Alam M. Neoplasias and hyperplasias of muscular and neural origin. In: Goldsmith A, Katz I, Gilchrest A, Paller AS, Leffell J, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill Companies, 2012; 1470-1471.

AVISO IMPORTANTE

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

La aplicación está disponible para Android o iPhone.

Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 956-959.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.5029

Liquen plano pigmentado e invertido ¿afección poco reportada o subdiagnosticada?

Lichen planus pigmentosus-inversus: underreported or underdiagnosed entity?

Fray Elaev Serrano-Ríos,[1] Jacqueline Paulina Aguirre-Sotelo,[1] Georgina Sierra-Silva[2]

Resumen

ANTECEDENTES: El liquen plano pigmentado invertido es una variante muy rara del liquen plano pigmentado, se caracteriza por máculas hipercrómicas en los pliegues. Existen muy pocos reportes de caso en todo el mundo acerca de esta enfermedad.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 79 años de edad con máculas grisáceas en los pliegues axilares, inframamarios e inguinales, el estudio histopatológico aportó datos de un patrón liquenoide.

CONCLUSIONES: Hasta la actualidad hay muy pocos casos reportados de esta dermatosis en todo el mundo; entre ellos sólo se han descrito en población asiática y europea; este caso es el segundo reportado en México.

PALABRAS CLAVE: Liquen plano; liquen plano pigmentado invertido.

Abstract

BACKGROUND: *Lichen planus pigmentosus-inversus is a rare variant of lichen planus. In contrast to the latter, it is characterized by hyperchromic macules in intertriginous areas and folds. There are very few case reports worldwide about this disease.*

CLINICAL CASE: *A 79-year-old female patient with grayish macules in axillary, inframammary and inguinal folds. The histopathological study provided data on a lichenoid pattern.*

CONCLUSIONS: *Until now there are very few cases reported worldwide of this dermatosis; among them they have only been described in Asian and European populations; this case is the second reported in Mexico.*

KEYWORDS: *Lichen planus; Lichen planus pigmentosus-inversus.*

[1] Médico residente de Dermatología.
[2] Médico adscrito a la consulta externa. Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Zapopan, Jalisco, México.

Recibido: marzo 2021

Aceptado: mayo 2021

Correspondencia
Fray Elaev Serrano Ríos
elaaev_1.1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Serrano-Ríos FE, Aguirre-Sotelo JP, Sierra-Silva G. Liquen plano pigmentado e invertido ¿afección poco reportada o subdiagnosticada? Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 956-959.

Dermatología
Revista mexicana

ANTECEDENTES

El liquen plano pigmentado se caracteriza por un inicio insidioso de máculas hiperpigmentadas de color marrón oscuro en áreas expuestas al sol, generalmente asintomáticas y de causa desconocida;[1] sin embargo, el liquen plano pigmentado invertido es una variante extremadamente rara del liquen plano pigmentado, afecta áreas no fotoexpuestas y existen pocos reportes en la bibliografía mundial.[2]

Comunicamos el caso de una paciente con lesiones clínicas e histopatológicamente compatibles con esta variante.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 79 años de edad, con antecedente de hipotiroidismo de 25 años de evolución en tratamiento con levotiroxina 100 µg al día e hipertensión arterial sistémica de 5 años en tratamiento con losartán 50 mg al día. Inició su padecimiento actual desde hacía un año con "manchas oscuras" asintomáticas en los pliegues de forma inicial en las axilas y después en el pliegue inframamario, negó tratamientos previos. A la exploración física se observó una dermatosis que afectaba el tronco en los huecos axilares y los pliegues inframamarios e inguinales (**Figura 1**), localizada y con tendencia a la simetría, constituida por máculas ovaladas, hipercrómicas grisáceas, la mayor parte de ellas aisladas y otras con tendencia a confluir, que variaban de 0.5 a 1.5 cm, de superficie lisa, límites precisos y evolución aparentemente crónica (**Figura 2**). En el estudio histopatológico se observa una epidermis atrófica, degeneración vacuolar de la capa basal, abundantes melanófagos y escasos linfocitos en la dermis superior, datos compatibles con liquen plano pigmentado en fase tardía (**Figura 3**). Se inició tratamiento con tacrolimus tópico durante tres meses con disminución progresiva de la pigmentación.

Figura 1. Dermatosis que afecta los pliegues axilares e inframamarios.

DISCUSIÓN

El liquen plano pigmentado es una variante del liquen plano relativamente rara y afecta principalmente a población de Oriente Medio e India; Pock y su grupo, en 2001, describieron una variante que sólo afecta grandes pliegues y zonas intertriginosas de individuos con fototipos bajos, a la que denominaron liquen plano pigmentado invertido.[1,2] Es más frecuente en mujeres con relación 2:1,[3] de población caucásica o asiática, sin predominio de edad; hay reportes aislados en pacientes pediátricos.[4]

La causa se desconoce, se ha propuesto la relación con fármacos, exposición solar, virus hepatotropos o procesos neoplásicos; sin embargo, no se ha evidenciado tal vínculo. La patogénesis parece estar relacionada con toxicidad mediada por las células de Langerhans y

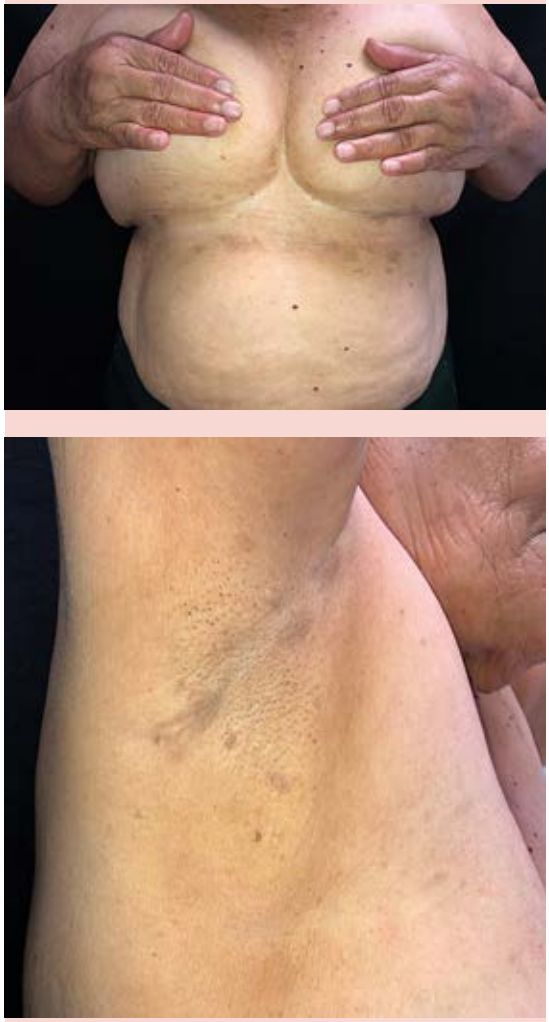


Figura 2. Máculas ovaladas grisáceas, de superficie lisa y límites precisos.

linfocitos T tipo CD8 dirigidos contra los queratinocitos basales.[1,5,6]

En términos clínicos, se caracteriza por máculas color marrón oscuro-grisáceo bien definidas y, ocasionalmente, pueden observarse estrías de Wickham en la superficie;[7] localizadas en zonas intertriginosas y áreas flexurales, generalmente

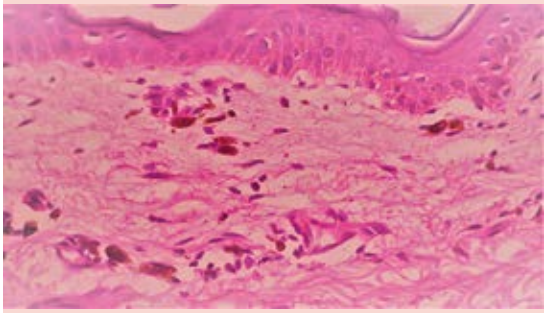


Figura 3. Epidermis atrófica, degeneración vacuolar de la capa basal y abundantes melanófagos. HE 40X.

asintomáticas; algunos pacientes refieren prurito leve. La topografía más frecuente son las axilas (90%), las ingles y la región submamaria, con tendencia a la simetría.[8] Otros sitios que se han reportado son el surco auricular, el cuello, la fosa antecubital y poplítea.[4,9] Característicamente no hay alteraciones en el pelo, las uñas o las membranas mucosas.[3,5,9,10] Hasta un 10% de los casos de los pacientes con liquen plano pigmentado invertido pueden tener otras lesiones clásicas de liquen plano en algún otro sitio corporal.[11,12]

Las lesiones tienden a ser resistentes al tratamiento o pueden tener alivio espontáneo;[4] sin embargo, se han propuesto como tratamiento la administración de corticosteroides tópicos de alta potencia, esteroides orales y tacrolimus tópico en esquemas cortos, vigilando los efectos adversos.[4]

COMENTARIO

La importancia de publicar este artículo radica en que hasta la actualidad hay muy pocos casos reportados en todo el mundo acerca de esta dermatosis;[1-24] y entre ellos sólo se han descrito en población asiática y europea; este caso es el segundo reportado en México.[6]

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.5029

REFERENCIAS

1. Kashima A, Tajiri A, Yamashita A, Asada Y, Setoyama M. Two Japanese cases of lichen planus pigmentosus-inversus. Int J Dermatol 2007; 46: 740-742. doi: 10.1111/j.1365-4632.2007.02880.x.
2. Pock L, Jelínková L, Drlík L, Abrhámová S, Vojtechovská S, Sezemská D, et al. Lichen planus pigmentosus-inversus. JEADV 2001; 15: 452-454. doi: 10.1046/j.1468-3083.2001.00347.x.
3. Mohamed M, Korbi M, Hammedi F, Youssef M, Soua Y, Akkari H, et al. Lichen planus pigmentosus inversus: a series of 10 Tunisian patients. Int J Dermatol 2016; 55 (10): 1088-1091. doi: 10.1111/ijd.13295.
4. Nurmohamed S, HArdin J, Haber RM. Lichen planus pigmentosus inversus in children: Case report and updated review of the literature. Pediatr Dermatol 2018; 35 (1): e49-e51. doi: 10.1111/pde.13369.
5. Imbernón-Moya A, Churruca-Grijelmo M, Martínez-Pérez M, Lobato-Berezo A. Dermoscopic features of lichen planus pigmentosus-inversus. Actas Dermosifiliogr. 2015; 106 (10): 857-859. https://www.actasdermo.org/en-dermoscopic-features-lichen-planus-pigmentosus-inversus-articulo-S1578219015002711.
6. Rodríguez-Acar M, Cruz FJS, González-González M, Orozco LPA, Hernandéz MÁC. Liquen plano pigmentado invertido: revisión del tema a propósito de un caso. Rev Cen Dermatol Pascua 2013; 22 (3): 115-119.
7. Barros H, Almeida J, Dinato SMe, Sementilli A, Romiti N. Lichen planus pigmentosus inversus. An Bras Dermatol. 2013; 88 (6 Suppl 1): 146-149. https://dx.doi.org/10.1590%2Fabd1806-4841.20132599.
8. Majima Y, Yagi H, Ikeda Y, Ito T, Tokura Y. Two cases of lichen planus pigmentosus inversus: possible causative role of tightly fitting underclothes. Eur J Dermatol 2013; 23 (6): 904-905. doi: 10.1684/ejd.2013.2182.
9. Chen S, Sun , Zhou S, Chen S, Lu X. Lichen planus pigmentosus-inversus: report of three Chinese cases and review of the published work. J Dermatol 2015; 42 (1): 77-80. doi: 10.1111/1346-8138.12693.
10. Gaertner E, Elsetin W. Lichen planus pigmentosus-inversus: case report and review of an unusual entity. Dermatol Online J 2012; 18 (2): 11.
11. Bennássar A, Mas A, Julia M, Iranzo P, Ferrando J. Placas anulares en grandes pliegues: cuatro casos de liquen plano pigmentoso-inverso. Actas Dermosifiliogr 2009; 100 (7): 602-605. https://www.actasdermo.org/es-placas-anulares-grandes-pliegues-cuatro-articulo-S0001731009719088.
12. Ghorbel H, Badri T, Brahim E, Fenniche S, Benmously R, Mokhtar I. Lichen planus pigmentosus inversus. Indian J Dermatol Venerol Leprol. 2014; 80: 580. doi: 10.4103/0378-6323.144234.
13. Kim B, Aum J, Kim H, Kim S, Kim M, Oh C, et al. Coexistence of classic lichen planus and lichen planus pigmentosus-inversus: resistant to both tacrolimus and clobetasol propionate ointments. J Eur Acad Dermatol Venerol 2008; 22: 106-107. doi: 10.1111/j.1468-3083.2007.02257.x.
14. Kim BS, Park KD, Chi SG, Ko HC, Lee WJ, Lee SJ, et al. Two cases of lichen planus pigmentosus-inversus arising from long-standing lichen planus-inversus. Ann Dermatol 2008; 20 (4): 254-256. doi: 10.5021/ad.2008.20.4.254.
15. Matos-Figueredo FN, Cortés-Ros OM, Medina LV. Liquen plano pigmentoso inverso producido por fármacos y tratado con crema de propóleos. Presentacion de un caso. MediSur 2013; 11 (6): 696-700.
16. Murzaku C, Bronsnick T, Rao BK. Axillary lichen planus pigmentosus-inversus: Dermoscopic clues of a rare entity. J Am Acad Dermatol 2014; 71: e119-20. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.881.
17. Ohshima N, Shirai A, Saito I, Asahina A. Lichen planus pigmentosus-inversus occurring extensively in multiple intertriginous areas. J Dermatol 2012; 39: 412-414. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01283.x.
18. Ruiz-Villaverde R, Galán-Gutierrez M, Sánchez-Cano D, Salvago MDM. Liquen plano pigmentoso inverso: fácil de diagnosticar, difícil de tratar. Piel 2011; 26 (10): 538-544. DOI:10.1016/j.piel.2011.04.013.
19. Peralta R, Pazos M, Sabban EC, Schron R, Cabo H. Liquen plano pigmentoso invertido. Arch Argent Dermatol 2015; 65 (6): 189-194.
20. Chen Y, Xue L, Gou D. Combination therapy of acitretin capsule and Chinese herbs for patients with lichen planus pigmentosus-inversus. Chin J Integr Med 2019; 25 (12): 922-925. doi: 10.1007/s11655-019-3033-7.
21. Namdar ND, Kural E, Pulat O, Metineren M, Sarici G. Lichen planus pigmentosus-inversus: 5 Turkish cases. J Eur Acad Dermatol Venerol 2016; 30 (3): 450-452. doi: 10.1111/jdv.12828.
22. Hsu C, Liu D, Lee W, Shih Y. Lichen planus pigmentosus inversus caused by occupational systemic sensitization to metals in semiconductor factory worker. Dermatitis 2017; 28 (5): 324-326. doi: 10.1097/DER.0000000000000292.
23. Jung Y, Lee Y, Lee S, Lee W. A case of lichen planus pigmentosus-inversus in a Korean patient. Ann Dermatol 2011; 23 (1): 61-63. doi: 10.5021/ad.2011.23.1.61.
24. Nakazato S, Anan T. Lichen planus pigmentosus inversus with epidermal melanin granules. Clin Exp Dermatol 2019; 44 (4): e157-e158. doi: 10.1111/ced.13951.

Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 960-965.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7169

Plasmocitoma extraóseo cutáneo

Extraosseous cutaneous plasmacytoma.

Mayra Estefanía Miranda-Flores,[1] Josefina Navarrete-Solís,[2] José Luis Cedillo-De la Cerda,[3] Diana González-Cabello,[4] Ángel Flores-Ortega[1]

Resumen

ANTECEDENTES: El plasmocitoma solitario se caracteriza por la acumulación de células plasmáticas monoclonales neoplásicas. Se clasifica en dos grupos según su localización: plasmocitoma solitario óseo y plasmocitoma extraóseo o extramedular, la afectación a la piel representa sólo del 2 al 4% de los mismos.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 73 años de edad con múltiples placas eritematovioláceas y úlceras en los miembros inferiores, la histología de las lesiones mostró infiltrado de células plasmáticas atípicas, corroborado mediante inmunohistoquímica; se descartó afectación sistémica.

CONCLUSIONES: La paciente representa un caso muy raro de plasmocitoma extraóseo porque la afectación a la piel sólo representa del 2 al 4% de los mismos. Cerca de un tercio de los pacientes puede manifestar en el futuro mieloma múltiple, principalmente en caso de secreción de IgA por las células neoplásicas, lesiones de gran tamaño o múltiples, como en el caso de la paciente, por lo que es primordial el seguimiento cuidadoso a largo plazo de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Plasmocitoma; células plasmáticas; piel; mieloma múltiple.

Abstract

BACKGROUND: *Solitary plasmacytoma is characterized by an accumulation of neoplastic monoclonal plasma cells. It can be classified into two groups according to its location: solitary bone plasmacytoma and extramedullary plasmacytoma or extraosseous, skin involvement represents only 2 to 4% of them.*

CLINICAL CASE: *A 73-year-old female patient with multiple erythematous-violaceous plaques and ulcers in the lower limbs, histology of lesions shows infiltrate of atypical plasma cells, corroborated by immunohistochemistry, systemic involvement was discarded.*

CONCLUSIONS: *The patient presented a very rare case of extraosseous plasmacytoma being as skin involvement only represents 2 to 4% of them. About a third of patients may develop multiple myeloma in the future, mainly in the event of IgA secretion by neoplastic cells, large or multiple lesions, as in the case of the patient. Therefore, careful long-term follow-up of these patients is primordial.*

KEYWORDS: *Plasmacytoma; Plasma cells; Skin; Multiple myeloma.*

[1] Residente de tercer año de Dermatología.
[2] Jefe del Servicio de Dermatología.
[3] Hematólogo.
Centro Médico Nacional del Noroeste 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.
[4] Anatomopatóloga, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Recibido: diciembre 2020

Aceptado: diciembre 2020

Correspondencia
Mayra Estefanía Miranda Flores
mayra_91_26@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Miranda-Flores ME, Navarrete-Solís J, Cedillo-De la Cerda JL, González-Cabello D, Flores-Ortega A. Plasmocitoma extraóseo cutáneo. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 960-965.

ANTECEDENTES

Las neoplasias de células plasmáticas se caracterizan por un linaje neoplásico de células plasmáticas que produce una inmunoglobulina monoclonal.[1] Estas neoplasias pueden manifestarse como una sola lesión, que se denomina plasmocitoma solitario, o como lesiones múltiples que involucran al mieloma múltiple. Los plasmocitomas solitarios se dividen, según la topografía, en plasmocitoma óseo o extraóseo, también denominado extramedular cuando se localiza en otros tejidos.[2]

La mayor parte de los plasmocitomas extraóseos se encuentran en la cabeza y el cuello en el 60 al 80% de los casos, principalmente en las vías respiratorias superiores y, en menor grado, en el tubo gastrointestinal. La afectación cutánea solo representa del 2 al 4% de los mismos.[3] Existen tan sólo 50 casos reportados en la bibliografía de plasmocitoma extraóseo cutáneo.[4]

En este artículo describimos el caso de una paciente con plasmocitoma extraóseo cutáneo corroborado por estudio histopatológico y estudios de inmunohistoquímica con positividad para CD38 y CD138, con restricción de cadenas ligeras que demostró una proporción de kappa/lambda 3:1 que confirmó la naturaleza monoclonal de las células plasmáticas.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 73 años de edad, que tenía una dermatosis de 6 años de evolución localizada a las extremidades inferiores, como único antecedente refería traumatismo con un clavo en el aparato ungueal del primer ortejo del pie derecho. Tenía el diagnóstico histopatológico previo de liquen plano, por lo que recibió tratamiento con esteroide sistémico y azatioprina, sin alivio clínico de las lesiones.

A la exploración física se observó una dermatosis localizada a los miembros inferiores de predominio en el tercio inferior infracondíleos, constituida por úlceras de bordes irregulares, centro con tejido de granulación y secreción amarilla fibrinopurulenta de tamaño variable, las más grandes localizadas en el primero y cuarto ortejos del pie derecho y el talón ipsilateral de aproximadamente 5.5, 2 y 5 cm, respectivamente (**Figura 1**). El resto de las lesiones las tenía en el dorso de los pies y el tercio inferior de las extremidades, constituidas por placas redondeadas, eritematovioláceas, de bordes regulares y bien definidos, que variaban en tamaño de 0.5 a 1 cm, algunas cubiertas por costras hemáticas (**Figura 2**). La paciente refería dolor intenso catalogado en intensidad de 10/10.

Se tomó cultivo de secreción con reporte positivo para *E. coli*, *S. aureus* y *Proteus hauseri*; se otorgó doble esquema de ciprofloxacino y doxiciclina. El ultrasonido Doppler se reportó como normal.

Se realizó nueva biopsia de piel en el primer ortejo del pie derecho que mostró la epidermis

Figura 1. Anoniquia del primer ortejo y úlceras de bordes irregulares, centro con tejido de granulación y secreción fibrinopurulenta en el primero y cuarto ortejos y el talón del pie derecho.

Figura 2. Placas eritematovioláceas en el dorso de los pies y la región pretibial de ambas piernas.

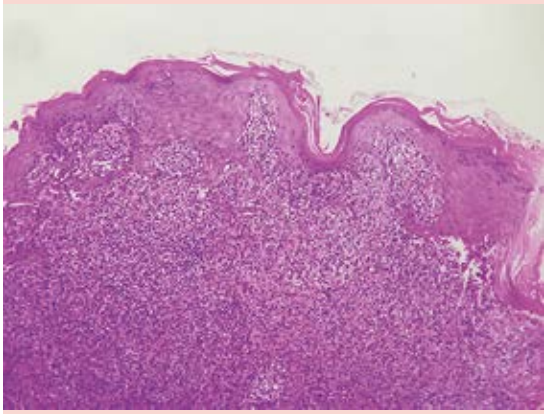


Figura 3. Infiltrado inflamatorio denso y difuso constituido por células plasmáticas (hematoxilina y eosina, magnificación x10).

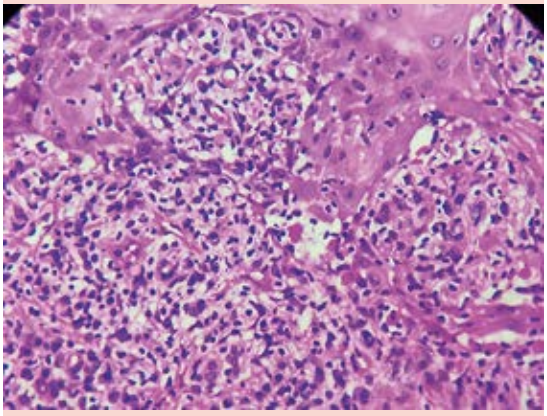


Figura 4. Células plasmáticas con núcleos atípicos, hipercromáticos, excéntricos, redondos, irregulares (hematoxilina y eosina, magnificación x100).

con hiperqueratosis, acantosis irregular, en la dermis papilar y reticular infiltrado inflamatorio denso y difuso constituido por células plasmáticas atípicas (**Figuras 3 y 4**). El estudio inmunohistoquímico reportó CD38, CD138 y cadenas kappa y lambda positivas con una proporción de kappa/lambda 3:1 (**Figura 5**), lo que confirmó la naturaleza monoclonal de las células plasmáticas, ciclina D y CD56 fueron negativos, con esto se corroboró el diagnóstico de plasmocitoma.

Se inició protocolo diagnóstico para descartar mieloma múltiple con afección cutánea; se realizaron estudios paraclínicos que incluyeron biometría hemática, que evidenció anemia leve normocítica normocrómica, química sanguínea, electrólitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático, panel viral, VDRL, TORCH y marcadores dentro de los parámetros normales, inmunoglobulinas séricas con ligero incremento de IgG, electroforesis de proteínas sin pico

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7169

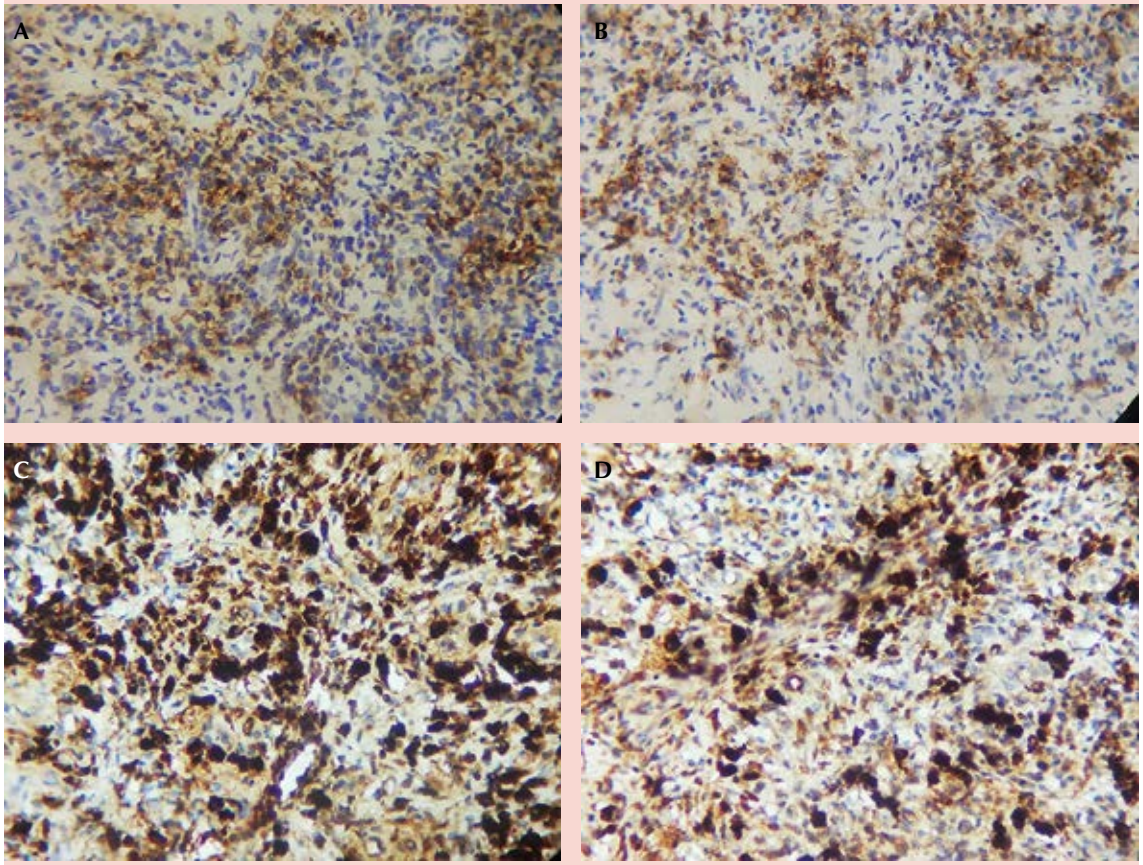


Figura 5. Inmunohistoquímica con positividad para CD38 (**A**), CD138 (**B**), restricción de cadenas ligeras que mostró una proporción de kappa/lambda 3:1 (**C**).

monoclonal. Se solicitó serie ósea metastásica y resonancia del pie derecho, no mostró datos de afección ósea. Se refirió al servicio de Hematología donde se realizó aspirado de médula ósea que se reportó como normal, descartando afección sistémica y concluyendo el diagnóstico de plasmocitoma extraóseo cutáneo.

Se inició tratamiento conjunto con hematología y oncología médica donde se inició tratamiento con quimioterapia a base de ciclofosfamida, dexametasona y radioterapia con respuesta favorable al tratamiento.

DISCUSIÓN

La fisiopatogenia del plasmocitoma extraóseo se desconoce; sin embargo, existen casos con afectación de mucosa y piel donde han asociado estímulos proinflamatorios locales, como la infección por virus de herpes simple tipo 1, que podría unirse a los receptores TLR (receptores tipo Toll) expresada por las células de la piel, favoreciendo la transcripción y activación de genes proinflamatorios, como la IL-6, expresión de ciclinas, incremento en la expresión de c-myc, efecto antiapoptósico al inducir bcl-2 y bcl.xl, lo

que podría dar lugar a la proliferación de células plasmáticas malignas.[5]

Algunos casos de plasmacitomas extraóseos cutáneos tenían el antecedente de traumatismos o lesiones previas, por ejemplo, se ha observado la aparición de los mismos sobre cicatrices de cirugías, queratosis actínicas y enfermedad de Bowen en piel fotodañada, entre otras.[6]

Se han encontrado también alteraciones cromosómicas, como pérdidas en el cromosoma 13, que parece jugar un papel importante en la tumoragénesis y progresión de los plasmocitomas.[7]

En términos clínicos, las lesiones de los plasmocitomas extraóseos cutáneos son pápulas, nódulos o placas eritemato-violáceas de superficie lisa, que van desde 1 a 5 cm de diámetro, rara vez puede ocurrir ulceración de las mismas, pueden ser lesiones únicas o múltiples y la topografía más habitual es en la cara, el tronco y las extremidades. Los síntomas dependen de la localización y tamaño de la lesión. En raras ocasiones los pacientes pueden padecer fiebre, malestar general, diaforesis nocturna o pérdida ponderal. Otros hallazgos clínicos poco comunes pero que pueden estar presentes son la linfadenopatía y hepatoesplenomegalia.[3,8]

La edad media al diagnóstico es de 60 años, con predominio masculino 3:1 y comúnmente se reporta en hombres asiáticos. La tasa de incidencia aumenta con la edad avanzada.[3]

El principal factor pronóstico parece ser el clínico, ya que los casos más agresivos se han asociado con lesiones múltiples, tamaño mayor y secreción de IgA por las células neoplásicas. Se ha estimado que un tercio de los pacientes con plasmocitoma primario padecen posteriormente mieloma múltiple.[9]

Para el diagnóstico es indispensable la realización de una biopsia, en la histología puede apreciarse un infiltrado de células plasmáticas monomórfico denso en la dermis, con células atípicas, binucleadas y con aumento de la actividad mitótica; en los estudios de inmunohistoquímica generalmente se observa positividad para CD79, CD138, CD38, CD56 y MUM1/IRF4 y negatividad CD20. Es primordial demostrar expresión citoplasmática de inmunoglobulinas restringido a una cadena de inmunoglobulina que muestre la monoclonalidad de las células plasmáticas y excluir el mieloma múltiple mediante estudios de extensión.[10]

Los diagnósticos diferenciales incluyen plasmocitoma cutáneo secundario en el contexto de la enfermedad sistémica, granuloma de células plasmáticas, linfoma no Hodgkin, linfoma inmunoblástico maligno de alto grado, neoplasias escasamente diferenciadas y enfermedades infecciosas que causan infiltración de células plasmáticas.[4]

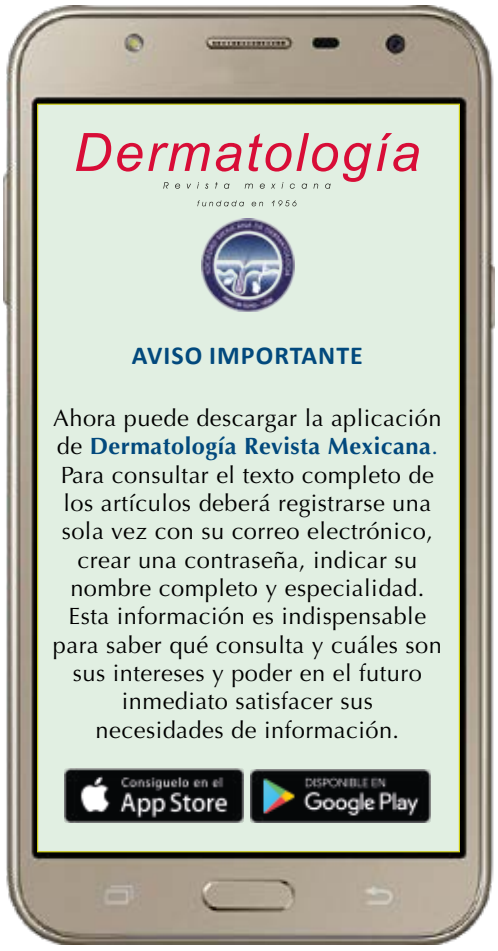
El tratamiento de las lesiones solitarias o pocas es la radioterapia y escisión quirúrgica y en los casos con lesiones múltiples es útil la quimioterapia aunada a corticosteroides intralesionales.[3,11] Además, se han reportado buenos resultados con otros medicamentos, como talidomida y bortezomib.[12]

REFERENCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee-Harris N, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood 2016; 127 (20): 2375-2390. doi:10.1182/blood-2016-01-643569.
2. Merza H, Sarkar R. Solitary extraosseous plasmacytoma. Clinical Case Reports 2016; 4 (9): 851-854. doi: 10.1002/ccr3.609.
3. Him M, Meier M, Mehta V. Rare presentation of primary extramedullary plasmacytoma as lip lesion. Case Reports in Oncological Medicine 2017: 1-5. doi: 10.1155/2017/4296802.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7169

4. Tsang DS, Le LW, Kukreti V, Sun A. Treatment and outcomes for primary cutaneous extramedullary plasmacytoma: a case series. Current Oncology 2016; 23 (5): 630-646. doi: 10.3747/co.23.3288.
5. Zendri E, Venturi C, Ricci R, Giordano G, et al. Primary cutaneous plasmacytoma: a role for a triggering stimulus? Clin Exp Dermatol 2005; 30 (3): 229-231. doi: 10.1111/j.1365-2230.2004.01692.x.
6. Mosea A, Millwaters M. Cutaneous plasmacytoma adjacent to Bowenoid actinic keratosis on the scalp: Is there a link? Int J Surg Case Repo 2016; 21: 52-54. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.02.016.
7. Aalto Y, Nordling S, Kivioja AH, Karaharju E, et al. Among numerous DNA copy number changes, losses of chromosome 13 are highly recurrent in plasmacytoma. Genes Chromosomes Cancer 1999; 25 (2): 104-107.
8. Lima T, Fernandes L, Simões M, Schwery N, et al. Multiple primary cutaneous plasmacytoma: first reported case in Brazil. An Bras Dermatol 2012; 87 (4): 629-31. doi: 10.1590/s0365-05962012000400020.
9. Wuu A, Bangert S, Weber DM, Hymes S. Primary cutaneous plasmacytoma. Cutis 2014; 93 (6): 19-21.
10. González V, Conrado J, Santos J. Multiple primary cutaneous plasmacytoma a decade after a nasal solitary extramedullary plasmacytoma: a puzzling case. Clinical Case Rep 2016; 4 (12): 1096-1100 doi: 10.1002/ccr3.706.
11. Nguyen S, Dagnault A. Radiotherapy for multiple myeloma with skin involvement. Current Oncology 2010; 17: 74-7. doi: https://doi.org/10.3747/co.v17i5.618.
12. Siniscalchi A, Fratoni S, Santeusanio G, et al. Cutaneous involvement in multiple myeloma and bortezomib. Ann Hematol 2009; 88 (11): 1137-1139. DOI 10.1007/s00277-009-0717-7.



Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 966-970.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7170

Sarcoma de Kaposi. A propósito de un caso en el pie

Kaposi's sarcoma. About a case in the foot.

Rafael Rayo-Rosado,[1] Daniel López-García,[3] Ana María Rayo-Pérez[2]

Resumen

ANTECEDENTES: El sarcoma de Kaposi causa lesiones frecuentes en el pie. Produce lesiones de aspecto macular o nodular; afecta a varones, generalmente homosexuales, y se asocia con el VIH, aunque en este caso no se relaciona con esta situación. En el pie se observan lesiones de aspecto tumoral, exuberantes y cubiertas con una capa hiperqueratósica. El tratamiento por elección es la exéresis de la lesión.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 66 años con una única lesión cutánea en el quinto dedo del pie derecho de crecimiento rápido. Se extirpó y el diagnóstico histológico fue de sarcoma de Kaposi.

CONCLUSIONES: Podemos encontrar manifestaciones de sarcoma de Kaposi inusuales en pacientes no seropositivos. En estos casos, el diagnóstico histológico es indispensable. Actualmente no hay tratamiento definitivo contra el sarcoma de Kaposi, la cirugía sólo retrasa la progresión de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma de Kaposi; tumor cutáneo.

Abstract

BACKGROUND: *Kaposi sarcoma causes frequent foot injuries. It causes macular- or nodular-looking lesions that affect males, usually homosexual, and is associated with HIV, although in this case it is not related to this situation. Tumor-looking lesions, exuberant and covered with a hyperkeratotic layer are observed on the foot. Treatment by choice is the excision of the injury.*

CLINICAL CASE: *A 66-year-old male patient with a fast-growing skin lesion on fifth right toe. It was removed and the histological diagnosis was Kaposi's sarcoma.*

CONCLUSIONS: *We can find unusual Kaposi's sarcoma presentations in non-HIV-positive patients. In these cases, histological diagnosis is indispensable. Currently there is no definitive treatment to treat Kaposi's sarcoma, surgery only slows the progression of the disease.*

KEYWORDS: *Kaposi's sarcoma; Skin tumor.*

[1] Doctor en medicina podiátrica. Profesor.
[2] Podóloga. Asistente.
Universidad de Sevilla, Sevilla, España.
[3] Podólogo. Ejercicio privado. Jerez de la Frontera, España.

Recibido: diciembre 2020

Aceptado: diciembre 2020

Correspondencia
Rafael Rayo Rosado
rafaelrayo@us.es

Este artículo debe citarse como: Rayo-Rosado R, López-García D, Rayo-Pérez AM. Sarcoma de Kaposi. A propósito de un caso en el pie. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 966-970.

Dermatología
Revista mexicana

ANTECEDENTES

El sarcoma de Kaposi es una enfermedad oncológica que se origina a partir de los vasos sanguíneos o linfáticos. Fue descrita por Moritz Kaposi en 1872. Aparece como un tumor en la piel o en las superficies de la mucosa, aunque también tiene capacidad de desarrollarse en los ganglios linfáticos o en el tubo digestivo.[1,2]

Hay varios tipos de sarcoma de Kaposi, con características clínicas y una epidemiología propia. Sin embargo, todos tienen histopatología similar. Podemos encontrar el sarcoma clásico, el endémico (propio de la raza negra), el iatrogénico (asociado con tratamientos con inmunosupresores) o el epidémico (vinculado con el SIDA).[2,3,4]

En términos clínicos, se manifiesta como máculas eritematovioláceas con progresión lenta, que confluyen formando placas, nódulos o tumores. Las lesiones adquieren un aspecto verrugoso y tienden a su ulceración. Suele estar acompañado de edema sin fóvea que con el tiempo puede convertirse en una tumefacción fibrosa.[5,6]

El tratamiento de elección depende de si es una lesión aislada o múltiple, así como del estado general del paciente y se basa en una escisión quirúrgica con márgenes de seguridad que se complementan con quimioterapia y radioterapia.[7]

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 66 años, con diabetes tipo 2 mal controlada, insulinodependiente, hipertenso y con hipercolesterolemia.

Acudió a consulta por padecer una lesión única en el pulpejo del quinto dedo del pie derecho de crecimiento rápido, pero asintomático (**Figura 1**). No se observaron otras lesiones cutáneas.

Figura 1. Imagen clínica de la lesión.

Se procedió a la extirpación quirúrgica en bloque de la lesión bajo anestesia local. **Figuras 2 y 3**

Se remitió una elipse cutánea de 1.5 x 0.7 x 0.7 cm con lesión sobreelevada, queratósica de 0.7 x 0.5 x 0.4 cm. En la descripción histológica se observó en la dermis una lesión delimitada por un collarete epidérmico y constituida por proliferación de luces capilares y células fusiformes con leves atipias citológicas y ocasional figura de mitosis, acompañadas con hematíes extrava-

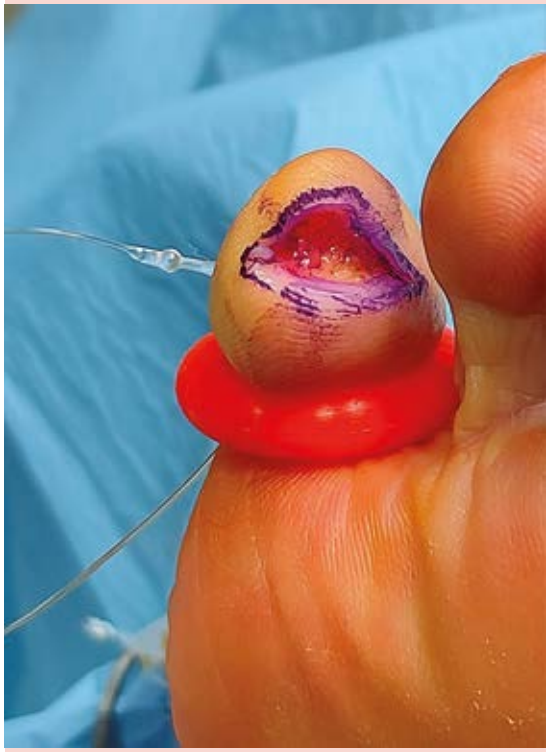


Figura 2. Aspecto intraoperatorio con la lesión resecada.

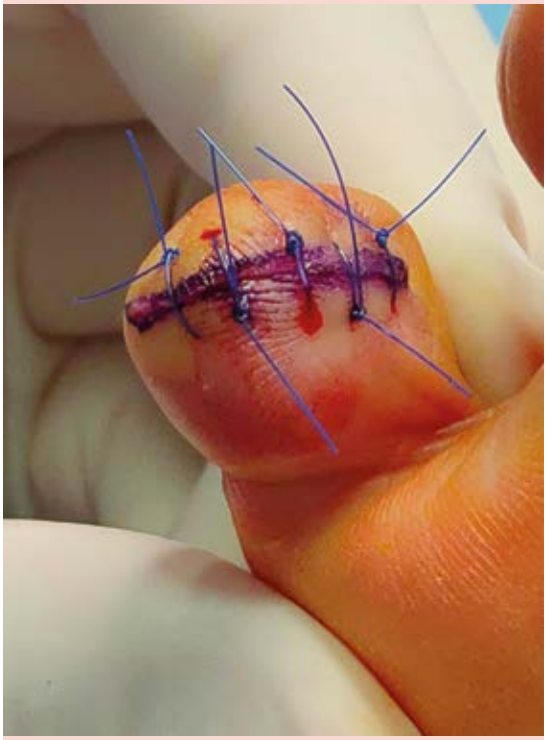


Figura 3. Sutura.

sados, celularidad inflamatoria con predominio de células plasmáticas y glóbulos hialinos que se tiñeron con técnica de Pas. Con técnicas inmunohistoquímicas, las células mostraron expresión para HHV8. Con base en este estudio se estableció el diagnóstico de sarcoma de Kaposi. **Figura 4**

Se solicitó al paciente un análisis para valorar la presencia del VIH, que resultó negativo. Como dato relevante, el paciente dio positivo en virus del herpes, así como en antígenos de la hepatitis B. El proceso de cicatrización ha sido normal y no ha habido recidiva. **Figura 5**

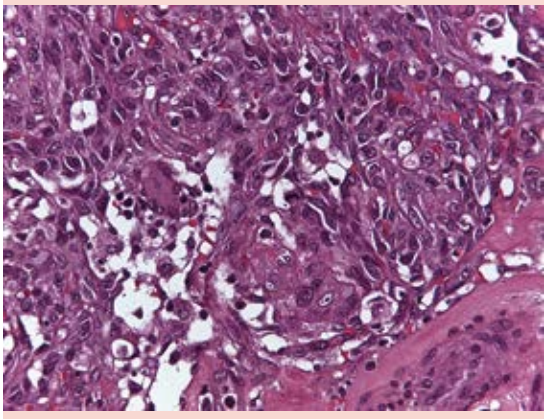


Figura 4. Corte histológico.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7170

Dermatología
Revista mexicana

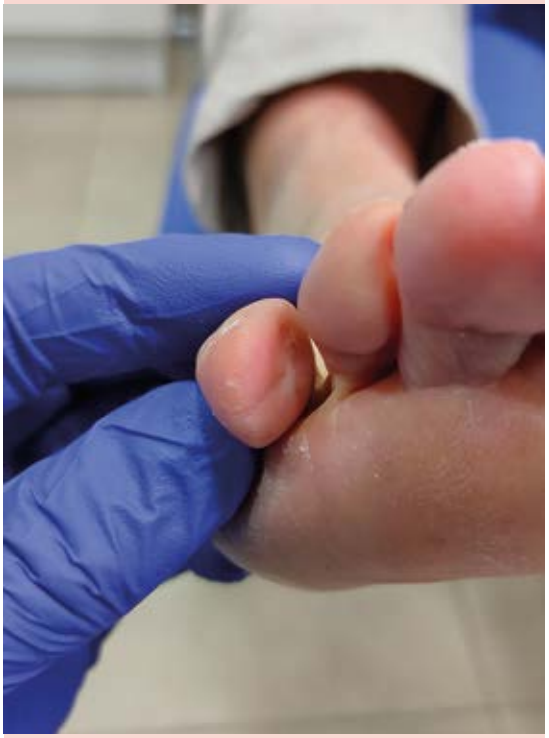


Figura 5. Imagen a tres meses de la intervención quirúrgica.

DISCUSIÓN

La bibliografía consultada describe que las lesiones son fundamentalmente máculas localizadas en los miembros inferiores que no causan ningún tipo de morbilidad al paciente.[1,2,3,7,8] Sin embargo, nuestro caso tenía una tumoración bien definida en el borde distal del quinto dedo, de aspecto exuberante y con una cubierta hiperqueratósica.

Aunque relacionamos la existencia del sarcoma de Kaposi con pacientes afectos de VIH, debemos recordar que los pacientes afectados por herpes pueden llegar a padecer este tipo de neoplasias.

Los tratamientos se basan generalmente en crioterapia, laserterapia, radioterapia o cirugía. Los artículos publicados refieren lesiones planas y de carácter macular.[2,3,4,9,10] En nuestro caso, se utilizó en primera instancia la escisión quirúrgica bajo anestesia local, debido al tamaño de la lesión y a las características del paciente.

El diagnóstico de este tipo de enfermedades es clínico y se confirma a través de un análisis histopatológico, lo que implica tomar biopsia de todas las lesiones compatibles con un sarcoma de Kaposi, teniendo en cuenta su evolución y sus características clínicas. Es importante que, al momento de realizar la cirugía, tengamos en cuenta reseccionar completamente con los adecuados márgenes de seguridad, para poder extraer la pieza en su totalidad y no dejar restos de tejido neoplásico.

CONCLUSIONES

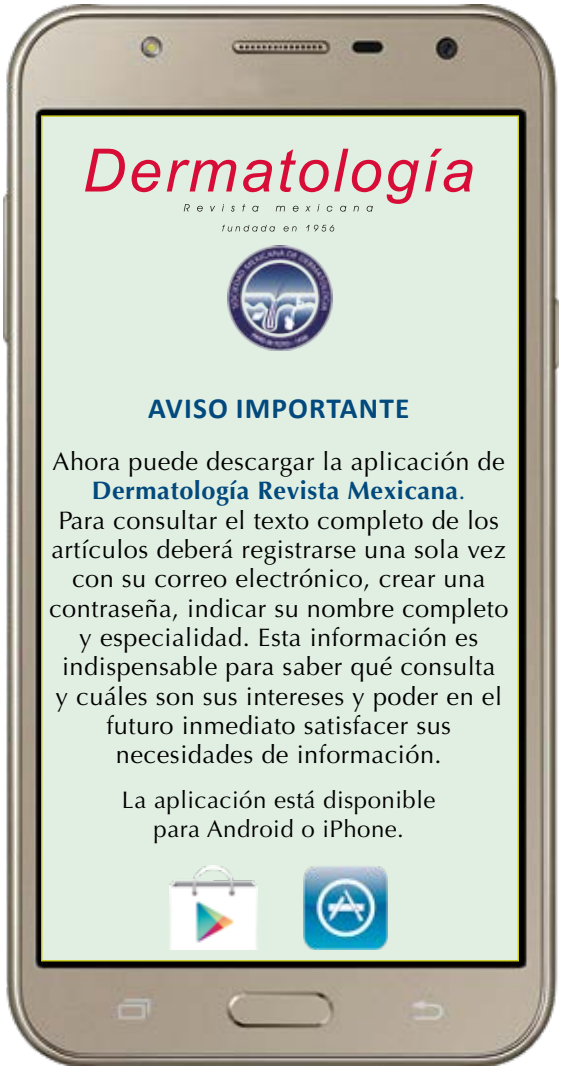
Es importante saber reconocer la manifestación clínica del sarcoma de Kaposi en pacientes no seropositivos. La exéresis y posterior estudio anatomopatológico confirmarán el diagnóstico.

No hay tratamiento definitivo contra el sarcoma de Kaposi, la cirugía sólo retrasa la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Flores-Reyes IA, Ramírez-Terán AL, Maza-De Franco CA, Saénz-Corral C, et al. Linfedema verrugoso (elefantiasis verrugosa nostra) secundario a regresión de sarcoma de Kaposi. Dermatol Rev Mex 2019; 63 (5): 509-513.
2. Hernández-Ruiz E, García-Herrera A, Ferrando J. Sarcoma de Kaposi. Med Cutan Iber Lat Am 2012; 40 (2): 39-48.
3. Fiztpartick Dermatology in general medicine. McGraw-Hill; 2008.
4. Pantanowitz L, Dezube BJ. Kaposi sarcoma in inusual locations. BMC Cancer 2008; 8: 190. doi: 10.1186/1471-2407-8-190.
5. Akasbi Y, Awada A, Arii S, Mellas N. Non-HIV Kaposi's sarcoma: a review and therapeutic perspectives. Bull Cancer 2012; 99 (10): 92-99. doi: 10.1684/bdc.2012.1636.

6. Mohanna S, Ferruino J, Sanchez J, Bravo F, Gotuzzo E. Epidemiological and clinical characteristics of classic Kaposi's sarcoma in Peru. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 435-441. doi: 10.1016/j.jaad.2005.05.041.
7. Rivera A, Cortez F, Carayhua D, Díaz C, Núñez J, Quijano E, Gutierrez Z, Rodriguez S. Sarcoma de Kaposi clásico en un paciente joven e inmunocompetente: reporte de un caso. Dermatol Peru 2013; 23 (3):173-178.
8. Navarro-Hernández CA, Sandoval-Contreras A, Hernández-Torres MM, González-Soto RF, Romo-Sánchez C. Sarcoma de Kaposi clásico. Dermatol Rev Mex 2018; 62 (6): 538-542.
9. Yarchoan R. Key role for a viral lytic gene in Kaposi's sarcoma. J Investigative Dermatol 2006; 126: 621-627. doi: 10.1056/NEJMcibr063911.
10. Ablashi DA, Chatlynne LG, Whitman JE, Cesarman E. Spectrum of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus or human herpesvirus 8. Dis Clin Microbiol Rev 2002; 15 (3): 439-464. doi: 10.1128/CMR.15.3.439-464.2002.



https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7170

Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 971-976.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7171

Acroqueratosis paraneoplásica (síndrome de Bazex)

Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome).

Verónica Aguilera-Martínez,[1] Martha Elia Pérez-Santana,[2] Israel Heriberto Gallardo-Pineda,[3] Alberto Ramos-Garibay[4]

Resumen

ANTECEDENTES: La acroqueratosis paraneoplásica o síndrome de Bazex es una dermatosis paraneoplásica poco frecuente, usualmente asociada con cáncer de las vías respiratorias superiores y el aparato gastrointestinal. Su diagnóstico requiere estudios especializados y participación interdisciplinaria.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 57 años con dermatosis eritematoescamosa inicial en las palmas y las plantas con descamación y eritema, con posterior diseminación a las extremidades y el tronco, afección ungueal y el labio inferior. La biopsia reveló una imagen psoriasiforme y liquenoide sugerente de acroqueratosis paraneoplásica. Los estudios complementarios revelaron policitemia vera.

CONCLUSIONES: La acroqueratosis paraneoplásica es una enfermedad poco frecuente y ante su diagnóstico se requiere la búsqueda de una neoplasia subyacente que incluya un examen hematológico.

PALABRAS CLAVE: Acroqueratosis paraneoplásica; síndrome de Bazex.

Abstract

BACKGROUND: *Acrokeratosis paraneoplastica or Bazex syndrome is a rare dermatosis that is usually associated with neoplasms of the upper respiratory and gastrointestinal tracts. Its diagnosis requires specialized studies and interdisciplinary participation.*

CLINICAL CASE: *A 57-year old male patient with an erythematous, scaly dermatosis on palms and soles with subsequent dissemination to limbs with nails and lower limb affection. The biopsy revealed a lichenoid and psoriasiform pattern suggestive of a paraneoplastic acrokeratosis. Complementary studies revealed polycythemia vera.*

CONCLUSIONS: *Acrokeratosis paraneoplastica is a rare entity and its presence requires investigation for underlying neoplasms including a hematological work up.*

KEYWORDS: *Acrokeratosis paraneoplastica; Bazex syndrome.*

[1] Dermatóloga adscrita al servicio de Dermatología.
[2] Médico patólogo adscrito al servicio de Patología.
[3] Residente de primer año de Medicina Interna.
Hospital Regional PEMEX, Salamanca, Guanajuato, México.
[4] Dermatólogo y dermatopatólogo adscrito al Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2020

Aceptado: diciembre 2020

Correspondencia
Verónica Aguilera Martínez
aguil73@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Aguilera-Martínez V, Pérez-Santana ME, Gallardo-Pineda IH, Ramos-Garibay A. Acroqueratosis paraneoplásica (síndrome de Bazex). Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 971-976.

ANTECEDENTES

En la piel se manifiestan muchas enfermedades internas y el examen minucioso de ella y el conocimiento de manifestaciones cutáneas son de gran ayuda para el dermatólogo y el internista. Desde 1940 se reconoce la existencia de ciertas manifestaciones que no son atribuibles a una invasión tumoral directa o a una compresión relacionada con tumores internos y que se han llamado síndromes paraneoplásicos.[1]

Las dermatosis paraneoplásicas son un grupo heterogéneo de manifestaciones cutáneas que aparecen como expresión de las acciones a distancia que puede ejercer una neoplasia y representa el segundo lugar en frecuencia de los síndromes paraneoplásicos. Estas manifestaciones cutáneas suelen ser marcadores cutáneos no metastásicos e histológicamente benignos vinculados con la existencia de un tumor visceral u otra afección sistémica maligna.[2]

Los criterios para identificar una dermatosis paraneoplásica los estableció Curth en 1976 y requieren que el comienzo de la neoplasia y la dermatosis sea simultáneo y la evolución de las dos afecciones sea paralela. Se han descrito más de 30 dermatosis paraneoplásicas, pero debido a su mayor asociación con neoplasias malignas (alta probabilidad) se reconocen pocas dermatosis,[3] entre ellas, la acroqueratosis paraneoplásica.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 57 años con antecedentes de hipertensión arterial, así como diabetes mellitus tipo 2 de dos años de evolución mal controlada, tabaquismo positivo desde los 12 años de edad, a razón de 22 paquetes/año. Fue enviado al servicio de Dermatología por padecer una dermatosis de dos meses de evolución que inició con engrosamiento de la piel de las palmas y las plantas, con diseminación de las lesiones acompañadas de prurito intenso. En su valoración inicial se encontró una dermatosis diseminada al tronco y las extremidades que afectaba las palmas y las plantas. La dermatosis estaba constituida en las áreas palmoplantares por eritema, aumento del grosor de la piel y de los pliegues cutáneos, con escama gruesa adherente (**Figura 1**). En los platos ungueales se observó distrofia, onicopaquia y pigmentación oscura (**Figura 2**). En el tronco y las extremidades afectaba ambas caras con placas psoriasiformes, eritematovioláceas de forma y tamaño variables (**Figura 3**). Se observó también leve descamación labial. Se estableció el diagnóstico presuntivo de psoriasis, se realizaron dos biopsias, una de placa en el muslo y otra en el área plantar. La imagen histológica del muslo mostró epidermis con hiperqueratosis, acantosis regular y ensanchamiento de los procesos interpapilares. En la dermis superficial se observó denso infiltrado

Figura 1. Dermatosis palmo-plantar con aumento importante del grosor de la piel.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7171

Figura 2. Engrosamiento y cambio de coloración en las uñas de las manos.

Figura 3. Placas eritematovioláceas con descamación en el tronco.

linfocitario dispuesto en banda (**Figuras 4 y 5**). En la lesión de la planta se observó la epidermis con hiperqueratosis, paraqueratosis focal, acantosis regular y vesículas espongióticas (**Figura 6**). De acuerdo con los hallazgos histológicos se hizo la correlación clínico-patológica que fue sugerente de acroqueratosis paraneoplásica o síndrome de Bazex.

Se inició protocolo de estudio para descartar un síndrome paraneoplásico. Se solicitó interconsulta al servicio de Gastroenterología y Otorrinolaringología donde se descartaron las neoplasias más frecuentes del tubo digestivo y la vía aérea superior. Los estudios de imagen fueron negativos, panel viral y VIH negativos. La biometría hemática reveló poliglobulia, leucocitosis, macroplaquetas con cuentas de hasta 617 µL. La valoración de hematología concluyó policitemia vera, con positividad a la mutación del gen Janus cinasa 2 (JACK2) según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para las neoplasias mieloproliferativas. Se inició tratamiento por el servicio de Hematología a base de hidroxiurea y flebotomías. El tratamiento dermatológico consistió en la aplicación tópica de derivado de la vitamina D y esteroides en áreas palmoplantares. La mejoría fue leve con persistencia de la distrofia ungueal. **Figura 7**

DISCUSIÓN

El primer caso de acroqueratosis paraneoplásica lo describieron en 1922 Gourgerot y Rupp. La

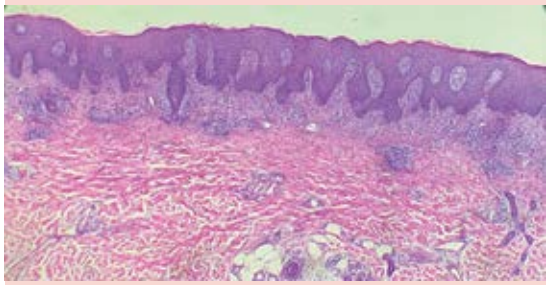


Figura 4. Estudio histológico de muslo en el que se aprecia la capa córnea con cúmulos de paraqueratosis, acantosis regular, el infiltrado inflamatorio dispuesto en banda en la dermis papilar y superficial. H&E 4x.

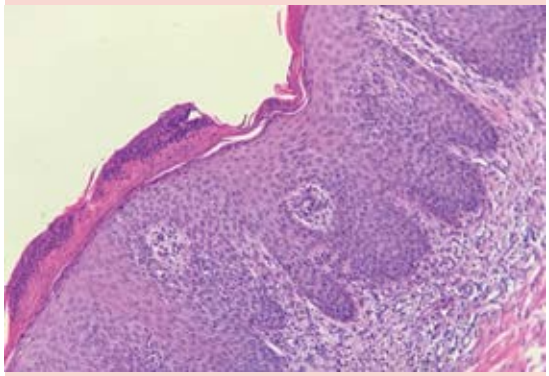


Figura 5. Acercamiento de la lesión del muslo. Obsérvese un patrón psoriasiforme. H&E 10X.

asociación entre el tumor y los hallazgos de piel la estableció Bazex en 1965 en un paciente con cáncer del seno piriforme. Se considera una dermatosis poco frecuente que ocurre en hombres de edad media. Se han publicado aproximadamente 170 casos y todos ellos asociados con una neoplasia maligna.

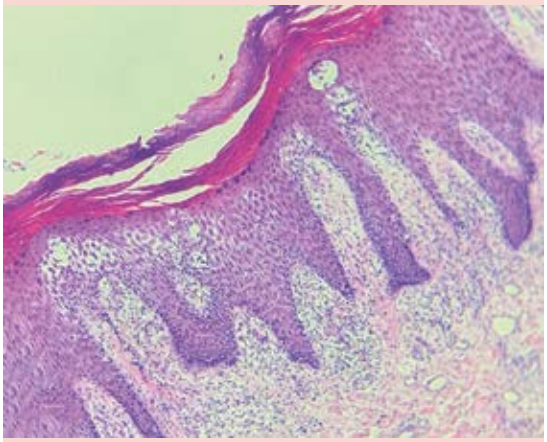


Figura 6. Estudio histológico del área plantar donde predomina la hiperqueratosis y espongiosis de la capa espinosa. H&E 10X.

Figura 7. Áreas palmares con menor engrosamiento de la piel.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7171

Las neoplasias que más se asocian son de orofaringe, laringe, esófago y pulmón, relacionadas en el 60% con el carcinoma de células escamosas.[4] Los adenocarcinomas aparecen en cerca del 7.4%.[5,6] En un estudio de 107 pacientes se encontraron casos aislados de cáncer de vejiga, hígado, próstata, timo, estómago, útero y vulva.[5] También se han reportado adenocarcinomas de colon[5] y un adenocarcinoma pancreático.[7] En mujeres se reportan casos de cáncer de vulva, útero, esófago e hígado.[4] Otras asociaciones poco frecuentes son los cánceres hematológicos, como enfermedad de Hodgkin,[8] linfoma de células T periférico[9] y mieloma múltiple.

Las lesiones cutáneas se caracterizan por ser de aspecto psoriasiforme, con placas eritematovioláceas, escamosas, con tendencia a la simetría. Predominan en sitios acrales, las orejas, la nariz, las mejillas; los sitios más comunes son el área palmar, plantar, el dorso de las manos y los pies. La afección ungueal está presente en el 75% con cambios en la coloración, engrosamiento y onicólisis; otros hallazgos menos frecuentes son adelgazamiento, atrofia del tercio proximal del plato ungueal, crecimiento lento y en casos severos pérdida parcial o total. La onicomadesis es menos común.[7]

Estos hallazgos cutáneos pueden preceder al diagnóstico de cáncer en un promedio de 11 meses en el 63% de los casos, en el 21% sobrevienen en forma simultánea la neoplasia y las lesiones en piel.[4] En otras ocasiones reaparecen las lesiones en la piel con la recurrencia del tumor o coinciden con la aparición de metástasis.[10]

Se distinguen tres estadios clínicos:

Estadio I: el cáncer es indetectable y aparecen placas descamativas en las orejas, la nariz, las manos y los pies. La paroniquia y la distrofia ungueal pueden estar presentes.

Estadio II: el cáncer causa síntomas, ocurre queratodermia palmoplantar y diseminación de las lesiones.

Estadio III: si el cáncer permanece sin tratamiento la dermatosis tiende a la generalización.

El diagnóstico se sospecha clínicamente. La histología por sí sola no es específica. Se observa hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis, infiltrados inflamatorios perivasculares y necrosis de queratinocitos. Bolognia y su grupo reportan en su estudio hallazgos histológicos inespecíficos (espongiosis, hiperqueratosis, paraqueratosis) y específicos (queratinocitos disqueratósicos, degeneración vacuolar de las células de la capa basal, incontinencia del pigmento) de algunas de las dermatosis más comunes, como el liquen plano y psoriasis.[4] La inmunofluorescencia de piel usualmente es negativa.

Aún se desconoce la fisiopatología, se han postulado mecanismos de reactividad cruzada entre antígenos del tumor y de la piel que generan una respuesta de células T. También la producción de factores de crecimiento por parte del tumor como el factor de crecimiento transformador alfa, que desencadena crecimiento y diferenciación epidérmica. Se ha sugerido la hipovitaminosis A, que influye en el mecanismo de producción de la reacción cutánea.

El diagnóstico diferencial incluye afecciones más comunes, como la psoriasis y las micosis superficiales, queratodermias palmoplantares adquiridas e, incluso, congénitas, como el síndrome de Howel-Evans. Ante un paciente con eccemas resistentes que no responden a tratamientos y asociados con síntomas B, debe sospecharse un síndrome paraneoplásico;[8] la descamación de orejas y nariz es de gran ayuda en el diagnóstico diferencial.[10]

Una vez establecido el diagnóstico debe iniciarse la búsqueda de una neoplasia subyacente, ya que se considera que aproximadamente el 70% de los pacientes tendrán un tumor primario oculto de la cabeza y el cuello. Por ello, el primer paso es solicitar un examinen por los servicios de Otorrinolaringología y Gastroenterología para la realización de endoscopia. Los estudios subsecuentes dependerán de los hallazgos obtenidos o en función de la sospecha clínica,[4] ya que es posible una neoplasia en otros sitios, como el colon, la mama, la próstata o, bien, hematológica. Valdivielso y su grupo proponen un algoritmo de seguimiento en estos pacientes con base en los reportes de las neoplasias más asociadas.[7]

En cuanto al tratamiento de las lesiones en la piel se han prescrito esteroides tópicos y sistémicos, etretinato, ácido salicílico, análogos de la vitamina D tópicos y fototerapia con resultados variables. Se tiene constancia de mejoría hasta en un 91% con el tratamiento de la neoplasia de origen y en otros, incluso, remisión completa,[11] aunque la distrofia y la hiperpigmentación ungueal pueden persistir.

CONCLUSIONES

Se comunicó el caso clínico de una dermatosis poco frecuente asociada con una enfermedad hematológica. Insistimos en la importancia que tiene la piel en la expresión de enfermedades internas. En el estudio de estos casos se requiere la intervención de un equipo multidisciplinario por el hallazgo de la neoplasia subyacente. El conocimiento de esta enfermedad permite que otros especialistas, como el médico internista, la tengan en cuenta porque ellos pueden ser el médico de primer contacto con el paciente.

REFERENCIAS

1. Saettone-León A. Dermatosis paraneoplásicas. Dermatol Perú 2012; 22 (4): 146-157.
2. Rivera-Martínez AA, López-Hernández MA. Dermatosis paraneoplásicas. Revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2011; 27 (6): 586-595.
3. Garza ChJI, Ocampo CJ. Dermatosis paraneoplásicas. Dermatología CMQ 2015; 13 (3): 220-226.
4. Bolognia JL, Brewer YP, Cooper DL. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). An analytic review. Medicine 1991; 70 (4): 269-280.
5. Hsu YS, Lien GS, Lai HH, Cheng YS, et al. Acrokeratopsis paraneoplastica (Bazex syndrome) with adenocarcinoma of the colon: report of a case and review of the literature. J Gastroenterol 2000; 35: 460-464. doi: 10.1007/s005350070092.
6. Lorente LM, Vidal A, López GC. Acroqueratosis paraneoplásica (síndrome de Bazex). Sanid Mil 2015; 71 (4): 247-248. https://dx.doi.org/10.4321/S1887-85712015000400005.
7. Valdivielso M, Longo I, Suárez R, Huerta M, et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome). J Eur Acad Dermatol Venereol 2005; 19: 340-344. DOI:10.1111/J.1468-3083.2005.01083.X.
8. Nguyen S, Grosber M, Gutermuth J. Acrokeratosis can be a warning sign of an underlying malignancy. Eur J Case Rep Intern Med 2019; 6 (5): 001108. Doi: 10.12890/2019_001108.
9. McClatchey TM, Hayness D, Korcheva VB, Keller J. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) associated with peripheral T-cell lymphoma. J Am Acad Dermatol Case Rep 2019: 5 (1): 86-88. Doi: 10.1016/j.jdcr.2018.10.014.
10. Fleming JD, Stefano CM, Attard NR. Bazex syndrome (acrokeratosis paraneoplastica). Clin Exp Dermatol 2014; 39: 955-956. doi: 10.1111/ced.12353.
11. Mititelu R, Powell M. A case report of resolution of acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) post resection of non-small-cell lung carcinoma. SAGE Open Med Case Rep 2019; 7: 2050313X19881595. Doi: 10.1177/2050313X19881595.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7171

Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 977-981.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7172

Cromoblastomicosis pseudotumoral

Pseudo tumoral chromoblastomycosis.

Víctor Fernando Muñoz-Estrada,[1] Ángel Ignacio Osuna-Leal,[2] Juan Valentín López-Avilés,[2] Aurora Berenice Moreno-Ahumada[3]

Resumen

ANTECEDENTES: La cromoblastomicosis es una micosis progresiva, observada frecuentemente en regiones tropicales y subtropicales, que afecta la piel y el tejido celular subcutáneo causada por hongos dematiáceos que se caracteriza por lesiones nodulares, verrugosas o atróficas con predominio en las extremidades inferiores.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 52 años, originario y residente de Sinaloa de Leyva, Sinaloa, México, con múltiples neoformaciones exofíticas eritematosas que afectaban toda la extremidad inferior derecha de 19 años de evolución. Se realizó estudio micológico (examen directo con KOH, cultivos de agar Sabouraud y examen directo del cultivo). Al examen directo se observaron múltiples células fumagoides. En cultivo creció una colonia de pigmento oscuro, de aspecto aterciopelado limitada. En el examen directo del cultivo se visualizaron múltiples hifas pigmentadas, gruesas y tabicadas. Se administró tratamiento con intraconazol a dosis de 200 mg al día.

CONCLUSIONES: Este caso representa una descripción clínica y micológica de la variante pseudotumoral de cromoblastomicosis.

PALABRAS CLAVE: Cromoblastomicosis; *Fonsecaea pedrosoi*; itraconazol.

Abstract

BACKGROUND: *Chromoblastomycosis is a progressive infection of the skin and subcutaneous tissue, found in tropical and subtropical areas, caused by pigmented fungi from the Dematiaceae family. Chromoblastomycosis is characterized by the presence of nodules or verrucous plaques on the lower limbs.*

CLINICAL CASE: *A 52-year-old male patient from Sinaloa de Leyva, Sinaloa, Mexico, with multiple pseudotumoral lesions involving the whole right lower limb, of 19 years progression. We made mycology studies (direct microscopic examination, Sabouraud culture and direct microscopic examination from the culture). Direct microscopic examination showed multiple fumagoid cells. Culture yielded a limited, pigmented velvety colony. Microscopic examination revealed multiple pigmented, thick and tabicated hyphae. The patient received itraconazole 200 mg per day.*

CONCLUSIONS: *This case represents a clinical and mycological description from a pseudotumoral chromoblastomycosis.*

KEYWORDS: *Chromoblastomycosis;* Fonsecaea pedrosoi; *Itraconazole.*

[1] Jefe del servicio de Dermatología y Micología.
[2] Residente de Dermatología.
[3] Dermatólogo adscrito al servicio de Dermatología.
Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Culiacán, Sinaloa, México.

Recibido: febrero 2021

Aceptado: febrero 2021

Correspondencia
Ángel Ignacio Osuna Leal
angel.osuna.leal@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Muñoz-Estrada VF, Osuna-Leal AI, López-Avilés JV, Moreno-Ahumada AB. Cromoblastomicosis pseudotumoral. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 977-981.

ANTECEDENTES

La cromoblastomicosis es una micosis progresiva, observada frecuentemente en regiones tropicales y subtropicales, que afecta la piel y el tejido celular subcutáneo causada por hongos dematiáceos que se caracteriza por lesiones nodulares, verrugosas o atróficas con predominio en las extremidades inferiores.[1,2,3]

Pertenece a las micosis transcutáneas más prevalentes y en zonas endémicas, como Madagascar, alcanza una prevalencia de un caso por cada 6800 personas.[1] En México es la segunda micosis subcutánea más frecuente después de la esporotricosis y predomina en estados costeros como Sinaloa, Jalisco, Oaxaca, Tabasco, Chiapas, Yucatán y Veracruz. El agente causal más frecuente en México es *Fonsecaea pedrosoi*.[4]

En 1950 se describieron cinco variedades clínicas: nodular, en placa, verrugosa, tumoral y cicatricial.[5] En la variante nodular se observan nódulos eritematovioláceos de superficie lisa o queratósica. La forma verrugosa, más prevalente, se caracteriza por lesiones con aspecto de coliflor, secas, queratósicas, con puntos negros en su superficie. La cromoblastomicosis en placa está constituida por placas eritematosas, infiltradas, circunscritas e irregulares con puntos negros en su superficie. La forma tumoral o pseudotumoral se caracteriza por lesiones lobuladas, coalescentes, de superficie lisa o queratósica, o de aspecto vegetante. Por último, en la variante cicatricial se observan lesiones anulares, serpinginosas, irregulares de crecimiento centrífugo con centro atrófico.[6] Las variantes nodular, en placa y verrugosa son las más frecuentes, mientras que la tumoral y cicatricial son las más raras.[1,2]

Comunicamos el caso de un paciente con forma de manifestación de cromoblastomicosis pseudotumoral por *Fonsecaea pedrosoi*.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años de edad, originario y residente de Sinaloa de Leyva, Sinaloa, que acudió a nuestro servicio con una dermatosis localizada a la extremidad inferior derecha de la que afectaba el muslo, la rodilla, la pierna y el pie, sin afectar la planta, constituida por neoformaciones exofíticas eritematosas de bordes bien definidos que tendían a la agrupación y coalescían formando grandes placas, algunas lesiones de superficie lisa, otras de aspecto queratósico de 19 años de evolución, asintomáticas. **Figura 1**

Se realizó examen directo de las lesiones que mostró múltiples células fumagoides (**Figura 2**). En cultivo con agar Sabouraud se apreció una colonia de pigmento oscuro, de aspecto aterciopelado limitada (**Figura 3**). En el examen directo del cultivo se visualizaron múltiples hifas pigmentadas, gruesas y tabicadas, con conidios tipo fiálides, hormodendrum y rinocladielas. Por lo que morfológicamente se estableció el diagnóstico de CMB variedad pseudotumoral por *Fonsecaea pedrosoi* y se decidió iniciar tratamiento con itraconazol.

DISCUSIÓN

La cromoblastomicosis es una micosis crónica cutánea y subcutánea causada por hongos pigmentados de la familia *Dematiaceae* saprófitos del suelo y plantas.[3,7] La vía de entrada ocurre por traumatismo en una solución de continuidad de la piel.[8] Sinaloa es uno de los estados con más casos reportados en nuestro país.[4] Suele afectar con mayor frecuencia a hombres que laboran como agricultores, jardineros, leñadores u otras ocupaciones expuestas al suelo contaminado y vegetales.[1,4,7]

Por lo general, inicia como un nódulo o pápula pequeña en el sitio de penetración del hongo que posteriormente crece y puede volverse des-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7172

Figura 1. Imagen clínica.

Figura 2. Examen directo de células fumagoides.

camativa, vegetante e incluso ulcerarse.[9,10] En la variedad tumoral las lesiones suelen coalescer entre sí y afectar áreas extensas; sin embargo, en raras ocasiones afecta todo un segmento corporal, como en nuestro paciente. Esta forma de manifestación clínica puede causar fibrosis y estasis linfática y como complicación producir elefantiasis e infecciones bacterianas secundarias recurrentes, por lo que es importante el diagnóstico oportuno, el tratamiento y vigilar la evolución de la enfermedad.[1]

El diagnóstico consiste en visualizar en el examen directo o en la biopsia de piel los cuerpos escleróticos, redondos, color marrón, con paredes gruesas y dobles membranas que tienen apariencia de

Figura 3. Cultivo de agar Sabouraud de *Fonsecaea pedrosoi*.

granos de café o monedas de cobre, conocidos como células fumagoides o muriformes.[1,9] El agente causal puede determinarse a través del cultivo en un periodo de 7 a 12 días. Las colonias suelen ser limitadas y pueden tener un color verde, marrón o gris con aspecto velloso, aterciopeladas que se oscurecen con el tiempo.[9,11,12]

Al día de hoy no existe tratamiento de primera línea y éste suele ser prolongado con alto riesgo de recidivas.[1,13] Se han prescrito azoles, terbinafina, imiquimod, criocirugía, calor local, cirugía de Mohs, entre otros.[1,9,11,14-24] El itraconazol es el tratamiento más prescrito, sobre todo en los causados por *Fonsecaea pedrosoi,* como es el caso de nuestro paciente. La dosis es entre 200 y 400 mg al día por periodos de meses a años hasta alcanzar los criterios de curación clínica, micológica e histológica.

Este estudio es una descripción clínica y micológica de una variante poco frecuente, crónica e insidiosa de cromoblastomicosis que representa un reto para el médico ya que estos pacientes suelen requerir un seguimiento estrecho y tratamiento por tiempo prolongado.

REFERENCIAS

1. Queiroz-Telles F, de Hoog S, Santos DWCL, Salgado CG, Vicente VA, Bonifaz A, et al. Chromoblastomycosis. Clinical Microbiol Rev 2017; 30 (1): 233-76. doi: 10.1128/CMR.00032-16.
2. Queiroz-Telles F, Esterre P, Perez-Blanco M, Vitale RG, Salgado CG, Bonifaz A. Chromoblastomycosis: an overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. Med Mycol 2009; 47 (1): 3-15. doi: 10.1080/13693780802538001.
3. Queiróz AJR, Pereira Domingos F, Antônio JR. Chromoblastomycosis: clinical experience and review of literature. Int J Dermatol 2018; 57 (11): 1351-5. doi: 10.1111/ijd.14185.
4. Romero-Navarrete M, Arenas R, Estrada VFM, Diéguez CEA, Mayorga J, Bonifaz A, et al. Chromoblastomycosis in Mexico. Review of 603 cases, during seven decades. DCMQ 2014; 12 (2): 87-93.
5. Carrion AL. Chromoblastomycosis. Ann NY Acad Sci 1950; 50 (10): 1255-82.
6. Brito ACd, Bittencourt MdJS. Chromoblastomycosis: an etiological, epidemiological, clinical, diagnostic, and treatment update. Anais Bras Dermatol 2018; 93 (4): 495-506. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187321.
7. Queiroz-Telles F. Chromoblastomycosis: A neglected tropical disease. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2015; 57 (Suppl 19): 46-50. doi: 10.1590/S0036-46652015000700009.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7172

8. Vicente VA, Najafzadeh MJ, Sun J, Gomes RR, Robl D, Marques SG, et al. Environmental siblings of black agents of human chromoblastomycosis. Fungal Divers 2014; 65 (1): 47-63. https://doi.org/10.1007/s13225-013-0246-5.
9. Queiroz-Telles F, Santos DWCL. Chromoblastomycosis in the clinical practice. Curr Fungal Infect Rep 2012; 6 (4): 312-9. https://doi.org/10.1007/s12281-012-0116-8.
10. Bonifaz A, Carrasco-Gerard E, Saúl A. Chromoblastomycosis: clinical and mycologic experience of 51 cases. Mycoses 2001; 44 (1-2): 1-7. doi: 10.1046/j.1439-0507.2001.00613.x.
11. Krzyściak PM, Pindycka-Piaszczyńska M, Piaszczyński M. Chromoblastomycosis. Postepy Dermatol Alergol 2014; 31 (5): 310-21. doi: 10.5114/pdia.2014.40949.
12. Revankar SG, Sutton DA. Melanized fungi in human disease. Clin Microbiol Rev 2010; 23 (4): 884-928. doi: 10.1128/CMR.00019-10.
13. Ameen M. Managing chromoblastomycosis. Trop Doct 2010; 40 (2): 65-7. https://doi.org/10.1258%2Ftd.2009.090264.
14. Tanuma H, Hiramatsu M, Mukai H, Abe M, Kume H, Nishiyama S, et al. Case report. A case of chromoblastomycosis effectively treated with terbinafine. Characteristics of chromoblastomycosis in the Kitasato region, Japan. Mycoses 2000; 43 (1-2): 79-83. doi: 10.1046/j.1439-0507.2000.00548.x.
15. Lubritz RR, Spence JE. Chromoblastomycosis: cure by cryosurgery. Int J Dermatol 1978; 17 (10): 830-2. doi: 10.1111/j.1365-4362.1978.tb05988.x.
16. Nobre G, Oliveira Ada S, Verde SF, Martins O, Picoto Ada S. Chromomycosis: report of a case and management by cryosurgery, topical chemotherapy, and conventional surgery. J Dermatol Surg Oncol 1980; 6 (7): 576-8. doi: 10.1111/j.1524-4725.1980.tb00922.x.
17. Chowdhary A, Meis JF, Guarro J, de Hoog GS, Kathuria S, Arendrup MC, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of systemic phaeohyphomycosis: diseases caused by black fungi. Clin Microbiol Infect 2014; 20 Suppl 3: 47-75. doi: 10.1111/1469-0691.12515.
18. Criado PR, Careta MF, Valente NY, Martins JE, Rivitti EA, Spina R, et al. Extensive long-standing chromomycosis due to *Fonsecaea pedrosoi*: three cases with relevant improvement under voriconazole therapy. J Dermatolog Treat 2011; 22 (3): 167-74. doi: 10.3109/09546630903585074.
19. Belda W, Jr., Criado PR, Passero LFD. Successful treatment of chromoblastomycosis caused by Fonsecaea pedrosoi using imiquimod. J Dermatol 2020: 10.1111/346-8138.15225. doi: 10.1111/1346-8138.15225.
20. He L, Ma J, Mei X, Lu S, Li X, Xi L. Successful treatment of chromoblastomycosis of 10-year duration due to Fonsecaea nubica. Mycoses 2018; 61 (4): 231-6. https://doi.org/10.1111/myc.12732.
21. Tagami H, Ginoza M, Imaizumi S, Urano-Suehisa S. Successful treatment of chromoblastomycosis with topical heat therapy. J Am Acad Dermatol 1984; 10 (4): 615-9. doi: 10.1016/s0190-9622(84)80266-2.
22. Tagami H, Ohi M, Aoshima T, Moriguchi M, Suzuki N, Yamada M. Topical heat therapy for cutaneous chromomycosis. Arch Dermatol 1979; 115 (6): 740-1.
23. Bonifaz A, Martínez-Soto E, Carrasco-Gerard E, Peniche J. Treatment of chromoblastomycosis with itraconazole, cryosurgery, and a combination of both. Int J Dermatol 1997; 36 (7): 542-7. doi: 10.1046/j.1365-4362.1997.00085.x.
24. Castro LG, Pimentel ER, Lacaz CS. Treatment of chromomycosis by cryosurgery with liquid nitrogen: 15 years' experience. Int J Dermatol 2003; 42 (5): 408-12. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01532.x.

Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 982-990.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7173

Dermatitis sistémica de contacto secundaria a tatuaje permanente

Systemic contact dermatitis due to permanent tattoo.

Cindy Mariel García-Guerrero,[1] Araceli Barrera-Jácome,[2] Diana Libertad Ortega-Núñez,[1] Laura Juárez-Navarrete,[4] Catalina Rincón-Pérez[3]

Resumen

ANTECEDENTES: La dermatitis sistémica de contacto es poco frecuente y se caracteriza por una erupción cutánea en respuesta a la exposición a un alergeno tras una sensibilización previa, se distingue por una topografía diseminada a otras topografías diferentes de la zona inicial de sensibilización. Se sugiere que está mediada por una reacción de hipersensibilidad de tipo IV. El diagnóstico sigue siendo difícil debido a la diversidad de sus manifestaciones clínicas.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 27 años, que acudió a nuestra unidad por padecer placas eritemato-edematosas asociadas con dolor, limitadas a la zona de tatuaje en el muslo izquierdo, que se había realizado cinco días previos. Tenía el antecedente de un tatuaje previo en el muslo derecho. Tuvo alivio del cuadro a la semana de tratamiento con esteroide sistémico y antihistamínico.

CONCLUSIONES: Los tatuajes se han vuelto cada vez más populares, por consiguiente, también sus complicaciones. El médico debe conocer las reacciones adversas y los componentes sensibilizantes de los tatuajes, para así evitar los factores desencadenantes.

PALABRAS CLAVE: Tatuaje; tinta; dermatitis alérgica de contacto.

Abstract

BACKGROUND: *Systemic contact dermatitis is infrequent and is characterized by a cutaneous eruption in response to an allergen exposure after prior sensitization. It is suggested to be mediated by a type IV hypersensitivity reaction. Diagnosis remains difficult due to the diversity of its clinical presentations.*

CLINICAL CASE: *A 27-year-old female patient, who came to our hospital presenting erythematous and edematous plaques associated with pain and limitation, located on the tattoo on the left leg, which was made 5 days ago. With a history of an old tatoo on the other leg. It resolved a week later, receiving treatment with prednisone and antihistamine.*

CONCLUSIONS: *Tattoos have become more and more popular over the years, therefore, their complications too. The physician should be aware of the adverse effects and the sensitizing components of tattoos in order to avoid triggering factors.*

KEYWORDS: *Tattoo; Ink; Allergic contact dermatitis.*

[1] Residente de primer año de Dermatología, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, SEDENA, Estado de México, México.
[2] Dermatopatóloga adscrita.
[3] Dermatóloga-Inmunóloga. Jefa del Servicio.
Servicio de Dermatología, Unidad de Especialidades Médicas, SEDENA, Estado de México, México.
[4] Dermatóloga practiva privada. Profesora émerita, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, Estado de México, México.

Recibido: febrero 2021

Aceptado: marzo 2021

Correspondencia
Catalina Rincón Pérez
dermatologia.medica.avanzada@gmail.com

Este artículo debe citarse como: García-Guerrero CM, Barrera-Jácome A, Ortega-Núñez DL, Juárez-Navarrete L, Rincón-Pérez C. Dermatitis sistémica de contacto secundaria a tatuaje permanente. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 982-990.

ANTECEDENTES

La dermatitis de contacto sistémica es una enfermedad poco frecuente,[1] se desconoce la epidemiología de la misma, así como el porcentaje de pacientes que tienen este padecimiento secundario a un tatuaje permanente.

El término "tatuar" significa plasmar dibujos en la piel introduciendo pigmentos en la dermis. Los tatuajes se han utilizado en todas las culturas durante siglos con fines religiosos, medicinales y estéticos, convirtiéndose en una forma de expresión personal cada vez más popular.[2,3]

En Estados Unidos, se calcula que 3 de cada 10 personas (30-38%) entre 18 y 29 años tienen al menos un tatuaje y de éstos el 70% tienen más de dos.[3-7]

De forma paralela, entre mayor número de personas con tatuajes, mayor tasa de complicaciones y se estima que la incidencia de reacciones adversas, como dermatitis de contacto alérgica, fotodermatitis, infecciones virales, bacterianas y fúngicas, reacciones liquenoides, granulomas de tipo cuerpo extraño con características sarcoidales y pseudolinfomas por tatuajes permanentes, es aproximadamente del 2%.[2,5,6,8,9]

No existe una ley específica para el control de las tintas que se usan en los tatuajes, por lo que cada país ha establecido sus propias regulaciones, siendo unas más exigentes que otras. En México la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) regula a todos los tatuadores que deben contar con una tarjeta sanitaria que documente el material, el equipo que utilizan, así como normas de etiquetado en las que deben reflejarse las condiciones de uso, fecha de caducidad, lote y composición del producto.[5,6,8,9]

El objetivo de este artículo es informar sobre un caso de dermatitis alérgica por contacto secundaria a un tatuaje permanente realizado con tinta negra, que respondió satisfactoriamente a tratamiento con esteroides sistémicos.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 27 años, empleada de oficina, sin padecimientos previos, tenía dos tatuajes y un último tatuaje realizado cinco días previos al inicio de la dermatosis. Acudió al servicio de dermatología por padecer una dermatosis generalizada que afectaba segmentos de las extremidades superiores e inferiores, el tronco, los muslos y el abdomen, caracterizada por placas eritemato-edematosas, que confluían entre sí y que desaparecían a la digitopresión, con bordes irregulares y mal definidos, de aspecto urticariforme, con aumento de la temperatura, prurito y dolor que condicionaba ligera limitación a la movilidad y sin síntomas sistémicos, la dermatosis inició en el sitio del tatuaje. **Figura 1**

Se estableció el diagnóstico de dermatitis de contacto alérgica debido al tatuaje permanente, se solicitaron estudios de laboratorio y se realizó biopsia de la zona tatuada.

Los estudios de laboratorios reportaron ligera leucocitosis (11,590 células/mm^3) y eosinofilia leve (1448 células/mm^3). La química sanguínea, las pruebas de función hepática y el examen general de orina no mostraron alteraciones.

Se inició tratamiento con sustituto de jabón, emoliente, esteroide sistémico vía oral 1 mg/kg al día a dosis reducción y antihistamínico de tercera generación anti-H1.

La biopsia de piel mostró ortoqueratosis laminada, espongiosis intensa y la dermis superficial marcadamente edematosa, con infiltrado perivascular de linfocitos, histiocitos y eosinófilos dispersos. Los vasos de la dermis estaban di-

Figura 1. Placas eritematosas y edematosas, de aspecto urticariforme que afectan el tronco y las extremidades.

latados, congestivos y con edema endotelial. **Figuras 2, 3 y 4**

En este caso, se identificó al pigmento negro de humo o negro de carbón, compuesto mayormente de carbono según el *Colour Index International* y se denomina *Pigment Black 7* (C.I. 77266) como el factor etiológico que desencadenó este padecimiento.

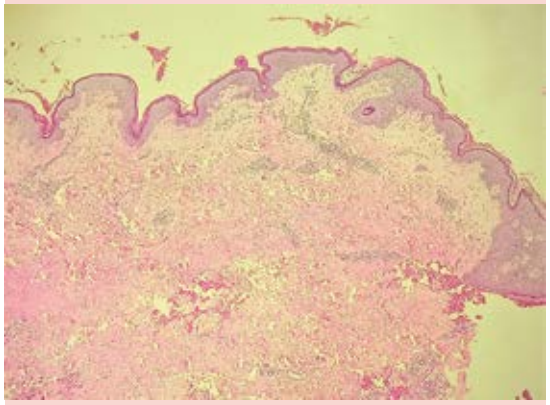


Figura 2. Estudio histopatológico. Tinción H&E 4x: panorámica que muestra ortoqueratosis y edema importante de la dermis superficial y media.

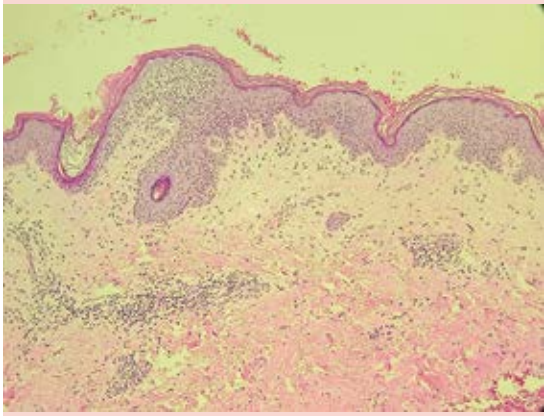


Figura 3. Estudio histopatológico. Tinción H&E 10x: la epidermis muestra intensa espongiosis y moderado infiltrado perivascular que ocupa la dermis superficial, la cual está marcadamente edematosa.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7173

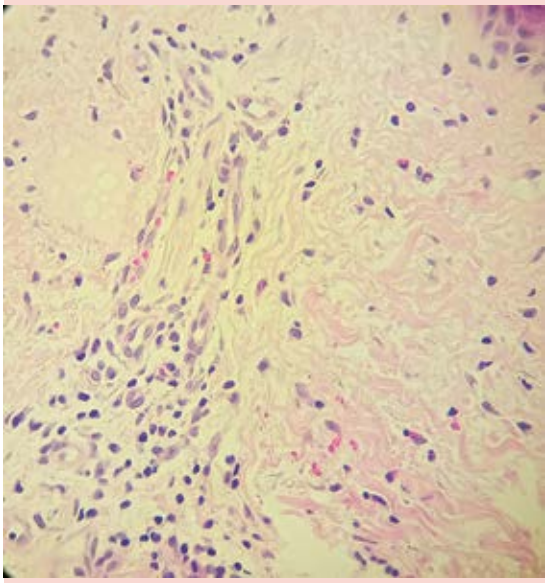


Figura 4. Estudio histopatológico. Tinción H&E 40x: a mayor detalle, se aprecian vasos capilares dilatados y congestivos, con edema endotelial, rodeados de moderado infiltrado linfohistiocitario y con eosinófilos dispersos.

A la semana de seguimiento, la paciente tenía mejoría del 90% y al mes alivio del cuadro. **Figura 5**

DISCUSIÓN

Desde 1983 se han utilizado varios términos para referirse a la dermatitis sistémica de contacto; Anderson y colaboradores[10] describieron el síndrome de *baboon*), lo llamaron así por la similitud de la dermatosis con el tinte eritematoso de la zona glútea de los babuinos, lo definieron como una dermatitis de contacto sistémica, caracterizada por erupción eritematosa, bilateral, bien delimitada, que afecta la zona glútea y perianal, con eritema en forma de V en la zona inguinal; afecta por lo menos un pliegue flexural, con la característica de que la dermatosis se manifiesta de forma simétrica, en la mayoría de los casos sin síntomas sistémicos.[11]

En 1994, se introdujo el término genérico de dermatitis sistémica de contacto, que incluía al síndrome de *baboon* y a otros patrones de dermatitis. Por lo que, la dermatitis de contacto sistémica se refiere a una amplia categoría de síndromes, que comparten una vía fisiopatológica similar.[10,12]

La dermatitis de contacto sistémica se caracteriza por una erupción cutánea en la que un individuo sensibilizado a un alergeno reaccionará al ser expuesto nuevamente al mismo alergeno o a una molécula de reacción cruzada, la vía de exposición puede ser oral, intravenosa, intramuscular, inhalatoria o por implantes.[10,12,13]

La introducción de sustancias extrañas en la piel durante el tatuaje puede promover una respuesta tóxica o inmunológica. En pocos casos ocurren reacciones generalizadas debido a la autosensibilización que pueden explicar por qué las reacciones del tatuaje se generalizan, esta reacción de hipersensibilidad estimula el sistema inmunológico causando erupciones cutáneas distantes (IDES).[14]

En el caso de los tatuajes, esta sensibilidad se debe a los componentes de los pigmentos de la tinta o de la tinta en su totalidad, incluyendo pigmentos y aditivos.

Los tres grupos de sustancias que provocan dermatitis de contacto sistémica más comúnmente son medicamentos, productos vegetales y metales,[15] tales como los encontrados en las tintas.

El pigmento que contienen los tatuajes suele componer sales metálicas inorgánicas o pigmentos vegetales orgánicos, así como sus vehículos (agua, glicerina, otros derivados alcohólicos), y aditivos (tensioactivos, hidrocarburos aromáticos

Figura 5. Al mes de seguimiento, aclaramiento de las lesiones y alivio de los síntomas.

policíclicos, nanopartículas, polímeros). Estos pigmentos contienen numerosas sustancias alergénicas (sulfuro de hidrargiro, sulfuro de cadmio, óxido de hierro, aluminato de cobalto, manganeso, cromo, ferrita de cinc, sulfuro de bario, dióxido de titanio), por ello se cree que los alergenos metálicos son los que contribuyen a las reacciones alérgicas de la piel; sin embargo, las sales metálicas están siendo sustituidas por moléculas orgánicas (pigmentos azoicos y quinacridonas). En la actualidad, más del 80% de los pigmentos utilizados son orgánicos; sin embargo, pueden contener otros compuestos químicos nocivos, ya que se fabrican con otros fines, además de los tatuajes.[1,2,6,8,16]

El principal pigmento que provoca reacciones alérgicas es el rojo, debido a la presencia de mercurio y sus sulfuros; en menor frecuencia se encuentran los tatuajes azules, verdes y negros.[2,3,6,8,16]

El pigmento negro de carbón (núm. de CAS: 1333-86-4. Pigmento Negro #7. C.I. 77266) es carbón elemental puro en forma de partículas coloidales que se producen por la combustión o descomposición térmica de hidrocarburos gaseosos o líquidos.

La Asociación Internacional de Negro de Carbón, en su Guía del usuario de negro de carbón, informa que no hay casos de sensibilización reportados en los seres humanos y el negro de carbón está clasificado por la IARC (*International Agency for Research on Cancer*) como carcinógeno del grupo 2B (posiblemente carcinógeno para seres humanos).[17]

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7173

En el caso de la paciente, se considera al pigmento negro de carbón el posible agente etiológico ya que su tatuaje se realizó únicamente con este pigmento, se comprobó con el empaque y etiquetado del producto que utilizó el tatuador en la paciente.

La composición de los pigmentos que se utilizan en los tatuajes permanentes se expone en el **Cuadro 1**.[18,19,20]

Las complicaciones tempranas más comunes son las reacciones inflamatorias transitorias, debidas al traumatismo que supone la inyección de la tinta en la piel y por la misma tinta, por lo que las reacciones más frecuentes se refieren a la dermatitis alérgica por contacto (DAC), debida a la reacción que produce a los diferentes pigmentos que contienen los tatuajes.[8,16]

Cinco días después de la realización del tatuaje la paciente sufrió una dermatosis en el área del tatuaje que posteriormente se extendió al tronco y las extremidades, constituida por placas eritemato-edematosas de aspecto urticariforme, pruriginosas, descritas previamente.

La DAC es una reacción de hipersensibilidad retardada desencadenada al entrar en contacto con una sustancia con la que el huésped ya ha sido sensibilizado con anterioridad, por lo que la exposición posterior de la piel expone al alergeno a un ambiente de linfocitos T ya sensibilizados, causando liberación de citocinas y factores quimiotácticos.[6,21] Puede afectar de manera cutánea, sistémica o ambas y puede ocurrir inmediatamente después o después de semanas, meses o años. Cuando afecta de manera sistémica se le nombra dermatitis sistémica de contacto.[6,21]

El mecanismo por el que se produce este síndrome aún no está bien definido; sin embargo, se sabe que se manifiesta como una reacción de hipersensibilidad tipo IV, en la que una sensibilización cutánea previa provoca la migración de células citotóxicas CD8+ a la piel, después de que las células presentadoras de antígenos inducen una respuesta. Al ingresar el alergeno a la epidermis, ya dentro del queratinocito genera su metabolito activo. Posteriormente, se une a una proteína intracelular formando un complejo hapteno-transporador que, al ser procesado por las células de Langerhans, éstas se activan y maduran liberando señales que ocasionan su migración a la linfa y de ahí a los ganglios linfáticos locales donde presentan el antígeno a las células T, generando una expansión clonal de células T dirigidas contra el antígeno. Finalmente, las células T migran a la piel y expresan receptores cutáneos, resultando en inflamación y una respuesta citotóxica.[10,12,13,22]

Puede manifestarse como lesiones eccematosas en sitios de exposición actual o previa, o en cualquier otro sitio del cuerpo (IDES), pueden manifestarse lesiones de tipo vasculitis, liquenoide, granulomatoso o exantema. Éstas desaparecen en unas semanas al suspender el factor desencadenante sin dejar hiperpigmentación posinflamatoria.[22]

El estudio histopatológico es inespecífico y no es necesario para el diagnóstico, suele realizarse para descartar otros diagnósticos y se observa acantosis, espongiosis y un infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular.[2,22]

El diagnóstico es clínico, nos podemos apoyar en las pruebas de alergia para identificar el alergeno sospechoso, ya que en ocasiones el cuadro clínico y la anamnesis no suelen ser suficientes para identificar el agente causal. Las pruebas epicutáneas, en estos casos, suelen ser negativas o inconsistentes, en pocos casos hay correlación clínica con el resultado. Las pruebas intradérmicas serían las pruebas más específicas; sin embargo, implican riesgos para el paciente.[8,21]

Cuadro 1. Pigmentos utilizados en los tatuajes permanentes y su composición

Color	Composición	Información relevante
Rojo	Cinabrio (sulfuro de mercurio) Siena (óxido férrico) Cadmio Madera de sándalo Madera de Brasil	Las reacciones ocurren con mayor frecuencia a los pigmentos rojos que pueden ser causados por una variedad de componentes, particularmente el sulfuro de mercurio (cinabrio). Los pigmentos de cinabrio y cadmio son tóxicos. El rojo de naftol es el que menos provoca reacciones. El mercurio en el pigmento rojo causa la mayor parte de las reacciones de los tatuajes liquenoides. En 1976, la Administración de Fármacos y Alimentos limitó el mercurio en los tintes para tatuajes a 3 ppm. A pesar de esta restricción, todavía se producen reacciones alérgicas a los pigmentos rojos
Negro	Óxido de hierro Carbón (tinta india) Logwood	El pigmento negro natural está hecho de cristales de magnetita, azabache en polvo, wustita, negro óseo y carbono. El pigmento negro de carbón se convierte comúnmente en tinta china. Logwood extraída de *Haematoxylon campechisnum* en América Central y las Indias Occidentales
Verde	Dicromato potásico Verde malaquita	Los pigmentos verdes pueden ser mezclas, como ferrocianuro de potasio (amarillo o rojo) y ferrocianuro férrico (azul de Prusia). Las alergias a los pigmentos verdes y celestes son menos comunes, pero cuando ocurren, a menudo están relacionadas con los aditivos de cromo, aluminio o cloruro de cobalto
Amarillo	Sulfuro de cadmio Amarillo curcumino Amarillo cadmio Ocres Amarillo romo (PbCrO4, a menudo mezclado con PbS)	Los pigmentos amarillos rara vez causan reacciones alérgicas, pero cuando ocurren, son más a menudo reacciones foto-agravadas/tóxicas debido al sulfuro de cadmio (material sensible a la luz) que al exponerse a la luz solar, la zona con pigmentos amarillos puede desarrollar edema y eritema
Azul	Aluminato de cobalto Azul celeste Azul cobalto Ftalocianina de cobre	Los pigmentos azules de minerales incluyen carbonato de cobre, silicato de aluminio y sodio (lapislázuli), silicato de calcio y cobre (azul egipcio), otros óxidos de cobalto y aluminio y óxidos de cromo. Los azules y verdes que tienen menor probabilidad de causar una reacción alérgica son los pigmentos de ftalocianina de cobre, que son más estables que los pigmentos de cobalto o ultramar. Los pigmentos de ftalocianina de cobre cuentan con la aprobación de la FDA para su uso en lentes de contacto y juguetes y muebles para bebés
Blanco	Óxido de cinc Carbonato de plomo Dióxido de titanio Sulfato de bario	Los óxidos de titanio tienen menos probabilidad de reacciones alérgicas. El pigmento blanco puede usarse solo o para diluir la intensidad de otros pigmentos
Púrpura	Manganeso Sales de aluminio Dioxazina/carbazol	La dioxazina y el carbazol producen los pigmentos púrpuras más estables. No está confirmado, pero el manganeso puede causar reacciones alérgicas granulomatosas en algunos tatuajes morados
Henna	Tinte de henna Parafenilendiamina (PPD)	Los tatuajes temporales de henna tiñen la piel de color marrón. La henna en sí misma es segura. El PPD, un tinte textil y alergeno se mezcla con tatuajes temporales de henna para obtener una coloración negra, el PPD se ha reportado como causante de dermatitis de contacto

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7173

Es importante interrogar sobre el tiempo entre la exposición y los síntomas, las características de las lesiones, la existencia de una sensibilización previa y síntomas sistémicos. Debemos evaluar la ingesta de medicamentos, ya sean prescritos, de venta libre o hierbas, también sobre implantes médicos o dentales y la exposición ocupacional, recreativa, dietética y del hogar, esto con la finalidad de identificar alguna reacción cruzada.[8,21,22]

Los estudios de laboratorio suelen ser normales, en ocasiones puede observarse eosinofilia y leucocitosis leve, así como elevación de la proteína C reactiva.[21]

La dermatitis de contacto sistémica tiene un amplio espectro de diagnósticos diferenciales que van desde enfermedades infecciosas hasta enfermedades ampollares, como el pénfigo vegetante, la enfermedad de Hailey-Hailey o tiñas.[10,12,13,22]

El tratamiento se basa en evitar los alergenos detectados o sospechosos, así como las sustancias que causen reacciones cruzadas y la educación del paciente con cambios en el estilo vida y hábitos diarios. Los corticosteroides tópicos se prescriben en formas localizadas y en casos más graves pueden ser útiles los esteroides orales.

Se sugiere administrar un corticoide oral con duración de acción intermedia, como la prednisona, en una única dosis por la mañana temprano para conseguir la mínima supresión del eje HHS, en esquemas cortos durante aproximadamente tres semanas o menos.[23,24]

Para los casos resistentes, pueden prescribirse agentes inmunosupresores, como la azatioprina, la ciclosporina, el metotrexato y el micofenolato de mofetilo. La fototerapia es otra opción para los casos resistentes e incluye UVB de banda estrecha y PUVA. Otras opciones son la dermoabrasión y la extirpación quirúrgica o láser, según el tamaño y localización del tatuaje.[2,12,22]

A pesar de los conceptos que se han descrito, la verdadera naturaleza de las reacciones a tatuajes definitivos requiere un estudio más amplio y consideramos que aún está por ser esclarecida con precisión.

CONCLUSIONES

Ante la evidente popularidad de los tatuajes y la frecuencia no tan común de la dermatitis por contacto sistémica es de suma importancia mantener la sospecha de este padecimiento y actuar de forma rápida para evitar un sobretratamiento con antibióticos que no requieren estos pacientes.

Nuestra paciente tuvo respuesta favorable y rápida al corticoide oral, que sugerimos como primera elección por la fisiopatología de la dermatosis.

Agradecimientos

A la Dra. María de Lourdes Alonzo-Romero Pareyón, por su valioso apoyo en la revisión de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Veien NK. Dermatitis de contacto sistémica. En: Johansen J, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch P (eds) Contact Dermatitis. Springer, Cham 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-319-72451-5_17-1.
2. Mataix J, Silvestre JF. Reacciones cutáneas adversas por tatuajes y piercings. Actas Dermosifiliogr 2009; 43: 56. DOI: 10.1016/S0001-7310(09)72277-X.
3. Liszewski W, Warshaw EM. Pigments in American tattoo inks and their propensity to elicit allergic contact dermatitis. J Am Acad Dermatol 2019; 81: 379-385. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.078.
4. History of tattoos. Tattoo statistics - how many people have tattoos? June 15, 2019, de History of tattoos Sitio web: http://www.historyoftattoos.net/tattoofacts/tattoo-statistics

5. Warshaw EM, Schlarbaum JP, Taylor JS, Silverberg JI, DeKoven JG. Allergic reactions to tattoos: Retrospective analysis of North American Contact Dermatitis Group data, 2001-2016. J Am Acad Dermatol 2020; 82: 61-62. doi: 10.1016/j.jaad.2019.09.077.
6. Cobb HK, Shinohara MM, Huss JT, Welch MP, Gardner JM. Systemic contact dermatitis to a surgical implant presenting as red decorative tattoo reaction. JAAD Case Rerports 2017; 3: 48-50. doi: 10.1016/j.jdcr.2017.05.003.
7. Shannon-Missal L. Tattoo takeover: three in ten Americans have tattoos, and most don't stop at just one. August 9, 2016, de The Harris Poll Website Sitio web: http://www.theharrispoll.com/health-and-life/Tattoo_Takeover.html
8. González I, Silvestre JF. ¿Qué procedimientos diagnósticos deberíamos realizar ante una sospecha de reacción alérgica a un tatuaje? Propuesta basada en nuestra casuística. AEDV 2017; 109: 167-172. doi: 10.1016/j.ad.2017.10.006.
9. Laumann A, Derik A. Tattoos and body piercings in the United States: a national data set. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 13-21. doi: 10.1016/j.jaad.2006.03.026.
10. Anderson KE, Hjorth N, Menne T. The baboon syndrome: systemically-induced allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis 1984; 10: 97-100. doi: 10.1111/j.1600-0536.1984.tb00343.x.
11. Pérez CR, Baldrih ES, Torres EB, Montañola AA. Síndrome de Baboon. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica 2008; 6 (4): 215-220.
12. Baruffi FY, Venkatesh KP, Nelson KN, Powell A, Santos DM. Systemic Contact Dermatitis: A review. Dermatol Clin 2020; 38: 379-388. doi: 10.1016/j.det.2020.02.008.
13. Aquino M, Rosner G. Systemic contact dermatitis. Clin Rev Allergy Immunol 2019; 56: 9-18. DOI: 10.1007/s12016-018-8686-z.
14. Khunger N, Molpariya A, Khunger A. Complications of tattoos and tattoo removal: Stop and think before you ink. J Cutan Aesthet Surg 2015; 8 (1): 30-36. doi:10.4103/0974-2077.155072.
15. Rundle CW, Machler BC, Jacob SE. Pathogenesis and causations of systemic contact dermatitis. G Ital Dermatol Venereol 2019; 154 (1): 42-49. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06113-8.
16. Bassi A, Campolmi P, Cannarozzo G, Conti R, Bruscino N, Gola M. Tattoo-associated skin reaction: The importance of an early diagnosis and proper treatment. BioMed Research International 2014; 35-46. doi: 10.1155/2014/354608.
17. Asociación Internacional de Negro de Carbón. (2016). Guía del usuario de Negro de Carbón. 8 mayo 2015, de ICBA Sitio web: http://www.continentalcarbon.com/pdfs/2016%20ICBACarbonBlackUser'sGuide-Spanish.pdf.
18. Kazandjieva J, Tsankov N. Tattoos: dermatological complications. Clin Dermatol 2007; 25: 375-382. doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.05.012.
19. Serup J, Kluger N, Bäumler W. Tattoo inks: legislation, pigments, metals and chemical analysis. Curr Probl Dermatol 2015; 48: 2-7. doi: 10.1159/000369196.
20. Kaur RR, Kirby W, Maibach H. Cutaneous allergic reactions to tattoo ink. J Cosmet Dermatol 2009; 8: 5-30. doi:10.1111/j.14732165.2009.00469.x.
21. Nixon RL, Mowad CM, Marks JG. Dermatitis de contacto alérgica. En Dermatología. España: Elsevier, 2018; 242-261.
22. Moya N, Vera V, Valenzuela F. Revisión bibliográfica: dermatitis de contacto sistémica. Piel 2019; 34: 537-543.
23. Wolverton S. Systemic corticosteroids. In: Wolverton SE, editor. Comprehensive dermatologic drug therapy. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 2013; 143-68.
24. Cheirif O, Sáez M, Lammoglia L. Topical corticoids: current data, its indications and adverse effects in dermatology. Dermatología CMQ 2015; 13 (4): 305-312.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7173

Caso clínico
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 991-998.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7174

Síndrome de Stevens-Johnson inducido por paracetamol en un paciente pediátrico

Stevens-Johnson syndrome induced by paracetamol in a pediatric patient.

Brandon Alonso Rodríguez-Pinzón,[1] Nohemi Trejo-Chavira,[2] Abraham Benjamín Alfaro-Sánchez,[3] Rebeca del C Rodríguez-Cabral,[4] Diana González-Cabello[5]

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad mucocutánea poco frecuente pero potencialmente mortal. Su causa principal es la hipersensibilidad secundaria a la ingesta de fármacos, entre los que destacan carbamazepina, alopurinol y sulfonamidas. El paracetamol, como agente causal, se ha sido reportado poco, con predominio en el continente asiático.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 3 años de edad con antecedente de alergia a penicilina, que inició con máculas eritematovioláceas en el tronco, secundarias a la administración de paracetamol para el alivio de dolor abdominal y testicular. Acudió a urgencias en donde le indicaron antihistamínicos y aumento de la dosis de paracetamol, posterior a lo cual el cuadro se generalizó agregándose ampollas y áreas de piel denudada con afección sistémica. Debido a esto, fue hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos en donde se estableció el diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson, e inició tratamiento centrado en inmunoglobulina y esteroides con lo que tuvo mejoría clínica progresiva.

CONCLUSIONES: Aunque la mayor parte de las reacciones de hipersensibilidad por fármacos se limita a reacciones cutáneas leves, es importante reconocer que aún los medicamentos aparentemente inocuos, como el paracetamol, pueden ser causa de reacciones secundarias severas, como el síndrome de Stevens-Johnson.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Stevens-Johnson; necrólisis epidérmica tóxica; paracetamol; hipersensibilidad.

Abstract

BACKGROUND: *Stevens-Johnson syndrome is a rare and life-threatening mucocutaneous disease. Its main etiology is hypersensitivity secondary to drug intake, where carbamazepine, allopurinol and sulfonamides stand out. Paracetamol as a causal agent has been described in only a few reports and case series, predominantly in Asian population.*

CLINICAL CASE: *A 3-years-old male patient with a history of penicillin allergy. He presented erythematous-violaceous macules on the trunk secondary to the administration of paracetamol to relieve abdominal and testicular pain. He went to the emergency room where he received antihistamines and the dose of paracetamol was increased. After this, he began to exhibit blisters and areas of detached skin with systemic affection. Due to this, he was hospitalized in the pediatric intensive care unit where the diagnosis of Stevens-Johnson syndrome was established. His main treatment was focused on immunoglobulin and steroids, with which he presented progressive clinical improvement.*

CONCLUSIONS: *Although most of drug hypersensitivity reactions are limited to mild skin conditions, it is important to recognize that even seemingly innocuous medications, such as paracetamol, can cause severe side reactions like Stevens-Johnson syndrome.*

KEYWORDS: *Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolysis; Paracetamol; Hypersensitivity.*

[1] Residente de Medicina Interna.
[2] Residente de Dermatología.
[3] Jefe del Servicio de Dermatología.
[4] Dermatólogo adjunto al Servicio de Dermatología.
Clínica Hospital A Constitución, ISSSTE, Monterrey, Nuevo León, México.
[5] Patóloga, práctica privada.

Recibido: abril 2021

Aceptado: junio 2021

Correspondencia
Brandon Alonso Rodríguez Pinzón
alonso.rodpi@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Pinzón BA, Trejo-Chavira N, Alfaro-Sánchez AB, Rodríguez-Cabral RC, González-Cabello D. Síndrome de Stevens-Johnson inducido por paracetamol en un paciente pediátrico. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 991-998.

ANTECEDENTES

El síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad mucocutánea poco frecuente pero potencialmente mortal. Tiene incidencia anual en la población general de 1.2 a 6 casos por millón de habitantes, con ligera predisposición por el sexo femenino.[1-4] No obstante, su incidencia y prevalencia en pacientes pediátricos no está del todo esclarecida.

Esta enfermedad es consecuencia de la extensa muerte de queratinocitos que resulta en la separación de la unión dermoepidérmica y desprendimiento de la membrana mucosa. Diversos haplotipos se han relacionado con esta enfermedad, principalmente en la población asiática; destacan HLA-A*24:02, HLA-A*31:01, HLA-B*12, HLA-B*15:02, HLA-B*51:01, HLA-B*58:01 y HLA-DQB1*06:01.[1,2,3,5,6,7] La administración de medicamentos se ha correlacionado directamente con la aparición de esta enfermedad; se ha identificado como el origen de la misma en más del 50% de los casos. Entre los fármacos implicados destacan el alopurinol, las sulfonamidas y los anticonvulsivos aromáticos. Otras causas menos frecuentes pero igualmente reconocidas son ciertas infecciones bacterianas, principalmente por *Mycoplasma pneumoniae*, infecciones víricas, como herpes virus o citomegalovirus, e inmunizaciones.[1,2,3,6,8,9,10]

La fisiopatología se asocia con un error en la capacidad para eliminar metabolitos intermedios de ciertos fármacos, lo que desencadena una respuesta de hipersensibilidad denotando apoptosis de queratinocitos, mismos que al no ser fagocitados con presteza sufren necrólisis. Al perder su coalescencia con los mismos adyacentes y con la membrana basal, la estructura total de la epidermis pierde viabilidad y se desprende. Existen diversas vías por las que acontece este hecho, como el desencadenamiento de apoptosis por la unión del ligando Fas (CD95L, FasL) a su receptor de muerte homónimo (Fas, CD95, Apo-1), o la liberación de citocinas proapoptósicas, como la granulisina, la granzima B o la anexina.[1,2,3,5,7]

El cuadro clínico consiste en un pródromo hasta en el 30% de los pacientes con duración de uno a siete días.[9] Suele comenzar de forma insidiosa con síntomas inespecíficos, como congestión de mucosas, fiebre, mialgias, artralgias y conjuntivitis purulenta tras lo cual comienzan las manifestaciones cutáneas.[1,8,9] Las lesiones aparecen inicialmente como máculas eritematosas o purpúricas de diversos tamaños con tendencia a coalescer. A medida que progresa la necrosis de queratinocitos, estas máculas adquieren un tono grisáceo característico y la separación de la membrana basal da paso a la generación de ampollas intraepidérmicas y Nikolsky positivo. Finalmente, la epidermis se desprende y aparecen extensas zonas de piel denudada y desprotegida.[1,8] La extensión de las lesiones cutáneas es el mayor factor pronóstico de la enfermedad, haciendo la distinción clínica entre síndrome de Stevens-Johnson con una superficie corporal afectada menor al 10%, su variante con aún mayor mortalidad, la necrólisis epidérmica tóxica cuando la afección es mayor al 30%, y la superposición síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica cuando ésta se encuentra entre el 10 y el 30%.[1,2,8]

El tratamiento debe llevarse en una unidad de terapia intensiva, debido a la acelerada progresión, riesgo de complicaciones y elevada mortalidad, reportada en aproximadamente el 5% en caso de síndrome de Stevens-Johnson y de hasta el 35% cuando hay progresión a necrólisis epidérmica tóxica.[1,3,8] Su terapia base es la inmunoglobulina IV IgG poliespecífica a dosis de 0.5 a 2 g/kg al día durante 4 días; aunque también se ha propuesto la administración de esteroides, ciclosporina o antagonistas de TNF-α, como el infliximab y etanercept.[2,8,9,11]

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7174

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 3 años de edad que fue ingresado al servicio de urgencias de la Clínica A Constitución en Monterrey, Nuevo León, México, por padecer un cuadro clínico de 4 días de evolución caracterizado en su inicio por una dermatosis localizada al tronco que afectaba predominantemente el tórax y la espalda alta, constituida por máculas eritematovioláceas sumamente pruriginosas. El paciente tenía el único antecedente personal relevante de alergia a la penicilina. Entre sus antecedentes heredofamiliares, contaba con madre y dos tíos maternos con antecedentes importantes de atopia, entre ellos alergias alimentarias, asma y rinitis alérgica. Al interrogatorio, la madre relató que el cuadro comenzó con dolor testicular y abdominal, así como enrojecimiento del párpado superior izquierdo por lo que decidió administrarle paracetamol a dosis de 2.5 mL cada 8 horas. Posterior a dos dosis surgieron máculas eritematovioláceas en el abdomen y la pelvis, de distinto tamaño, algunas de éstas llegando a confluir (**Figura 1**). En el servicio de urgencias se le diagnosticó exantema viral y se le indicaron antihistamínicos de primera y segunda generación, baños coloides, hidrocortisona tópica, óxido de cinc y se decidió aumentar la dosis de paracetamol a 5 mL cada 6 horas con lo que egresó sin periodo de vigilancia intrahospitalaria. El paciente mostró evolución tórpida en las siguientes 24 horas, con aumento del número de lesiones descritas, edema bipalpebral y peribucal, eritema generalizado y ampollas flácidas de contenido seropurulento. (**Figura 2**). Estos signos se acompañaron de fiebre y severo malestar general, por lo que fue trasladado al hospital e ingresado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Fue interconsultado al departamento de Dermatología y al examen físico se observó una dermatosis generalizada, que no afectaba la zona anal, lumbar y la parte distal de las extremidades pélvicas; polimórfica, caracterizada por eritema confluente de tono violáceo-marrón, algunas placas máculo-papulares en la cara y el tronco, ampollas de hasta 2 cm, flácidas, de contenido seropurulento predominantemente en la espalda y las manos, algunas de ellas confluían y otras mostraban el techo colapsado dejando zonas de piel denudada y exulceraciones, algunas cubiertas por costras sanguíneas y melicéricas y otras con áreas impetiginizadas, así como descamación en láminas finas pequeñas y grandes. El signo de Nikolsky se encontró positivo únicamente sobre las lesiones ampollosas y no sobre las placas máculo-papulares, por lo que, en con-

Figura 1. Inicio del cuadro posterior a dos dosis de paracetamol con edema bipalpebral, eritema, algunas lesiones máculo-papulares eritemato-violáceas y algunas ampollas menores a 1 cm.

Figura 2. Dermatosis posterior a la continuación y aumento de dosis de paracetamol caracterizada por edema de toda la cara, úlceras orales, eritema generalizado, algunas ampollas pequeñas y áreas de piel denudada.

junto con la piel denudada, se determinó un total de superficie corporal afectada menor al 10%. En la mucosa oral y genital mostró eritema, edema y algunas ulceraciones muy dolorosas, la mucosa ocular con secreción purulenta de ambos ojos, además de edema bipalpebral (**Figura 3**). Se encontraba en estado crítico en la unidad de cuidados intensivos, con picos febriles de hasta 39°C, episodios de taquicardia y taquipnea. En

Figura 3. Dermatosis al terminar la inmunoglobulina con eritema confluente de tono violáceo-marrón, descamación en láminas finas pequeñas y grandes, áreas de piel denudada.

sus laboratorios iniciales contaba con hiponatremia dilucional, hiperglucemia leve, neutrofilia y linfopenia. Albúmina 2.8 g/dL, DHL 306 UI/L, fosfatasa alcalina 145 UI/L, PCR 50 mg/dL, VSG 38 mg/dL, lactato 3.8 mmol/L, procalcitonina 2.58 ng/mL. Anticuerpos negativos para virus del herpes simple y citomegalovirus.

Se decidió la toma de biopsia de la lesión del pie izquierdo el día posterior a la finalización de la terapia con inmunoglobulina. Ésta mostró una epidermis adelgazada con queratinocitos necróticos dispersos e hiperpigmentación de la capa basal (**Figura 4**). En cuanto a la dermis papilar, se apreciaba un infiltrado linfocitario agudo y crónico perivascular y perineural con moderados eosinófilos (**Figura 5**). La clínica y la dermatopatología confirmaron la sospecha de síndrome de Stevens-Johnson, por lo que se inició su abordaje terapéutico con inmunoglobulina IV a dosis de 1 g/kg al día durante 4 días aunado a esteroide sistémico a base de metilprednisolona 4 mg/kg al día. Además, se le otorgó doble terapia sistémica antimicrobiana con linezolid y ceftriaxona; cloranfenicol e hipromelosa para su tratamiento

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7174

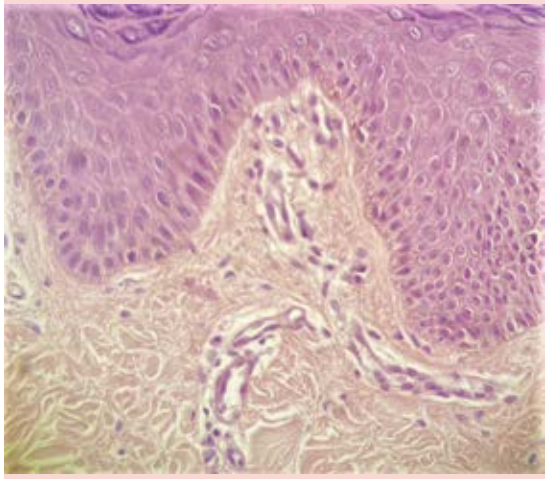


Figura 4. H&E 10x. Infiltrado linfocitario perivascular. Queratinocitos necróticos dispersos e hiperpigmentación de la capa basal.

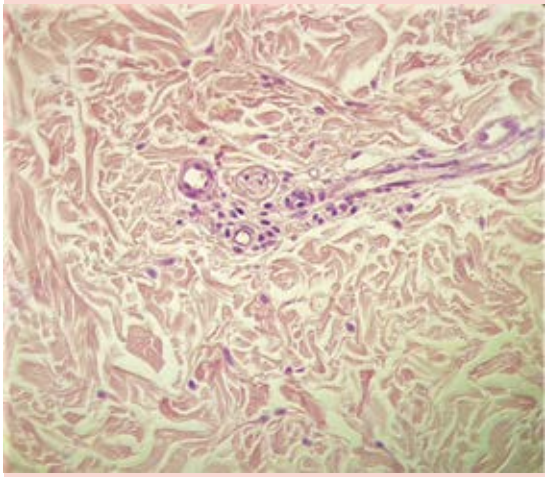


Figura 5. H&E 40x. Infiltrado inflamatorio crónico perivascular y perineural en la dermis papilar.

oftálmico; dexmedetomidina y buprenorfina como sedativo y analgésico, respectivamente, y fomentos de permanganato de potasio en áreas de piel denudada junto con mupirocina tópica en áreas de impetiginización.

El paciente se mantuvo en hospitalización por un periodo total de 9 días en el que mostró alivio notorio de sus lesiones, con reepitelización de la mayor parte de las mismas, así como alivio de los síntomas generales. Ante su mejoría clínica y estabilización hemodinámica, se decidió su egreso con seguimiento en la consulta externa por parte del departamento de Dermatología. Actualmente se encuentra en vigilancia con remisión total de las lesiones y fue referido al servicio de Inmunoalergias para la realización de pruebas de alergenos.

DISCUSIÓN

En el grupo de las farmacodermias, el síndrome de Stevens-Johnson y sus variantes ostentan el primer lugar en cuanto a índice de mortalidad. Debido a esto, discernir con prontitud entre síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica resulta fundamental. La diferencia entre éstos radica en el porcentaje de superficie corporal afectada, en la que se considera toda piel con signo de Nikolsky positivo y la que expone superficie ya denudada, lo que fisiopatológicamente se traduce en aquella epidermis que ya se ha implicado en el proceso de apoptosis y necrosis de los queratinocitos y, en consecuencia, ha sufrido desprendimiento de la membrana dermoepidérmica.[1,12] Al tener tal consideración, no sólo se tomará en cuenta la superficie clínicamente denudada, sino también la que consecuentemente lo hará y, por ende, se tendrá una perspectiva fidedigna del nivel de afección.

La enfermedad no se consideró durante el primer acercamiento del paciente al área de urgencias, debido a que se trata de un padecimiento muy escasamente reportado en nuestro medio. Inclusive se aumentó la dosis inicial de paracetamol

por parte de ese departamento, sin considerar algún nivel de hipersensibilidad al fármaco como posible causa. Aunque algunos autores señalan que la reacción no está proporcionalmente relacionada con la dosis,[2] está bien descrito que la suspensión temprana del fármaco sospechoso se ha relacionado con menor índice de progresión, así como disminución en la mortalidad.[9,13] Además, es importante considerar que se ha reportado mayor incidencia de síndrome de Stevens-Johnson en los pacientes pediátricos. En un estudio realizado por Antoon y su grupo se documentaron 1486 casos de síndrome de Stevens-Johnson y sus variantes en menores de 18 años, y se expuso una incidencia de 6.3 casos por cada 100,000 habitantes para síndrome de Stevens-Johnson exclusivamente. Además, reportaron que existe un pico de manifestación en la edad pediátrica entre 11 y 15 años donde la manifestación aumenta a 38.4 casos por cada 100,000 habitantes.[14]

Entre la diversidad de etiopatogenias propuestas para síndrome de Stevens-Johnson, en nuestro paciente se descartaron las causas infecciosas más frecuentes al mostrar anticuerpos negativos para virus del herpes simple y citomegalovirus y no denotar datos de neumonía atípica por *M. pneumoniae*. Esto resulta especialmente importante en la población pediátrica, cuyo porcentaje de afección por infecciones asciende hasta el 31%, contrario a los adultos en los que se reporta como responsable en tan solo el 3.4%.[10,12]

Continuando con el abordaje, resultaba notorio que las manifestaciones cutáneas ocurrieron posteriores a la administración de paracetamol. Este fármaco representa el antipirético más prescrito en el mundo, y su administración se considera segura salvo por su relativa hepatotoxicidad dependiente de dosis. Sin embargo, se ha descubierto que hasta un 10% de la población pediátrica puede mostrar hipersensibilidad al mismo, las reacciones cutáneas son las asociadas con más frecuencia.[15] En un estudio de farmacovigilancia realizado por Bettuzzi y su grupo se examinaron más de 27 mil casos de síndrome de Stevens-Johnson y sus variantes entre 1997 y 2001 y entre 2016 y 2020, entre los cuales se logró implicar a 621 distintos fármacos como causales de enfermedad. Dentro de esta base, el paracetamol se adjudicó en menos del 1% de los casos al encontrarse reportado en tan solo 231 de éstos.[16] La bibliografía disponible que ha documentado este síndrome asociado con la administración de paracetamol se limita a algunos pocos reportes de caso, y esto casi exclusivamente en población asiática.[17-20] Se han propuesto diversas asociaciones genéticas que correlacionan mutaciones en el sistema mayor de histocompatibilidad y la predisposición a la aparición de síndrome de Stevens-Johnson con ciertos fármacos. Las más comúnmente reportadas implican la asociación de HLA-B*15:02 con carbamazepina, HLA- B*58:01 con alopurinol[4,5,9] y HLA-C*04:01 con nevirapina.[21] Recientemente se pusieron. a consideración nuevas asociaciones genéticas que vinculan al paracetamol y las alteraciones en HLA-B*44:03, HLA-A*33:03 y HLA-C*0701, no sólo con mayor predisposición para la aparición de síndrome de Stevens-Johnson, sino también con la tendencia de padecer complicaciones oculares severas.[22] Asimismo, se ha documentado una asociación entre el HLA-B*57:01 y reacciones alérgicas vinculadas con paracetamol y con algunas penicilinas.[21] Como se puntualizó, el paciente tenía el antecedente de alergia a las penicilinas, documentada desde los 6 meses de edad; por ende, es posible plantear la hipótesis de que la respuesta inmunomediada en él pudo haber sido consiguiente a la predisposición genética subyacente.

Como principales diagnósticos diferenciales del síndrome de Stevens-Johnson siempre deben considerarse el lupus cutáneo agudo, las enfermedades ampollosas autoinmunitarias, la enfermedad aguda de injerto contra huésped grado IV, el síndrome DRESS y, principalmente,

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7174

el síndrome de la piel escaldada por estafilococo (SSSS); este último debido a que su clínica tiene similitudes muy exactas. El SSSS, también conocido como enfermedad de Ritter, es una afección cutánea de trascendencia sistémica mediada por la toxina exfoliativa tipo A y B de *Staphylococcus aureus* grupo phago II. Característicamente predomina en el grupo de edad de nuestro paciente, menores de 5 años.[23] Con frecuencia se confunde con el síndrome de Stevens-Johnson, pues se manifiesta como una eritrodermia con formación de ampollas intraepidérmicas y posterior denudación y descamación de la piel. No obstante, puede diferenciarse principalmente por dos circunstancias, que se atestiguaron de manera exitosa en el paciente. La primera de ellas es la afección a las mucosas, ausente en el SSSS, pero presente hasta en el 90% de los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson, acorde con nuestro caso.[1,8] Y la segunda, la biopsia característica de síndrome de Stevens-Johnson, en la que se encontraron signos de necrosis. Aunado a lo anterior, las lesiones presentes en el síndrome de Stevens-Johnson suelen estar descritas como de comienzo en el tronco para posteriormente diseminarse a la cabeza, el cuello y las extremidades superiores, con tendencia a no afectar las extremidades inferiores, sobre todo en su porción distal;[1] datos compatibles con la evolución reportada. Además, este proceso suele limitarse a un periodo crítico de 24 a 72 horas para después comenzar con la etapa de recuperación, en la que la piel sufre descamación exfoliativa y se reepiteliza en cerca de 10 a 14 días sin dejar cicatriz.[2,8] Nuestro paciente tuvo una similitud cronológica con lo descrito, lo que apoyó fuertemente el diagnóstico clínico.

Una vez que la progresión clínica hizo evidente el diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson, se decidió un tratamiento multidisciplinario dentro de una unidad de terapia intensiva, debido al elevado riesgo de estos pacientes de padecer complicaciones fulminantes, como sepsis por sobreinfección, sangrados abundantes, insuficiencia hepática, insuficiencia renal o pancreatitis aguda, lo que se correlaciona con su mortalidad.[9,24,25] Si bien en la edad pediátrica se han observado valores menores de mortalidad, al reportar cifras hasta del 3.6% para síndrome de Stevens-Johnson y del 7% en caso de progresión a necrólisis epidérmica tóxica,[24] la estimación del pronóstico aún es compleja. En la población adulta, la herramienta denominada SCORTEN (*Score of Toxic Epidermal Necrosis*) es útil para ello; sin embargo, no hay alguna escala específica para pacientes pediátricos. Se han realizado un par de estudios que permiten usarla en pacientes menores de 18 años,[7,26] lo que permitió otorgarle a nuestro paciente un puntaje de 3, y esto le confirió un riesgo de mortalidad del 35%.

CONCLUSIONES

El paracetamol, a pesar de simular ser un fármaco inocuo que se encuentra a disposición de la mayor parte de la población, no deja de ser un fármaco que, al igual que el resto, necesita una prescripción de carácter médico. Los pacientes pediátricos muestran mayor tendencia a la hipersensibilidad ante fármacos, por lo que la administración de cualquiera de éstos debe realizarse con cautela. A pesar de que el síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad poco reportada en la bibliografía, está bien descrito que existen más de 600 fármacos adjudicados a ésta y que tiene mayor incidencia en los pacientes pediátricos. Por ende, siempre debe tenerse en cuenta como un diagnóstico diferencial al atender a esta población, sobre todo bajo el precepto de que la suspensión temprana del fármaco tiene un efecto positivo en el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Bolognia J, et al. Dermatology. 4th ed. Volume 1. Mosby, 2018.

2. Arenas R. Atlas de dermatología: Diagnóstico y tratamiento. 7th ed. McGraw-Hill Interamericana, 2019.
3. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Our current understanding. Allergology Int 2006; 55 (1): 9-16. https://doi.org/10.2332/allergolint.55.9.
4. Nguyen KD, Tran TN, Nguyen MLT, Nguyen HA, Nguyen HA, Vu DH, Nguyen VD, Bagheri H. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal Necrolysis in vietnamese spontaneous adverse drug reaction database: A subgroup approach to disproportionality analysis. J Clin Pharm Ther 2018; 44 (1): 69-77. https://doi.org/10.1111/jcpt.12754.
5. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and UNDERSTANDING Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. F1000Research 2020; 9: 612. https://doi.org/10.12688/f1000research.24748.1.
6. Esmaeilzadeh H, Farjadian S, Alyasin S, Nemati H, Nabavizadeh H, Esmaeilzadeh E. Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reaction and its HLA association among pediatrics. Iran J Pharm Res Winter. 2019; 18 (1): 506-522.
7. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A CONCISE review with a comprehensive summary of therapeutic interventions Emphasizing supportive measures. Adv Ther 2017; 34 (6): 1235-1244. https://doi.org/10.1007/s12325-017-0530-y.
8. Saúl A, et al. Lecciones de Dermatología. 16th ed. McGraw-Hill Interamericana, 2017.
9. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal Necrolysis in children. Arch Dis Child 2013; 98 (12): 998-1003. https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303718.
10. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, Shear NH, Koren G, Shannon MW, Garcia-Bournissen F. Recurrence and outcomes of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. Pediatrics 2011; 128 (4): 723-728. https://doi.org/10.1542/peds.2010-3322.
11. Chafranska L, Saunte DM, Behrendt N, Nygaard U, Christensen RJ, Sand C, Jemec GB. Pediatric toxic epidermal necrolysis treated successfully with infliximab. Pediatr Dermatol 2019; 36 (3): 342–345. https://doi.org/10.1111/pde.13778.
12. Noe MH, Micheletti RG. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Clin Dermatol 2020; 38 (6): 607-612. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.06.016.
13. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dermatol 2000; 136 (3). https://doi.org/10.1001/archderm.136.3.323.
14. Antoon JW, Goldman JL, Lee B, Schwartz A. Incidence, outcomes, and resource use in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Pediatric Dermatology 2018; 35 (2): 182-187. https://doi.org/10.1111/pde.13383.
15. Gabrielli S, Langlois A, Ben-Shoshan M. Prevalence of hypersensitivity reactions in children associated with acetaminophen: A systematic review and meta-analysis. Int Arch Allerg Immunol 2018; 176 (2): 106-114. https://doi.org/10.1159/000487556.
16. Bettuzzi T, Ingen-Housz Oro S, Chinchilla Purtillo C, Le Cleach L, Maison P, de Prost N, Wolkenstein P, Lebrun-Vignes B, Sbidian E. Changing spectrum of suspected drugs of epidermal necrolysis: An WHO pharmacovigilance database analysis from 1997 to 2020. *J Am Acad Dermatol 2020.* https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.10.091.
17. Biswal S, Sahoo SS. Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome - toxic epidermal Necrolysis overlap syndrome. Int J Dermatol 2013; 53 (8): 1042-1044. https://doi.org/10.1111/ijd.12355.
18. Khawaja A, Shahab A, Hussain SA. Acetaminophen induced Steven Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap. J Pak Med Assoc 2012; 62 (5): 524-7.
19. Rajagopalan S, Bhalla A, Pandhi P, Malhotra S, Kaur S, Dogra S. Toxic epidermal necrolysis induced by rarely implicated drugs. Indian J Pharmacol 2012; 44 (2): 272. https://doi.org/10.4103/0253-7613.93871.
20. Rajput R, Sagari S, Durgavanshi A, Kanwar A. Paracetamol induced Steven-Johnson syndrome: A rare case report. Contemporary Clinical Dentistry 2015; 6 (6): 278. https://doi.org/10.4103/0976-237x.166838.
21. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet 2019; 393 (10167): 183-198. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32218-9.
22. Jongkhajornpong P, Ueta M, Lekhanont K, Puangsricharern V, Prabhasawat P, Chantaren P, Pisuchpen P, Kinoshita S. Association of HLA polymorphisms and acetaminophen-related Stevens-Johnson syndrome with sever ocular complications in Thai population. Br J Ophthalmol 2020. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317315.
23. Sahagún-Cuevas M, Pulido-Guerrero C, Navarro-Sandoval C, Rivera-Valdivia W. Enfermedad de Ritter en un recién nacido. Reporte de un caso. Rev Med MD 2015; 6.7 (4): 307-310.
24. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal Necrolysis in the United States. J Am Acad Dermatol 2017; 76 (5). https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.024.
25. Gao X, Tang X, Ai L, Gao Q, Liao Q, Chen M, Chen X, Zhou H, Ye Y, Li M, Han J, Wang F. Acute pancreatic injuries: A complication of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with cytotoxic immunocell activation. J Am Acad Dermatol 2021; 84 (3): 644-653. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.043.
26. Sorrell J, Anthony L, Rademaker A, Belknap SM, Callahan S, West DP, Paller AS. Score of toxic epidermal necrosis predicts the outcomes of pediatric epidermal necrolysis. Pediatr Dermatol 2017; 34 (4): 433-437. https://doi.org/10.1111/pde.13172.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7174

Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 999-1009.

Dermatología
Revista mexicana

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

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7175

Portilla-Maya N, Kempf W, Pérez-Muñoz N, Rodríguez-Martínez P, Posada R, Fernández-Figueras MT. Histopathologic spectrum of findings associated with tattoos: Multicenter study series of 230 cases (*Espectro histopatológico de los signos asociados con los tatuajes: Serie de estudios multicéntricos de 230 casos*). Am J Dermatopathol 2021; 43: 543-553. doi: 10.1097/DAD.0000000000001695.

Introducción: los tatuajes han ido ganando gran popularidad en los últimos años, con prevalencia del 8.5 al 25% en países europeos, Estados Unidos y Australia; lo que ha permitido que sean objeto de diversos artículos médicos; sin embargo, existen pocos que caractericen los hallazgos histológicos de las reacciones inflamatorias a la tinta, lo que aumenta de forma proporcional a la realización de tatuajes en todo el mundo.

Materiales y métodos: serie de casos multicéntrica en la que se incluyeron 477 muestras histopatológicas consecutivas entre 1992 y 2019 archivadas en 4 centros hospitalarios (tres españoles y uno suizo), los criterios de inclusión fueron: todas las muestras histopatológicas de tatuajes cosméticos, artísticos y traumáticos asociados con reacciones inflamatorias solas, con algún tumor o infecciones. Mientras que en los de exclusión: casos sin hallazgos patológicos asociados en el lugar de la tinta, tatuajes de amalgama, los tatuajes médicos o tatuajes temporales. Se establecieron 6 criterios de evaluación de los patrones de reacción y los hallazgos inflamatorios se clasificaron de bajo a moderado (densidad celular difusa y ligeramente aumentada o acumulación celular focal) o grave (grandes áreas de infiltración celular densa).

Resultados: esta serie de 230 casos de una revisión de 28 años aborda los hallazgos histopatológicos asociados con tatuajes. Casi la mitad de los casos mostraban sólo reacciones inflamatorias a los tatuajes y la otra mitad contenían una asociación con tumores y en menor medida infecciones asociadas con los mismos. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, la mayoría de los casos carecían de información de la manifestación clínica, pero se encontró que las manifestaciones fueron diversas y no específicas de ningún hallazgo histopatológico. Con respecto a los colores de las tintas; tradicionalmente se asociaban con pigmentos orgánicos o metálicos, esto solía reforzar la creencia de que determinados colores estaban vinculados con reacciones definidas, por ejemplo, la tinta roja se ha relacionado con una reacción alérgica y de interfaz; la tinta negra con lesiones papulonodulares; sin embargo, actualmente las nuevas formulaciones pretenden crear una variedad de colores diferentes y estas mezclas pueden ser responsables de un cambio en el patrón de respuestas inmunitarias a los colores. En discrepancia con otras series, el negro fue el color de tinta encontrado con más frecuencia en este estudio y no se observó ninguna asociación con los hallazgos clínicos o patológicos; curiosamente el pigmento en

algunas biopsias no coincidía con el reportado en la historia clínica, pero se observó el tinte original aún presente en los bloques de parafina en estos casos. En cuanto a las reacciones inflamatorias, los cambios fibrosos fueron más frecuentes y esto difiere de los resultados de series anteriores; lo que pudo haber sido pasado por alto en esos estudios. Puede explicarse por un traumatismo repetido por las agujas para aplicar la tinta en la dermis o representar una esclerosis dérmica en fase terminal secundaria a una reacción de hipersensibilidad al tatuaje no tratada durante mucho tiempo. Las reacciones granulomatosas correspondieron al segundo patrón más frecuente. Una cuarta parte de los granulomas eran de tipo sarcoidal. No se reportan casos de sarcoidosis cutánea que afectara a otras zonas distintas del tatuaje y sólo un caso tuvo sarcoidosis sistémica. La hiperplasia pseudoepiteliomatosa corresponde a un proceso reactivo y se ha encontrado mayormente relacionada con tinta roja; no obstante, esta serie no encontró correlación con un color específico; también se observó que en ocasiones pueden mostrar una estructura similar a la del queratoacantoma, que no debe confundirse con un carcinoma epidermoide tipo queratoacantoma, el diagnóstico histopatológico es difícil y se recomienda seguimiento cuidadoso del paciente. Los procesos neoplásicos de esta serie fueron predominantemente de origen melanocítico, en su mayor parte nevos benignos de tipo adquirido. Es difícil determinar si estaban presentes antes de la aparición del tatuaje o si fueron inducidos por algún componente de la tinta. En estos casos se observó irritación y displasia en un número considerable de nevos y también se documentaron tres melanomas. En el pasado se ha informado la existencia de nevos y melanomas en tatuajes. Sólo el 2.6% de los casos de esta serie eran infecciones, diferente de los informes anteriores sobre complicaciones cutáneas de los tatuajes. España tuvo la mayor tasa de notificación de casos de leishmaniasis asociada con tatuajes en pacientes con VIH, aunque en esta serie no hubo ningún caso. Cinco de los seis casos reportados tenían una verruga vírica y uno tenía molusco contagioso. Estas infecciones víricas se limitaron en su mayor parte a la zona del tatuaje, como se ha descrito previamente, lo que puede representar un fenómeno de Koebner.

Conclusión: esta serie confirma que las reacciones cutáneas a los tatuajes son polimorfas. La inflamación tiende a ocurrir con patrones combinados, las infecciones tienden a disminuir y los hallazgos patológicos no son específicos del color de la tinta o características clínicas.

Adriana Hernández-Díaz

Ferreira I, Droop A, Edwards O, Wong K, Harle V, Habeeb O, et al. The clinicopathologic spectrum and genomic landscape of de-/*trans*-differentiated melanoma (*Espectro clínico-patológico y panorama genómico del melanoma de-/trans-diferenciado*). Mod Pathol 2021; 34 (11): 2009-2019. doi: 10.1038/s41379-021-00857-z.

Introducción: los cambios en el número de copias del ADN y las aberraciones cromosómicas varían dependiendo del subtipo de melanoma. La desdiferenciación se denomina como: la pérdida parcial de los caracteres morfológicos y funcionales de una célula, por otra parte, la transdiferenciación es cuando una célula (que no es célula madre) se transforma en una célula diferente. La desdiferenciación y la transdiferenciación en el melanoma son inusuales.

Material y métodos: se realizó la revisión de 11 casos de melanomas cutáneos primarios des/transdiferenciado de 9 centros clínicos con tinciones de H&E e inmunohistoquímica. Se realizó una tabla con las siguientes caracterís-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7175

ticas histopatológicas: subtipo histopatológico del melanoma convencional, componente *in situ*, elementos heterólogos, espesor de Breslow, nivel de Clark, ulceración, necrosis, mitosis (por mm^2), invasión linfovascular, perineurales, regresión e infiltración tumoral, datos clínicos. El seguimiento se obtuvo de los registros de los pacientes.

Resultados: se encontraron 11 melanomas cutáneos primarios con media de edad de 81 años (intervalo: 42 a 86 años), sin predilección significativa por sexo. Las zonas más afectadas fueron la piel expuesta al sol, la cabeza y el cuello. La invasión media fue de 7 mm. Dos pacientes fallecieron a causa de la enfermedad y tres padecieron metástasis.

Discusión: la desdiferenciación y transdiferenciación raramente se encuentran en melanoma invasivo cutáneo primario. Éstos pueden observarse en cualquier subtipo de melanoma; sin embargo, es más común en el desmoplásico, clínicamente se trata de tumores grandes, a menudo mostrando invasión a tejidos subcutáneos. La desdiferenciación se observa con mayor frecuencia que la transdiferenciación. En términos histológicos, hay una importante demarcación entre las áreas des/transdiferenciadas y el melanoma convencional, que generalmente sólo está presente como un componente *in situ* o un componente menor del tumor invasivo.

Conclusiones: el diagnóstico de melanoma des/transdiferenciado cutáneo primario es un desafío que depende de la identificación morfológica del melanoma convencional. Es útil utilizar análisis molecular ya que el gen mutado se detecta en el componente convencional y en el componente des/transdiferenciado. La des/transdiferenciación no parece conferir un comportamiento más agresivo.

Azucena Mayté Rodríguez-Salazar

Sanchez DP, Maymone MBC, McLean EO, Kennedy KF, Sahni D, Secemsky EA, Vashi NA. Racial and ethnic disparities in melanoma awareness: a cross-sectional survey (*Diferencias raciales y étnicas en el conocimiento del melanoma: en una encuesta transversal*). J Am Acad Dermatol 2020; 83 (4): 1098-1103. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.137.

Antecedentes: el cáncer de piel tipo melanoma es más frecuente en fototipos claros, como la población caucásica; sin embargo, la población hispana tiene mayor riesgo de diagnóstico en estadios tardíos de la enfermedad, detección con profundidades mayores del tumor y escasa supervivencia. La población hispana constituye la población de mayor crecimiento de Estados Unidos y se predice que representará un tercio del mismo país para el año 2060.

Objetivo: entender el conocimiento y percepción del cáncer de piel tipo melanoma en poblaciones en riesgo alto y comparar los resultados con un estudio previo (realizado por Miller y colaboradores en 1996), del mismo diseño y realizado 21 años atrás en el mismo país.

Método: se realizó un estudio observacional en forma de encuesta vía telefónica en pacientes de Boston, Estados Unidos, de mayo a noviembre de 2017. Las preguntas fueron: ¿Puede decir qué es el melanoma? ¿Cuál de los siguientes considera es un factor de riesgo de melanoma? ¿Conoce una manifestación temprana de melanoma? ¿Dónde es más probable que ocurra el melanoma? Cada una de ellas con respuestas en forma de opción múltiple donde una de ellas era "No sé/desconozco".

Resultados: la población entrevistada constó de 285 personas, de las que el 45.9% eran hispanos/latinos, el 35% blancos, el 8% afroamericanos y el 6.6% asiático-americanos. La mayoría tenían grado educativo menor o igual a secundaria y

tenían ingresos bajos (menos de 34,999 dólares al año), del grupo etario de 25 a 44 años y el 57% era de población hispana de fototipos III y IV. Los resultados del conocimiento del melanoma han aumentado muy poco respecto a lo evidenciado por Miller y colaboradores (1996); alrededor del 40% de los entrevistados desconocen todo tipo de información acerca del melanoma (qué es, factores de riesgo, signos tempranos y topografía de mayor frecuencia del melanoma) y de la gran mayoría estaban constituidos por hombres hispanos y personas en general con menor grado educativo.

Conclusiones: a pesar de haber trascurrido 20 años de educación acerca del cáncer de piel tipo melanoma, la población estudiada en 2017 tiene el mismo entendimiento del tema que la estudiada en 1996; por lo que se necesitan más programas educativos acerca de este tema dirigidos a poblaciones de riesgo. Este estudio tiene como limitaciones que la muestra de pacientes entrevistados fue pequeña, diferente a la entrevistada por Miller y colaboradores, y la proporción de blancos e hispanos fue diferente en ambos estudios, por tanto, éstas no son comparables.

Alberto E Vengoechea-Guerrero

Teufel A, Howard B, Hu P, Carr AN. Characterization of the microbiome in the infant diapered area: Insights from healthy and damaged skin (*Caracterización del microbioma en la zona del pañal, en piel sana y piel dañada*). Exp Dermatol 2021; 30 (10): 1409-1417. doi: 10.1111/exd.14198.

Introducción: el microbioma de la piel es un ecosistema complejo que consiste en la convivencia de diferentes comunidades de microorganismos. La colonización inicial de la piel de un lactante es un evento crítico en la homeostasia de la piel y contribuye a un sistema inmunitario fuerte y sano. En el desarrollo de un lactante, el área del pañal representa un ambiente particular ya que está cubierto la mayor parte del día, está en contacto con productos de limpieza, enzimas de heces y orina. El objetivo de este estudio fue caracterizar las comunidades bacterianas y fúngicas de cuatro zonas del pañal (genitales, pliegue inguinal, región perianal y glúteos).

Metodología: estudio longitudinal prospectivo de 4 semanas, se incluyeron 18 bebés que tuvieran antecedente de al menos un episodio de dermatitis del pañal moderado en los últimos dos meses y al menos un episodio durante las cuatro semanas en las que se realizó el estudio. Tres a siete días antes de la inclusión del estudio se les asignó un pañal estándar y toallitas de limpieza. Se excluyeron los pacientes con enfermedades crónicas o alguna enfermedad cutánea. Se tomaron cultivos en las cuatro regiones en presencia y ausencia de eritema (dividido en ausencia, eritema leve, eritema grave).

Resultados: los análisis microbiológicos demostraron distintas comunidades de microorganismos por región con relativa abundancia de *Staphylococcus* (50%) en zonas intertriginosas y genitales y *Bacteroides* (13%) y *Faecalibacterium* (9%) en la región perianal y glútea. En cuanto a los microorganismos fúngicos, las especies de *Candida* fueron más abundantes en las zonas de oclusión, como la región perianal (45%), intertriginosa (26%) y también en los genitales (44%) con mucha menor prevalencia en los glúteos (6%) en donde fue más abundante *Cladosporium* (23%).

En cuanto a la relación con la gravedad de la dermatitis del pañal, con el incremento de la gravedad hubo disminución en la abundancia de cepas de *Staphylococcus (haemolyticus)* y aumento en S. *aureus* y de especies de enterobacterias, como *Enterococcus*, así como aumento de *Candida* (18% en ausencia de eritema hasta 45% en sitios con eritema intenso).

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7175

Conclusiones: el estudio demuestra que el área del pañal es única y que dentro de ésta existen microambientes que cambian en piel sana y piel con dermatitis del pañal. Esta información es importante para entender el efecto en el microbioma de la exposición repetida a orina y heces en el contexto de los cuidados de la zona del pañal.

Limitaciones: tamaño de muestra pequeño. La metodología no permite evaluar el efecto de la dieta en el microbioma.

Daniela Ruiz-Gómez

Alhumidi A, Alshamlan N, Alfaraidi M, Mohajer K. Invisible dermatosis, diagnostic discrepancy between the general pathologist and dermatopathologist (*Dermatosis invisible, un diagnóstico de discrepancia entre patólogos generales y dermatopatólogos)*. J Cutan Pathol 2019; 46 (12): 905-912. DOI:10.1111/cup.13554.

Introducción: los pasos más importantes en el tratamiento contra cualquier enfermedad son llegar al diagnóstico adecuado, esto depende de la experiencia, la clínica y la calidad de la muestra. Muchas veces el patólogo general tiende a etiquetar estas biopsias como dermatosis inespecíficas, pasando por alto los cambios sutiles, a diferencia de un dermatopatólogo experimentado que lleva una correlación clínica-patológica.

Material y métodos: se recabaron 81 biopsias de piel del departamento de patología en un hospital de tercer nivel durante 15 años, diagnosticados como "cambios mínimos" o "sin cambios patológicos significativos" de patólogos con 5 a 20 años de experiencia, éstos fueron revisados por un dermatopatólogo experimentado, en algunos casos se solicitaron tinciones especiales e inmunohistoquímica.

Resultados: de los 81 casos, 43 (53%) terminaron con un diagnóstico diferente, 7 determinaron melanosis de Becker, 7 dermatitis espongiótica, 6 pitiriasis alba, 5 dermatosis purpúricas pigmentadas, 4 mucinosis, 3 pitiriasis versicolor, 2 micosis fungoides, 2 urticarias, 2 vitíligo y uno telangiectasia *macularis* eruptiva *perstans*. Mientras que 38 (46.9%) permanecieron sin diagnóstico específico debido a que eran muestras inadecuadas (fragmentación, aplastamiento o superficiales) o no contaban con datos clínicos suficientes.

Discusión: las dermatosis invisibles son enfermedades que tienen lesiones clínicas obvias, pero hallazgos microscópicos sutiles, que el patólogo sin experiencia puede pasar por alto fácilmente. Por tanto, las muestras requieren un examen cuidadoso, así como correlación clínica. Las condiciones dermatológicas que fueron ignoradas son las siguientes: melanosis de Becker, dermatitis espongiótica, pitiriasis alba, dermatosis purpúrica pigmentada, pitiriasis versicolor, pustulosis exantemática generalizada aguda, micosis fungoide, urticaria, vitíligo, telangiectasia *macularis* eruptiva *perstans*.

Conclusión: estas enfermedades representan un reto diagnóstico. La correlación con la manifestación clínica apoya el establecimiento de diagnósticos más específicos ya que cambios sutiles no significan biopsias libres de enfermedad.

Azucena Mayte Rodríguez-Salazar

**Ertop-Doğan P, Akay BN, Okçu-Heper A, Rosendahl C, Erdem C. Dermatoscopic findings and dermatopathological correlates in clinical variants of actinic keratosis, Bowen's disease, keratoacanthoma, and squamous cell carcinoma (*Hallazgos dermatoscópicos y correlación dermatopatológica en variantes clínicas de queratosis actínica, enfermedad de Bowen,*

***queratoacantoma y carcinoma de células escamosas*). Dermatol Ther 2021; 34 (3): e14877. doi: 10.1111/dth.14877.**

Introducción: la dermatoscopia es una herramienta no invasiva importante para llegar al diagnóstico temprano. En este estudio se determinan las características dermatoscópicas de la queratosis actínica, la enfermedad de Bowen, el queratoacantoma y el carcinoma de células escamosas y se correlacionan con los hallazgos histopatológicos.

Materiales y métodos: se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Universitario de Ankara en Turquía entre mayo de 2010 y abril de 2018, donde se analizaron 242 lesiones en piel de 169 pacientes, los criterios de inclusión para este estudio fueron: diagnóstico dermatopatológico compatible con queratosis actínica, enfermedad de Bowen, queratoacantoma y carcinoma de células escamosas, además, se incluyó la disponibilidad de imágenes dermatoscópicas de alta calidad con sus respectivos diagnósticos histopatológicos. Se registraron datos clínicos, que incluían la edad, el sexo del paciente, antecedentes de cáncer de piel e inmunosupresión, la existencia de queratosis actínica múltiple (definida como más de 10 queratosis actínicas diagnosticadas clínicamente) y la localización del tumor. En la evaluación dermatoscópica se realizó un análisis de patrones y colores de las lesiones, incluida la simetría de estas características, incluyendo el análisis de estructuras pigmentadas o blancas, así como la disposición y morfología de los vasos.

Resultados: los hallazgos más comunes encontrados en las queratosis actínicas fueron: escama, eritema y patrón en fresa; en la variedad pigmentada se encontraron datos de aperturas foliculares prominentes, algunas descritas como no uniformes, rodeadas por eritema perifolicular, puntos marrones y áreas blancas-marrón sin estructuras. En términos histopatológicos, estos hallazgos eran compatibles con hiperqueratosis epidérmica infundibular asociada con tapones de queratina, las áreas sin estructura de color blanco amarillento correspondían a paraqueratosis sobre epitelio displásico y ortoqueratosis. Los puntos y círculos foliculares marrones observados en la queratosis actínica pigmentada se correlacionaron con la hipermelanización de las células foliculares basales a nivel infundibular y los puntos grises foliculares correspondían a la existencia de melanófagos dérmicos. En la enfermedad de Bowen los datos dermatoscópicos incluían la disposición aleatoria de los vasos, de morfología monomorfa, generalmente de disposición en espiral; en la variedad pigmentada se presentó pigmentación perifolicular, también fue relevante la existencia de escama y eritema. Histopatológicamente correspondía a hiperqueratosis y paraqueratosis; en cuanto a la variedad pigmentada correspondía a la acumulación de melanina en todos los queratinocitos basales y melanófagos en las papilas dérmicas, respectivamente. En el carcinoma de células escamosas se observó a la dermatoscopia la existencia de vasos polimorfos (rectos, curvos, serpentiginosos), otra característica importante fue la existencia de queratina central, escama, erosión, costra hemática y manchas de sangre, además de áreas blancas sin estructura. En términos histopatológicos, se observaron tapones de queratina, las áreas blancas sin estructura vistas dermatoscópicamente fueron compatibles con el agregado de células escamosas neoplásicas, que mostraban abundante citoplasma eosinofílico. Los datos del queratoacantoma no fueron ampliamente descritos en este estudio, se reportó que los hallazgos más relevantes a la dermatoscopia fueron la existencia de escama, eritema y queratina central, los vasos se disponían periféricamente en forma de horquilla.

Conclusión: la dermatoscopia es una técnica diagnóstica de gran importancia, ya que el análisis clínico de las lesiones asociadas con

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7175

los patrones característicos de cada una de las afecciones son clave para orientar al dermatólogo sobre alguna neoplasia maligna de piel o lesiones precursoras de cáncer, como la queratosis actínica y, a su vez, nos orientan sobre el lugar correcto para la toma de biopsia para posteriormente hacer una correlación a través de los estudios histopatológicos.

Diana Lizeth Macías-Cedeño

Damman J, Edwards G, Doorn MB, Horvath B, Diercks F. Diagnostic utility of C4d by direct inmunofluorescence in bullous pemphigoid (Utilidad diagnóstica de la C4d por inmunofluorescencia directa en el penfigoide ampolloso). Am J Dermatopathol 2021; 43 (10): 727-729. doi: 10.1097/DAD.0000000000001873.

Introducción: el penfigoide ampolloso es la enfermedad ampollosa autoinmunitaria más prevalente en población geriátrica. La inmunofluorescencia directa (IFD) permite establecer su diagnóstico, de la que la IgG lineal o la deposición de C3c y C1q a lo largo de la membrana basal se consideran específicos. Sin embargo, el 11.7% de los pacientes con penfigoide ampolloso tienen la IFD doblemente negativa para IgG y C3c; siendo positiva sólo en un 15%, por lo que el uso del marcador de complemento C4d es útil en casos de doble negatividad. El C4d es producto de C4 tras la activación previa de la vía clásica del complemento y cursa con una vida media prolongada, es un marcador de larga duración. La detección del C4d se ha usado en la detección temprana de rechazo de anticuerpos en pacientes receptores de trasplante renal, por lo que se tiene la hipótesis de que el C4d detectado por IFD podría ser un marcador diagnóstico para penfigoide ampolloso, especialmente en casos negativos para IgG/C4c.

Material y método: estudio retrospectivo realizado en el Groningen Center for Blisterin Disease en Países Bajos, cuya población de estudio fueron pacientes con sospecha de penfigoide ampolloso a quienes se les tomaron biopsias de piel y muestras de sangre, se clasificaron en cuatro grupos. Las biopsias se transportaron y almacenaron en solución salina, nitrógeno líquido o medio de Michel. Se utilizaron tinciones con componente IgG (1:80 policlonal de conejo, DAKO), componente C3c (1:100 policlonal de conejo DAKO), C4d (1:30 policlonal de conejo, Biomedical). La IFD se consideró positiva cuando se produjeron depósitos lineales de alguno de los marcadores cuya intensidad fuera de moderada a fuerte. Las serologías incluidas fueron el sustrato de piel humana dividida en sal, sustrato de esófago de mono, inmunoblot con extracto de queratinocitos y prueba de anticuerpos IgG e IgA *vs* BP180 y BP230, NC16A, ELISA (marca Medical & Biological Laboratorios Co. Nagoya, Jp) según el protocolo del fabricante el corte de positividad se consideró mayor de 9 µm/mL.

Resultados: se encontraron dos casos falsos positivos, el primero fue un hombre de 86 años, con prurito sin ampollas, tenía serologías y cinco biopsias negativas tomadas en un periodo de tres años, cuyo diagnóstico final fue una reacción adversa a medicamentos. El segundo caso era una mujer de 61 años con prurito sin ampollas y serologías negativas.

Discusión: la IFD para IgG y C3c en biopsias de piel es el patrón de referencia para diagnosticar penfigoide ampolloso. Los motivos que explican la IFD negativa son: pérdida de inmunoglobulinas y complemento en la biopsia de piel lesionada, transporte inadecuado y mecanismos independientes del complemento. Se sugiere realizar detección de anticuerpos circulantes por ELISA, IFI, *salt Split* en casos de IFD convencional negativa. Por lo que se requieren marcadores más sensibles y específicos para confirmar el diagnóstico. EL C4d refleja activación de complemento,

ya que éste se deposita en la membrana basal al fijarse con formol.

Conclusión: el C4d tiene alta sensibilidad para establecer el diagnóstico de penfigoide ampolloso, pero no es un marcador 100% específico, por lo que el C4d podría ser un complemento diagnóstico en pacientes con sospecha de penfigoide ampolloso en casos de C3c negativo, particularmente en casos de IgG/C3c doblemente negativos.

Elisa Crystal Sánchez

Ramírez-Terán A, Vega-Memije ME, Torres-Tamayo M, Martínez-Alvarado MR. Carotid intima-media thickness in patients with psoriasis with and without metabolic syndrome (*Grosor de íntima-media carotídea en pacientes con psoriasis con y sin síndrome metabólico)*. Arch Cardiol Mex 2021; 10.24875/ACM.21000106. doi:10.24875/ACM.21000106.

Introducción: en estudios previos se reporta que los pacientes con psoriasis padecen síndrome metabólico en un 41.7%, tienen mayor riesgo cardiovascular y la escala Framingham a 10 años es mayor. El grosor aumentado de la íntima-media carotídea es un indicador de aterosclerosis subclínica y es predictivo de eventos cardiovasculares posteriores en sujetos asintomáticos. La aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis no se ha estudiado en la población mexicana.

Objetivo: determinar si los pacientes con psoriasis y síndrome metabólico tienen mayor frecuencia de aterosclerosis subclínica en comparación con los que tienen psoriasis sin síndrome metabólico.

Métodos: se realizó un estudio transversal en pacientes con psoriasis. Se incluyeron hombres y mujeres de 18 a 74 años con diagnóstico clínico, histopatológico o ambos de psoriasis, independientemente de la variedad clínica. El síndrome metabólico se definió según los criterios del ATP III (circunferencia abdominal > 90 cm en hombres y > 80 cm en mujeres, triglicéridos ≤ 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL en hombres y < 50 mg/dL en mujeres, presión arterial ≥ 130/85 mmHg, glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL). Se obtuvieron datos demográficos, clínicos, antropométricos y de laboratorio. La aterosclerosis subclínica se definió como elevado grosor de la íntima media carotídea mediante ultrasonido modo B. También se realizó un ultrasonido hepático para detectar hígado graso no alcohólico en todos los pacientes.

Resultados: se incluyeron 92 pacientes con psoriasis con media de edad de 52 años. Los pacientes se dividieron en grupos con síndrome metabólico (n = 67, 72.8%) y sin síndrome metabólico (n = 25, 27.2%). La variedad clínica más común de psoriasis fue en placas (89.6%) y el tratamiento más prescrito fueron esteroides tópicos. La duración y la severidad de la enfermedad fueron similares en ambos grupos. La prevalencia de los componentes del síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis fue: diabetes 28.3%, hipertensión 25%, obesidad 45.7%, obesidad abdominal 90.2%, hipoalfalipoproteinemia 76.1%, hipertrigliceridemia 58.7% hígado graso no alcohólico 81.5%, resistencia a la insulina 57.6%, e hipercolesterolemia 15.2%. Las comorbilidades reportadas en la población del estudio fueron: infarto agudo de miocardio 14.1%, evento cerebrovascular 3.3%, e hipotiroidismo 14.1%. Los sujetos con síndrome metabólico tenían valores medios de grosor de la íntima media carotídea significativamente más altos en comparación con los que no tenían SM (0.67 ± 0.12 mm frente a 0.60 ± 0.10 mm, p = 0.01). La prevalencia de la placa carotídea fue mayor en los pacientes con psoriasis y síndrome metabólico (44.7% frente al 24%, p = 0.055). La edad y el síndrome me-

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7175

tabólico fueron predictores independientes del grosor de la íntima media carotídea.

Limitaciones: ausencia de grupo control por edad, sexo, sin síndrome metabólico, sin psoriasis y sin tratamiento inmunosupresor. Existen otros factores de riesgo asociados con la aterosclerosis, como los hábitos dietéticos y la actividad física; estos factores no se evaluaron.

Conclusiones: se trata del primer estudio realizado en población mexicana que documenta un grosor de la íntima media carotídea significativamente más alto en pacientes con psoriasis y síndrome metabólico con respecto a los que no tienen síndrome metabólico. Esto es un marcador de ateroesclerosis subclínica.

Jaquelyn García-Tirado

von Stillfried S, Boot HP. Detection methods for SARS-CoV-2 in tissue (*Métodos de detección de SARS-CoV-2 en tejido*). Pathologe 2021: 1-8. doi: 10.1007/s00292-021-00920-1.

Introducción: para el diagnóstico de la infección de vía respiratoria del virus SARS-CoV-2, causante de la COVID-19 se han establecido y validado métodos como el PCR-RT y la prueba rápida de antígenos, sin embargo no se ha validado la forma de su detección en tejidos. La detección en tejido es importante para entender mejor la fisiopatología de COVID-19 y su interpretación de hallazgos histopatológicos, así como identificar el potencial riesgo de infección ocupacional. Este artículo analiza los distintos métodos diagnósticos.

Materiales y métodos: se identificaron 136 publicaciones sobre métodos de detección de SARS-CoV-2 en tejidos. Para la interpretación de los métodos se tomaron en cuenta factores pre, intra y posanalíticos. Los factores preanalíticos son las fuentes más importantes de error, siendo el material de muestra y su manejo. Entre los factores intraanalíticos está la falta de tejido control adecuado y los posanalíticos se refieren a la validación de resultados. Se evaluó la sensibilidad y especificidad de estos métodos.

Discusión: los cambios histomorfológicos específicos que permiten el diagnóstico de SARS-CoV-2, así como los cambios viropáticos morfológicos no se han reportado hasta ahora. Los hallazgos más frecuentes reportados en autopsias han sido tromboembolias, microtrombos e infiltrado alveolar difuso. La detección de partículas virales por microscopia electrónica, es un método que permite detectar partículas virales intactas, la localización morfológica en células específicas y compartimentos subcelulares. La desventaja de este método es que sólo ha sido exitoso en manos de expertos en condiciones óptimas, por lo que no se recomienda. La inmunohistoquímica tiene la ventaja de localizar la señal viral en células específicas y su relación con cambios patológicos del tejido respectivo, cuenta con sensibilidad del 85.7% y especificidad del 53.3%, que es menor en comparación con la basada en ARN, por tanto, el uso exclusivo de inmunohistoquímica para el diagnóstico no se recomienda. La inmunofluorescencia, en comparación con la inmunohistoquímica se ha utilizado con menor frecuencia, probablemente porque la identificación morfológica de la infección viral se ve obstaculizada por la falta de tinción general, sobre todo en presencia de cambios autolíticos adicionales en material de autopsia. La detección del ARN viral se ha establecido y validado como el método estándar de elección para el diagnóstico de COVID-19. Éste cuenta con la mayor sensibilidad y especificidad. Respecto al PCR-RT de hisopados *postmortem*, se ha visto que la detección puede realizarse hasta 12 días *postmortem*, este método puede usarse con fines de investigación para distinguir entre carga viral alta y baja en diferentes órganos.

Conclusión: Es posible realizar la detección de SARS-CoV-2 en tejido mediante distintos métodos, cada uno de éstos tiene sus indicaciones, ventajas y desventajas. La interpretación de estos estudios se ve intervenida por variables preanalíticas, intraanalíticas y posanalíticas. Actualmente el método de elección es por ARN en muestra de tejidos fijados en formalina y embebidos en parafina. Para futuros estudios es necesario tomar en cuenta la duración de la enfermedad, intervalo *postmortem*, duración y tipo de fijación del espécimen.

Karen Uriarte-Ruiz

Pincelli MS, Pérez-García J, Sangueza OP, Sangueza M. Primary cutaneous aspergillosis in immunocompetent patients due to *Aspergillus niger*: A report of 4 cases (*Aspergilosis cutanea primaria en pacientes inmunocompetentes debido a* Aspergillus niger*: reporte de 4 casos*). Am J Dermatopathol 2021; 43: 506-509. doi: 10.1097/DAD.0000000000001871.

La aspergilosis cutánea primaria es una infección cutánea causada por inoculación de esporas de especies de *Aspergillus* en piel lesionadas, tiene una variedad de lesiones, como máculas eritematosas, pápulas, placas o nódulos que pueden progresar a necrosis, erosión, ulceración o fistulización. Muchas especies de *Aspergillus* pueden causar la enfermedad, pero *A. niger* raramente afecta a pacientes inmunocompetentes, con características particulares en el examen histopatológico. Se exponen cuatro casos.

Caso 1: masculino 28 años, antecedente de 2 meses con una lesión axilar que drenaba secreción blanca con alternancia a material negruzco. Se realizó biopsia y examen histológico que resultaron en hiperplasia pseudoepiteliomatosa con hifas septadas y conidios con vesículas alargadas rodeadas de fiálides negras.

Caso 2: paciente femenina de 54 años con antecedente de seis meses con una lesión en la región esternal que drenaba una secreción parduzca, clínicamente se creyó en un quiste de inclusión epidérmica. El examen histológico reveló una estructura pseudoquística delimitada por hifas que contenían un cuerpo fructífero con fiálides alrededor de toda la superficie de la vesícula y conidios negros.

Caso 3: paciente femenina de 49 años que tenía el antecedente de 3 meses con una masa cervical que fistulizó de manera espontánea. El ultrasonido reveló el hallazgo sugerente de lipoma y la lesión se escindió. Al examen macroscópico la lesión tenía apariencia amarillenta, blanda, aplanada con bandas negras. Al examen histológico mostró estructuras fúngicas con ramas anguladas, hifas septadas, en la dermis superior e inferior y cuerpo fructífero con cabezas conidiógenas completamente cubiertas de fiálides con conidios negros.

Caso 4: paciente masculino de 45 años que tenía secreción parduzca del oído externo derecho. La impresión clínica fue de colesteatoma. Al examen histológico se reveló infiltrado linfocitario y neutrófilos en toda la dermis e hifas septadas con ramas anguladas, completamente llenas de fiálides con conidios negros.

Discusión: se le llama *A. niger* por la apariencia negra del organismo en cultivos, no se considera un hongo dematiáceo a pesar de la existencia de melanina. Causa un moho negro que aparece en alimentos y materia orgánica. Es usado en la industria para la producción de ácido cítrico y preparaciones enzimáticas. No se considera patogénico o tóxico, pero puede causar infecciones en sujetos inmunosuprimidos y es común en otomicosis en inmunocompetentes. Recientemente se reportaron casos en pacientes inmunocompetentes por diferentes métodos de transmisión, incluyendo aplicaciones con

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7175

cianoacrilato después de procedimientos quirúrgicos, la inoculación se desconoce, las lesiones son placas violáceas o eritematosas con o sin necrosis central; placas anulares eritematosas con aclaramiento central con lesiones papulares eritematosas similar a una escara necrótica de una herida posquirúrgica. El diagnóstico es mediante microscopia directa e histopatología, observando hifas septadas con un ángulo de 45º, la característica de *A. niger* es la existencia de cuerpos fructíferos con fiálides biseriadas que rodean toda la vesícula y conidas negros. Los cristales oxalato birrefringente son útiles para el diagnóstico porque *A. niger* produce oxalato como micotoxina. Se recomienda estar atento a la posibilidad de aspergilosis cutanea primaria en pacientes inmunocompetentes para establecer diagnósticos tempranos e indicar tratamientos adecuados y así lograr la completa remisión.

Javier Eduardo Reyes-Fernández

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.

Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 1010-1013.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7176

María Antonieta en camino a su ejecución

Marie Antoinette on the way to her execution.

Eduardo Corona-Rodarte,[1] Rodrigo Solís-Pompa,[2] Deyanira Gabriela Quiñones-Hernández[1]

Figura 1. María Antonieta en camino a su ejecución, François Flameng, 1885. Óleo sobre tela, 252.6 x 158 cm. Museo de la Revolución Francesa en París, Francia.

[1] Residente de Dermatología, Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Guadalajara, Jalisco, México.
[2] School of Population and Public Health, University of British Columbia, Vancouver, Canadá.

Recibido: julio 2021

Aceptado: agosto 2021

Correspondencia
Eduardo Corona Rodarte
eduardo.corona.rodarte@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Corona-Rodarte E, Solís-Pompa R, Quiñones-Hernández DG. María Antonieta en camino a su ejecución. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 1010-1013.

María Antonieta en camino a su ejecución (**Figura 1**) es un cuadro pintado al óleo elaborado por François Flameng en 1885, que mide 252.6 x 158 cm y que se encuentra en el Museo de la Revolución Francesa en París, Francia. La escena de la obra se desarrolla a las afueras del Palacio de Justicia en París, mientras un convoy lleva a la archiduquesa a cumplir su sentencia. María Antonieta se distingue sin perder la compostura, completamente erguida mientras porta un vestido con mangas cortas y de color blanco, su cabello se aprecia cano cubierto por un gorro de mismos tonos. Transportada en un austero carruaje de madera, sin adornos o lujos a los que la reina de Francia acostumbraba, cuyo único asiento consiste en una tabla de madera colocada sobre un eje. A un costado le acompaña un sacerdote cabizbajo que sostiene una cruz con ambas manos y que porta indumentaria eclesiástica. A su alrededor se ve una multitud bulliciosa armada con instrumentos de la época, rudimentarios en su mayoría.

María Antonia Josefa Juana de Habsburgo-Lorena, conocida como María Antonieta de Austria, fue la archiduquesa de Austria y reina consorte de Francia y Navarra. En 1770, a los 14 años, María Antonieta contrajo matrimonio con el rey Luis XVI de Francia, en un intento de estrechar la alianza Franco-Austriaca, naciones previamente rivales; sin embargo, opuesto a la finalidad del connubio, el nombre de la archiduquesa se asoció con la declinación de la autoridad moral de la monarquía francesa. Durante su reinado, la pareja atravesaría periodos turbios que llegarían a influir en la inconformidad del pueblo y el surgimiento de la Revolución Francesa.[1]

Si bien el origen de la Revolución Francesa sigue siendo motivo de debate, en general se considera que fue desencadenada por la interrelación de diversos eventos que condicionaron el descontento del pueblo francés. De entre ellos destaca la pobreza y la sustancial diferencia entre clases sociales; entre 1710 y 1800 la población de Francia se duplicó, convirtiéndose en 1789, con 26 millones de habitantes, en el país más poblado de Europa, lo que condicionó un incremento en la demanda de alimentos e insumos provocando un alza impresionante en los precios de éstos, propiciando revueltas e inquietud en la población. Las políticas económicas insuficientes realizadas por Luis XVI, así como el estrambótico estilo de vida de él y su esposa, habían dejado al país prácticamente en bancarrota. Como respuesta a la crisis económica, la monarquía estableció impuestos universales sin proveer alivio a las necesidades de la gente. Asimismo, el progreso en los conocimientos racionales y el perfeccionamiento e interés en la ciencia generó un movimiento conocido como La Ilustración, que inspiró profundos cambios culturales, sociales e intelectuales. El Tercer Estado, compuesto por campesinos, obreros, comerciantes y abogados, conformaría el 98% de la población francesa; sin embargo, su voto era aún superado por el 2% compuesto por el clero y la nobleza, lo que los llevaría a buscar una representación más equitativa.[2]

Durante este periodo turbulento, María Antonieta vivía de manera extravagante y se rumoraba que animaba a su esposo a resistirse a las reformas, siendo catalogada como una consejera "influyente y peligrosa"; ganándose gradualmente el desprecio del pueblo y convirtiéndose en el principal objetivo de los agitadores sociales. Detestada por la gente, fue acusada de decir la conocida frase "*Qu´ils mangent de la brioche*" ("que coman pastel"), ante el pueblo que solicitaba harina y trigo para preparar pan y alimentarse, mientras ella utilizaba harina para empolvar sus pelucas. La inconformidad y revueltas sociales incrementaron, orillando a la familia real a intentar escapar a Austria en 1791 disfrazados de una familia aristócrata rusa, donde fueron capturados por fuerzas revolucionarias y llevados de regreso a París. Finalmente, en 1793 fueron condenados

por traición y 10 meses después de la ejecución de su marido, María Antonieta fue guillotinada el 16 de octubre del mismo año.[3] La historia cuenta que su cabello, por la conmoción de haber recibido la sentencia de muerte, se tornaría blanco de la noche a la mañana.

En la representación de François Flameng se observa a María Antonieta llena de arrogancia, sin mostrar arrepentimiento alguno, junto al Padre Girard, párroco de Saint-Landry y párroco constitucional, quien la acompañó durante el camino hasta la Plaza de la Revolución (ahora Plaza de la Concordia) en caso de que la reina deseara confesarse previo a su ejecución, derecho que fue rechazado por ella misma. María Antonieta, a quien no se le permitió vestirse de negro por temor a que el color representativo de duelo pudiera excitar aún más a la multitud expectante, se observa vestida con un sencillo vestido blanco, color tradicional de las reinas viudas de Francia. A su alrededor, el pueblo de Francia ansía ferozmente su muerte. Frecuentemente se plasma a la archiduquesa como una mujer de edad avanzada, cuando en realidad, tenía apenas 38 años cuando fue sentenciada a muerte. Una vez decapitada, Charles-Henri Sanson, hijo del verdugo que ejecutó a su esposo 10 meses antes, tomó su cabeza canosa y la mostró a los espectadores exclamando "¡Viva la República!".

Se conoce como *canities* al proceso de decoloración blanquecina del pelo secundaria a la disminución de producción de pigmento por los melanocitos de la matriz que rodean la papila dérmica del folículo piloso, usualmente asociada con senescencia celular propia de la edad. Establecido como un fenómeno progresivo, al no haber disminución de incorporación de pigmento en todos los bulbos pilosos al mismo tiempo.[4] La *canities subita*, también conocida como síndrome de María Antonieta, se refiere al encanecimiento súbito del pelo en un periodo corto, que puede ocurrir a cualquier edad según reportes en la bibliografía. La teoría fisiopatológica más aceptada hoy día establece que se debe a un episodio agudo de alopecia areata difusa donde existe una pérdida preferencial por los pelos pigmentados. La alopecia areata es una forma común, no cicatricial, de pérdida de pelo, probablemente secundaria a estímulos inmunomediados.[5] Hace poco se describió que el estrés agudo produce hiperactivación de terminales nerviosas simpáticas ocasionando la depleción de células madres melanocíticas e influyendo en el encanecimiento del pelo.[6] Sin embargo, en una revisión de la bibliografía publicada por Nahm y su grupo en 2019, en la que se evaluaron 196 reportes de caso, tan solo 22 se asociaron con alopecia areata difusa, estos autores destacaron la teoría alterna de inclusión de burbujas de aire en los tallos pilosos sin una propia disminución o destrucción del pigmento, mecanismo evidenciado histológicamente en 16 de los reportes evaluados.[4]

François Flameng (1856-1923), hijo de un reconocido grabador, fue un exitoso pintor francés durante el último cuarto del siglo XIX y el primer cuarto del siglo XX. Recibió educación de primera clase. Inicialmente fue reconocido por su trabajo en pinturas históricas y retratos; después fue renombrado por sus pinturas sobre la primera Guerra Mundial. Sus obras decoraron edificios importantes, como la Soborna y la Ópera Cómica.

La decapitación fue adoptada en 1791 por la asamblea nacional, insistiendo en el valor educacional que tendría para el público. Propuesta en 1789 por Joseph-Ignace Guillotin, respetado médico, francmasón y diputado francés, la guillotina surgió como solución al problema de encontrar una manera de castigo uniforme. El uso de la guillotina continuó en Francia hasta el siglo XX, disminuyendo durante las décadas de 1960 y 1970. Solo ocho ejecuciones se registraron entre 1965 y la última en 1977. En septiembre

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7176

de 1981, Francia prohibió la pena capital y abandonó el uso de la guillotina.[7]

En esta obra magistral, Flameng retrata el suplicio de la una vez reina de Francia mientras se dirige a su destino infausto elegido por su propio pueblo. El cambio es una constante en la historia de las naciones, propiciado en gran medida por revoluciones que han moldeado a los países hasta el día de hoy. Estas batallas, a menudo, cambian paradigmas contribuyendo a transformaciones culturales y sociales. La Revolución Francesa fue un hito en la historia ya que evidenció ante el mundo el poder inherente de la voluntad del pueblo.

REFERENCIAS

1. Landes J. Women and the public sphere in the age of the French Revolution. Ithaca: Cornell Univ Press, 1996.
2. Castelot A. Queen of France, a Biography of Marie Antoinette. New York: Ishi Press International, 2009.
3. Barker N. "Let Them Eat Cake": The Mythical Marie Antoinette and the French Revolution. The Historian 1993; 55 (4): 709-724.
4. Kelly E, Nahm M, Navarini A. Canities subita: A reappraisal of evidence based on 196 case reports published in the medical literature. Int J Trichology 2013; 5 (2): 63-68. doi: 10.4103/0974-7753.122959.
5. Asz-Sigall D, Ortega-Springall M, Smith-Pliego M, Rodríguez-Lobato E, Martinez-Velasco M, Arenas R, et al. White hair in alopecia areata: Clinical forms and proposed physiopathological mechanisms. J Am Acad Dermatol 2019. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.047.
6. Zhang B, Ma S, Rachmin I, He M, Baral P, Choi S, et al. Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells. Nature 2020; 577 (7792): 676-681.
7. Jones-Imhotep E. The unfailing machine: Mechanical arts, sentimental publics and the guillotine in revolutionary France. History of the Human Sciences 2017; 30 (4): 11-31. https://doi.org/10.1177%2F0952695117722716.

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.

Carta al editor
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 1014-1016.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7178

Penfigoide ampolloso asociado con vacuna contra COVID-19

Bullous penfigoid associated with COVID-19 vaccine.

Laura Leticia Pérez-Corrales,[1] Norma Lizeth Flores-Madrigal,[2] Marisela Valencia-Álvarez,[4] América Serrano-González,[3] David Arturo López-Martínez[5]

ANTECEDENTES

El penfigoide ampolloso es una enfermedad subepitelial adquirida y autoinmunitaria caracterizada por ampollas subepidérmicas intensas e inmunofluorescencia positiva con IgG lineal y C3 en la membrana basal. Es la enfermedad ampollosa más común y su incidencia ha ido aumentando gradualmente.[1,2] Entre los posibles factores desencadenantes se asocian la inmunización y las infecciones virales. Se han informado algunos casos de penfigoide ampolloso poco después de la administración de vacunas (tétanos, difteria, tos ferina, polio, rabia, hepatitis B, rotavirus, neumococo o gripe), aunque el mecanismo inmunológico subyacente aún no está claro.[3,4] Comunicamos el caso de un hombre que manifestó penfigoide ampolloso tras recibir la primera dosis de BNT162b2 (RNAm, Pfizer-BioNTech).

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 53 años de edad ingresado a hospitalización el día 11 de junio de 2021 por padecer una dermatosis ampollosa generalizada (**Figura 1A**) que manifestó posterior a la aplicación de vacuna BNT162b2 contra el virus SARS-CoV-2 el día 18 de mayo de 2021; se corroboró el diagnóstico de penfigoide ampolloso (**Figura 2**). El paciente fue manejado con corticosteroide vía oral (prednisona 1 mg/kg al día) y antihistamínico de primera generación, así como fomentos con polvo coloide, sulfadiazina de plata y apósitos con gasa parafinada en lesiones activas. Durante su hospitalización se indicaron

[1] Residente de segundo año de la especialidad de Medicina Interna.
[2] Dermatólogo adscrito al servicio de Dermatología.
[3] Infectólogo e internista.
Hospital General Regional núm. 20, IMSS, Tijuana, Baja California, México.
[4] Dermatólogo especialista en Dermatopatología. Práctica privada. Tijuana, Baja California, México.
[5] Médico pasante del Servicio Social, Cruz Roja Mexicana, Tijuana, Baja California, México.

Recibido: octubre 2021
Aceptado: noviembre 2021

Correspondencia
Norma Lizeth Flores Madrigal
doctoralizzy@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Pérez-Corrales LL, Flores-Madrigal NE, Valencia-Álvarez M, Serrano-González A, López-Martínez DA. Penfigoide ampolloso asociado con vacuna contra COVID-19. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 1014-1016.

inmunomoduladores (azatioprina 1.8 mg/kg al día –dosis inicial–, 2.7 mg/kg al día –dosis de mantenimiento– y talidomida 1 mg/kg al día), con lo que tuvo evolución clínica favorable. Al día 12 de hospitalización se administró tratamiento con IgIV a dosis de 1.5 g/kg/dosis y posteriormente fue dado de alta con reepitelización completa de las lesiones y remisión de la enfermedad (**Figura 1B**).

La vacunación se ha relacionado con fenómenos autoinmunitarios, como la aparición de anticuerpos de ADN, trastornos localizados, como la artritis reactiva y enfermedades sistémicas.

Figura 1. A. Día 1: ampollas tensas de contenido seroso, algunas hemorrágico, erosiones, excoriaciones, costras sanguíneas, manchas hiperpigmentadas y cicatrices. **B.** Día 19: manchas hiperpigmentadas y reepitelización completa de las lesiones.

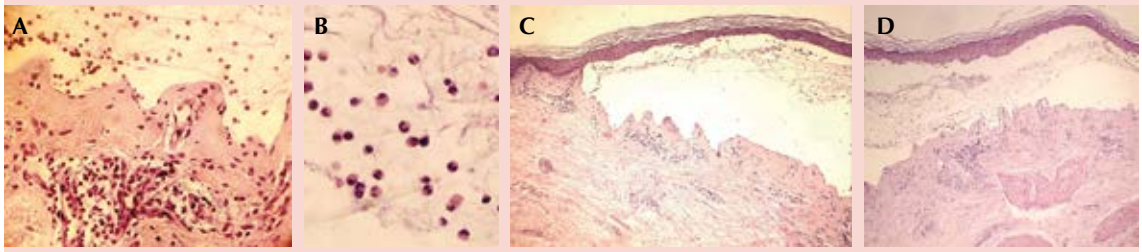


Figura 2. **A.** Ampolla subepidérmica: infiltrado mixto (eosinófilos y linfocitos en focos perivasculares). **B.** Eosinófilos. **C.** Ampolla subepidérmica. **D.** Ampolla subepidérmica con depósitos de fibrina y células.

Probablemente la activación de la cascada inflamatoria causada por la inyección de la vacuna activa las células Th17 con aumento de IL-17 que es capaz de liberar citocinas proinflamatorias, enzimas proteolíticas y reclutar y activar neutrófilos que, por sí mismos, pueden resultar en la formación de ampollas.[5] Pérez-López y su grupo publicaron recientemente un caso de penfigoide ampolloso en una mujer de 78 años que manifestó lesiones ampollosas tensas sobre una base eritematosa en la zona facial, el tronco y las extremidades tres días después de la aplicación de la vacuna COMIRNATY (RNAm, Pfizer-BioNTech), tratada con corticosteroides tópicos de alta potencia con lo que mostró estabilización del cuadro clínico. Tuvo reactivación de las lesiones después de la segunda dosis de la vacuna COMINARTY por lo que requirió tratamiento nuevamente. El mecanismo por el que la vacuna induce el penfigoide ampolloso no se conoce bien y es poco probable que una vacuna en sí misma explique tal asociación porque no existen similitudes entre la estructura vacunal y los antígenos de la membrana basal. Una hipótesis que se ha planteado con anterioridad es que la vacunación pueda desencadenar una mayor respuesta autoinmunitaria en pacientes con predisposición inmunológica relevante.[3]

Nuestro paciente manifestó las lesiones características de penfigoide ampolloso en las primeras horas posteriores a la administración de la primera dosis de la vacuna contra COVID-19, BNT162b2, seguido de un periodo de empeoramiento progresivo clínico en la segunda semana, por lo que requirió hospitalización durante 12 días para iniciar terapia inmunológica y fue dado de alta tras mostrar remisión de las lesiones. La relación temporal con la primera administración apoya la hipótesis de una posible relación entre la vacuna administrada BNT162b2 y la aparición del penfigoide ampolloso en nuestro paciente presentando en el algoritmo de causalidad de Naranjo una puntuación de 5 (reacción causal probable).

REFERENCIAS

1. Walmsley N, Hampton PJ. Bullous pemphigoid triggered by swine flu vaccination: case report and review of vaccine triggered pemphigoid. J Dermatol Case Rep 2011; 5: 4. http://dx.doi.org/10.3315/jdcr.2011.1081.
2. Yayla D, Hizli P, Yayla Y. Bullous pemphigoid. Autoimmune Bullous Diseases http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.73543.
3. Pérez-López I, Moyano-Bueno D, Ruiz-Villaverde R. Penfigoide ampolloso y vacuna COVID-19. Medicina Clínica 2021. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.05.005.
4. Baroero L, Coppo P, Bertolino L, Maccario S, et al. Three case reports of post immunization and post viral bullous pemphigoid: looking for the right trigger. BMC Pediatrics 2017; 17 (1). https://doi.org/10.1186/s12887-017-0813-0.
5. Neri I, Greco A, Bassi A, Orgaz-Molina J, et al. Bullous pemphigoid in infant post vaccination: Myth or reality? Int J Immunopathol Pharmacol 2015; 29 (2): 295-299. DOI: 10.1177/0394632015603796.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7178

Carta al editor
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 1017-1020.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7179

Recaída de penfigoide ampolloso posterior a la aplicación de la vacuna de virus atenuados contra COVID-19

Relapse of bullous pemphigoid after attenuated virus vaccine against COVID-19 application.

Ana Isabel Macías-Macías,[1] Osvaldo Gabriel Saavedra-Casas,[2] Moisés Humberto Capilla-García,[3] Adameck Abraham Hernández-Collazo[4]

Estimados editores:

El penfigoide bulloso es una enfermedad ampollosa autoinmunitaria caracterizada por autoanticuerpos IgG circulantes contra antígenos de hemidesmosomas de la zona de la membrana basal: las proteínas BP180 y BP230.[1] Existen muchos factores desencadenantes conocidos de este trastorno inmunobulłoso, como son: la radiación ultravioleta (UV), fármacos, traumatismos y quemaduras.[1] También se ha documentado que algunas inmunizaciones, como la vacuna contra la difteria, tos ferina, rabia y poliomielitis, pueden desencadenar la aparición de penfigoide ampolloso; sin embargo, su mecanismo aún no está definido.[2] Comunicamos un caso de recaída de PB posterior a la aplicación de vacunas de virus atenuados contra COVID-19.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 90 años de edad con diagnósticos de hipertensión arterial sistémica en tratamiento con felodipino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica en tratamiento sintomático con bromuro de ipatropio y ejercicios respiratorios con inspirómetro incentivo, aumento de automatismo supraventricular y ventricular en tratamiento con amiodarona y edema periférico, sin cambio en la terapéutica desde septiembre de 2020. Tenía el antecedente conocido de penfigoide

[1] Residente de Medicina Interna, Hospital General ISSSTE Aguascalientes, Aguascalientes, México.
[2] Residente de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 11, IMSS, Nuevo Laredo, Tamaulipas, México.
[3] Estudiante de Medicina, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes, México.
[4] Dermatólogo, Nuevo Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, México.

Recibido: septiembre 2021
Aceptado: octubre 2021

Correspondencia
Adameck Abraham Hernández Collazo
adameckderma@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Macías-Macías AI, Saavedra-Casas OG, Capilla-García MH, Hernández-Collazo AA. Recaída de penfigoide ampolloso posterior a la aplicación de la vacuna de virus atenuados contra COVID-19. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 1017-1020.

bulłoso (anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína negativos) desde los 87 años de edad confirmado por inmunofluorescencia directa que remitió al suspender la administración de furosemida, propranolol y espironolactona; enfermedad que se mantuvo en control sólo con cuidados generales de la piel desde entonces y evitando el reinicio de esos fármacos. Acudió por manifestar ronchas y prurito en la espalda y los muslos que luego desarrollaron ampollas un día después de la aplicación de vacuna de virus atenuados contra SARS-CoV-2: Sinovac.

A la exploración se encontraron en la zona lumbar múltiples placas eritematosas y urticariformes (**Figura 1**) y en la cara posterior de los muslos bułlas tensas de dimensiones no mayores a 4 cm que tendían a confluir, algunas ya erosionadas (**Figura 2**). El estudio histopatológico del borde de una lesión ampollosa reveló una ampolla subepidérmica con infiltrado perivascular de linfocitos y eosinófilos sugerente de penfigoide bulłoso (**Figura 3**). Se inició tratamiento con prednisona a dosis de 0.75 mg/kg, minociclina 50 mg/día, nicotinamida 250 mg dos veces al día y propionato de clobetasol tópico con alivio evidente de los síntomas y desaparición de las lesiones a partir del quinto día de tratamiento. **Figura 4**

Figura 1. Dermatosis en la zona lumbar con placas eritematosas urticariformes pruriginosas.

DISCUSIÓN

El penfigoide bulloso es un trastorno inmunobulłoso con formación de autoanticuerpos dirigidos contra los hemidesmosomas BP230 y principalmente la zona no colágena (NC16A) de la proteína transmembranal BP180.[3] Existen numerosos desencadenantes de la enfermedad, que incluyen radiación ultravioleta, fármacos (principlamente antihipertensivos y diuréticos), traumatismos, radioterapia y quemaduras.[1] El desencadenante es capaz de activar una respuesta inmunitaria mediada por células B que activan el complemento vía autoanticuerpos liberando proteasas que ocasionan escisión subepidérmi-

Figura 2. Ampollas tensas sobre base levemente eritematosa, de contenido seroso.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7179

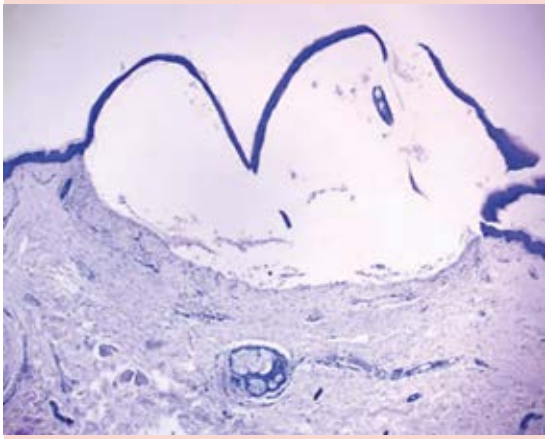


Figura 3. Estudio histopatológico de la zona periampollar teñida con hematoxilina y eosina con vesícula subepidérmica con infiltrado inflamatorio en la dermis.

Figura 4. Mejoría clínica cinco días después del tratamiento con propionato de clobetasol tópico, prednisona (0.75 mg/kg), nicotinamida y minociclina oral.

ca.[3] Se han implicado algunas vacunas como desencadenantes del penfigoide bulloso, que incluyen la vacuna contra tétanos, difteria y tos ferina (Tdap), vacuna contra la enfermedad de *Haemophilus influenzae* tipo B, hepatitis B, neumococo, influenza porcina y rabia (**Cuadro 1**).[2] El periodo entre la administración de vacunas y la aparición de las lesiones es variable y puede ser de un día a un mes.[2] El mecanismo por el cual se induce la enfermedad en respuesta a la vacuna aún no se conoce, pero se ha propuesto como desencadenante la exposición a virus atenuados que estimula la inmunidad humoral con posterior liberación masiva de anticuerpos, activación de células Th17 con liberación de IL-17 o deficiencia de CD25 posterior a la inmunización.[2,3,4] La vacuna producida por Sinovac Life Siencies (Beijin), conocida como CoronaVac, contiene un virión SARS-CoV-2 íntegro propagado en células Vero e inactivado con b-propiolactona con coadyuvante de hidróxido de aluminio, es administrada vía intramuscular en dos dosis: día 0 y día 14-28.[5] Las vacunas con virus atenuados se incorporan de coadyuvantes (QS21, AS01, MF59 o hidróxido de aluminio), que tienen una función proinflamatoria a través de inducir anticuerpos con múltiples epítopos con unión mejorada a C1q, los cuales podrían ser capaces de activar las proteasas causantes de las ampollas de penfigoide bulloso en pacientes predispuestos.[3,6]

La asociación temporal entre la administración de la vacuna y la aparición de lesiones ampollosas fue un indicador de que la vacuna con virus atenuados contra COVID-19 podría ser el desencadenante de la recaída en un paciente predispuesto. Debido a la terapéu-

Cuadro 1. Casos reportados de penfigoide ampolloso que apareció posterior a la aplicación de vacuna no relacionada con influenza estacional

Edad/sexo	Antecedentes	Vacuna aplicada	Inicio de síntomas	Tratamiento
83/M	No descrito	Toxoide tetánico	Un día	No descrito
84/F	Hipertensión	Toxoide tetánico	Un día	Propionato de clobetasol
81/M	Psoriasis, diabetes mellitus	Influenza porcina	Dos semanas	Prednisolona 40 mg/día, propionato de clobetasol
72/M	Hiperlipidemia	Herpes zoster	Dos semanas	Nicotinamida, doxicicilina, prednisonolona 60 mg/día, propionato de clobetasol
29/M	Lesión traumática punzante	Tétanos y difteria	Dos días	Metilprednisolona 0.5 g en pulso, prednisolona 100 mg/día, dapsona
60/F	Mordida de perro	Rabia (tres dosis)	Seis días	Prednisolona 1 mg/kg/día, nicotinamida
75/M	Hemorragia craneal, escabiasis	Neumococo	Un día	Minociclina, propionato de clobetasol, prednisolona 15 mg/día

tica con esteroide sistémico y el alto riesgo de recaída se postergó la segunda dosis de vacuna o se propuso cambio de mecanismo de inmunización.

REFERENCIAS

1. Genovese G, Di Zenzo G, Cozzani E, Berti E, Cugno M, Marzano AV. New insights into the pathogenesis of bullous pemphigoid: 2019 update. Front Immunol 2019; 10: 1506. doi: 10.3389/fimmu.2019.01506.
2. Maki N, Hashimoto T, Yamada T, Ishii N, Tsuruta D, Demitsu T. Case of pemphigoid with immunoglobulin G antibodies to BP180 C-terminal domain and laminin-γ1 (p200) developed after pneumococcal vaccination. J Dermatol 2021; 48: 101-105. doi: 10.1111/1346-8138.15626.
3. Cao T, Shao S, Fang H, Li B, Wang G. Role of regulatory immune cells and molecules in autoimmune bullous dermatoses. Front Immunol 2019; 10: 1746. doi: 10.3389/fimmu.2019.01746.
4. Baroero L, Coppo P, Bertolino L, Maccario S, Savino F. Three case reports of post immunization and post viral Bullous Pemphigoid: looking for the right trigger. BMC Pediatrics 2017; 17: 1-5. doi: 10.1186/s12887-017-0813-0.
5. Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Piorelli R, Conde M, Batista P, Zeng G et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase III clinical trial to evaluate the efficacy and safety of treating healthcare professionals with the adsorbed COVID-19 (inactivated) vaccine manufactured by Sinovac–PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2020; 21: 1-3. doi: 10.1186/s13063-020-04775-4.
6. Kurtovic L., Beeson JG. Complement factors in COVID-19 therapeutics and vaccines. Trends Immunol 2021; 42: 94-103. doi: 10.1016/j.it.2020.12.002.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7179

Carta al editor
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 1021-1023.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7180

Foliculitis por *Malassezia* en pacientes con COVID-19 portadores de catéter venoso central

Foliculitis due to Malassezia *in COVID-19 patients with venous central catheter.*

Cecilia Sandoval-Tress,[1] Fabiola Rodríguez-Ramírez,[2] Alexandro Bonifaz[3]

La foliculitis por *Malassezia* spp es una condición inflamatoria de la piel en la que hay invasión de la unidad pilosebácea ocasionada por levaduras del género *Malassezia*. Las especies más prevalentes asociadas con esta enfermedad son *M. globosa*, *M. restricta* y *M. sympodialis*.[1]

Se consideran factores predisponentes para contraer esta enfermedad la inmunosupresión, la oclusión, el sudor y vivir o haber viajado a lugares con climas tropicales.[1] Se han publicado casos de infecciones sistémicas por *Malassezia* en adultos en los que la existencia de accesos vasculares (catéter venoso central, catéter arterial, puerto subcutáneo para quimioterapia) fue un factor de riesgo de infección.[2]

El hallazgo de foliculitis por *Malassezia* en pacientes con infección por virus SARS-CoV-2 se ha reportado previamente en 4 pacientes. Se considera que ésta es una manifestación dermatológica ocasionada por factores externos a la enfermedad y que la administración de esteroides para tratarla puede ser un factor de riesgo.[3]

Se comunican los hallazgos clínicos e histopatológicos de tres pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 corroborado mediante estudios de laboratorio que requirieron atención intrahospitalaria y presentaron dermatosis asociada a la colocación de catéter venoso central.

Las principales características de estos pacientes pueden observarse en el **Cuadro 1**.

[1] Departamento de Dermatología, Hospital General de Zona núm. 42, Instituto Mexicano del Seguro Social.
[2] Patóloga. Práctica privada.
[3] Departamento de Micología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

Recibido: octubre 2021
Aceptado: noviembre 2021

Correspondencia
Cecilia Sandoval Tress
cecytress@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Sandoval-Tress C, Rodríguez-Ramírez F, Bonifaz A. Foliculitis por *Malassezia* en pacientes con COVID-19 portadores de catéter venoso central. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 1021-1023.

Cuadro 1. Características de los pacientes

Sexo	Edad	Enfermedades concomitantes	Antecedente de vacunación	Complicaciones intrahospitalarias	Evolución
Masc	65	Obesidad grado III	Dos dosis Pfizer/ BioNTech	Neumotórax con atelectasia derecha	Defunción
Masc	50	Obesidad grado III Hipertensión arterial Enfermedad renal crónica agudizada	Una dosis CanSino	Neumonía nosocomial por *P. aeruginosa* y *A. baumanii*	Defunción
Masc	35	Hipercolesterolemia	Sin vacunación	Neumonía nosocomial por *M. maltophila*	Alta por mejoría

Las lesiones dermatológicas comenzaron a manifestarse en el sitio de inserción del catéter venoso central y posteriormente se extendieron afectando el tronco y la parte proximal de las extremidades superiores. La dermatosis estaba constituida por numerosas pápulas y pústulas rodeadas de un halo eritematoso, de bordes bien definidos y evolución aparentemente aguda (**Figura 1**). Inicialmente, se pensó que se trataba de acné inducido por esteroides que los pacientes estaban recibiendo para tratar la infección por SARS-CoV-2.

Figura 1. Múltiples pápulas y pústulas rodeadas de un halo eritematoso que predominan en el tronco y la parte próxima de las extremidades.

Se realizó estudio histopatológico en los tres pacientes y en las biopsias se observaron los siguientes hallazgos. Paciente 1: infundíbulo folicular dilatado con queratina en el interior mezclada con levaduras PAS positivas compatibles con *Malassezia* spp. Paciente 2: folículo piloso que mostró dilatación infundibular, destrucción de su pared con agregados de neutrófilos, escasos macrófagos y muy escasos linfocitos. Dentro del folículo y en el estrato córneo suprayacente se identificaron levaduras PAS positivas compatibles con *Malassezia* (**Figura 2**). Paciente 3: levaduras aisladas PAS positivas compatibles con *Malassezia* spp en el estrato córneo.

Todos los pacientes fueron tratados con fluconazol 100 mg IV cada 24 horas. Aunque este padecimiento podría considerarse banal debido a que es una micosis superficial, en la que las levaduras de *Malassezia* están limitadas a la capa córnea, en pacientes en UCI con inmunosupresión es factible que generen fungemia y posterior

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7180

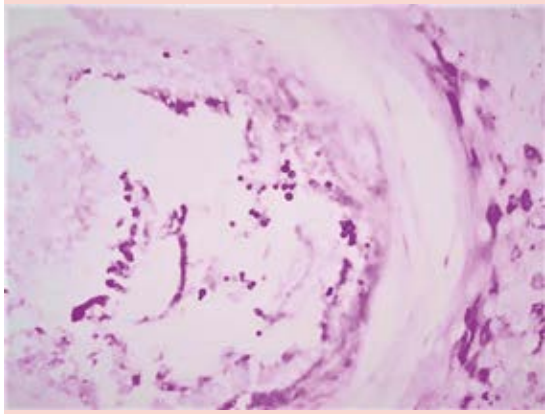


Figura 2. Múltiples levaduras de *Malassezia* sp en biopsia (PAS, 10x).

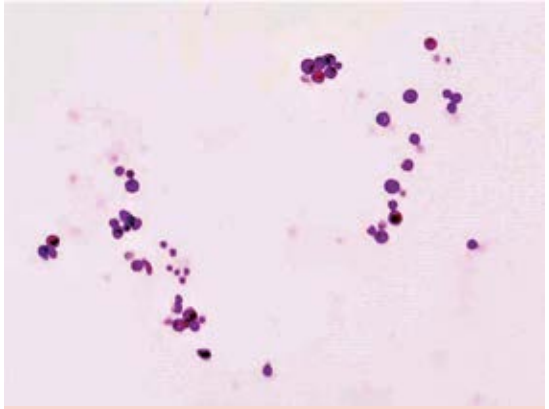


Figura 3. Acercamiento de levaduras de *Malassezia* spp en el estudio histopatológico (PAS 40x).

diseminación con particular probabilidad de provocar endocarditis, de aquí la importancia de tratamiento sistémico que elimine el foco de infección.[4]

Consideramos importante dar a conocer esta alteración dermatológica que a pesar de que afectó a pacientes con COVID-19, no está relacionada con la enfermedad, sino con el contexto de hospitalización del paciente y con la colocación de catéter venoso central.

Los factores de riesgo en estos pacientes de padecer esta infección fueron haber recibido tratamiento con esteroides intravenosos (dexametasona 6 mg IV cada 24 horas), obesidad (que se observó en dos de los pacientes) y el antecedente de colocación de catéter venoso central y nutrición parenteral (en todos los pacientes).

REFERENCIAS

1. Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ. *Malassezia*-associated skin diseases, the use of diagnostics and treatment. Front Cell Infect Microbiol 2020; 10: 112. doi: 10.3389/fcimb.2020.00112.
2. Lee J, Cho YG, Kim DS, Lee HS, et al. First case of catheter-related *Malassezia pachydermatis* fungemia in an adult. Ann Lab Med 2019; 39 (1): 99-101. doi:10.3343/alm.2019.39.1.99.
3. Barrera-Godínez A, Méndez-Flores S, Gatica-Torres M, Domínguez-Cherit J, et al. Not all that glitters is COVID-19: a case series demonstrating the need for histopathology when skin findings accompany SARS-CoV-2 infection. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021; 35 (9): 1865-1873. doi: 10.1111/jdv.17381.
4. Rhimi W, Theelen B, Boekhout T, Otranto D, Cafarchia C. *Malassezia* spp. Yeasts of emerging concern in fungemia. Front Cell Infect Microbiol 2020; 10: 370. doi: 10.3389/fcimb.2020.00370.

Carta al editor
Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 1024-1026.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7181

Manifestaciones cutáneas de aspecto urticariforme en un paciente boliviano con enfermedad por SARS-CoV-2

Urticarial-like skin manifestations in a Bolivian patient with SARS-CoV-2 disease.

Diego Fernando Uriarte-Mayorga,[1] Juan Pablo Jaldín,[2] Sharel Nadine Sadud-Armaza[3]

Sr. Editor:

INTRODUCCIÓN

En 2020 se detectó un nuevo virus de la familia Coronaviridae llamado SARS-CoV-2. Este virus forma parte de la pandemia actual en la que nos encontramos viviendo.[1] En Bolivia, un país con más de 11 millones de habitantes y en vías de desarrollo, se reportaron más 452,397 casos diagnosticados (septiembre 2021).[2] Se comunica el segundo caso en Bolivia de un paciente con enfermedad por SARS-CoV-2 y manifestaciones cutáneas.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 59 años, originario y residente de la ciudad de La Paz, Bolivia, refirió un cuadro clínico de aproximadamente 3 días de evolución con aparición de "manchas rojas" localizadas en la extremidad superior, inferior y el tronco acompañadas de prurito intenso, fiebre y malestar general. A la exploración física se observó una dermatosis que afectaba la extremidad superior en los brazos, inferior en las piernas y el tronco en la cara anterior, constituida por múltiples placas de aspecto urticariforme irregulares, agrupadas entre sí, con bordes eritematosos acompañados de huellas de rascado y de evolución aparente aguda (**Figura 1**). El paciente fue positivo para la enfermedad por SARS-CoV-2 mediante examen de PCR y desarrolló lesiones en la piel durante el transcurso de la enfermedad. Se otorgó

[1] Dermatólogo, práctica privada.
[2] Médico cirujano, Departamento de Medicina Interna, Bellevue Hospital, Nueva York, Estados Unidos.
[3] Médico cirujano, Departamento de Medicina, Universidad privada del Valle, Bolivia.

Recibido: septiembre 2021
Aceptado: octubre 2021

Correspondencia
Diego Fernando Uriarte Mayorga
drdiegouriarte@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Uriarte-Mayorga DF, Jaldín JP, Sadud-Armaza SN. Manifestaciones cutáneas de aspecto urticariforme en un paciente boliviano con enfermedad por SARS-CoV-2. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 1024-1026.

Figura 1. Placas de aspecto urticariforme irregulares agrupadas entre sí en la extremidad superior e inferior.

tratamiento sintomático con antihistamínicos durante dos semanas con remisión de las lesiones cutáneas, además de emolientes a base de urea en loción al 20% cada 12 horas combinadas con petrolato para mantener la hidratación óptima en el cuerpo.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones cutáneas suelen ocurrir en un 20% de los casos en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2[1,3] con diferentes mecanismos, como inducción del sistema inmunitario innato y adaptativo, activación del sistema monocítico-macrófago con estados de inflamación sistémica, estados de hipercoagulabilidad y daño endotelial, activación de mastocitos y basófilos, efecto citopático sobre las células endoteliales dérmicas y efecto indirecto por citocinas.[4] En relación con la epidemiología, Zhao y su grupo, en una revisión sistemática de 44 trabajos originales con un reporte total de 507 pacientes publicado en 2020, observaron el 53% de hombres afectados y edad media de 49.03 años con lesiones en la piel.[3] Otros estudios grandes que se han publicado fueron de Nuno-González y su grupo en el que reportaron 666 pacientes con COVID-19 de los que el 45.6% tuvo manifestaciones de tipo mucocutáneo.[5] Recalcati y colaboradores detectaron 148 pacientes de los que el 20.4% tuvo manifestaciones cutáneas que fueron diagnosticadas por dermatólogos.[6] De Giorgi y su grupo en China e Italia estudiaron 678 pacientes en 4 hospitales de los que el 78% manifestó lesiones en la piel.[7] Hedou y colaboradores observaron en su estudio 103 pacientes de los que el 5% mostró manifestaciones en la piel.[8] En términos clínicos, las manifestaciones cutáneas asociadas con COVID-19 son la erupción máculo-papular en un 22-47%, erupción vesiculosa en un 9%, lesiones

livenoides o necróticas en el 6%, pseudopernosis en el 19% y erupciones urticariformes en un 19% (como se detectó en el caso comunicado).[9] El diagnóstico suele ser clínico y los tratamientos, por lo general, son sintomáticos acorde con el cuadro. De esta forma, comunicamos el segundo caso de un paciente boliviano con manifestaciones cutáneas y enfermedad por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020; 75 (7): 1730-1741. doi: 10.1111/all.14238.
2. Instituto Nacional de Estadística, Estado Plurinacional de Bolivia- https://www.ine.gob.bo/index.php/bolivia/aspectos-geograficos/.
3. Zhao Q, Fang X, Pang B, Lui H, Zhang F. COVID-19 and cutaneous manifestations: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34(11):2505-2510. doi: 10.1111/jdv.16778.
4. Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, van Blarcum de Graaff Melio C, Caputo GC, Viera IC. Are the cutanenous manifestations during or due SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. Inflamm Res 2020; 69 (8): 745-756. doi: 10.1007/s00011-020-01370-w.
5. Nuno-Gonzalez A, Martin- Carillo P, Magaletsky K, Martin Rios MD, Herrans Mañaz C, Almazan-Artiga J, et al. Prevalence of mucocutaneous manifestations in 666 patients with COVID-19 in a field hospital in Spain: oral and palmoplantar findings. Br J Dermatol 2021; 184 (1): 184-185. doi: 10.1111/bjd.19564.
6. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34 (5): 212-213. doi: 10.1111/jdv.16387.
7. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, Scarfi F, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19; A prospective study from China and Italy. J am Acad Dermatol 2020; 83 (2): 674-675. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.073.
8. Hedou M, Carzusaa F, Chary E, Hainaut E, Cazenave-Roblot F, Masson Regnault M. Comment on 'Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective' by Recalcati S. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34 (7): 299-300. doi: 10.1111/jdv.16519.
9. Galván-Cassas C, Catalá A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Br J Dermatol. 2020; 183 (1): 71-77. doi: 10.1111/bjd.19163.

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.

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7181

Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 1027-1029.

Dermatología
Revista mexicana

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7194

Obdulia Rodríguez (1921-2021)

Gisela Navarrete-Franco,[1] Fermín Jurado-Santa Cruz[2]

La Dra. Obdulia Rodríguez nació el 11 de septiembre de 1921, en la ciudad y puerto de Tampico, Tamaulipas. Sus padres fueron don José de Jesús Rodríguez, originario de Torreón, Coahuila, y doña Enriqueta Rodríguez, de San Luis Potosí. Realizó estudios de primaria y secundaria en su tierra natal, continuando en la Ciudad de México, en la Escuela Nacional Preparatoria y en 1941 en la Escuela Nacional de Medicina de la UNAM, ubicada en aquel entonces en la Plaza de Santo Domingo. Cursaba el cuarto año de medicina cuando tuvo el primer contacto con la Dermatología, materia que cursó con el Dr. Escalona, ya que no encontró lugar con el Maestro Fernando Latapí con quien deseaba hacerlo y, en el internado de pregrado, en 1945, llegó al Pabellón 11 de Dermatología del Hospital General de México para encontrarse con el Maestro Latapí, a quien recuerda como un personaje imponente y con el cual logró una gran relación de respeto y afecto que perduraría hasta el final de la vida del Maestro. Poco después, asistió a un curso intensivo de lepra, expuesto por el Maestro Latapí, donde descubrió su interés por esta disciplina y la motivó a hacer su servicio social en el Hospital Pedro López, en Zoquiapan, Estado de México, desempeñándose 6 meses después como médico leprólogo en tal institución, donde permaneció dos años (1947-1949). Al mismo tiempo, era instructora de la Cátedra de Dermatología del Profesor Latapí, posteriormente profesora adjunta, destacándose desde ese momento en el rubro de la enseñanza.

En 1948, fue socia fundadora de la Asociación Mexicana de Acción contra la Lepra, Asociación Civil (AMALAC) de la que fue prosecretario, secretario, vicepresidente y presidente.

[1] Presidente de la Asociación Mexicana de Acción contra la Lepra, Asociación Civil (AMALAC).
[2] Director del Centro Dermatológico Pascua, Ciudad de México.

Correspondencia
Gisela Navarrete Franco
giselanavarrete@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Navarrete-Franco G, Jurado-Santa Cruz F. Obdulia Rodríguez (1921-2021). Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 1027-1029.

En 1949 llegó oficialmente al Centro Dermatológico Pascua donde presentó su tesis recepcional: *La lepra y los niños*, obra clásica de la leprología mexicana, por la que recibió mención honorífica. Simultáneamente, fue nombrada médico externo en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México y al siguiente año se inició en la práctica privada, dividiendo sus actividades entre ésta, el Centro Dermatológico Pascua y el Hospital General.

En 1951 realizó estudios en Estados Unidos sobre el funcionamiento de instituciones para enfermos de lepra, permaneciendo algunos meses en la Leprosería de Carville, Louisiana, donde incrementó sus conocimientos y aprendió el manejo y tratamiento con el Promín, ingresando en ese año a la Asociación Internacional de Lepra. En 1952 ingresó a la Sociedad Mexicana de Dermatología, de la cual después sería presidente. En 1953, en el VI Congreso Internacional de Lepra y II Ibero-Latino Americano de Dermatología, en Madrid, España, presentó, junto con el Maestro Latapí, la clasificación de la lepra, esquema aún vigente. En ese mismo año, ingresó al CILAD y además inició las actividades del Laboratorio de Dermatopatología del Centro Dermatológico Pascua. En 1956, junto con el Maestro Latapí, fundó *Dermatología Revista Mexicana*. En 1957 realizó una estancia de ocho meses en Roma, donde estudió latín, teología e historia de la religión. Posteriormente en España ocupó la Jefatura de Dermatología de la Clínica Universitaria y la Dirección de la Escuela de Enfermería de la Universidad de Navarra, regresando a México a fines de 1962.

En 1977 desempeñó el cargo de Jefe de Enseñanza y Subdirectora del Centro Dermatológico Pascua, hasta el 29 de octubre de 1982, año en que ocupó la dirección de esa misma institución hasta octubre de 2007.

Ingresó a la Academia Nacional de Medicina en 1979, fue presidente del Consejo Mexicano de Dermatología y perteneció a numerosas sociedades y agrupaciones, tanto nacionales como internacionales, ocupando diversos cargos directivos de las mismas.

A inicios del decenio de 1980 creó los servicios especializados conocidos como Clínicas, destinadas a un mejor desarrollo y atención integral a los pacientes en las diferentes áreas de la Dermatología.

En 1990 fue designada profesora titular del curso de posgrado en Dermatología del Centro Dermatológico Pascua; en 1991 fundó la *Revista del Centro Dermatológico Pascua*, ocupando la dirección editorial de la misma.

En 1993 fue nombrada por la UNAM Coordinadora del Comité Académico en el área de Dermatología, participando en el desarrollo del Plan Único de Especialidades Médicas (PUEM).

Sus trabajos de investigación y publicaciones en revistas y libros son numerosos, así como los premios y reconocimientos en docencia e investigación,

https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7194

de los cuales destacan: Premio a la Excelencia Médica, otorgado por la Secretaría de Salud, Condecoración Eduardo Liceaga, Medalla y Placa al Mérito Académico y Doctor Honoris Causa por la Universidad Panamericana, Maestro de la Dermatología Ibero Latino Americana por el CILAD. En 2010, el gobierno de la Ciudad de México y la Secretaría de Salud inauguraron un hospital general que lleva su nombre, como reconocimiento al trabajo asistencial y méritos académicos.

La Dra. Rodríguez fue una mujer inteligente y culta, traducía, hablaba y escribía el inglés, traducía el francés, italiano y portugués.

Fue aficionada a los deportes, como el béisbol y la natación, además de la tauromaquia. Le gustaba mucho la lectura de tipo biográfico, la música clásica, instrumental y ranchera, además del cine.

Mujer de firmes convicciones, de carácter fuerte pero buen sentido del humor, exigente con los demás y consigo misma en el cumplimiento del trabajo. Reservada en su vida personal, pero siempre interesada en los problemas de los demás.

El 28 de noviembre de 2021 falleció la Dra. Obdulia Rodríguez, pilar de la dermatoleprología mexicana. Descanse en paz querida Maestra.

Con cariño, admiración y respeto.

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 incomprensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.

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).

Solo 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 los 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: _____