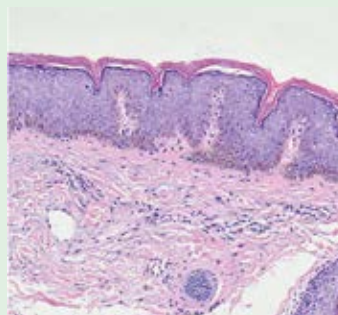


Dermatología

Revista mexicana

ISSN-0185-4038



Acantoma de células grandes (ver pág. 581)

EDITORIAL

- 469 HLA en la dermatología mexicana
Julio Granados, Daniela Ruiz-Gómez, José F Llanos-Rodríguez, Susana Hernández-Doño

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 477 Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis
Liza Stefanny Ley-Silva, Ricardo López-Mejía, Eugenia Montserrat Ramales-Montes, Teresita Santiago-Reyes, Concepción Yaredi Romero-Sansalvador
- 483 Comorbilidades dermatológicas inflamatorias en pacientes hospitalizados por síndrome isquémico coronario agudo en un hospital del noreste de México
Iván de Jesús Montesinos-Jiménez, Noemí Hernández-Zarco, Laura Vanessa Leal-Guevara
- 494 Asociación entre comorbilidades cardiometabólicas, hábitos nocivos y severidad de psoriasis en pacientes ambulatorios adultos de un establecimiento de salud privado de Lima, Perú
Karen Rojas-Pérez-Palma, Willy Ramos, Doris Delgado-Pérez
- 506 Frecuencia de dermatosis en genitales masculinos diagnosticadas en un servicio de dermatología
Brenda Alejandra Hermosillo-Cardoza, Sonia Toussaint-Caire, Elisa Vega-Memije
- 514 Investigación sobre psoriasis en México: una perspectiva desde la titulación por tesis
Roberto Esquivel-García, Martha Estrella García-Pérez, Luis Fernando Ortega-Varela, Jesús Vianey Lizárraga-Reséndiz

REVISIONES NARRATIVAS

- 524 Clioquinol ¿actual u obsoleto*
Brandon Alonso Rodríguez-Pinzón, Abraham Benjamín Alfaro-Sánchez, Rebeca del C Rodríguez-Cabral
- 534 Reactivación de herpes virus en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2*
Ismar Jeniree Marte-Colina, Sandra Carlina Vivas-Toro

CASOS CLÍNICOS

- 542 Hemorragia subcórnea traumática como diagnóstico diferencial de dermatosis pigmentadas en un paciente diabético
Daniela Attili-Castro, Luis Enrique Cano-Aguilar, Karla Iñigo-Gómez, Karina Elizabeth Bravo-Cañar, Verónica Fonte-Ávalos
- 549 Cutis marmorata telangiectásica congénita
Mariana Larios-Cárdenas, Eduardo Corona-Rodarte, Carlos Meza-López, Lisette Arnaud-López, Alma Cristina Guillén-Buenrostro, Tranquillino Guillén-Gutiérrez

- 553 Dermatofibrosarcoma protuberans vulvar, una localización infrecuente
Camilo Arias-Rodríguez, Alejandra Jaramillo-Arboleda, Ángela María Londoño, Sergio Lozano-Gómez
- 558 Linfocitoma cutis secundario a picadura de artrópodo
Anahí Lizeth Pérez-Quispe, Héctor Cantú-Maltos, Mauricio Ovando-Aquino, Carolina Palacios-López
- 564 Dermatitis similar a vitiligo. Un efecto adverso poco frecuente de la terapia antiPD1/antiPD-L1
Yuriria Asbel Gálvez-Juárez, María Teresa de Jesús Vega-González, Ricardo Leal-León
- 571 Carcinoma sebáceo extraocular
Jaime Alberto Rojas-Alonso, Andrea Sarro-Ramírez, Eunice Rebeca Carrillo-Cisneros
- 576 Osteoma miliar múltiple de la cara y tratamiento con láser erbio:YAG
Cindy Mariel García-Guerrero, Sergio Dib-Fajer, Rosa Patricia Aguilar-Anguano, Alisi Lucila López-Márquez
- 581 Acanthoma de células grandes. Aspectos clínicos, dermatoscópicos e histológicos
Carolina Arango-Buitrago, Fernando Bulla-Alcalá, Gina A Ramos
- 586 Hiperpigmentación por deficiencia de vitamina B¹² en una paciente con anemia perniciosa
Mónica Patricia Ceballos-Pérez, Perla Carolina Betancourt-Miranda, Michelle Alcocer-Salas, Sofía Domínguez-Aguilar
- 592 Reacción lepromatosa tipo 1 en un paciente con lepra dimorfa coinfectado por SARS-CoV-2 (COVID-19); una afección olvidada con complicación poco frecuente
Dianely Anahí García-Hernández, Alejandro Eduardo de Aguinaga-Inuriaga, Guillermo Solís-Ledesma, Karen Fabiola Miramontes-Rodríguez, Marco Antonio Ponce-Gallegos

ARTE

- 601 La Armonía (¿Las Tres Gracias?) y Las Tres Edades y la Muerte... la cronología de la piel plasmada por un pincel en la mano de un artista
Pablo Campos-Macias
- 606 Muchachos trepando a un árbol... Goya, las manos de un artista con el ojo clínico de un galeno
Pablo Campos-Macias

RESÚMENES

CARTAS AL EDITOR

- 624 Incontinencia pigmenti. Síndrome de Bloch-Sulzberger
Luis Ángel Rodríguez-Morales, Norma Olivia de la O-Escamilla, Darío Rodríguez-Villarreal, Gloria María Rosales-Solis
- 627 Carcinoma basocelular adenoide: una variante histopatológica infrecuente en Dermatología
Eleine Isela Landaeta-Navarro, Sandra Vivas

4

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

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 66 • Julio-Agosto 2022

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

4^o Congreso Internacional de Dermatopatología

Del microscopio a la terapéutica®

renadée®

**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 BÁSICA

Alexandro Bonifaz

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

Imágenes: 1,004

Esquemas: 126

Cuadros: 168

Dibujos: 132

**Mc
Graw
Hill**

SEXTA EDICIÓN



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

www.wcd2023guadalajara.com

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

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

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



*You've
got to be here*



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

www.wcd2023guadalajara.com

*You've
got to be here*



Dermatología

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

Fundada en 1956

Registrada en:

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

4

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 66

JULIO-AGOSTO 2022

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 Desgarenes, 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 2020-2022

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
Patricia Mercadillo Pérez
Charles Meurehg Haik
Clemente Moreno C

Gisela Navarrete Franco
León Neumann Scheffer
Jorge Ocampo Candiani
María C Padilla Desgarenes
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:



www.fondation-dermatite-atopique.org



CONGRESO MEXICANO DE DERMATOLOGÍA 2022



27 de septiembre
al 1 de octubre de 2022
Ciudad de México
UTC



MESA DIRECTIVA:

[Dr. José Alberto Ramos Garibay](#)
Presidente

[Dra. Silvia Mora Ruíz](#)
Vicepresidente

[Dra. Virginia Martínez Estrada](#)
Secretaria

[Dr. Santiago Somerville Caso](#)
Tesorero

PRESIDENTE HONORARIO:

[Dra. Gisela Navarrete Franco](#)

COMITÉ CIENTÍFICO:

[Dr. Fermín Jurado Santa Cruz](#)

[Dra. Judith Domínguez Cherit](#)

[Dr. Jesús Manuel Ruíz Rosillo](#)

[Dr. Armando Medina Bojórquez](#)

[Dra. Josefina De Peña Ortíz](#)

Martes 27 septiembre

Cursos Precongreso.

Curso I:

Dermatología Cosmética.

Curso II:Dermato Oncología y Cirugía
Dermatológica.**Miércoles 28-septiembre a Sábado 1-octubre**

- Simposios Dermatológicos.
- Conferencias magistrales.
- Minicasos.
- Trabajos libres.
- Asamblea General.
- Simposios satélites.
- Expoderma.

CUOTAS DE INSCRIPCIÓN SMD 2022

CATEGORÍA	ABRIL-JUNIO	JULIO AL 10 DE SEPTIEMBRE	EN SITIO
CURSO PRECONGRESO *	2.000,00	2.500,00	3.500,00
SOCIOS AL CORRIENTE EN SUS CUOTAS	6.000,00	7.500,00	8.000,00
SOCIOS EMÉRITOS	3.000,00	3.750,00	4.000,00
NO SOCIOS	7.000,00	8.500,00	9.000,00
RESIDENTES	3.500,00	4.000,00	4.500,00

*** Sólo en caso de no inscribirse al Congreso****INFORMES:**

Hilda Luz Díaz Ibarra

Hilda.diaz@smdac.org.mx

55 5404 6289

Adriana Juárez Espino

sociedad@smdac.org.mx

55 3722 4363

www.smdac.org.mx

CUENTA BANCARIA

Sociedad Mexicana de Dermatología, A.C.

Banco: BBVA Sucursal: 3646

No. de Cuenta en MXN: 01 9415 6927

CLABE: 0121 8000 1941 5692 74

FORMATO DE REGISTRO PARA MINICASO, TRABAJO LIBRE O CARTEL.

CATEGORIA:

- ☐ Minicaso (exposición 5 minutos)
- ☐ Trabajo libre (exposición 8 minutos)
- ☐ Cartel (orientación vertical 120cms alto X 90cms ancho)

Nombre del ponente: _____

Título: _____

Autores: _____

Institución: _____

Resumen (no mayor a media cuartilla): _____

Enviar formato lleno al correo electrónico de la Coordinadora de trabajos:

Dra. Judith Domínguez Cherit: judom59@hotmail.com

Con copia a: sociedad@smdac.org.mx

Para tener considerado su trabajo, es necesario estar inscrito en el Congreso.

Dermatología

Revista mexicana

Volumen 66, número 4, julio-agosto 2022

CONTENIDO

EDITORIAL

- 469 **HLA en la dermatología mexicana**
Julio Granados, Daniela Ruiz-Gómez, José F Llanos-Rodríguez, Susana Hernández-Doño

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 477 **Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis**
Liza Stefanny Ley-Silva, Ricardo López-Mejía, Eugenia Montserrat Rames-Montes, Teresita Santiago-Reyes, Concepción Yaredi Romero-Sansalvador
- 483 **Comorbilidades dermatológicas inflamatorias en pacientes hospitalizados por síndrome isquémico coronario agudo en un hospital del noreste de México**
Iván de Jesús Montesinos-Jiménez, Noemí Hernández-Zarco, Laura Vanessa Leal-Guevara
- 494 **Asociación entre comorbilidades cardiometabólicas, hábitos nocivos y severidad de psoriasis en pacientes ambulatorios adultos de un establecimiento de salud privado de Lima, Perú**
Karen Rojas-Pérez-Palma, Willy Ramos, Doris Delgado-Pérez
- 506 **Frecuencia de dermatosis en genitales masculinos diagnosticadas en un servicio de dermatología**
Brenda Alejandra Hermosillo-Cardoza, Sonia Toussaint-Caire, Elisa Vega-Memije
- 514 **Investigación sobre psoriasis en México: una perspectiva desde la titulación por tesis**
Roberto Esquivel-García, Martha Estrella García-Pérez, Luis Fernando Ortega-Varela, Jesús Vianey Lizárraga-Reséndiz

REVISIONES NARRATIVAS

- 524 **Clioquinol ¿actual u obsoleto?**
Brandon Alonso Rodríguez-Pinzón, Abraham Benjamín Alfaro-Sánchez, Rebeca del C Rodríguez-Cabral
- 534 **Reactivación de herpes virus en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2**
Ismar Jeniree Marte-Colina, Sandra Carlina Vivas-Toro

CONTENTS

EDITORIAL

- 469 **HLA in Mexican dermatology**
Julio Granados, Daniela Ruiz-Gómez, José F Llanos-Rodríguez, Susana Hernández-Doño

ORIGINAL ARTICLES

- 477 **Prevalence of metabolic syndrome in psoriasis patients**
Liza Stefanny Ley-Silva, Ricardo López-Mejía, Eugenia Montserrat Rames-Montes, Teresita Santiago-Reyes, Concepción Yaredi Romero-Sansalvador
- 483 **Inflammatory dermatological comorbidities in patients hospitalized for acute coronary ischemic syndrome in a hospital at northeastern Mexico**
Iván de Jesús Montesinos-Jiménez, Noemí Hernández-Zarco, Laura Vanessa Leal-Guevara
- 494 **Association among cardiometabolic comorbidities, unhealthy behaviors and psoriasis severity in adult outpatients from a private medical center in Lima, Peru**
Karen Rojas-Pérez-Palma, Willy Ramos, Doris Delgado-Pérez
- 506 **Frequency of male genital dermatoses diagnosed in a dermatology service**
Brenda Alejandra Hermosillo-Cardoza, Sonia Toussaint-Caire, Elisa Vega-Memije
- 514 **Psoriasis research in Mexico: A perspective from the thesis completion**
Roberto Esquivel-García, Martha Estrella García-Pérez, Luis Fernando Ortega-Varela, Jesús Vianey Lizárraga-Reséndiz

NARRATIVE REVIEWS

- 524 **Clioquinol, current or obsolete?**
Brandon Alonso Rodríguez-Pinzón, Abraham Benjamín Alfaro-Sánchez, Rebeca del C Rodríguez-Cabral
- 534 **Reactivation of herpes virus in times of pandemic by SARS-CoV-2**
Ismar Jeniree Marte-Colina, Sandra Carlina Vivas-Toro

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 04-2021-041222132300-203 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

CASOS CLÍNICOS

- 542 **Hemorragia subcórnea traumática como diagnóstico diferencial de dermatosis pigmentadas en un paciente diabético**
Daniela Attili-Castro, Luis Enrique Cano-Aguilar, Karla Iñigo-Gómez, Karina Elizabeth Bravo-Cañar, Verónica Fonte-Ávalos
- 549 **Cutis marmorata telangiectásica congénita**
Mariana Larios-Cárdenas, Eduardo Corona-Rodarte, Carlos Meza-López, Lisette Arnaud-López, Alma Cristina Guillén-Buenrostro, Tranquilino Guillén-Gutiérrez
- 553 **Dermatofibrosarcoma protuberans vulvar, una localización infrecuente**
Camilo Arias-Rodríguez, Alejandra Jaramillo-Arboleda, Ángela María Londoño, Sergio Lozano-Gómez
- 558 **Linfocitoma cutis secundario a picadura de artrópodo**
Anahí Lizeth Pérez-Quipe, Héctor Cantú-Maltos, Mauricio Ovando-Aquino, Carolina Palacios-López
- 564 **Dermatosis similar a vitíligo. Un efecto adverso poco frecuente de la terapia antiPD1/antiPD-L1**
Yuriria Asbel Gálvez-Juárez, María Teresa de Jesús Vega-González, Ricardo Leal-León
- 571 **Carcinoma sebáceo extraocular**
Jaime Alberto Rojas-Alonso, Andrea Sarro-Ramírez, Eunice Rebeca Carrillo-Cisneros
- 576 **Osteoma miliar múltiple de la cara y tratamiento con láser erbio:YAG**
Cindy Mariel García-Guerrero, Sergio Dib-Fajer, Rosa Patricia Aguilar-Anguiano, Alisi Lucila López-Márquez
- 581 **Acantoma de células grandes. Aspectos clínicos, dermatoscópicos e histológicos**
Carolina Arango-Buitrago, Fernando Bulla-Alcalá, Gina A Ramos
- 586 **Hiperpigmentación por deficiencia de vitamina B₁₂ en una paciente con anemia perniciosa**
Mónica Patricia Ceballos-Pérez, Perla Carolina Betancourt-Miranda, Michelle Alcocer-Salas, Sofía Domínguez-Aguilar
- 592 **Reacción lepromatosa tipo 1 en un paciente con lepra dimorfa coinfectado por SARS-CoV-2 (COVID-19); una afección olvidada con complicación poco frecuente**
Dianely Anahí García-Hernández, Alejandro Eduardo de Aguinaga-Inurriaga, Guillermo Solís-Ledesma, Karen Fabiola Miramontes-Rodríguez, Marco Antonio Ponce-Gallegos

ARTE

- 601 **La Armonía (¿Las Tres Gracias?) y Las Tres Edades y la Muerte... la cronología de la piel plasmada por un pincel en la mano de un artista**
Pablo Campos-Macías
- 606 **Muchachos trepando a un árbol... Goya, las manos de un artista con el ojo clínico de un galeno**
Pablo Campos-Macías

RESÚMENES

CARTAS AL EDITOR

- 624 **Incontinencia pigmenti. Síndrome de Bloch-Sulzberger**
Luis Ángel Rodríguez-Morales, Norma Olivia de la O-Escamilla, Darío Rodríguez-Villarreal, Gloria María Rosales-Solís
- 627 **Carcinoma basocelular adenoide: una variante histopatológica infrecuente en Dermatología**
Eleine Isela Landaeta-Navarro, Sandra Vivas

CLINICAL CASES

- 542 **Traumatic subcorneal hemorrhage as a differential diagnosis of pigmented dermatosis in a diabetic patient**
Daniela Attili-Castro, Luis Enrique Cano-Aguilar, Karla Iñigo-Gómez, Karina Elizabeth Bravo-Cañar, Verónica Fonte-Ávalos
- 549 **Cutis marmorata telangiectatica congenita**
Mariana Larios-Cárdenas, Eduardo Corona-Rodarte, Carlos Meza-López, Lisette Arnaud-López, Alma Cristina Guillén-Buenrostro, Tranquilino Guillén-Gutiérrez
- 553 **Vulvar dermatofibrosarcoma protuberans, an unqualified location**
Camilo Arias-Rodríguez, Alejandra Jaramillo-Arboleda, Ángela María Londoño, Sergio Lozano-Gómez
- 558 **Lymphocytoma cutis secondary to arthropod bite**
Anahí Lizeth Pérez-Quipe, Héctor Cantú-Maltos, Mauricio Ovando-Aquino, Carolina Palacios-López
- 564 **Vitiligo-like rash. A rare side effect of antiPD1/antiPD-L1 therapy**
Yuriria Asbel Gálvez-Juárez, María Teresa de Jesús Vega-González, Ricardo Leal-León
- 571 **Extraocular sebaceous carcinoma**
Jaime Alberto Rojas-Alonso, Andrea Sarro-Ramírez, Eunice Rebeca Carrillo-Cisneros
- 576 **Multiple miliary osteoma of the face and treatment with erbium:YAG**
Cindy Mariel García-Guerrero, Sergio Dib-Fajer, Rosa Patricia Aguilar-Anguiano, Alisi Lucila López-Márquez
- 581 **Large cell acanthoma. Clinical, dermatoscopic and histological features**
Carolina Arango-Buitrago, Fernando Bulla-Alcalá, Gina A Ramos
- 586 **Hyperpigmentation due to vitamin B₁₂ deficiency in a patient with pernicious anemia**
Mónica Patricia Ceballos-Pérez, Perla Carolina Betancourt-Miranda, Michelle Alcocer-Salas, Sofía Domínguez-Aguilar
- 592 **Type 1 lepromatous reaction in a patient with dimorphic leprosy coinfecting by SARS-CoV-2 (COVID-19); a forgotten entity with a rare complication**
Dianely Anahí García-Hernández, Alejandro Eduardo de Aguinaga-Inurriaga, Guillermo Solís-Ledesma, Karen Fabiola Miramontes-Rodríguez, Marco Antonio Ponce-Gallegos

ART

- 601 **Harmony (The Three Graces?) and The Three Ages of Man and Death... the chronology of the skin captured by a brush in the hand of an artist**
Pablo Campos-Macías
- 606 **Boys climbing a tree... Goya, the hands of an artist with the clinical eye of a doctor**
Pablo Campos-Macías

SUMMARIES

LETTERS TO THE EDITOR

- 624 **Incontinentia pigmenti. Bloch-Sulzberger syndrome**
Luis Ángel Rodríguez-Morales, Norma Olivia de la O-Escamilla, Darío Rodríguez-Villarreal, Gloria María Rosales-Solís
- 627 **Adenoid basal cell carcinoma: a rare histopathological variant in dermatology**
Eleine Isela Landaeta-Navarro, Sandra Vivas



XVIII CONGRESO COLOMBIANO DE **PARASITOLOGÍA & MEDICINA TROPICAL**

**HACIA UN ENFOQUE INTEGRAL PARA LA
COMPRENSIÓN DE LAS ENFERMEDADES
TROPICALES**

**HOTEL TEQUENDAMA
BOGOTÁ- COLOMBIA
30 NOV 2022 - 3 DIC 2022**



¡Informes Aquí!

**Invitados Nacionales
e Internacionales
25 Simposios**

8 Charlas Magistrales

13 Cursos Pre-Congreso



PRIMER SIMPOSIO

Unidos Contra la

PSORIASIS A.C.

4 y 5 de noviembre 2022,
Morelia, Michoacán.

Profesores invitados:

Dra. Nancy Podoswa
Dr. Salvador Gutiérrez
Dra. Sagrario Hierro
Dra. Guadalupe Villanueva
Dr. Cipactli Navarro
Dr. Roberto Arenas
Dr. Francisco A. Kerdel
Dr. Daniel Asz
Dra. Dafna Gladman
Dra. Clariza Cecilia Infante
Dra. Diana Vega
Dr. David Eduardo Poletti
Dra. Columba Navarro
Dra. Rosa María del C. Lacy Niebla
Dr. Omar Cruz Correa



- Impacto de la pandemia en el manejo de la psoriasis.
- Psoriasis en México.
- Fisiopatología de la psoriasis. Conceptos actuales.
- Uñas y psoriasis.
- Artritis psoriásica.
- Psoriasis en niños.
- Mi psoriasis y mis repercusiones.
- Síndrome metabólico y su relación con la psoriasis.
- Riesgo cardiovascular de la psoriasis.
- Fototerapia en psoriasis
- ¿Cuál es el papel de los tratamientos convencionales en el manejo de la psoriasis frente a la terapéutica con biológicos?
- Los anti TNF, ¿aún son útiles?
- ¿Cómo escoger un biológico para el tratamiento de la psoriasis?
- Características clínicas y tricoscópicas de psoriasis de la piel cabelluda.
- Psoriasis pustulosa generalizada.
- Psoriasis de difícil control.
- Marcadores epigenéticos de artritis en pacientes con psoriasis.

unidoscontralapsoriasis@gmail.com

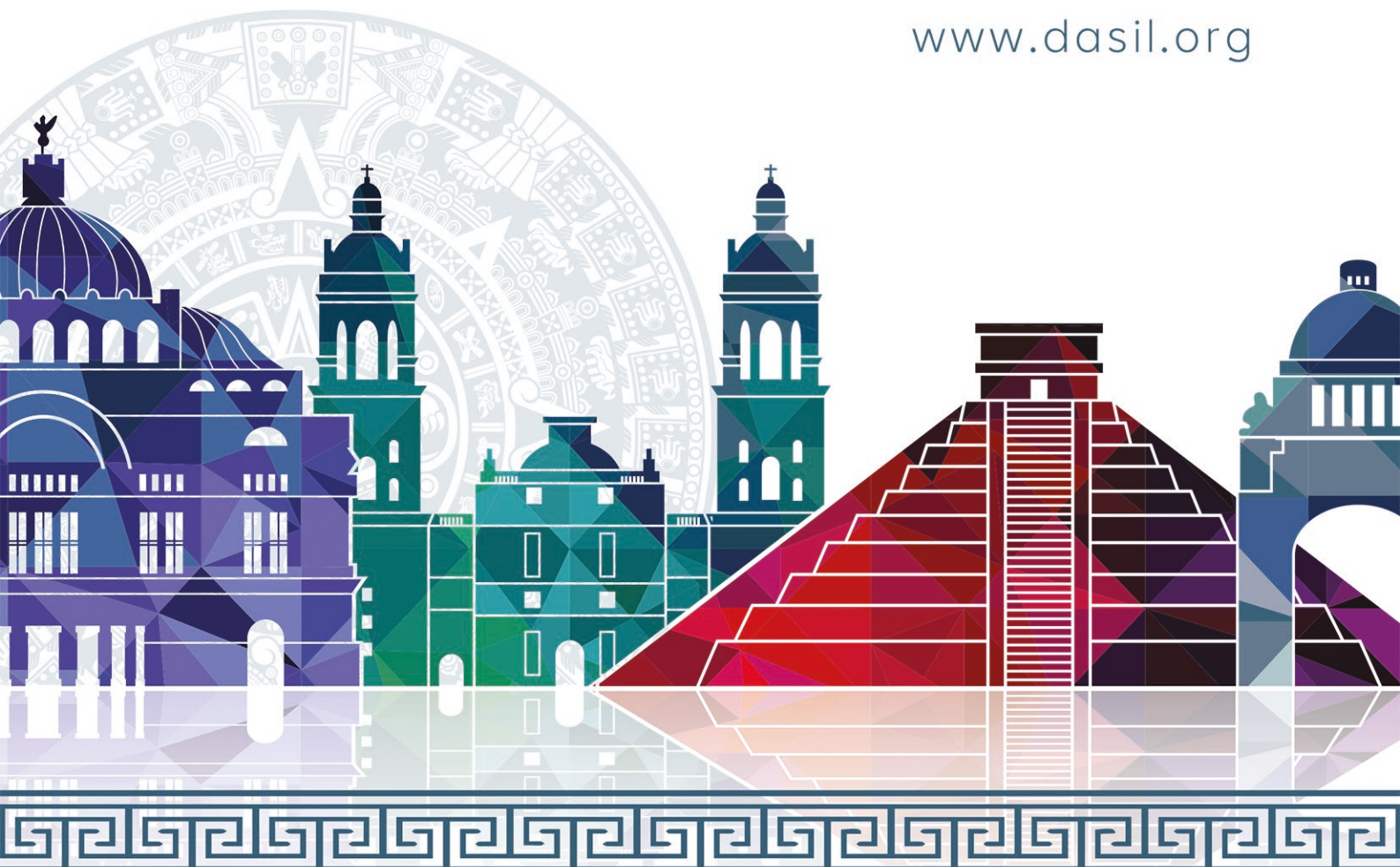


DASIL

Dermatology, Aesthetics, and Surgery
International League

10TH WORLD CONGRESS Mexico City 2022

www.dasil.org



Camino Real Polanco Masters Teaching Masters

November 2 - 5, 2022

Infocus

2022

XX Reunión de Expertos
en Micología Clínica

Del 17 al 19 de noviembre 2022

Guadalajara

✕ btc

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7928>

HLA en la dermatología mexicana

HLA in Mexican dermatology.

Julio Granados,¹ Daniela Ruiz-Gómez,² José F Llanos-Rodríguez,¹ Susana Hernández-Doño¹

ANTECEDENTES

Han transcurrido más de 30 años desde el primer reporte de asociación de un gen de HLA (HLA, *human leukocyte antigen*) específico con una enfermedad. Desde entonces, más de 500 enfermedades diferentes en las que se incluyen múltiples afecciones dermatológicas, la mayor parte de origen autoinmunitario, se han vinculado con este grupo de genes.^{1,2}

El antígeno leucocitario humano (HLA) se refiere a un grupo de genes que pertenece al complejo principal de histocompatibilidad (MHC), que se divide en tres grupos: la región de clase I, que comprende los genes altamente polimórficos HLA-A, HLA-B, HLA-C; la región de clase II que incluye los genes HLA-DR, HLA-DQ y HLA-DP, y la región de clase III que contiene genes implicados en la respuesta inflamatoria, maduración leucocitaria y el sistema del complemento.³

La susceptibilidad o protección relacionada con estos genes depende de la etnicidad y, en consecuencia, del mestizaje de cada persona, por lo que la combinación de variantes genéticas (alelos) forma bloques (haplotipos) que varían en cada población estudiada. En México, la mezcla entre etnias es muy heterogénea por lo que distintos haplotipos pueden verse implicados de acuerdo con la región del país, lo que da lugar a distintas manifestaciones clínicas de la misma enfermedad.^{3,4}

¹ División de inmunogenética, departamento de Trasplantes, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

² Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: junio 2022

Aceptado: junio 2022

Correspondencia

Julio Granados
julgrate@yahoo.com

Este artículo debe citarse como:

Granados J, Ruiz-Gómez D, Llanos-Rodríguez JF, Hernández-Doño S. HLA en la dermatología mexicana. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 469-476.

Cabe señalar que las enfermedades dermatológicas inmunomediadas son multifactoriales, por lo que la existencia de un alelo o haplotipo (conjunto de genes HLA) de susceptibilidad requiere la participación de otros factores además de los genéticos, por ejemplo infecciosos, para que se exprese la fisiopatogenia de las enfermedades. En este sentido, el mimetismo molecular (*molecular mimicry*) es un mecanismo fisiopatológico de las enfermedades autoinmunitarias. **Figura 1**

Se han propuesto distintos autoantígenos y su mimetismo con proteínas de patógenos (**Cuadro 1**). En este trabajo se muestra una breve revisión de las asociaciones del HLA en distintas enfermedades dermatológicas. En el **Cuadro 2** se resumen los alelos de susceptibilidad y protección de distintas enfermedades dermatológicas.

HLA EN ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Lupus eritematoso

El lupus eritematoso es una enfermedad autoinmunitaria crónica, caracterizada por la pérdida de tolerancia a antígenos propios. Tiene manifestaciones clínicas diversas que incluyen un espectro de enfermedad aguda, subaguda y crónica. En el lupus eritematoso sistémico (LES) el haplotipo HLA-DRB1*0301-DQA1*0501-DQB1*0201 está asociado con riesgo de lupus eritematoso sistémico, así como el alelo DRB1*1501 y al contrario, el alelo HLA-DRB1*0802 se asocia como protector.

En el lupus eritematoso discoide crónico en mestizos mexicanos existe una asociación de susceptibilidad con el HLA-DRB1*04 y HLA-DRB1*06. López-Tello y su grupo discuten que la existencia del HLA-DRB1*16 puede estar relacionada con una forma distinta de lupus discoide de los asociados con HLA-DRB1*04. En 2021 Hernández-Doño y colaboradores

demonstraron que los genes de los pacientes con lupus eritematoso sistémico están más cerca de las poblaciones no autóctonas (suroeste de Europa, África subsahariana y Asia oriental) que los individuos sanos, mientras que los genes de los individuos sanos están más cerca de las poblaciones autóctonas. Lo anterior sugiere que las manifestaciones que distinguen la enfermedad en mestizos mexicanos, como es el caso de la nefritis lúpica, son producto del mestizaje.^{3,5}

Poliarteritis nodosa

La poliarteritis nodosa es una vasculitis necrotizante que afecta a arterias de mediano y pequeño calibre, con daño a diversos órganos. Las lesiones dermatológicas constituyen la manifestación clínica más característica: *livedo reticularis*, púrpura, nódulos dolorosos y úlceras. Al ser una enfermedad inflamatoria se ha encontrado asociación con HLA-DR. En un estudio en el que se comparó el HLA-DR en pacientes con poliarteritis nodosa con controles sanos no se observaron diferencias significativas entre los grupos estudiados. Sin embargo, diferentes alelos del HLA se asociaron con diversos polimorfismos. Así, la frecuencia del HLA-DRB1*16 y DRB4*01 tuvo que ver con mayor actividad de la enfermedad. Por otro lado, los pacientes con formas menos graves de la enfermedad mostraron mayor frecuencia de HLA-DRB1*03. De manera adicional, los alelos HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*12, HLA-DRB1*13 y HLA-B3 afectaron el aparato gastrointestinal. En contraste, los pacientes con enfermedad renal tuvieron una frecuencia incrementada de HLA-DRB1*15 o HLA-DRB1*16 y de HLA-B5.⁶

Otras enfermedades autoinmunitarias

En el complejo de *esclerosis sistémica*, existe la asociación de susceptibilidad del HLA-DRB1*04:11 con la esclerodermia limitada

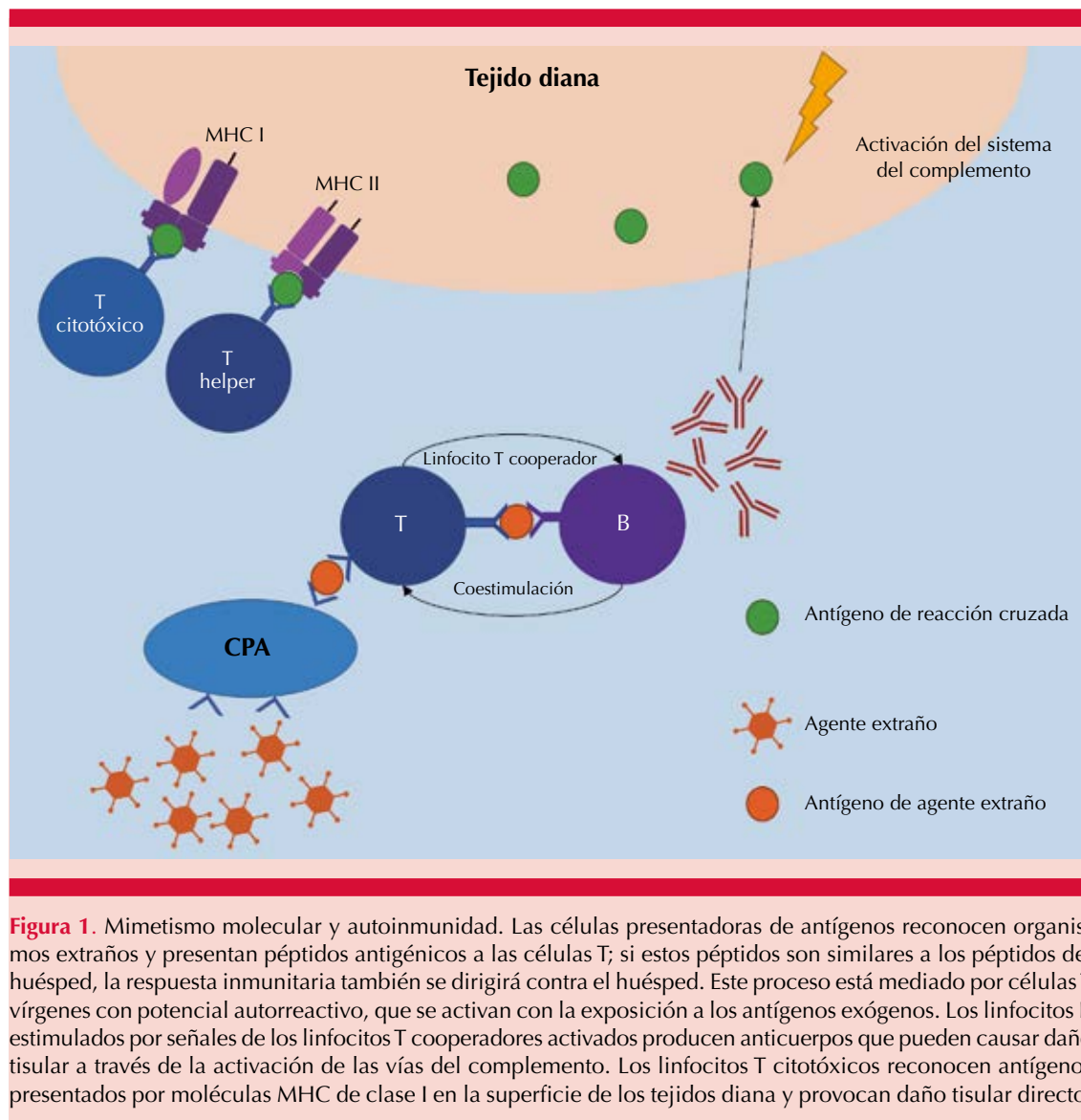


Figura 1. Mimetismo molecular y autoinmunidad. Las células presentadoras de antígenos reconocen organismos extraños y presentan péptidos antigénicos a las células T; si estos péptidos son similares a los péptidos del huésped, la respuesta inmunitaria también se dirigirá contra el huésped. Este proceso está mediado por células T vírgenes con potencial autorreactivo, que se activan con la exposición a los antígenos exógenos. Los linfocitos B estimulados por señales de los linfocitos T cooperadores activados producen anticuerpos que pueden causar daño tisular a través de la activación de las vías del complemento. Los linfocitos T citotóxicos reconocen antígenos presentados por moléculas MHC de clase I en la superficie de los tejidos diana y provocan daño tisular directo.

(morfea), a pesar de la alta prevalencia de este alelo en la población general mexicana. Distinto a la *morfea*, en pacientes con esclerosis sistémica se ha asociado al HLA-DR5, lo que sugiere que el mecanismo de autoinmunidad es distinto en estas enfermedades.⁷

Otras enfermedades autoinmunitarias de la piel se han vinculado con alelos de susceptibilidad

en la población mestiza mexicana, en el *pénfigo* con el HLA-DR14 (DR6) y HLA-DR1; el *prurigo actínico* con HLA-DR4.^{8,9,10} En el caso del *vitíligo*, Orozco-Topete y colaboradores encontraron que pacientes con enfermedad tiroidea de origen autoinmunitario con HLA-DRB1*04 tienen más riesgo de padecer vitíligo y que el alelo HLA-DRB1*08 les proporciona protección.¹¹

Cuadro 1. Mimetismo molecular en enfermedades autoinmunitarias

Enfermedad	Autoantígeno	Patógeno o epítipo	Reactividad cruzada
Diabetes tipo 1	GAD65	Virus <i>Coxsackie</i> P2-C	Linfocitos T
Artritis reumatoide	HLA-DRB1	Proteína de choque térmico 40 kDa	Linfocitos T y B
Artritis reumatoide	Proteína de choque térmico 60	Proteína de choque térmico 65 de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Linfocitos T y B
Esclerosis múltiple	Proteína básica de mielina	Múltiples virus	Linfocitos T
Espondiloartropatías	HLA-B27	Proteínas de bacterias gramnegativas	Linfocitos B
Enfermedad de Graves	Receptor de tirotropina	<i>Yersinia enterocolitica</i>	Linfocitos B

Cuadro 2. Enfermedad y su asociación con el HLA

Enfermedad	HLA de riesgo	HLA protector
Lupus eritematoso sistémico	HLA-DRB1*0301 HLA-DQA1*0501 HLA-DQB1*0201 HLA-DRB1*1501	HLA-DRB1*0802
Lupus eritematoso discoide	HLA-DRB1*04 HLA-DRB1*06	
Poliarteritis nodosa	<i>Enfermedad de alto riesgo:</i> HLA-DRB1*16 HLA-DRB4*01	<i>Enfermedad de bajo riesgo:</i> HLA-DRB1*03
Morfea	HLA-DRB1*04:11	
Esclerosis sistémica	HLA-DR5	
Prurigo actínico	HLA-DR4	
Pénfigo	HLA-DR14(DR6) HLA-DR1	
Vitíligo	HLA-DRB1*04	HLA-DRB1*08
Psoriasis	HLA-CW6 (caucásicos) HLA CW1 (asiáticos)	
Dermatitis cenicienta	HLA-DRB1*0407 HLA-DR4	
Esporotricosis, onicomycosis y dermatofitosis	HLA-DRB1*04:01 HLA-DRB1*08:02	HLA-DR6
Lepra	HLA-DRB1*01	HLA-DRB1*08
Virus de papiloma humano	HLA-DR3 HLA-DR9	HLA-DR6
Hiperplasia epitelial focal	HLA-DR4 HLA-DRB1*0404	
Melanoma acral lentiginoso	HLA-DRB1*13:01, HLA-DQA1*01:03 HLA-DQB1*02:02	

Liquen plano

La causa del liquen plano aún se desconoce, se plantea de origen autoinmunitario. Distintos estudios han encontrado una asociación entre liquen plano y HLA-DR1, DR2, DR3, DR9 y DR10 en diferentes poblaciones. En México se ha asociado de forma significativa el HLA-DRB1*0101 y liquen plano en pacientes mestizos mexicanos, lo que confirma los datos informados en estudios previos. También se ha visto que los pacientes con HLA-DRB1*0101 negativos tienen alelos específicos de enfermedades autoinmunitarias, particularmente DRB1*15, DRB1*04 y DRB1*14. Esta observación apoya las teorías de un origen predominantemente autoinmunitario.¹²

HLA EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

HLA-CW1 y psoriasis

La psoriasis es una enfermedad que se caracteriza por inflamación celular en la epidermis en donde se altera la diferenciación de los queratinocitos. Esta inflamación está mediada por el HLA C que se encarga de presentar antígenos a los linfocitos T-CD8+ que después migran a la epidermis, donde, al interactuar con los linfocitos T *natural killer*, median la respuesta inflamatoria. Entre los diferentes haplotipos que confieren susceptibilidad a la psoriasis, el HLA-CW6 es el que mayor riesgo confiere. El HLA-CW6 se ha asociado sobre todo en poblaciones caucásicas, en contraste con el HLA CW1, vinculado en poblaciones asiáticas. A su vez, el HLA CW1 se ha relacionado con psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular y psoriasis artrítica de tipo axial que no responde a tratamientos convencionales.¹³

Dermatitis cenicienta

La dermatitis cenicienta, también conocida como eritema discrómico *perstans*, es una

enfermedad benigna adquirida. La causa aún no está clara, pero probablemente tenga una base inmunológica. En 2007, Carrillo-Correa y colaboradores describieron que las personas con HLA-DR4 tienen 6 veces más riesgo de padecer dermatitis cenicienta y con el subtipo HLA-DRB*0407 7 veces más riesgo que la población que no la presenta. Esto puede ser importante debido a su papel en la susceptibilidad al riesgo de los mestizos mexicanos de padecer dermatitis cenicienta. Ellos sugieren que podría ser un marcador de riesgo de la enfermedad o un indicador étnico.¹⁴

HLA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Micosis superficiales y profundas

En 2018 Estrada-Chávez y su grupo estudiaron a 9 personas con diagnóstico de esporotricosis en El Durazno, Guerrero; sus muestras se compararon con 50 controles locales. En ese estudio encontraron que, comparada con mestizos mexicanos de la Ciudad de México, la población de El Durazno tenía mayor prevalencia de HLA-DRB1*04:01 y que en los pacientes enfermos el HLA-DRB1*04:01 y el HLA-DRB1*08:02 era 2 veces más alto en la población local. Este último alelo, HLA-DRB1*08:02, también se ha asociado en mestizos mexicanos con susceptibilidad genética de onicomycosis y otras micosis superficiales por dermatofitos. Al contrario, se ha encontrado que el HLA-DR6 confiere protección contra la aparición de onicomycosis.^{15,16}

Lepra

A pesar de la introducción de la terapia con múltiples medicamentos y la reducción general de la prevalencia de la lepra en México, la enfermedad sigue siendo endémica en ciertas regiones del país. En México se ha demostrado que el alelo HLA-DRB1*01 se asocia con la lepra lepromatosa y dimorfa y que la frecuencia del

alelo HLA-DRB1*08 es significativamente menor entre los pacientes con lepra en comparación con los controles sanos.¹⁷

Virales

Virus del papiloma humano

Verrugas virales. La infección por el virus del papiloma humano depende de diversos factores, por lo que la aparición de la infección y la respuesta al tratamiento son variables en cada persona. En casos raros, las verrugas son de alivio espontáneo; algunos pacientes responden adecuadamente al tratamiento, mientras que otros son resistentes. La función de los genes del MHC es la presentación de péptidos derivados de antígenos infecciosos. En el Hospital General Dr. Manuel Gea González se estudió a 52 pacientes con verrugas virales y se encontró aumento en la frecuencia de los alelos HLA-DR3 y HLA-DR9, con disminución significativa del HLA-DR6, lo que sugiere un factor de protección.¹⁸

Hiperplasia epitelial focal. La hiperplasia epitelial focal (HEF) es una enfermedad proliferativa poco común de la mucosa oral, causada por los serotipos 13 y 32 del virus del papiloma humano (VPH). Los factores que determinan la susceptibilidad a la hiperplasia epitelial focal y su transmisión aún se desconocen, pero existe tendencia en ciertos grupos étnicos, además, la existencia de más de un caso de hiperplasia epitelial focal en la misma familia sugiere que la predisposición genética puede estar implicada en la patogenia de esta enfermedad. En 2005, García-Corona y colaboradores propusieron una hipótesis de que el locus HLA-DR participa en la fisiopatología de la hiperplasia epitelial focal al seleccionar individuos genéticamente susceptibles, particularmente los homocigotos para HLA-DR4 (subtipos DRB1*0404), que tienen ciertas secuencias de aminoácidos en la tercera región hipervariable. Esta secuencia de

aminoácidos restringe a su vez la presentación antigénica de los péptidos derivados de la cápside viral a los linfocitos T CD4 y, en consecuencia, produce acumulación de estos péptidos en el interior de la célula, generando así la imagen de células "mitosoides". La existencia del HLA-DRB1*04:04 sugiere que las poblaciones amerindias están en riesgo, ya que este alelo es relativamente frecuente en la población mexicana (tanto mestiza como amerindia).¹⁹

COVID-19

La región HLA se ha reconocido por su importancia en riesgo y resistencia. El estudio de diferentes enfermedades virales infecto-contagiosas (influenza, VIH, hepatitis C, rubéola) y de su relación con el tipo de HLA ha podido determinar los haplotipos que son inmunosusceptibles o inmunorresistentes. De esta manera, se piensa que hay una relación directa entre HLA y COVID-19 porque se ha observado diferente respuesta inmunitaria en casos moderados y graves de COVID-19, incluyendo respuesta tardía IgM y titulación IgG anti-proteína S. Esta variación en la titulación de anticuerpos podría depender del HLA; sin embargo, aún es necesario esclarecer la posibilidad de que esta diferencia de titulación sea dada con base en la inmunidad recibida por parte de las vacunas anti-SARS-CoV-2.²⁰

HLA Y CÁNCER DE PIEL

Melanoma

Como sabemos, el melanoma es un tumor maligno de estirpe melanocítica. Al contrario de las estadísticas mundiales, el melanoma acral lentiginoso es el más frecuente en México. En 2020, Roldan-Marín y su grupo, compararon las frecuencias alélicas de HLA clase II en pacientes mestizos mexicanos con melanoma acral lentiginoso con las frecuencias presen-

tadas en individuos sanos. Encontraron que los HLA-DRB1*13:01, HLA-DQA1*01:03 y HL-DQB1*02:02, confieren susceptibilidad a padecer melanoma acral lentiginoso en pacientes mestizos mexicanos. Los alelos de susceptibilidad HLA difieren entre los subtipos de melanoma, lo que sugiere diferencias en el mecanismo inmunopatológico.²¹

CONCLUSIONES

Como se discutió en este editorial, el HLA siempre se ha utilizado para diferenciar entre poblaciones enfermas y sanas. La susceptibilidad o protección dada por estos genes depende de la etnicidad y el mestizaje, por lo que la combinación de genes responsables varía de acuerdo con la población estudiada.

La mayor comprensión de la genética de las enfermedades autoinmunitarias puede tener un efecto en los diagnósticos tempranos y en un árbol de toma de decisiones para la intervención terapéutica.

REFERENCIAS

1. Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol* 2018; 18 (5): 325-39. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.143>
2. Ghodke Y, Joshi K, Chopra A, Patwardhan B. HLA and disease. *Eur J Epidemiol* 2005; 20 (6): 475-88. doi: 10.1007/s10654-005-5081-x.
3. Hernández-Doño S, Jakez-Ocampo J, Márquez-García JE, Ruiz D, Acuña-Alonzo V, Lima G, et al. Heterogeneity of genetic admixture determines SLE susceptibility in Mexican. *Front Genet* 2021; 12 (701373). <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.701373>.
4. Moreno-Estrada A, R Gignoux C, Fernández-López JC, Zakharia F, Zikora M. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science* 2014; 344 (6189): 1280-5. doi: 10.1126/science.1251688.
5. Granados J, Zúñiga A, Acuña-Alonzo V, Rosetti F, Vargas-Alarcón G. Influencia de alelos y haplotipos del complejo principal de histocompatibilidad en la susceptibilidad a lupus eritematoso generalizado en la población mexicana. *Gac Med Mex* 2006; 142 (3): 195-9.
6. Martí-Masanet M, Calvo-Penadés I. Poliarteritis nodosa. Otras vasculitis. Clasificación. *Protoc Diagn Ter Pediatr SERPE* 2020; 2 (2): 271-83.
7. Rebollo-Domínguez N, Vega-Memije M-E, Villaseñor-Ovies P, García-Lechuga M, Granados J, Rangel-Gamboa L. Major histocompatibility complex class II (HLA-DR) is associated with morphea and systemic sclerosis patients. *Blood Genomics* 2018; 2 (3): 165-70. <http://dx.doi.org/10.46701/APJBG.2018032018124>.
8. Rangel-Gamboa L, Vega-Memije ME, Acuña-Alonzo V, Granados J. HLA clase II en pacientes mexicanos con pénfigo vulgar: epítipo compartido para autoinmunidad. *Gac Med Mex* 2016; 152: 587-91.
9. Vega-Memije ME, Sáez de Ocariz-Gutiérrez MM, Cortés-Franco R, Domínguez-Soto L, Granados J. Análisis del HLA-DR en pacientes mexicanos con pénfigo. *Gac Med Mex* 2001; 137: 535-540.
10. Hojyo-Tomoka T, Vega-Memije E, Granados J, Flores O, Cortés-Franco R, Teixeira F, et al. Actinic prurigo: an update. *Int J Dermatol* 1995; 34 (6): 380-4. doi: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb04435.x.
11. Orozco-Topete R, Córdova-López J, Yamamoto-Furusho JK, García-Benitez V, López-Martínez A, Granados J. HLA-DRB1*04 is associated with the genetic susceptibility to develop vitiligo in Mexican patients with autoimmune thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (1): 182-3. doi: 10.1016/j.jaad.2004.07.005.
12. Luis-Montoya P, Yamamoto-Furusho JK, Vega-Memije E, Rodríguez-Carreón A, Ruiz-Morales JA, Vargas-Alarcón G, et al. HLA-DRB1*0101 is associated with the genetic susceptibility to develop lichen planus in the Mexican Mestizo population. *Arch Dermatol Res* 2007; 299 (8): 405-7. doi: 10.1007/s00403-007-0769-2.
13. Huang Y-W, Tsai T-F. HLA-Cw1 and psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22 (3): 339-47. doi: 10.1007/s40257-020-00585-1.
14. Correa MC, Vega-Memije E, Vargas-Alarcón G, Guzmán RA, Rosetti F, Acuña-Alonzo V, et al. HLA-DR association with the genetic susceptibility to develop ashy dermatosis in Mexican Mestizo patients. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56 (4): 617-20. doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.062.
15. Asz-Sigall D, López-García L, Vega-Memije ME, Lacy-Niebla RM, García-Corona C, Ramírez-Rentería C, et al. HLA-DR6 association confers increased resistance to *T. rubrum* onychomycosis in Mexican Mestizos. *Int J Dermatol* 2010; 49 (12): 1406-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04550.x.
16. Carrillo-Meléndrez H, Ortega-Hernández E, Granados J, Arroyo S, Barquera R, Arenas R. Role of HLA-DR alleles to increase genetic susceptibility to onychomycosis in nail psoriasis. *Skin Append Dis* 2016; 2 (1-2): 22-5. doi: 10.1159/000446444.
17. Escamilla-Tilch M, Torres-Carrillo NM, Payan RR, Aguilar-Medina M, Salazar MI, Fafutis-Morris M, et al. Association of genetic polymorphism of HLA-DRB1 antigens with the

- susceptibility to lepromatous leprosy. Biomed Rep 2013; 1 (6): 945-9. doi: 10.3892/br.2013.167.
18. García-Corona C, Vega-Memije E, Barquera R, Granados J. HLA-DR alleles associated with skin warts induced by human papillomavirus infection. Int J Dermatol 2010; 49 (12): 1376-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04599.x.
19. García-Corona C, Vega-Memije E, Mosqueda-Taylor A, Yamamoto-Furusho JK, Rodríguez-Carreón AA, Ruiz-Morales JA, et al. Association of HLA-DR4 (DRB1*0404) with human papillomavirus infection in patients with focal epithelial hyperplasia. Arch Dermatol 2004; 140 (10): 1227-31. doi: 10.1001/archderm.140.10.1227.
20. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. Immunol Rev 2020; 296 (1): 205-19. doi: 10.1111/imr.12897.
21. Roldan-Marin R, Rangel-Gamboa L, Vega-Memije ME, Hernández-Doño S, Ruiz-Gómez D, Granados J. Human leukocyte antigen Class II alleles associated with acral lentiginous melanoma in Mexican Mestizo patients: A case-control study. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2021; 28: 1-7. doi: 10.25259/IJDVL_627_19.



<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7929>

Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis

Prevalence of metabolic syndrome in psoriasis patients.

Liza Stefanny Ley-Silva,¹ Ricardo López-Mejía,¹ Eugenia Montserrat Ramales-Montes,² Teresita Santiago-Reyes,² Concepción Yaredi Romero-Sansalvador³

Resumen

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, transversal y ambispectivo para determinar la prevalencia de síndrome metabólico, de acuerdo con los criterios de la NCEP-ATP III, en los pacientes ya diagnosticados con psoriasis en la consulta externa de Dermatología del anexo de la UMF núm. 57, IMSS, en Puebla, Puebla, México, del 1 de junio al 31 de diciembre de 2020.

RESULTADOS: Se incluyeron 57 pacientes, de los que 24 eran mujeres. La edad media fue de 50.01 años. Se encontró síndrome metabólico en 30/57 pacientes, con predominio del sexo femenino. El criterio diagnóstico de síndrome metabólico de mayor prevalencia fue la hiperglucemia mayor a 100 mg/dL, encontrada en 36 de 57 pacientes.

CONCLUSIONES: La prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis es alta, en nuestro estudio predominó en el sexo femenino en la cuarta y quinta décadas de la vida. Los criterios diagnósticos más comunes fueron hiperglucemia e hipertrigliceridemia.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis; síndrome metabólico; hiperglucemia; hipertrigliceridemia.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis.

MATERIALS AND METHODS: An observational, descriptive, cross-sectional and ambispective study was carried out to determine the prevalence of metabolic syndrome, according to the criteria of the NCEP-ATP III, in patients already diagnosed with psoriasis in the dermatology outpatient clinic of the Family Medicine Unit No. 57 in Puebla, Puebla, Mexico, from June 1st to December 31st, 2020.

RESULTS: A total of 57 patients were included, 24 were female. Average age was of 50.01 years. Metabolic syndrome was found in 30/57 patients with female prevalence. The most prevalent diagnostic criteria for metabolic syndrome were hyperglycemia equal to or higher than 100 mg/dL found in 36/57 patients.

CONCLUSIONS: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis is high, predominantly in female in the fourth and fifth decades of life; the most prevalent criteria were hyperglycemia and hypertriglyceridemia.

KEYWORDS: Psoriasis; Metabolic syndrome; Hyperglycemia; Hypertriglyceridemia.

¹ Residente de Medicina Familiar.

² Dermatólogo adscrito.

Hospital General Regional núm. 36, Puebla, Puebla, México.

³ Médico familiar, Unidad de Medicina Familiar núm. 57, Puebla, Puebla, México.

Recibido: diciembre 2021

Aceptado: diciembre 2021

Correspondencia

Itzel Gutiérrez Gabriel
Itzel.gutierrez@imss.gob.mx

Este artículo debe citarse como:

Ley-Silva LS, López-Mejía R, Ramales-Montes EM, Santiago-Reyes T, Romero-Sansalvador CY. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 477-482.

ANTECEDENTES

Estudios de metanálisis reportan que los pacientes con psoriasis tienen razón de momios entre 1.84 y 2.26 de padecer síndrome metabólico. En Latinoamérica, la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis en estudios descriptivos varía desde un 40% en México hasta un 70% en Honduras.^{1,2,3}

La patogénesis de la psoriasis no está totalmente comprendida, nuevas investigaciones han llevado a la comprensión de las vías Th-17 y Th-1 implicadas en la aparición de la enfermedad. Se cree que la vía Th-1 involucra la desregulación y activación de las células inflamatorias Th-1 que contribuye a la obesidad y resistencia a la insulina, aumentando así el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.^{4,5,6}

La inflamación crónica de la psoriasis está manifestada por el factor de necrosis tumoral α y grupos de interleucinas, la liberación excesiva de las citocinas proinflamatorias puede causar inflamación sistémica de bajo grado, lo que parece ser un mecanismo central subyacente a la fisiopatología de la resistencia a la insulina, adiposidad visceral, hipertensión y dislipidemia.^{7,8}

La hiperglucemia y los ácidos grasos libres constituyen el sustrato para la producción hepática de triglicéridos, que a su vez disminuyen las concentraciones circulantes de C-HDL, factores que constituyen al síndrome metabólico. La adiponectina es una hormona con funciones antiaterogénicas, aminora la resistencia a la insulina e inhibe la producción del factor de necrosis tumoral α por los macrófagos, los cuales se secretan en cantidades inferiores en el adipocito de obesos con psoriasis. Las citocinas inflamatorias originadas en la piel actuarían en el tejido adiposo promoviendo la obesidad y, a su vez, los mecanismos inflamatorios implicados en ésta y en el síndrome metabólico contribuirían a la inflamación dérmica observada en la psoriasis.^{1,9}

La relación entre psoriasis y síndrome metabólico se ha estudiado con resultados variables, ya que no hay información suficiente de la relación entre la duración y la gravedad de las lesiones cutáneas. Los pacientes con psoriasis se presentan a la consulta de forma inmediata, ya que las lesiones son muy visibles, al contrario, en el síndrome metabólico los cambios son insidiosos y los síntomas tardíos, lo que resulta en una detección posterior. La evaluación integral del paciente con psoriasis podría reducir las estadísticas epidemiológicas de la alta prevalencia de morbilidad y mortalidad asociadas con el síndrome metabólico.^{10,11}

Como parte del tratamiento para los pacientes con estas dos enfermedades, se recomienda un cambio en el estilo de vida, la pérdida de peso es un factor importante. En estudios retrospectivos se ha concluido que las dietas hipocalóricas reducen notablemente las lesiones cutáneas.^{9,12,13}

Espinoza y su grupo realizaron un estudio cuyo objetivo era determinar la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes diagnosticados con psoriasis, fue un estudio de casos y controles constituidos por 209 pacientes, de los que 103 tenían psoriasis y 106 eran los controles. Para el diagnóstico de síndrome metabólico se utilizaron los criterios de la NCEP-ATP III. En los resultados obtenidos se observó que la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis fue del 41.7% y del 20% en el grupo control.¹⁴

En 2013, Santa Cruz y colaboradores investigaron la psoriasis y el síndrome metabólico en México mediante un estudio transversal y descriptivo que se llevó a cabo en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. Se estudiaron 39 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de psoriasis, para la determinación de la existencia de síndrome metabólico en el paciente se utilizaron los criterios de la NCEP-ATP III, reportándose una prevalencia del 43.5% en los pacientes.¹⁵

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal y ambispectivo para determinar la prevalencia de síndrome metabólico, de acuerdo con los criterios de la NCEP-ATP III, en los pacientes ya diagnosticados con psoriasis en la consulta externa de Dermatología de la Unidad de Medicina Familiar núm. 57, IMSS, en Puebla, Puebla, México, del 1 de junio al 31 de diciembre de 2020.

A los pacientes incluidos en el estudio, previa firma de consentimiento informado, se les aplicó una encuesta de los aspectos sociodemográficos estudiados, se les tomó una muestra sanguínea para obtener cifras de glucosa en ayuno, triglicéridos y colesterol de alta densidad, se les tomó la presión arterial y se les midió la circunferencia de cintura.

RESULTADOS

En el presente trabajo se calculó una muestra de 130 pacientes; sin embargo, debido a la pandemia por COVID-19, fue poca la población que siguió acudiendo a consulta de control en el servicio de Dermatología, motivo por el cual iniciamos con 74 pacientes, de los que 14 se excluyeron porque fueron mal reportados por el servicio de laboratorio, ya que a pesar de solicitar colesterol de alta densidad se reportó deshidrogenasa láctica, tres pacientes se eliminaron porque no quisieron continuar participando en el estudio, por lo que se obtuvo una muestra final de 57 pacientes.

La edad media de los participantes fue de 50.01 años con intervalo de edad de 18 y 74 años.

Con respecto al sexo de los pacientes estudiados, 24 de 57 eran del sexo femenino. El nivel de escolaridad predominante fue secundaria en 22/57 y licenciatura en 13/57. En relación con el estado civil, 34/57 pacientes estaban casados. En cuanto a la ocupación, 15/57 pacientes eran amas de casa, mientras que 13/57 eran empleados. **Cuadro 1**

Quince pacientes tenían presión arterial mayor o igual a 130/85 mmHg o el antecedente de toma de medicamentos contra la hipertensión. En la medición de la circunferencia de cintura, 18 de las mujeres tuvieron un valor igual o mayor a

Cuadro 1. Aspectos sociodemográficos (n = 57)

	Núm.
Sexo	
Femenino	24
Masculino	33
Estado civil	
Soltero	9
Unión libre	9
Casado/a	34
Divorciado/a	1
Viudo/a	3
Ocupación	
Estudiante	2
Ama de casa	15
Empleado	13
Obrero	12
Comerciante	2
Profesionista independiente	7
Jubilado	6
Escolaridad	
Primaria	9
Secundaria	22
Preparatoria	12
Licenciatura	13
Posgrado	1

88 cm, mientras que 14 de los varones tuvieron una medición igual o mayor a 102 cm.

En cuanto a las concentraciones de colesterol de alta densidad, las mujeres con valores menores de 40 mg/dL fueron 18 y los hombres con valores menores de 50 mg/dL fueron 15. Las concentraciones elevadas de triglicéridos (igual o mayor a 150 mg/dL) se observaron en 34 sujetos. La glucemia igual o mayor a 100 mg/dL o estar recibiendo tratamiento por cursar con concentraciones elevadas de glucosa en sangre se encontró en 36/57 pacientes. **Cuadro 2**

Del total de pacientes hombres y mujeres, 30/57 fueron diagnosticados con síndrome metabólico, con mayor prevalencia en el sexo femenino (n = 17).

Cuadro 2. Criterios de síndrome metabólico (n = 57)

	Núm.
Presión arterial	
Mayor o igual a 130/85 mmHg	15
Menor de 130/85 mmHg	42
Circunferencia de cintura	
Femenino igual o mayor a 88 cm	18
Femenino menor de 88 cm	6
Masculino igual o mayor a 102 cm	14
Masculino menor de 102 cm	19
Colesterol de alta densidad	
Femenino menor a 40 mg/dL	18
Femenino igual o mayor a 40 mg/dL	6
Masculino menor a 50 mg/dL	15
Masculino igual o mayor a 50 mg/dL	18
Triglicéridos	
Igual o mayor a 150 mg/dL	34
Menor de 150 mg/dL	23
Glucemia	
Igual o mayor a 100 mg/dL	36
Menor de 100 mg/dL	21

DISCUSIÓN

En el estudio de Espinoza y su grupo, realizado en 2014 se reportó que el 55% de los pacientes con psoriasis eran mujeres y el 46% hombres. Nuestro estudio reportó un porcentaje del 42.1% de mujeres en la quinta década de la vida y del 57.8% de hombres.¹⁴ Sin embargo, los porcentajes de acuerdo con el sexo son variados según la región estudiada, ya que los resultados obtenidos en un hospital nacional de Lima, Perú, fueron del 69.5% de mujeres y del 34.1% de hombres.²

La edad media en el análisis del artículo “Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis atendidos en un hospital nacional de Lima, Perú” fue de 57.3 años,² en nuestro estudio se reportó una media de 50.01 años, con mínima de 18 y máxima de 74 años, datos similares a los reportados en el estudio de Espinoza y su grupo, con promedio en los pacientes previamente diagnosticados con psoriasis de 48.37 años.¹⁴

La hipertrigliceridemia ocurrió en 57.8% de los participantes de nuestro estudio, resultado semejante al de Hassan y su grupo (58.8%).¹¹

El aumento en la circunferencia de cintura es uno de los criterios diagnósticos de síndrome metabólico; en nuestro estudio se encontró que las mujeres con circunferencia de cintura igual o mayor a 88 cm y los hombres con medición igual o mayor a 102 cm representaron un 56%, dato similar obtenido en el estudio de Gisondi y colaboradores.¹⁶

El porcentaje de concentraciones de C-HDL (menor de 50 mg/dL en mujeres y de 40 mg/dL en hombres) reportado en el artículo de Valdés-Solís y su grupo⁹ fue del 14% en el sexo femenino y del 16% en el masculino. En nuestra muestra se obtuvieron datos del 31.5% en el sexo femenino y del 26.3% en el masculino.

La hiperglucemia en el estudio de Contreras y colaboradores⁸ fue del 38%; sin embargo, en los resultados obtuvimos que fue el criterio de mayor incidencia en nuestra muestra con el 63.1%. Dato que es de suma relevancia, ya que de acuerdo con los resultados obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018-19, la diabetes es la tercera causa de muerte junto con sus complicaciones, un 14.4% de adultos mayores de 20 años la padecen y un 30% de ellos son mayores de 50 años.

En nuestra investigación 15/57 pacientes tuvieron alteraciones en la presión arterial y la mayoría de los que fueron positivos a este criterio tenían un diagnóstico previo de hipertensión arterial y estaban en tratamiento. Resultados similares se reportaron en el estudio de Pérez-Palma y Ramos² con un 28.8% de prevalencia. En la Encuesta Nacional de Salud 2018-19 se menciona que a partir de la edad de 20 años la hipertensión se encuentra presente en un 18.4% de la población en general, con un ligero incremento en el sexo femenino a partir de los 40 años.

En este estudio se observó que el predominio de síndrome metabólico fue en el sexo femenino entre la cuarta y quinta décadas de la vida; según lo reportado en el estudio de Estepa-Galindo y colaboradores,¹⁷ durante esta edad, la mujer inicia la etapa de la menopausia en la que existe incremento en las concentraciones de lípidos, índice de masa corporal, perímetro de cintura y presión arterial; de esta manera se explica por qué la prevalencia de síndrome metabólico fue mayor en las mujeres de nuestro estudio.

En esta investigación la mayoría de los participantes fueron pacientes con diagnóstico previo de psoriasis en los que el tiempo de evolución de la enfermedad no fue un criterio evaluado, tampoco lo fue el grado de severidad de la psoriasis,

hecho importante si se toma en cuenta la fisiopatología de ambas enfermedades.

Se sugiere realizar en los pacientes con psoriasis estudios complementarios para proporcionar un tratamiento integral y disminuir las complicaciones que conlleva padecer de síndrome metabólico.

CONCLUSIONES

La prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis resultó significativa y, de acuerdo con la bibliografía estudiada, existe similitud en los datos, recabamos información del sexo y edad de prevalencia, determinando que las mujeres en la perimenopausia tienen mayor predisposición a padecer síndrome metabólico.

Si bien existen pocos estudios recientes realizados en Latinoamérica, la evidencia manifiesta que un descontrol metabólico puede llevar al paciente a padecer mayores complicaciones dermatológicas y cardiovasculares.

Entre los criterios de síndrome metabólico obtuvimos que la hiperglucemia fue el de mayor prevalencia, seguida de dislipidemias; al ser México un país con aumento en las enfermedades crónicas no transmisibles, son padecimientos que se diagnostican y son tratables desde el primer nivel de atención.

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Zúñiga M, 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.
2. Pérez-Palma KR, Ramos W. Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis atendidos en un hospital nacional de Lima-Perú. *Dermatol Peru* 2016; 26 (2): 70-74.
3. Esquivel GR, Esteves DG, Rodríguez OA. 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.

4. Singh S, Young P, Armstrong A. An update of psoriasis and metabolic syndrome: A meta analysis of observational studies. PLoS ONE 2017; 12 (7): e0181039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181039>.
5. Liakou A, Zouboulis C. Links and risk associated with psoriasis and metabolic syndrome. Psoriasis: Targets and Therapy 2015; 5: 125-128. DOI: 10.2147/PTT.S54089.
6. Enamandram M, Kimball A. Psoriasis epidemiology: The interplay of genes and the environment. J Invest Dermatol 2013; 133 (2): 287-289. DOI: 10.1038/jid.2012.434.
7. Furue M, Tsuji G, Chiba T, Kadono T. Cardiovascular and metabolic disease comorbid with psoriasis: Beyond the skin. Intern Med 2017; 56 (13): 1613-1619. DOI: 10.2169/internalmedicine.56.8209.
8. Contreras C, Di Martino B, Rodríguez M, Knopfmacher O, et al. Síndrome metabólico en pacientes con psoriasis de la Catedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. Mem Inst Investig Cienc Salud 2014; 12 (2): 25-32.
9. Valdés-Solís E, Lozano Nuevo J. Inflamación y síndrome metabólico por resistencia a la insulina-leptina en pacientes con psoriasis. Med Int Méx 2017; 33 (2): 218-225.
10. Praveenkumar U, Ganguly S, Ray L, Kumar S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in psoriasis patients and its relation to disease duration: A hospital base case-control study. J Clin Diagn Res 2016; 10 (2): WC01-WC05. DOI: 10.7860/JCDR/2016/17791.7218
11. Hassan BS, Akhtar N, Paul H, Biswas C, et al. Rate of metabolic syndrome in psoriasis. J Pakistan Assoc Dermatol 2017; 27 (1): 48-53.
12. Ford A, Siegel M, Bagel J, Cordoro K, et al. Dietary recommendations for adults with psoriasis or psoriatic arthritis from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. A systemic review. JAMA Dermatology 2018; 154 (8): 934-950. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.1412.
13. Debbaneh M, Millsop J, Bhatia B, Koo J, et al. Diet and psoriasis, part I: Impact of weight loss intervention. J Am Acad Dermatol 2014; 71 (1): 133-140. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.02.012.
14. Espinoza CJ, Lacy RM, Soto ME, Kresch NS, et al. Prevalencia del síndrome metabólico (SM) en pacientes con psoriasis. Gac Méd Méx 2014; 150: 311-316.
15. Jurado F, Peralta G, Morales M, Rodríguez M, et al. Psoriasis y síndrome metabólico. Rev Cent Dermatol Pascua 2013; 22 (2): 50-55.
16. Gisondi P, Del Giglio M, Cozzi A, Girolomoni G. Psoriasis, the liver and the gastrointestinal tract. Ther Dermatol 2010. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01310.x>.
17. Estepa-Galindo E, Prado-Martínez C, Carmenate-Moreno M, Acevedo-Cantero P, et al. Edad de menopausia, condición nutricional y componentes del síndrome metabólico en mujeres españolas. Nut Clin Diet Hosp 2020; 40 (4): 91-98. Doi:10.12873/404marrodan.

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.v66i4.7930>

Comorbilidades dermatológicas inflamatorias en pacientes hospitalizados por síndrome isquémico coronario agudo en un hospital del noreste de México

Inflammatory dermatological comorbidities in patients hospitalized for acute coronary ischemic syndrome in a hospital at northeastern Mexico.

Iván de Jesús Montesinos-Jiménez,¹ Noemí Hernández-Zarco,² Laura Vanessa Leal-Guevara³

Resumen

OBJETIVO: Describir las comorbilidades dermatológicas inflamatorias presentes en pacientes de 18 años o más hospitalizados por primera vez con síndrome isquémico coronario agudo.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo y transversal efectuado en el Hospital Regional Ciudad Madero, en Ciudad Madero, Tamaulipas, México, en el que de 2017 a 2020 se recabaron los datos de expedientes electrónicos de pacientes de 18 años o más hospitalizados de primera vez por diagnóstico de egreso de síndrome isquémico coronario agudo. Se analizaron sus características sociodemográficas, distribución por grupos etarios, morbilidades concomitantes, comorbilidades dermatológicas inflamatorias y no inflamatorias, tipo de prescripción y topografía-fenotipo de las comorbilidades dermatológicas inflamatorias más frecuentes.

RESULTADOS: Se seleccionaron 384 pacientes, de los que el 14% tenía comorbilidad dermatológica inflamatoria. Se observó predominio de dermatitis seborreica (22%) y psoriasis (15%) en pacientes hospitalizados por síndrome isquémico coronario agudo que tenían comorbilidad dermatológica inflamatoria. La prescripción farmacológica predominante fue la de glucocorticoide tópico (52%).

CONCLUSIONES: Las comorbilidades dermatológicas inflamatorias tuvieron baja frecuencia en los pacientes hospitalizados por síndrome isquémico coronario agudo, predominando la dermatitis seborreica y la psoriasis.

PALABRAS CLAVE: Comorbilidad; síndrome coronario agudo; inflamación; dermatitis seborreica; psoriasis.

Abstract

OBJECTIVE: To describe the inflammatory dermatological comorbidities present in patients 18 years of age or older hospitalized for the first time due to acute coronary ischemic syndrome, from 2017 to 2020.

MATERIALS AND METHODS: An observational, descriptive and cross-sectional study was done from 2017 to 2020 including electronic records of patients 18 years or older hospitalized for the first time at the Hospital Regional Ciudad Madero, Tamaulipas, Mexico, due to discharge diagnosis of acute coronary ischemic syndrome. Their so-

¹ Residente de Medicina Interna.

² Internista.

³ Dermatóloga.
Hospital Regional Ciudad Madero,
Ciudad Madero, Tamaulipas, México.

Recibido: enero 2022

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

Iván de Jesús Montesinos Jiménez
ivan.montesinos92@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Montesinos-Jiménez IJ, Hernández-Zarco N, Leal-Guevara LV. Comorbilidades dermatológicas inflamatorias en pacientes hospitalizados por síndrome isquémico coronario agudo en un hospital del noreste de México. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 483-493.

ciodemographic characteristics, distribution by age categories, associated morbidities, inflammatory dermatological comorbidities, non-inflammatory dermatological comorbidities, type of prescription and topography/phenotype of the most frequent inflammatory dermatological comorbidities were recorded.

RESULTS: There were included 384 patients, from which 14% had inflammatory dermatological comorbidity. Seborrheic dermatitis (22%) and psoriasis (15%) prevailed in hospitalized patients with acute coronary ischemic syndrome who had inflammatory dermatological comorbidity. The predominant prescription was topical glucocorticoid (52%).

CONCLUSIONS: Inflammatory dermatological comorbidities had a low frequency in patients hospitalized for acute coronary ischemic syndrome, predominating seborrheic dermatitis and psoriasis.

KEYWORDS: Comorbidity; Acute coronary syndrome; Inflammation; Seborrheic dermatitis; Psoriasis.

ANTECEDENTES

El síndrome isquémico coronario agudo comprende un conjunto de afecciones producidas por la erosión o rotura de una placa de ateroma, dividiéndose en síndrome isquémico coronario agudo con elevación del segmento ST, que comprende al infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, y el síndrome isquémico coronario agudo sin elevación del segmento ST, que se subdivide a su vez en infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y angina inestable.¹

En estas afecciones intervienen múltiples factores mayores de riesgo independientes, como el tabaquismo, la hipertensión arterial sistémica, concentraciones elevadas de colesterol total y LDL, concentraciones bajas de HDL, diabetes mellitus y edad avanzada, definidos por la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología.²

Sin embargo, ahora se reconoce a la psoriasis como factor de riesgo independiente de

enfermedad cardiovascular dentro del rubro de enfermedades inflamatorias crónicas junto con la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.³ Todo esto debido a que un proceso de inflamación sistémica crónica conlleva a aterosclerosis acelerada.⁴ En la relación de la aterosclerosis coronaria y la psoriasis se describen varios modelos fisiopatológicos para su asociación, como que la interleucina (IL) 17 contribuye a la progresión de la lesión aterosclerótica y la inestabilidad de la placa en modelos murinos y que el factor de necrosis tumoral alfa promueve disfunción endotelial y movimiento de células T a placas ateroscleróticas.⁵

Al conocer el modelo inflamatorio de base que conlleva a aterosclerosis acelerada en la psoriasis, se ha planteado la discusión de si otras enfermedades inflamatorias de la piel también intervienen en la aparición de enfermedad cardiovascular, encontrando asociación principalmente con factores de riesgo cardiovascular.⁶

En 2015 González y Amaya realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes con psoriasis y sin psoriasis buscando asociación entre la psoriasis y el infarto agudo de miocardio. No se vieron resultados significativos en comparación con los controles, aunque los factores de riesgo cardiovascular significativos encontrados fueron: edad entre 40 y 60 años (OR 1.02, IC95% 1.03-5.5), síndrome metabólico (OR 4.31, IC95% 1.72-6.55) y velocidad de sedimentación globular elevada (OR 3.87, IC95% 1.12-5.41).⁷

Asimismo, varios investigadores han propuesto el hecho de que el modelo de inflamación también presente en otras enfermedades de la piel pueda llevar a un modelo de aterosclerosis acelerada, así como se ha demostrado en la psoriasis, también se ha buscado la asociación de los pacientes con psoriasis con infarto agudo de miocardio o eventos cardiovasculares adversos.

Su y colaboradores realizaron en 2014 un estudio de cohorte para determinar el riesgo de evento cerebrovascular isquémico en pacientes con dermatitis atópica, encontrando que los pacientes con dermatitis atópica tuvieron una incidencia de accidente cerebrovascular isquémico de 1.33 veces en comparación con los controles (IC 95% 1.12-1.59, $p < 0.001$).⁸

Por tanto, el objetivo de esta investigación es conocer y describir las comorbilidades dermatológicas inflamatorias presentes en pacientes de 18 años o más hospitalizados por primera vez por síndrome isquémico coronario agudo en el Hospital Regional Ciudad Madero, en un periodo de 4 años, así como las características fenotípicas y topográficas de las comorbilidades dermatológicas inflamatorias más frecuentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo y transversal efectuado en el Hospital Regional Ciudad Ma-

dero, en Ciudad Madero, Tamaulipas, México. Los criterios de inclusión fueron pacientes de uno y otro sexo de 18 años, hospitalizados de primera vez por diagnóstico de egreso de síndrome isquémico coronario agudo. El criterio de exclusión fue ausencia de expediente electrónico en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH).

La selección de pacientes se realizó de los censos de ingresos y estancias hospitalarias diarias del servicio de Medicina Interna realizados en el programa Microsoft Excel 2016 del 1 marzo de 2017 al 31 diciembre de 2020 y por medio de los diagnósticos encontrados en la historia clínica inicial y notas de evolución del SIAH.

Se recabaron los datos de las historias clínicas del expediente electrónico del SIAH de los pacientes que ingresaron desde el 1 de marzo de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2020 por el diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo.

De cada expediente individual virtual se recabaron: variables sociodemográficas (sexo, grupo etario, morbilidades asociadas), tipo de síndrome isquémico coronario agudo padecido, presencia o ausencia de comorbilidad dermatológica y tipo de prescripción indicada.

Cada comorbilidad dermatológica se clasificó como inflamatoria y no inflamatoria de acuerdo con su mecanismo fisiopatológico subyacente. De las comorbilidades dermatológicas inflamatorias más frecuentes se describieron sus características fenotípicas y topográficas de acuerdo con el caso. Las comorbilidades dermatológicas no inflamatorias se subdividieron a su vez de acuerdo con el fenotipo presentado en alopecias no cicatriciales, dermatitis por hipersensibilidad, dermatitis infecciosas, dermatosis neoplásicas y discromías.

Los diagnósticos de síndrome isquémico coronario agudo los establecieron médicos cardiólogos o internistas y las enfermedades agrupadas en las comorbilidades dermatológicas médicos dermatólogos de acuerdo con los hallazgos de la exploración física o los exámenes auxiliares de diagnóstico.

En cuestión de la prescripción para tratar las comorbilidades dermatológicas inflamatorias, se agruparon de acuerdo con la familia farmacológica por el mecanismo de acción o por tipo de procedimiento médico.

Se procesaron y se realizó el análisis estadístico con indicadores descriptivos, medidas de tendencia central y medidas de dispersión para los datos no agrupados en el programa Microsoft Excel para Mac versión 16.50.

Se presentan los datos de los indicadores descriptivos con porcentajes y gráficas de pastel y de barras, los datos obtenidos por las medias y medidas de dispersión por medio de gráfica de dispersión.

RESULTADOS

Se seleccionaron 384 pacientes, de los que 197 (51%) eran hombres y 187 (49%) mujeres.

La edad de los pacientes varió de 33 a 96 años, con media de 69.03 años, mediana de 69 y moda de 65. Se dividieron la cantidad total de pacientes en grupos de 10 años a partir de los 30 años, encontrando la mayor cantidad de pacientes en el grupo etario de 70-79 años con 119/384 pacientes (31%), seguido del grupo de 60-69 años con 111/384 (29%) y el de 80-90 años con 64/384 (17%). **Figura 1**

Entre las morbilidades asociadas, se documentó dislipidemia en 310/384 (81%) pacientes, hipertensión en 308/384 (80%), diabetes mellitus en

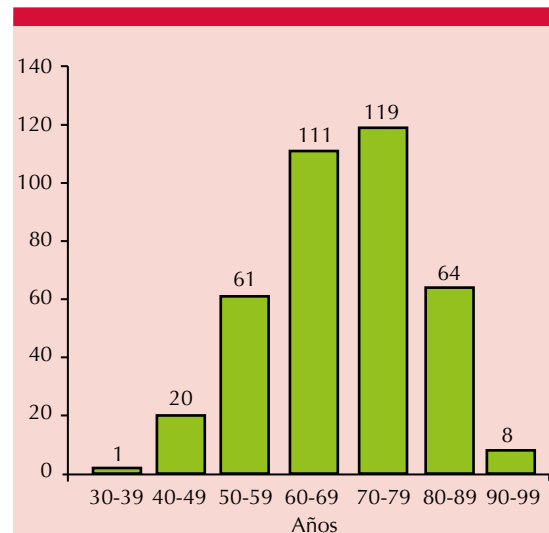


Figura 1. Distribución de pacientes de acuerdo con su grupo etario.

245/384 (64%), enfermedad coronaria crónica en 141/384 (37%), tabaquismo en 115/384 (30%), hiperuricemia en 111/384 (29%), antecedente heredofamiliar de enfermedad cardiovascular en 72/384 (19%), enfermedad renal crónica en 47/384 (12%), alcoholismo en 46/384 (12%), enfermedad cerebrovascular en 13/384 (3%) y enfermedad pulmonar en 13/384 (3%). **Figura 2**

Se encontró que en 2017 hubo un total de 144 pacientes ingresados a hospitalización por primera vez por el diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo, en 2018 135, en 2019 61 y en 2020 44 (**Figura 3**). El más frecuente en todos los años fue el de angina inestable en 109/144 pacientes (75%) en 2017, 101/135 (74%) en 2018, 46/61 (75%) en 2019 y 17/44 (38%) en 2020.

Del total de la población, 55/384 (14%) tenían comorbilidades dermatológicas inflamatorias, 74/384 pacientes (19%) tenían comorbilidades dermatológicas no inflamatorias y 255/384 (67%) no tenían comorbilidad dermatológica subyacente.

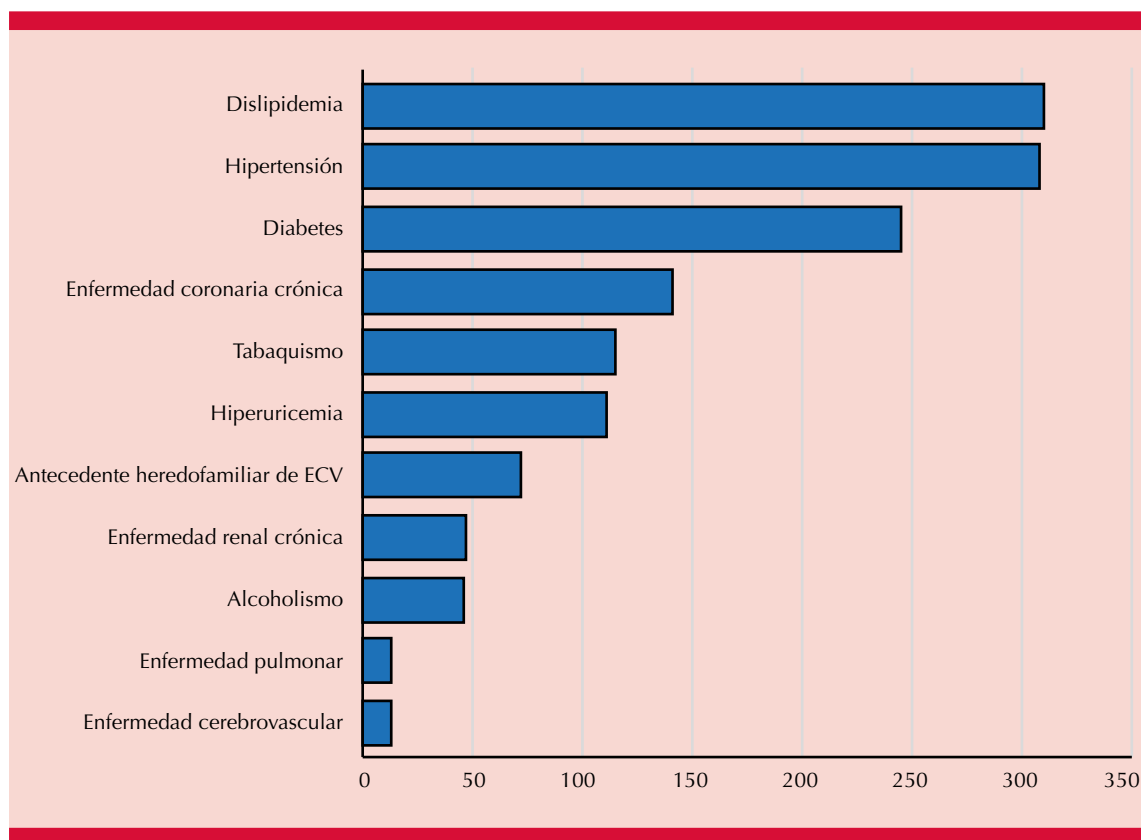


Figura 2. Morbilidades asociadas de la población en estudio.
ECV: enfermedad cardiovascular.

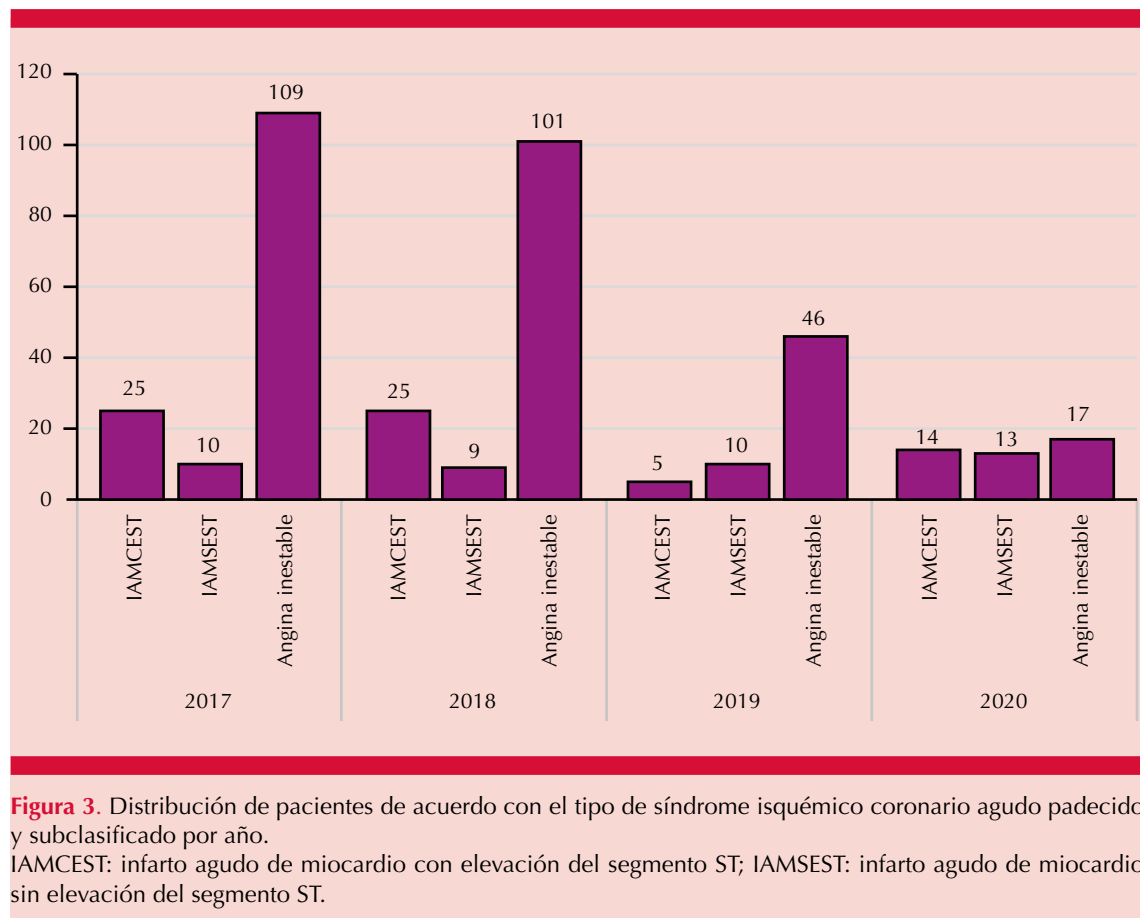
De los 55 pacientes con comorbilidades dermatológicas inflamatorias, uno tenía dermatitis acneiforme, 4/55 dermatitis atópica, 1/55 dermatitis fotoalérgica, 7/55 dermatitis por contacto, 1/55 dermatitis por estasis venosa, 1/55 dermatitis reaccional, 12/55 dermatitis seborreica, 1/55 eccema numular, 1/55 eritema anular centrífugo, 1/55 eritema pigmentado fijo, 1/55 granuloma anular, 1/55 liquen plano, 4/55 liquen simple crónico, 1/55 parapsoriasis, 2/55 prurigo, 8/55 psoriasis, 7/55 queratosis actínica y 1/55 vasculitis limitada a piel. **Figura 4**

Se observó mayor frecuencia de los diagnósticos de: dermatitis seborreica en 12/55 pacientes y psoriasis en 8/55. Las menos frecuentes fueron

dermatitis acneiforme, dermatitis fotoalérgica, dermatitis por estasis venosa, dermatitis reaccional, eccema numular, eritema anular centrífugo, eritema pigmentado fijo, granuloma anular, liquen plano, parapsoriasis y vasculitis limitada a piel, afectando a un paciente cada una.

La media de edad de los pacientes con comorbilidades dermatológicas inflamatorias fue de 68.72 años, moda de 65, mediana de 65 y desviación estándar de 9.63. Se observó variabilidad importante y tendencia a estar por encima de la media. **Figura 5**

La distribución de la topografía de los pacientes con dermatitis seborreica fue: 1/12 en el cuello,



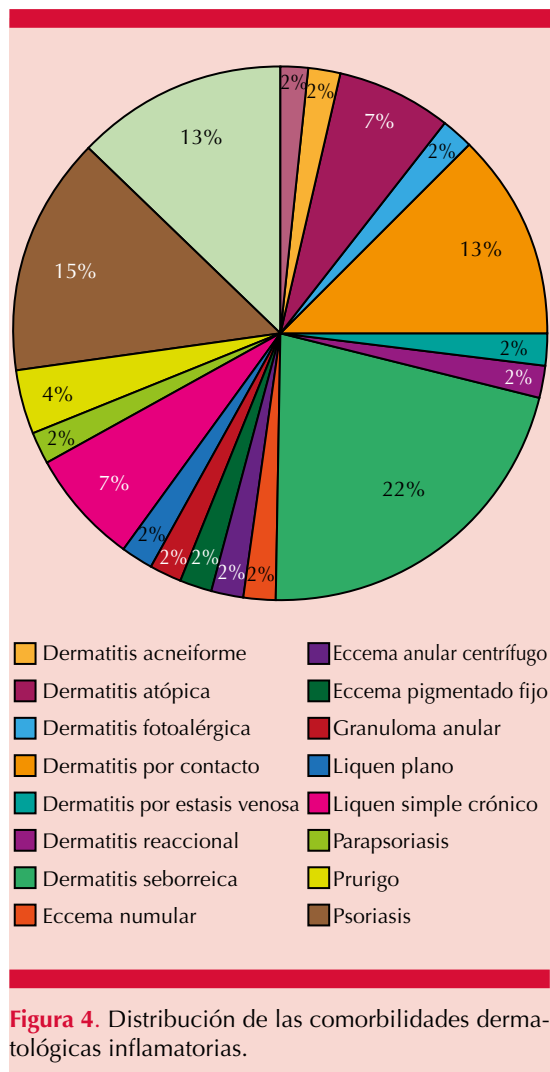
5/12 la piel cabelluda, 1/12 perioral, 5/12 facial y 1/12 retroauricular.

La distribución de los fenotipos de los pacientes con psoriasis fue de artritis psoriásica en 1/7 pacientes, en placas en 5/7, eritrodérmica en 1/7 y palmoplantar en 1/7.

Dentro del rubro de las comorbilidades dermatológicas no inflamatorias se encontró mayor frecuencia de pacientes con dermatosis neoplásicas en 36/74 pacientes y dermatitis infecciosas en 26/74. **Figura 6**

En cuanto a la prescripción recibida, la distribución fue con análogo de vitamina D en 2/55 pacientes, antibiótico en 3/55, anticuerpo monoclonal anti-IL12-23 en 1/55, anticuerpo monoclonal anti-factor de necrosis tumoral (TNF) en 1/55, antifúngico en 8/55, antihistamínico en 7/55, antimetabolito en 3/55, bloqueador solar en 3/55, citotóxico en 3/55, crioterapia en 1/55, emoliente en 12/55, glucocorticoide sistémico en 3/55, glucocorticoide tópico en 29/55, queratolítico en 6/55, retinoide tópico en 1/55 y secante en 3/55.

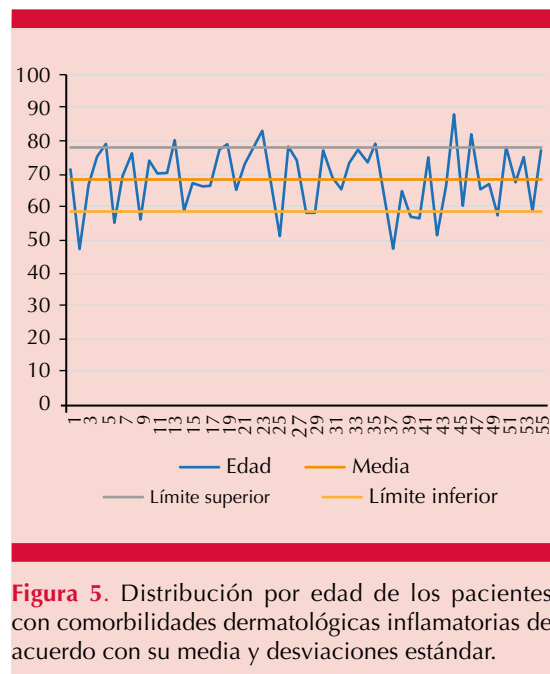
Figura 7



De los pacientes con psoriasis, 4/7 recibieron tratamiento sistémico, los otros 3/7 recibieron tratamiento tópico exclusivo.

DISCUSIÓN

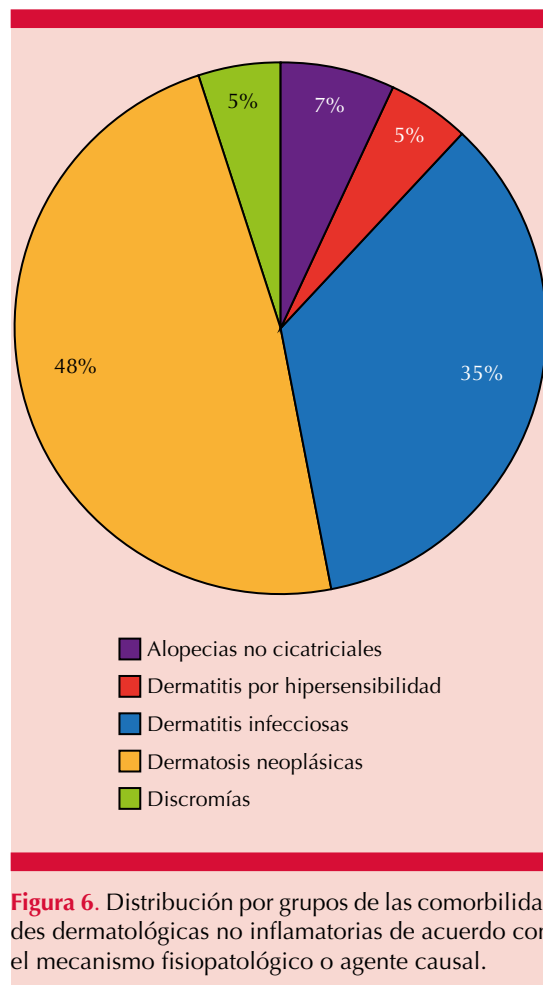
Las enfermedades dermatológicas inflamatorias han tenido auge en relación con su reciente correlación con las enfermedades coronarias isquémicas. En este estudio se observó, en el grupo de pacientes con comorbilidades dermatológicas inflamatorias, predominio de enfermedades



autoinflamatorias y eccematosas, como la dermatitis seborreica (22%) y la psoriasis (15%).

Aunque los mecanismos directos de la asociación entre alteraciones metabólicas y eventos cardiovasculares desfavorables en la psoriasis aún no se han aclarado, la psoriasis y la aterosclerosis también tienen características histológicas similares que implican células T, macrófagos y monocitos, incluyendo aumento de células T activadas que expresan un patrón Th-1. La IL-17 también está elevada en el suero de pacientes con enfermedad cardiovascular inestable y también se expresa en modelos animales de arterias coronarias envejecidas que son susceptibles a la isquemia.⁹

Se observó que el fenotipo predominante de los pacientes con psoriasis en la población era la de psoriasis en placas que corresponde a lo descrito en la bibliografía,¹⁰ asimismo, Chanussot y Arenas realizaron un estudio descriptivo en donde la reportaban como la forma predominante con un 85% en un total de 114 pacientes.¹¹



Si bien la psoriasis ya está establecida como factor de riesgo cardiovascular independiente, existen resultados mixtos de otras enfermedades inflamatorias. La dermatitis atópica ha sido objeto de estudio para determinar si este contexto inflamatorio particular predispone a enfermedades cardiovasculares. Su y colaboradores encontraron una asociación significativa en pacientes con dermatitis atópica y enfermedad cerebrovascular isquémica.⁸ Ascott y su grupo en un metanálisis encontró asociación de enfermedades cardiovasculares como infarto de miocardio, infarto cerebral, infarto cerebral isquémico, angina e insuficiencia cardíaca.¹² La

dermatitis atópica, en la población de estudio, se encontró en el lugar 5 de frecuencia, en contraste con las demás comorbilidades dermatológicas inflamatorias, representando el 7% de las mismas.

El grupo etario en donde se encontró con mayor frecuencia síndrome isquémico coronario agudo fue el de 60 a 69 y 70 a 79 años, representando juntos el 59.8% del total de la población, resultados similares a los encontrados en el estudio del grupo de Abdar-Esfahani, en donde la enfermedad isquémica cardíaca fue más prevalente en pacientes de 60 a 69 años;¹³ sin embargo, difirieron con el grupo de Choi quienes encontraron mayor frecuencia de sujetos en el grupo de 41 a 50 años, tanto en el grupo de pacientes con psoriasis y en el control con 25.4 y 27.7%, respectivamente.⁸

En cuanto a las morbilidades asociadas, se vio predominio de dislipidemia (80.7%), hipertensión arterial sistémica (80.2%) y diabetes mellitus (63.8%), difiriendo con el estudio de Choi y su grupo, en el que hubo mayor prevalencia de hipertensión (32.5%) y tabaquismo (31.5%) en el grupo de pacientes con psoriasis y de obesidad (27.4%) y tabaquismo (28.9%) en el grupo control.¹⁴ Contrastando con el estudio de Chanussot y Arenas, en el que el 33.9% de los pacientes padecían hipertensión, 26.9% diabetes mellitus, sólo el 11.4% de los pacientes tenían dislipidemia y la cardiopatía isquémica ocurrió en solamente el 1.7% de la población ambulatoria con psoriasis.¹¹

Otro punto importante por mencionar es que todas estas variables mencionadas son factores de riesgo cardiovascular que se engloban dentro del síndrome metabólico. Se han propuesto diversos mecanismos por los cuales estas enfermedades inflamatorias de la piel son una parte fundamental en la génesis de este síndrome, en general, la producción de adipocinas por las

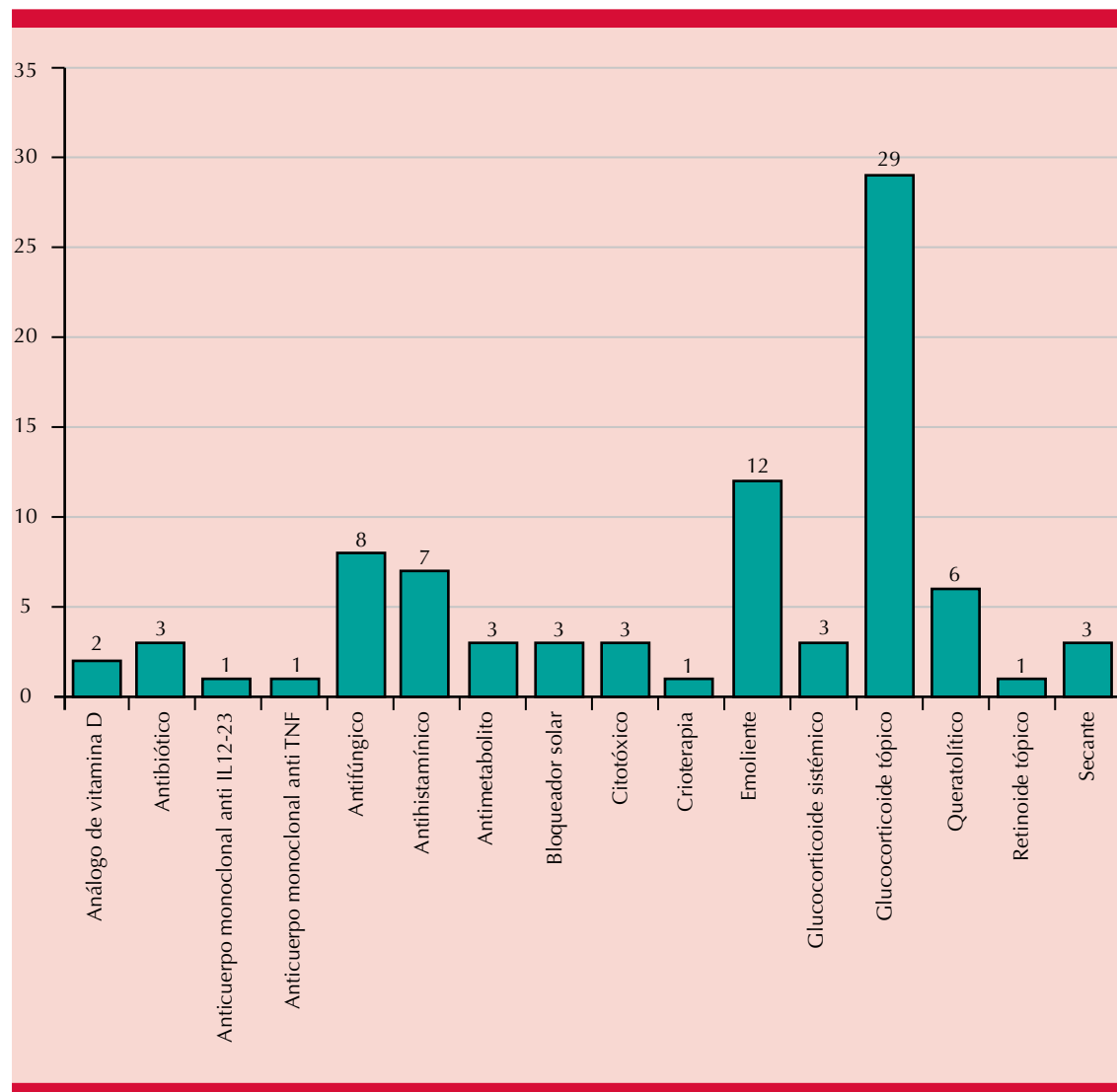


Figura 7. Distribución de los pacientes por prescripción recibida.

células grasas, como la leptina, adiponectina, factor de necrosis tumoral alfa, IL-6 y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 tienen un papel importante en la patogenia de la resistencia a la insulina, además, pueden afectar la acumulación de leucocitos en los tejidos y predisponer a la enfermedad cardiovascular.¹⁵

Otro resultado encontrado es el tipo de prescripción farmacológica que los pacientes recibieron, quedando la mayor cantidad de la prescripción farmacológica dentro del grupo de tratamiento tópico con glucocorticoide (52.7%) y los menos frecuentes los anticuerpos monoclonales anti-IL12,23 en 1/55 (1.8%) y anti-TNF en

1/55 (1.8%). Esto podría reflejar el efecto que tiene el control adecuado de las enfermedades inflamatorias sistémicas para el desenlace cardiovascular. Wu y colaboradores demostraron disminución en el riesgo de infarto de miocardio en una cohorte que llevaba tratamiento con anti-TNF en comparación con la cohorte de tratamiento tópico con un cociente de riesgo de 0.5, el mismo autor realizó un estudio para comparar el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes que recibían tratamiento con metotrexato y anti-TNF, encontrando que los que recibían anti-TNF tuvieron menos eventos cardiovasculares en comparación con los que recibían metotrexato con una tasa de Kaplan-Meier del 1.45 vs 4.09%, los usuarios de anti-TNF tuvieron menos eventos cardiovasculares en general con un cociente de riesgo y determinaron disminución del riesgo de eventos cardiovasculares del 11% con una exposición acumulativa cada 6 meses sobre un periodo de seguimiento de 24 meses.^{16,17}

CONCLUSIONES

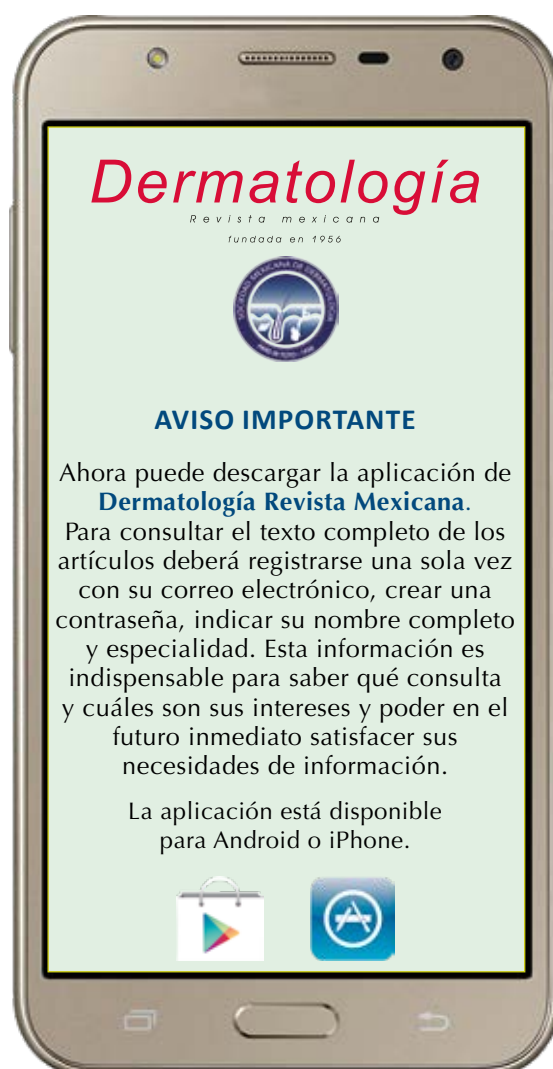
Las comorbilidades dermatológicas inflamatorias tuvieron baja frecuencia en los pacientes hospitalizados con síndrome isquémico coronario agudo, predominando la dermatitis seborreica y la psoriasis.

La topografía predominante de los pacientes con dermatitis seborreica fue en la piel cabelluda y facial, el fenotipo predominante de los pacientes con psoriasis fue en placas. El tipo de prescripción predominante para tratar las comorbilidades dermatológicas inflamatorias fue con glucocorticoide tópico.

REFERENCIAS

1. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bathélémy O, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol* 2021; 74 (6): 436-73. doi: 10.1016/j.recesp.2020.12.024.
2. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100 (13): 1481-92. doi: 10.1161/01.cir.100.13.1481.
3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140 (11): 596-646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000677.
4. Puig L. Cardiovascular risk and psoriasis: the role of biologic therapy. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103 (10): 853-62. doi: 10.1016/j.adengl.2012.02.004
5. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (2): 1-10. doi: 10.1161/JAHA.113.000062.
6. Kwa MC, Silverberg JI. Association between inflammatory skin disease and cardiovascular and cerebrovascular comorbidities in US adults: Analysis of nationwide inpatient sample data. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18 (6): 813-823. doi: 10.1007/s40257-017-0293-x.
7. González SA, Amaya GM. 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. *Dermatol CMQ* 2015; 13 (2): 103-107.
8. Su VY, Chen TJ, Yeh CM, Chou KT, Hung MH, Chu SY, Su KC, Chang YS, Lin YH, Liu CJ. Atopic dermatitis and risk of ischemic stroke: a nationwide population-based study. *Ann Med* 2014; 46 (2): 84-9. doi: 10.3109/07853890.2013.870018.
9. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, van de Kerkhof P, Stähle M, Nestle FO, Girolomoni G, Krueger JG. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010; 130 (7): 1785-96. doi: 10.1038/jid.2010.103.
10. Van de Kerkhof P, Nestlé F. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012; 2: 307.
11. Chanussot C, Arenas R. Psoriasis. Estudio descriptivo y comorbilidades en 114 pacientes. *Dermatol CMQ* 2015; 13 (1): 20-23.
12. Ascott A, Mulick A, Yu AM, Prieto-Merino D, Schmidt M, Abuabara K, Smeeth L, Roberts A, Langan SM. Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies.

- J Allergy Clin Immunol 2019; 143 (5): 1821-1829. Doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.030.
13. Abdar-Esfahani M, Abdar-Esfahani M. Prevalence of dermatologic features in patients with ischemic heart disease. Shiraz E-Med J 2015; 16 (1): 262-43. doi: 10.18895/semj26243.
 14. Zwain A, Aldiwani M, Taqi H. the association between psoriasis and cardiovascular diseases. Eur Cardiol 2021; 16: e19. doi: 10.15420/ecr.2020.15.R2.
 15. Stefanadi EC, Dimitrakakis G, Antoniou CK, Challoumas D, Punjabi N, Dimitrakaki IA, Punjabi S, Stefanadis CI. Metabolic syndrome and the skin: a more than superficial association. Reviewing the association between skin diseases and metabolic syndrome and a clinical decision algorithm for high risk patients. Diabetol Metab Syndr 2018; 10: 9. doi: 10.1186/s13098-018-0311-z.
 16. Wu JJ, Poon KY, Channual JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. Arch Dermatol 2012; 148 (11): 1244-50. Doi: 10.1001/archdermatol.2012.2502.
 17. Wu JJ, Guérin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate. J Am Acad Dermatol 2017; 76 (1): 81-90. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.042.



<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7931>

Asociación entre comorbilidades cardiometabólicas, hábitos nocivos y severidad de psoriasis en pacientes ambulatorios adultos de un establecimiento de salud privado de Lima, Perú

Association among cardiometabolic comorbidities, unhealthy behaviors and psoriasis severity in adult outpatients from a private medical center in Lima, Peru.

Karen Rojas-Pérez-Palma,^{1,2} Willy Ramos,³ Doris Delgado-Pérez⁴

Resumen

OBJETIVO: Determinar la asociación entre comorbilidades cardiometabólicas, hábitos nocivos y severidad de la psoriasis en pacientes ambulatorios adultos de un establecimiento de salud privado de Lima, Perú.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal realizado de agosto a octubre de 2021. La recolección de datos se realizó mediante un cuestionario validado, mediciones antropométricas, análisis de laboratorio, ultrasonografía abdominal y la aplicación del Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI).

RESULTADOS: Participaron 96 pacientes con psoriasis; el 64.6% eran varones, con promedio de edad de 42.3 ± 12.2 años y duración de la enfermedad de 8.9 ± 10.7 años. La psoriasis fue severa en el 35.5% de los participantes. El 52.1% padecía alguna comorbilidad cardiometabólica; las más frecuentes fueron la dislipidemia (36.5%) y la hipertensión arterial (34.4%). El 54.2% consumía alcohol y el 38.5% fumaba. Los pacientes con hipertensión arterial y obesidad tuvieron una mediana de PASI mayor a los que no padecían tales comorbilidades (18 y 12.9 puntos, respectivamente). La hipertensión arterial ($OR_{95\%} = 5.03$; IC95%: 1.97-12.86) y la obesidad ($OR_{95\%} = 4.95$; IC95%: 1.23-19.49) se asociaron significativamente con psoriasis severa. No hubo asociación entre los hábitos nocivos y la severidad de la psoriasis.

CONCLUSIONES: Los pacientes con psoriasis e hipertensión arterial y obesidad tuvieron mayor posibilidad de tener psoriasis severa.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis; comorbilidad; hábito de fumar; consumo de alcohol.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the association among cardiometabolic comorbidities, unhealthy behaviors and psoriasis severity in adult outpatients from a private medical center in Lima, Peru.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional study was carried out from August to November 2021. Data was taken through a validated survey, anthropometric measurement, laboratory tests, abdominal ultrasonography and the Psoriasis Area Severity Index (PASI).

¹ Servicio de Dermatología. Clínica Internacional, Lima, Perú.

² Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

³ Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (INICIB), Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.

⁴ Instituto de Investigación de Bioquímica y Nutrición Alberto Guzmán Barrón. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

Recibido: marzo 2022

Aceptado: marzo 2022

Correspondencia

Karen Rojas Pérez Palma
karen.rojas@medicos.ci.pe

Este artículo debe citarse como: Rojas-Pérez-Palma K, Ramos W, Delgado-Pérez D. Asociación entre comorbilidades cardiometabólicas, hábitos nocivos y severidad de psoriasis en pacientes ambulatorios adultos de un establecimiento de salud privado de Lima, Perú. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 494-505.

RESULTS: Ninety-six patients with psoriasis were enrolled; 64.6% were male, with an average age of 42.3 ± 12.2 years and duration of the disease of 8.9 ± 10.7 years. Psoriasis was severe in 38.5% of the participants; 52.1% of them had at least one cardiometabolic comorbidity. The most frequent comorbidities were dyslipidemia (36.5%) and arterial hypertension (34.4%); 54.2% of patients consumed alcohol and 38.4% of them smoked. Patients with hypertension and obesity had a higher median PASI than those who did not suffer from those comorbidities (18 and 12.9 points, respectively). Arterial hypertension ($OR_A = 5.03$; CI95%: 1.97-12.86) and obesity ($OR_A = 4.95$; CI95%: 1.23-19.49) were significantly associated to severe psoriasis. There was no association between unhealthy behaviors and psoriasis severity.

CONCLUSIONS: Psoriasis patients with arterial hypertension and obesity were more likely to have severe psoriasis.

KEYWORDS: Psoriasis; Comorbidity; Smoking; Alcohol drinking.

ANTECEDENTES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica, mediada por inmunidad, que alcanza aproximadamente al 2% de la población general. Las placas psoriásicas, variedad clínica más frecuente, reflejan la inflamación crónica circulante que explicaría la coexistencia de diversas afecciones médicas, principalmente enfermedades cardiovasculares, trastornos metabólicos, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad renal.¹ Los pacientes con psoriasis moderada a severa y aquéllos con artropatía psoriásica son los que tienen mayor riesgo de padecer comorbilidades. Dos tercios de la población psoriásica padecen al menos una comorbilidad² y alrededor del 50% con edad superior a 65 años tiene al menos tres comorbilidades.³

Las comorbilidades cardiometabólicas observadas con mayor frecuencia en pacientes con psoriasis incluyen la obesidad, el síndrome metabólico y sus componentes, la enfermedad por hígado graso no alcohólico, el infarto de miocardio y la enfermedad cerebrovascular.⁴

Por otra parte, en esta población existe también mayor frecuencia de consumo de alcohol y hábito de fumar.⁵

La incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con psoriasis es alta, incluso el doble en comparación con otras enfermedades de la piel.⁶ La alta frecuencia de enfermedad cardiovascular podría explicarse no sólo por la inflamación sistémica, sino también por la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y trastornos metabólicos en esta población.⁷ Asimismo, se ha observado que existe asociación entre la obesidad, el síndrome metabólico y la severidad de la psoriasis.⁸

Una revisión sistemática encontró una prevalencia más alta del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis (OR_A : 1.29-5.14), así como de cada uno de sus componentes en comparación con la población general. Además, que la probabilidad del síndrome metabólico y sus componentes se asocia con la severidad de la psoriasis.⁹ Por su parte, investigadores brasileños encontraron alta prevalencia de hipertensión (43.7%), diabetes (15.3%), hábito de fumar

(50.5%), sobrepeso (31.1%) y obesidad (33.2%) en los pacientes con psoriasis en comparación con la población general. También observaron que el exceso de peso y la artropatía psoriásica se asocian de manera significativa con la severidad de la psoriasis.¹⁰ Un estudio mexicano reportó también que el síndrome metabólico es más frecuente en los pacientes con psoriasis frente a los controles (41.7 vs 20%; OR: 1.74; IC95%: 1.19-2.53) y que los pacientes con psoriasis tienen mayor frecuencia significativa de diabetes tipo 2, consumo de alcohol, incremento de la presión arterial sistólica, índice de masa corporal, circunferencia de cintura en mujeres y de triglicéridos.¹¹

Asimismo, la diabetes,^{12,13} la hipertensión arterial,¹⁴ la dislipidemia,¹⁵ la obesidad,^{16,17} la enfermedad por hígado graso no alcohólico¹⁸ y el hábito de fumar^{19,20} estarían asociados de manera significativa con la severidad de la psoriasis. Sin embargo, el consumo de alcohol^{19,21} podría no estar vinculado con el grado de severidad de la enfermedad. En relación con la enfermedad cardiovascular, los pacientes con psoriasis tendrían un riesgo significativamente incrementado de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que sería mayor en las formas severas de la enfermedad.²²

El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre comorbilidades cardiometabólicas, hábitos nocivos y severidad de la psoriasis en pacientes ambulatorios adultos de un establecimiento de salud privado de Lima, Perú.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal en el que fueron invitados a participar los pacientes adultos con diagnóstico de psoriasis, de uno y otro sexo, atendidos de forma ambulatoria en el Servicio de Dermatología de la Clínica Internacional, un establecimiento de salud privado ubicado en la ciudad de Lima,

Perú, entre los meses de agosto y noviembre de 2021. Se excluyeron los pacientes con psoriasis pustular, psoriasis eritrodérmica y mujeres embarazadas. Se trabajó con la totalidad de los pacientes captados en el intervalo de tiempo referido y que cumplieron con los criterios de selección.

Se entrevistó a los participantes para obtener información sociodemográfica (edad, sexo) y clínica (edad de inicio de la psoriasis, comorbilidades, hábito de fumar y consumo de alcohol). Durante el examen físico se determinó la severidad de la psoriasis mediante la aplicación del Índice de Severidad y Área de Psoriasis (PASI por sus siglas en inglés) y se realizó la medición del peso y la talla para el cálculo del índice de masa corporal, con el uso de una balanza electrónica y un tallímetro calibrados (SECA®, Alemania).

Se solicitaron análisis de laboratorio que incluyeron: glucosa, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos y una ecografía hepática. Los participantes que contaban con resultados de análisis de laboratorio y ecografía hepática, realizados durante el periodo de estudio y en la institución donde se realizó la investigación, no se sometieron a pruebas adicionales.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para verificar la existencia previa de comorbilidades, incluyendo la enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular), diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad y enfermedad por hígado graso no alcohólico. Para ello se tomaron en cuenta las siguientes definiciones operacionales:

- *Cardiopatía isquémica*: definida por el diagnóstico clínico previo de cardiopatía isquémica estable o síndrome coronario agudo.²³

- *Enfermedad cerebrovascular*: definida por el diagnóstico clínico previo de isquemia cerebral o hemorragia cerebral.²⁴
- *Diabetes tipo 2*: definida por el diagnóstico clínico previo, tratamiento instaurado o glucosa de ayuno igual o mayor de 126 mg/dL.²⁵
- *Hipertensión arterial*: definida por el diagnóstico clínico previo o tratamiento instaurado.
- *Dislipidemia*: definida por una o más de las siguientes alteraciones lipídicas: colesterol total ≥ 240 mg/dL, colesterol LDL ≥ 160 mg/dL, colesterol HDL < 40 mg/dL en varones y < 50 mg/dL en mujeres, o triglicéridos ≥ 200 mg/dL; diagnóstico clínico previo o tratamiento instaurado por alguna de las alteraciones lipídicas referidas.²⁶
- *Obesidad*: definida por un índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 30 kg/m².²⁷
- *Enfermedad por hígado graso no alcohólico*: definida por el diagnóstico de esteatosis hepática detectada mediante ultrasonografía en ausencia de consumo significativo de alcohol.²⁸ Se excluyeron los varones y las mujeres que consumían 15 o más y 8 o más bebidas alcohólicas por semana, respectivamente.²⁹

El instrumento usado para medir la severidad de la psoriasis fue el índice PASI,³⁰ que fue creado para valorar la severidad de la enfermedad psoriásica y su progresión durante el tratamiento prescrito.³⁰ Este instrumento consiste en la evaluación de cuatro regiones corporales: cabeza (C), extremidades superiores (ES), tronco (T) y extremidades inferiores (EI). En cada una de las cuatro regiones se valoran el eritema, el engrosamiento y la descamación de las placas psoriásicas con una escala del 0 al 4 para

determinar el grado de severidad de cada característica: 0 [ausente], 1 [leve], 2 [moderado], 3 [severo], 4 [muy severo]. Además, en cada región corporal se asigna un valor numérico según el porcentaje de superficie corporal afectada: 0 [ninguna], 1 [$< 10\%$], 2 [$10\text{--}30\%$], 3 [$30\text{--}50\%$], 4 [$50\text{--}70\%$], 5 [$70\text{--}90\%$], 6 [$> 90\%$]. En cada región corporal se obtiene una puntuación según las características evaluadas y el área afectada. El cálculo del índice PASI se realiza sumando la puntuación total de cada una de las cuatro regiones corporales examinadas multiplicada por el área corporal que representa: 0.1 (total C) + 0.2 (total ES) + 0.3 (total T) + 0.4 (total EI). Una puntuación PASI mayor o igual a 10 indica psoriasis severa.³¹

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® 25 para Windows. Se realizó análisis descriptivo obteniéndose frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizó estadística bivariada con la prueba χ^2 y exacta de Fisher con lo que se obtuvieron la razón de posibilidades cruda (OR), así como sus intervalos de confianza. Para evaluar la asociación de las comorbilidades cardiometabólicas y de los hábitos nocivos con la severidad de la psoriasis, las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis bivariado se ingresaron en un modelo de regresión logística binaria con control de variables potenciales de confusión (edad, sexo, enfermedades autoinmunitarias, depresión y ansiedad), obteniéndose la razón de posibilidades ajustada (OR_{AJ}), así como sus intervalos de confianza. Los cálculos se realizaron con un nivel de confianza del 95%.

El estudio respetó la autonomía de los participantes mediante el consentimiento informado que se obtuvo antes de la recolección de datos. Se garantizó la confidencialidad de la información obtenida, que se ha usado sólo para fines de investigación. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Instituto de

Ética en Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

RESULTADOS

Se incluyeron en la investigación 96 pacientes con psoriasis. Más de la mitad era del sexo masculino, su edad promedio fue de 42.3 ± 12.2 años y la duración de la enfermedad fue de 8.9 ± 10.7 años. Se observó que la tercera parte de los participantes tenía psoriasis severa y un poco más de la mitad tenía alguna comorbilidad cardiometabólica, las más frecuentes fueron la dislipidemia (36.5%) y la hipertensión arterial (34.4%). La enfermedad cardiovascular se manifestó como cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en el 7.3 y 4.2% de los participantes, respectivamente. En cuanto a los hábitos nocivos, alrededor de la tercera parte fumaba y un poco más de la mitad consumía alcohol. **Cuadro 1**

En los pacientes con psoriasis severa, las comorbilidades cardiometabólicas más frecuentes fueron la obesidad (66.7%), la hipertensión arterial (60.6%) y la diabetes mellitus (57.1%). El análisis bivariado encontró que la obesidad y la hipertensión se encontraron con una frecuencia significativamente mayor en los pacientes con psoriasis severa en comparación con los que no tenían psoriasis severa. Las demás comorbilidades y los hábitos nocivos no tuvieron una frecuencia significativamente mayor en los pacientes con psoriasis severa. **Cuadro 2**

El análisis multivariado con control de variables de confusión encontró que la hipertensión arterial (OR_{AJ} : 5.03; IC95%: 1.97-12.86) y la obesidad (OR_{AJ} : 4.95; IC95%: 1.23-19.49) constituyeron comorbilidades cardiometabólicas que se asociaron significativamente con psoriasis severa. El OR ajustado a la existencia de variables de confusión (OR_{AJ}) para ambas enfermedades fue cercano a 5, lo que indica que los pacientes

con tales comorbilidades tuvieron 5 veces mayor posibilidad de tener psoriasis severa. **Cuadro 3**

Se observó que los pacientes con obesidad tuvieron una mediana de PASI (18) que triplicó la de los pacientes no obesos (**Figura 1A**). Asimismo, la mediana de PASI de los pacientes con hipertensión arterial (12.9) fue dos veces mayor que la de aquéllos que no padecían la enfermedad. **Figura 1B**

DISCUSIÓN

Esta investigación encontró que las comorbilidades cardiometabólicas más frecuentes en la población estudiada fueron la dislipidemia, la hipertensión arterial y la enfermedad por hígado graso no alcohólico; sin embargo, los pacientes con psoriasis severa tuvieron con mayor frecuencia obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Se determinó que los participantes que padecían obesidad o hipertensión arterial tuvieron una posibilidad de hasta 5 veces de padecer formas severas de psoriasis en comparación con los que no las padecían.

La investigación desarrollada por Shah³² reporta la prevalencia e incidencia de 24 comorbilidades en pacientes estadounidenses con psoriasis de una edad promedio de 51 años. Las enfermedades más comunes resultan ser las de origen cardiometabólico, principalmente la hiperlipidemia (45.6 y 30.8%, respectivamente), hipertensión arterial (42.1 y 24.1%), diabetes tipo 2 (17.4 y 8.4%) y obesidad (14.3 y 11.5%). Este estudio encontró que los trastornos metabólicos más frecuentes en los pacientes evaluados fueron también la dislipidemia y la hipertensión arterial, en una población aproximadamente 10 años más joven.³²

Un estudio mexicano describe que el 60% de los pacientes con psoriasis padece alguna enfermedad crónica preexistente, mientras que en la

Cuadro 1. Características de los pacientes con psoriasis participantes del estudio

Características	Frecuencia	Porcentaje
Sexo		
Masculino	62	64.6
Femenino	34	35.4
Grupo de edad		
18-29 años	22	22.9
30-59 años	61	63.5
60 a más años	13	13.6
Severidad		
Severa	36	35.5
No severa	60	64.5
Comorbilidades cardiometabólicas		
Sí	50	52.1
No	46	47.9
Diagnóstico de comorbilidades cardiometabólicas específicas		
Dislipidemia	35	36.5
Hipertensión arterial	33	34.4
Enfermedad por hígado graso no alcohólico	16	16.7
Diabetes mellitus	14	14.6
Obesidad	12	12.5
Enfermedad cardiovascular*	11	11.5
Hábitos nocivos		
Consumo de alcohol	52	54.2
Hábito de fumar	37	38.5

* Incluye cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular.

tercera parte de los participantes las comorbilidades se identifican después de la detección de la psoriasis. Las comorbilidades más frecuentes en esta población son las dislipidemias (25.9%), la hipertensión arterial sistémica (20.5%) y la diabetes mellitus tipo 2 (16.1%). Además, observan que la totalidad de los pacientes analizados tiene psoriasis leve (PASI < 20). En comparación con la investigación desarrollada, la dislipidemia e hipertensión arterial fueron de manera similar las comorbilidades identificadas con mayor frecuencia. En cambio, en relación con la severidad de la psoriasis, este estudio sí identificó psoriasis

severa en la tercera parte de los pacientes evaluados usando un criterio distinto de severidad (PASI > 10).³³

Por otro lado, un estudio español, que usó el registro médico de 6868 pacientes con psoriasis, encontró que la comorbilidad más frecuente en esta población era la obesidad (33.7%), que fue tres veces más común en comparación con los resultados presentados. Al evaluar eventos cardiovasculares mayores, los autores identificaron una frecuencia dos veces menor de enfermedad coronaria isquémica (3.3%), así como de en-

Cuadro 2. Comorbilidades cardiometabólicas y hábitos nocivos en pacientes con psoriasis severa y no severa participantes del estudio

Comorbilidades y hábitos nocivos	Psoriasis severa		Psoriasis no severa		Valor p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Obesidad					
Sí	8	66.7	4	33.3	0.030*
No	28	33.3	56	66.7	
Hipertensión arterial					
Sí	20	60.6	13	39.4	0.001**
No	16	25.4	47	74.6	
Diabetes mellitus					
Sí	8	57.1	6	42.9	0.118**
No	27	35.1	50	64.9	
Enfermedad por hígado graso no alcohólico					
Sí	6	37.5	10	62.5	1.000**
No	30	37.5	50	62.5	
Dislipidemia					
Sí	11	33.3	22	66.7	0.448**
No	24	41.4	34	58.6	
Enfermedad cardiovascular					
Sí	4	36.4	7	63.6	0.605*
No	32	37.5	53	62.5	
Consumo de alcohol					
Sí	23	44.2	29	55.8	0.139**
No	13	29.5	31	70.5	
Hábito de fumar					
Sí	17	45.9	20	54.1	0.176**
No	19	32.2	40	67.8	

* Prueba exacta de Fisher.

** Prueba χ^2 de Pearson.

fermedad cerebral vascular (1.8%). Los autores reportaron, además, una proporción 5 veces menor (7.3%) de psoriasis moderada-severa. De manera contraria a los resultados presentados, los autores no encontraron asociación entre ninguno de los trastornos cardiometabólicos investigados y la severidad de la psoriasis.³⁴

Curcú y su grupo describieron una proporción similar de pacientes con hipertensión arterial

(30%), diabetes mellitus (12%), hábito de fumar (35%) y consumo de alcohol (57%). Sin embargo, encontraron el doble de casos de obesidad (29%) y mayor frecuencia de psoriasis severa (44%). Difieren con este estudio al encontrar que los pacientes con psoriasis severa tenían de manera significativa mayor frecuencia de diabetes o insulinoresistencia y hábito de fumar, y menores concentraciones de colesterol HDL que los que tenían psoriasis leve ($p < 0.05$).³⁵

Cuadro 3. Análisis estadístico multivariado de la asociación de comorbilidades cardiometabólicas y psoriasis severa con control de potenciales variables de confusión

Variable	OR	IC	OR _{Aj}	IC OR _{Aj}
Obesidad	4.00	1.11-14.43	4.95	1.23-19.49
Hipertensión arterial	4.52	1.84-11.11	5.03	1.97-12.86
Edad	-	-	0.99	0.95-1.03
Sexo	1.73	0.71-4.24	1.63	0.59-4.48
Enfermedades autoinmunitarias	2.38	0.50-11.28	1.85	0.32-10.82
Depresión	0.95	0.39-2.32	1.40	0.49-4.02
Ansiedad	0.38	0.08-1.91	0.44	0.06-3.04

Prueba de Hosmer y Lemeshow, $p = 0.543$.

R de Cox y Snell = 0.174.

R de Nagelkerke = 0.237.

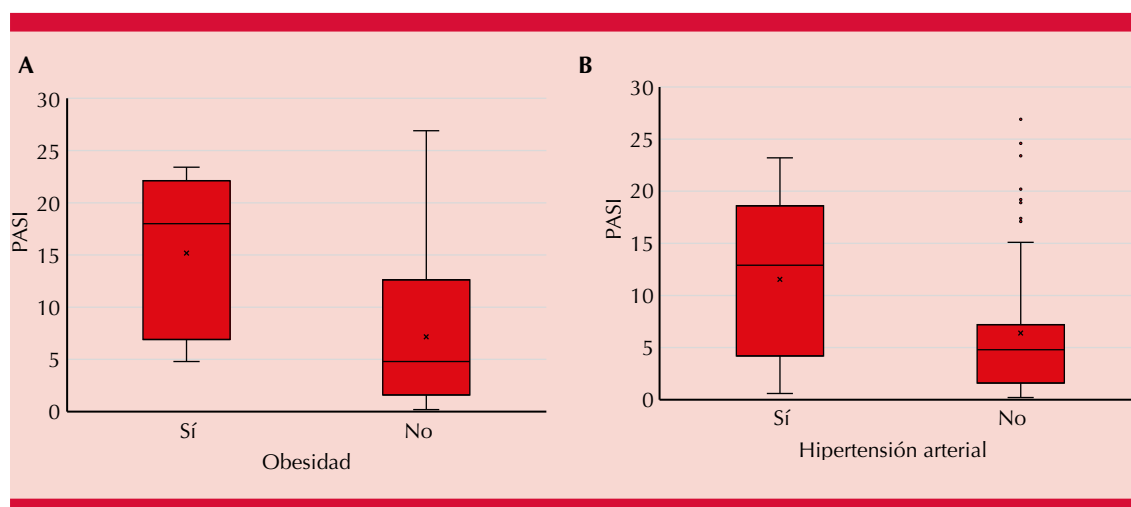


Figura 1. Valores de PASI según presencia y ausencia de obesidad (A) y de hipertensión arterial (B). PASI: Índice de Severidad y Área de Psoriasis.

En comparación con los hallazgos comunicados, un estudio estadounidense encontró menor frecuencia de las comorbilidades cardiometabólicas investigadas, hipertensión arterial (23.3%), hiperlipidemia (12.5%), diabetes mellitus (9.5%), obesidad (6.9%) y enfermedad cardiovascular (3.4%), así como del hábito de fumar (20.6%) y del consumo de alcohol (0.7%). Describieron, además, menor frecuencia de psoriasis severa

(23%). Existe coincidencia en el hallazgo de la asociación significativa entre la obesidad y la severidad de la psoriasis (OR: 1.42; IC95%: 0.8-2.52);³⁶ sin embargo, este estudio encontró, además, asociación con la hipertensión arterial.

La asociación encontrada entre la hipertensión arterial y la severidad de la psoriasis es consistente con investigaciones previas. En la India

describieron mayor frecuencia de hipertensión arterial en los pacientes con psoriasis en comparación con los controles (50 vs 29.3%; OR: 2.4; IC95%: 1.47-3.95) y coincidieron en señalar que existe asociación significativa con el grado de severidad de la psoriasis.³⁷ Por su parte, investigadores brasileños encontraron que los pacientes con psoriasis severa, medida según el área de superficie corporal afectada (> 20%), tienen una probabilidad 1.7 veces mayor de padecer hipertensión en comparación con los que padecen formas leves (OR: 1.7; IC95%: 1.1-2.6; $p = 0.03$).³⁸ Un metanálisis realizado por autores estadounidenses describe que la hipertensión arterial se asocia de manera significativa con la severidad de la enfermedad (OR: 1.49; IC95%: 1.15-1.47).¹⁴

De igual forma, hay coincidencia con otros autores en señalar que la obesidad también se asocia con formas severas de psoriasis. Un estudio desarrollado en Brasil encontró que existe mayor frecuencia de exceso de peso en pacientes con psoriasis severa frente a la no severa (69.5 vs 53.2%; $p = 0.042$); sin embargo, al analizar la obesidad aisladamente, no existe asociación con el grado de severidad.¹⁰ Por su parte, una revisión sistemática señala que tanto los pacientes con sobrepeso (OR: 1.19; IC95%: 1.09-1.30) como aquellos que padecen obesidad (OR: 1.47; IC95%: 1.31-1.63) tienen mayor probabilidad de padecer psoriasis severa.¹⁶ Asimismo, un metanálisis de estudios observacionales señala que los pacientes con psoriasis tienen mayor frecuencia de obesidad (OR: 1.66; IC95%: 1.46-1.89) y que la probabilidad de obesidad sería mayor en pacientes con psoriasis severa (OR: 2.2; IC95%: 1.63-3.05) en comparación con aquéllos con formas leves de la enfermedad (OR: 1.46; IC95%: 1.17-1.82).¹⁷

Esta investigación encontró una frecuencia alta de diabetes (14.6%), pero no se asoció con el grado de severidad de la psoriasis, lo que

difiere de la mayor parte de las investigaciones revisadas.³⁷⁻⁴⁰ Un estudio desarrollado por la Fundación Nacional de Psoriasis de Estados Unidos encontró que los pacientes con psoriasis severa tienen mayor probabilidad de padecer diabetes (OR: 1.5; IC95%: 1.08-2.08).¹³ Asimismo, en un estudio nacional realizado en Taiwán se encontró que la psoriasis se relaciona de manera independiente con mayor riesgo de diabetes mellitus y el riesgo es mayor en cuadros severos (HR: 2.06; IC95%: 1.58-2.68) en comparación con psoriasis leve (HR: 1.28; IC95%: 1.05-1.55).⁴¹

La dislipidemia fue la comorbilidad más común entre los individuos reclutados; sin embargo, se observó que los pacientes con psoriasis no severa tuvieron mayor frecuencia de este trastorno. El estudio coincidió con investigaciones similares en no encontrar asociación entre la dislipidemia y la severidad de la psoriasis.^{10,13,37,38,39} Sin embargo, según una revisión sistemática, el 80% de los estudios analizados encontró que la psoriasis se asocia significativamente con dislipidemia (OR: 1.04-5.55), principalmente en forma de hipertrigliceridemia (OR: 1.2-4.98). Existiría, además, mayor probabilidad de dislipidemia en pacientes con psoriasis severa (OR: 1.36-5.55) en comparación con formas leves (OR: 1.10-3.38).¹⁵

La enfermedad por hígado graso no alcohólico fue la tercera comorbilidad más frecuente en la investigación, pero no tuvo correlación con el PASI. Investigadores latinoamericanos encontraron que los pacientes con psoriasis tienen mayor riesgo de enfermedad por hígado graso no alcohólico (OR: 2.15; IC95%: 1.57-2.94) al compararlos con pacientes no psoriásicos y que el riesgo es significativamente más alto en pacientes con psoriasis moderada-severa (OR: 2.07 IC95%: 1.59-2.71) frente a psoriasis leve.¹⁸ Asimismo, en el Reino Unido se describió que la psoriasis se asocia con mayor prevalencia de enfermedad hepática leve, incluyendo hepatitis

crónica, enfermedad hepática alcohólica y enfermedad por hígado graso no alcohólico (OR: 1.41; IC95%: 1.12-1.76) y que existe relación significativa con el grado de severidad de la psoriasis medida según el área de superficie corporal.⁴⁰ Por su parte, un estudio realizado en Irán, donde el consumo de alcohol está prohibido, revela una frecuencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico significativamente mayor en pacientes con psoriasis en comparación con los controles (65.6 vs 35%; OR: 3.53; $p < 0.01$). Observaron, además, que el grado de enfermedad hepática se asocia de manera significativa con el índice PASI ($p = 0.40$).⁴²

La investigación encontró una frecuencia del 11.5% de enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular), sin observar correlación con la severidad de la psoriasis. Diversos estudios han señalado que la psoriasis es un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares adversos mayores que incluyen el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular y la muerte de origen cardiovascular. A pesar de que algunos estudios no encuentran asociación con la psoriasis, la mayor parte de revisiones sistemáticas y metanálisis muestran una asociación significativa entre estas afecciones.⁴³ Un estudio señala que los pacientes con psoriasis severa, en comparación con aquéllos con psoriasis leve y moderada, tienen mayor probabilidad de padecer no sólo diabetes, sino también enfermedad cardíaca (OR: 1.5; IC95%: 1.01-2.24).¹³ Por otro lado, un metanálisis de estudios observacionales describe que los pacientes con psoriasis leve y severa tienen un riesgo incrementado significativo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, que es mayor en las formas severas. La psoriasis severa, además, estaría asociada con mayor riesgo de muerte de origen cardiovascular.²²

Con respecto a los hábitos nocivos, la tercera parte admitió fumar, mientras el consumo de alcohol alcanzó a la mitad de los participantes.

Ninguno mostró asociación con la severidad de la psoriasis. La mayoría de los estudios revisados señala que existe asociación entre el hábito de fumar y la severidad de la enfermedad, pero no ocurre lo mismo con el consumo de alcohol. Un metanálisis señala que la prevalencia del hábito de fumar en pacientes con psoriasis (30%) es mayor a la que existe en los que no padecen la enfermedad (22%). El estudio muestra, además, que existe riesgo elevado del hábito de fumar actual en los pacientes con psoriasis en comparación con los no psoriásicos (RR: 1.88; IC95%: 1.66-2.13) y que el hábito de fumar incrementa la severidad de la psoriasis.²⁰ En relación con los hallazgos presentados, una investigación realizada en Bosnia y Herzegovina describe que los pacientes con psoriasis tienen una frecuencia similar del hábito de fumar (41.1%), pero dos veces menor de consumo de alcohol (24.8%). Contrariamente, señala que la severidad de la psoriasis sí se asocia de manera significativa con el hábito de fumar ($r = 0.63$); sin embargo, existe coincidencia en no encontrar relación con el consumo de alcohol ($r = 32$).¹⁹ Asimismo, un estudio realizado en varones adultos en la India encontró también que los pacientes con psoriasis severa tienen mayor probabilidad de ser fumadores (OR: 1.8; IC95%: 1.09-2.96; $p = 0.02$), pero no de consumir alcohol.²¹

CONCLUSIONES

Esta investigación encontró que los pacientes ambulatorios adultos con psoriasis que padecían hipertensión arterial y obesidad tuvieron mayor posibilidad de tener psoriasis severa. No se encontró relación entre los hábitos nocivos estudiados y la severidad de la enfermedad. Es recomendable que el manejo de los pacientes con psoriasis sea multidisciplinario y que esté enfocado en la prevención y tratamiento de estas y otras comorbilidades cardiometabólicas que podrían desencadenar o agravar la enfermedad psoriásica.

REFERENCIAS

1. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of chronic plaque psoriasis and its intersection with cardio-metabolic comorbidities. *Front Pharmacol* 2020; 11: 117. doi: 10.3389/fphar.2020.00117.
2. Menter A. Psoriasis and psoriatic arthritis overview. *Am J Manag Care* 2016; 22 (8 Suppl): s216-224.
3. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79 (Suppl 7): S10-17. doi: 10.4103/0378-6323.115506.
4. Mahyooden NG, Crowther NJ, Tikly M. Double trouble: psoriasis and cardiometabolic disorders. *Cardiovasc J Afr* 2018; 29 (3): 189-194. doi: 10.5830/CVJA-2017-055.
5. Ryan C, Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol Clin* 2015; 33 (1): 41-55. doi: 10.1016/j.det.2014.09.004.
6. Caiazza G, Fabbrocini G, Di Caprio R, Raimondo A, et al. Psoriasis, cardiovascular events, and biologics: lights and shadows. *Front Immunol* 2018; 9: 1668. doi: 10.3389/fimmu.2018.01668.
7. Masson W, Lobo M, Molinero G. Psoriasis and cardiovascular risk: A comprehensive review. *Adv Ther* 2020; 37 (5): 2017-2033. doi: 10.1007/s12325-020-01346-6.
8. Egeberg A, Gisondi P, Carrascosa JM, Warren RB, et al. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (8): 1695-1706. doi: 10.1111/jdv.16273.
9. Singh S, Young P, Armstrong AW. Relationship between psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review. *G Ital Dermatol Venereol* 2016; 151 (6): 663-677.
10. Guimaraes I, Vasquez F, Gontijo B, Andrade E. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2014; 89 (5): 735-744. doi: 10.1590/abd1806-4841.20142874.
11. Espinoza Hernández CJ, Lacy Niebla RM, Soto López ME, et al. Prevalencia del síndrome metabólico (SM) en pacientes con psoriasis. *Gac Med Mex* 2014; 150 (4): 311-316.
12. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, Noe M, et al. Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78 (2): 315-322.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2017.10.050.
13. Armstrong AW, Schupp C, Bebo B. Psoriasis comorbidities: results from the National Psoriasis Foundation surveys 2003 to 2011. *Dermatology* 2012; 225 (2): 121-126. doi: 10.1159/000342180.
14. 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.0b013e32835bce1.
15. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 168 (3): 486-495. doi: 10.1111/bjd.12101.
16. Fleming P, Kraft J, Gulliver WP, Lynde C. The relationship of obesity with the severity of psoriasis: A systematic review. *J Cutan Med Surg* 2015; 19 (5): 450-456. doi: 10.1177/1203475415586332.
17. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes* 2012; 2 (12): e54. doi: 10.1038/nutd.2012.26.
18. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, et al. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (4): 656-662. doi: 10.1111/jdv.12847.
19. Salihbegovic EM, Kurtalic N, Omerkic E. Smoking cigarettes and consuming alcohol in patients with psoriasis. *Mater Sociomed* 2021; 33 (1): 30-33. doi: 10.5455/msm.2021.33.30-33.
20. Richer V, Roubille C, Fleming P, Starnino T, et al. Psoriasis and smoking: a systematic literature review and meta-analysis with qualitative analysis of effect of smoking on psoriasis severity. *J Cutan Med Surg* 2016; 20 (3): 221-227. doi: 10.1177/1203475415616073.
21. Asokan N, Prathap P, Rejani P. Severity of psoriasis among adult males is associated with smoking, not with alcohol use. *Indian J Dermatol* 2014; 59 (3): 237-240. doi: 10.4103/0019-5154.131382.
22. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (2): e000062. doi: 10.1161/JAHA.113.000062.
23. Alcalá-López J, Bellido CM, Hernández-Simón P, Rodríguez-Padial L. Cardiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. *Medicine* 2017; 12 (36): 2145-2152. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.06.010>.
24. Ruiz-Are, G, Martínez-Sánchez P, Fuentes B. Enfermedades cerebrovasculares. *Medicine* 2015; 11 (71): 4221-4229. doi:10.1016/s0304-5412(15)30001-9.
25. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl 1): S15-S33. doi: 10.2337/dc21-S002.
26. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285 (19): 2486-2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486.
27. Organización Mundial de Salud. Obesidad y sobrepeso; 2020, Jun 9. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

28. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E, Botella R, et al. Psoriasis e hígado graso no alcohólico. *Actas Dermosifiliogr* 2017; 108 (6): 506-514. doi: 10.1016/j.ad.2016.12.017.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing Excessive Alcohol Use; 2021, Dic 21. Disponible en: <https://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm>
30. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152 (5): 861-867. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x.
31. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157 (4): 238-244. doi: 10.1159/000250839.
32. Shah K, Mellars L, Changolkar A, Feldman SR. Real-world burden of comorbidities in US patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77 (2): 287-292. doi: 10.1016/j.jaad.2017.03.037.
33. Basaldúa-Ibarra JI, Huerta-Soto S, López-García FR, Garza-Ramírez IV, et al. Análisis descriptivo de la psoriasis y comorbilidades en un hospital del noreste de México. *Dermatol Rev Mex* 2021; 65 (6): 879-887. <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7150>.
34. Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Soler M, Betriu-Bars A, et al. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33 (1): 128-135. doi: 10.1111/jdv.15159.
35. Curcó N, Barriendos N, Barahona MJ, Arteaga C, et al. Factors influencing cardiometabolic risk profile in patients with psoriasis. *Australas J Dermatol* 2018; 59 (2): e93-e98. doi: 10.1111/ajd.12577.
36. Lin IC, Heck JE, Chen L, Feldman SR. Psoriasis severity and cardiometabolic risk factors in a representative US national study. *Am J Clin Dermatol* 2021; 22 (5): 719-730. doi: 10.1007/s40257-021-00600-z.
37. Kothiwala SK, Khanna N, Tandon N, Naik N, et al. Prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular changes in patients with chronic plaque psoriasis and their correlation with disease severity: A hospital-based cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016; 82 (5): 510-518. doi: 10.4103/0378-6323.183638.
38. Menegon DB, Pereira AG, Camerin AC, Cestari T. Psoriasis and comorbidities in a southern Brazilian population: a case-control study. *Int J Dermatol* 2014; 53 (11): e518-525. doi: 10.1111/ijd.12186.
39. Adışen E, Uzun S, Erduran F, Güler MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol* 2018; 93 (2): 205-211. doi: 10.1590/abd1806-4841.20186168.
40. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA Dermatol* 2013; 149 (10): 1173-1179. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.5015.
41. Lee MS, Lin RY, Lai MS. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (4): 691-698. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.023.
42. Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40 (7): 722-727. doi: 10.1111/ced.12672.
43. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol* 2021; 48 (6): 732-740. doi: 10.1111/1346-8138.15840.

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7932>

Frecuencia de dermatosis en genitales masculinos diagnosticadas en un servicio de dermatología

Frequency of male genital dermatoses diagnosed in a dermatology service.

Brenda Alejandra Hermosillo-Cardoza,¹ Sonia Toussaint-Caire,² Elisa Vega-Memije³

Resumen

OBJETIVO: Determinar la frecuencia de las dermatosis en genitales masculinos en nuestra población y sus características clínicas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal de todos los expedientes de pacientes de sexo masculino con dermatosis en genitales y diagnóstico histopatológico realizado en el Departamento de Dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González de 1990 a 2020.

RESULTADOS: Se incluyeron 228 estudios histopatológicos y se identificaron 34 afecciones distintas. La frecuencia de las lesiones infecciosas fue la más alta ($n = 84$, 37%), de éstas la más frecuente fue la infección por virus del papiloma humano, que representó el 81% de todas las infecciosas. Las lesiones inflamatorias ocuparon el segundo lugar en frecuencia ($n = 47$, 21%) y de éstas la más frecuente fue el liquen escleroso, que representó el 32% de todas las dermatosis inflamatorias. Las lesiones premalignas y malignas ocuparon el tercer lugar en frecuencia al igual que las neoplasias benignas ($n = 24$, 11%), el más frecuente fue el carcinoma epidermoide invasor (30%) y, entre las benignas, la queratosis seborreica (58%).

CONCLUSIONES: En este trabajo se evidenció una frecuencia distinta a la reportada en la bibliografía internacional. La propuesta es realizar un estudio prospectivo que incluya diagnósticos clínicos e histopatológicos de esta área anatómica y se recolecten pacientes del servicio de urología.

PALABRAS CLAVE: Genitales masculinos; dermatosis; liquen escleroso.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the frequency of male genital dermatoses in our population and their clinical characteristics.

MATERIALS AND METHODS: An observational, descriptive, retrospective and cross-sectional study of all the records of male patients with genital dermatoses and histopathological diagnosis made in the Department of Dermatopathology of the General Hospital Dr. Manuel Gea González from 1990 to 2020.

RESULTS: Two hundred twenty-eight histopathological studies were included and 34 different entities were identified. The frequency of infectious lesions was the highest ($n = 84$, 37%), of which the most frequent was human papillomavirus infection, which represented 81% of all infectious lesions. Inflammatory lesions represented second place in frequency ($n = 47$, 21%) and the most frequent was lichen sclerosus, which represented 32% of all inflammatory dermatoses. Premalignant and malignant lesions ranked third in frequency, as well as benign neoplasms ($n = 24$, 11%), the most frequent was invasive squamous cell carcinoma (30%) and, among benign ones, seborrheic keratosis (58%).

¹ Residente de Dermatología.

² Adscrito del departamento de Dermatopatología.

³ Jefa de la división de Dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México.

Recibido: marzo 2022

Aceptado: abril 2022

Correspondencia

Brenda Alejandra Hermosillo Cardoza
brendahc21@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Hermosillo-Cardoza BA, Toussaint-Caire S, Vega-Memije E. Frecuencia de dermatosis en genitales masculinos diagnosticadas en un servicio de dermatología. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 506-513.

CONCLUSIONS: We evidenced a different frequency from that reported in the international literature. The proposal is to carry out a prospective study where clinical and histopathological diagnoses of this anatomical area are included and patients from the urology service are collected as well.

KEYWORDS: Male genital, Dermatitis; Lichen sclerosis.

ANTECEDENTES

Existe una gran variedad de dermatosis que pueden afectar la región genital masculina y su diagnóstico clínico es un reto para el médico general e incluso para el especialista (dermatólogo, urólogo, infectólogo, entre otros).^{1,2} Una de las razones por las que su identificación es difícil, es porque estas lesiones no suelen mostrar las características morfológicas clásicas que se esperan en otras topografías, sino al contrario, tienen diferencias condicionadas por el grosor de la piel, vascularidad, proximidad con áreas intertriginosas y humedad que implica la región genital.^{1,3,4,5} Lo anterior, aunado a la carencia de bibliografía que evidencie la epidemiología (frecuencias, incidencias, prevalencias, entre otros) de estas dermatosis en nuestra población, hace aún más desconocido y ajeno el ámbito.⁶⁻¹⁰

En la bibliografía hay distintas propuestas de clasificación de estas dermatosis, unas más detalladas que otras; algunas hacen referencia a la temporalidad de las lesiones (agudas y crónicas), otras se enfocan en su diagnóstico histopatológico^{3,4} de las lesiones dermatológicas (variantes anatómicas, inflamatorias, infecciosas, neoplasias benignas, neoplasias premalignas y malignas; **Cuadro 1**). Estas diferentes dermatosis pueden acompañarse o no de síntomas como prurito, dolor, ardor, disuria, dispareunia, impotencia, fiebre, entre otros.^{11,12,13}

El efecto clínico que conllevan las lesiones dermatológicas en el área genital masculina puede ir desde despreciable en el caso de las variantes anatómicas, hasta muy significativas en el caso de las premalignas y malignas.¹¹⁻¹⁵ Por lo que es imprescindible que el médico general, especialista y particularmente el dermatólogo identifique tales lesiones de manera rápida y eficiente para asegurar un diagnóstico y, en caso necesario, iniciar el tratamiento adecuado.³

Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de las dermatosis en genitales masculinos en nuestra población y sus características clínicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal de todos los expedientes de pacientes de sexo masculino con dermatosis en genitales y diagnóstico histopatológico realizado en el departamento de Dermatopatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González de 1990 a 2020.

Se incluyeron los registros de estudios histopatológicos que contaran con los siguientes datos: edad, topografía, morfología, síntomas, tiempo de evolución, diagnóstico clínico y diagnóstico histopatológico. Se excluyeron los expedientes de pacientes sin los datos requeridos.

Cuadro 1. Clasificación de dermatosis en genitales masculinos según su diagnóstico histopatológico

Variantes anatómicas	Dermatosis inflamatorias	Dermatosis infecciosas	Neoformaciones benignas	Neoformaciones premalignas y malignas
Hiperpigmentación de ráfé	Vitiligo	Condiloma o infección por virus del papiloma humano	Fibroma blando o acrocordón	Neoplasia intraepitelial
Pápula perlada del pene o angiofibroma	Psoriasis	Infección por virus herpes simple	Nevo melanocítico genital	Enfermedad de Bowen
Prominencia sebácea o punto de Fordyce	Liquen plano	Sífilis o infección por <i>Treponema pallidum</i>	Quiste epidermoide	Eritroplasia de Queyrat
Angioqueratoma	Dermatitis por contacto	Molusco contagioso	Siringoma	Papulosis bowenoide
Glándula de Tyson	Eritema fijo pigmentado	Infección por hongos	Queratosis seborreica	Carcinoma verrugoso o tumor de Buchke Loewenstein
	Dermatitis seborreica	Chancroide		Carcinoma epidermoide invasor
	Balanitis	Parasitosis		Sarcoma de Kaposi
	Balanitis de Zoon o plasmocítica			
	Liquen escleroso			

Se categorizó según el diagnóstico histológico en: variantes anatómicas, inflamatorias, infecciosas, neoplasias benignas, neoplasias premalignas y malignas, y otras. **Cuadro 1**

Se efectuó estadística descriptiva

RESULTADOS

Se incluyeron 228 registros histopatológicos de dermatosis en genitales masculinos, desde 1990 hasta 2020. De éstos se identificaron 34 dermatosis distintas.

La mayoría (48%) de las dermatosis afectaron los intervalos de edad de 21 a 30 y de 31 a 40 años. En el **Cuadro 2** se muestra la distribución completa.

Los cinco primeros diagnósticos fueron condilomatosis (**Figura 1**), liquen escleroso (**Figura 2**), balanitis inespecífica, infección por *Treponema*

Cuadro 2. Intervalo de edad de los pacientes con dermatosis en genitales masculinos

Grupo de edad (años)	Núm. (%)
1-10	6 (3)
11-20	20 (9)
21-30	55 (24)
31-40	55 (24)
41-50	34 (15)
51-60	23 (10)
Más de 61	35 (15)

pallidum y carcinoma epidermoide invasor (**Figura 3**). En el **Cuadro 3** se enlistan las 10 dermatosis más frecuentes, que corresponden al 79% de los diagnósticos establecidos. En el **Cuadro 4** se muestra la frecuencia de los diferentes grupos de enfermedades y se resumen todos los diagnósticos encontrados en nuestro estudio.



Figura 1. Condiloma o infección por virus del papiloma humano.



Figura 3. Carcinoma epidermoide invasor.



Figura 2. Liquen escleroso genital.

Cuadro 3. Diez dermatosis más frecuentes

Dermatosis más frecuentes	Núm. (%)
Condilomatosis	70 (31)
Otras	38 (17)
Liquen escleroso	15 (7)
Queratosis seborreica	14 (6)
Balanitis	11 (5)
Infección por <i>Treponema pallidum</i>	9 (4)
Carcinoma epidermoide invasor	7 (3)
Balanitis de Zoon	7 (3)
Glándula de Tyson	5 (2)
Dermatitis por contacto	5 (2)

La frecuencia de las lesiones infecciosas fue la más alta ($n = 84$, 37%), de éstas la más común fue la infección por virus del papiloma humano o condilomatosis, que representó el 81% de todas las infecciosas. Las lesiones inflamatorias representaron el segundo lugar en frecuencia ($n = 47$, 21%) y de éstas la más observada fue el liquen escleroso, que representó el 32% de todas las dermatosis inflamatorias. Las lesiones

Cuadro 4. Frecuencia de todas las dermatosis encontradas en genitales masculinos (continúa en la siguiente columna)

Dermatosis	Frecuencias	Porcentaje
Variantes anatómicas, 5%		
Hiperpigmentación del rafe	1	0.4
Pápula perlada del pene o angiofibroma	0	0
Prominencia sebácea o punto de Fordyce	3	1.3
Angioqueratoma	2	0.8
Glándula de Tyson	4	1.7
Inflamatorias, 21%		
Vitíligo	2	0.8
Psoriasis	2	0.8
Liquen plano	4	1.7
Dermatitis por contacto	5	2.1
Eritema fijo pigmentado	0	0
Dermatitis seborreica	1	0.4
Balanitis	11	4.8
Balanitis de Zoon o plasmocítica	7	3
Liquen escleroso	15	6.5
Infecciosas, 37%		
Condiloma o infección por virus del papiloma humano	70	30.7
Infección por virus herpes simple	4	1.7
Sífilis o infección por <i>Treponema pallidum</i>	9	3.9
Molusco contagioso	1	0.4
Infección por hongos	1	0.4
Chancroide	0	0
Parasitosis	1	0.4
Neoplasias benignas, 11%		
Fibroma blando o acrocordón	2	0.8
Nevo melanocítico genital	3	1.3
Quiste epidermoide	5	2.1
Siringoma	0	0
Queratosis seborreica	14	6.1
Neoplasias pre y malignas, 11%		
Neoplasia intraepitelial	3	1.3
Enfermedad de Bowen	4	1.7

Cuadro 4. Frecuencia de todas las dermatosis encontradas en genitales masculinos (continuación)

Dermatosis	Frecuencias	Porcentaje
Eritroplasia de Queyrat	1	0.4
Papulosis bowenoide	1	0.4
Carcinoma verrugoso o tumor de Buchke Loewenstein	3	1.3
Carcinoma epidermoide invasor	7	3
Sarcoma de Kaposi	4	1.7
Otro	38	16.6
Total	228	100

premalinas y malignas ocuparon el tercer lugar en frecuencia al igual que las neoplasias benignas ($n = 24$, 11%), el carcinoma epidermoide (30%) y la queratosis seborreica (58%) fueron las dermatosis más frecuentes, respectivamente.

Figura 4

Respecto a los síntomas acompañantes (**Cuadro 5**), en un 38.16% no se mencionó en la solicitud de estudios y en los que sí lo mencionaron se describieron asintomáticos en un 30.2% y con prurito en un 13.1%.

La topografía más frecuente fue el cuerpo del pene (48%) seguido del glande (22%) y el escroto (10%), las demás localizaciones se muestran en el **Cuadro 6**.

DISCUSIÓN

Las diferentes dermatosis en el área genital masculina representan un diagnóstico difícil para los dermatólogos y diferentes especialistas. Esto, aunado a la carencia de bibliografía que evidencie la epidemiología (frecuencias, incidencias, prevalencias, entre otros) de tales dermatosis en nuestra población, hace aún más desconocido y ajeno el ámbito.^{6,8,9,10} En general, nuestros datos no concuerdan con las frecuencias reportadas en



Figura 4. Queratosis seborreicas en cuerpo del pene.

Cuadro 5. Frecuencia de los síntomas acompañantes de las dermatosis en genitales masculinos

Síntomas	Frecuencias (%)
Prurito	30 (13.1)
Ardor	15 (6.5)
Dolor	17 (7.4)
Disuria	8 (3.5)
Dispareunia	1 (0.4)
Impotencia	1 (0.4)
Fiebre	0
Asintomático	69 (30.2)
Se desconoce	87 (38.1)
Total	228 (100)

Cuadro 6. Topografía más frecuente de las dermatosis en genitales masculinos

Topografía	Frecuencia (%)
Glande	51 (22)
Surco balano-prepucial	17 (7)
Cuerpo del pene	110 (48)
Escroto	23 (10)
Periné	5 (2)
Pubis	15 (7)
Diseminado a región genital y extragenital	7 (3)
Total	228 (100)

la bibliografía, ya que nuestro estudio se basó en resultados exclusivamente histopatológicos, mientras que la bibliografía internacional se refiere a estudios clínicos y combinados. Llama la atención la baja frecuencia de variantes anatómicas como hiperpigmentación, pápulas perladas del pene, angioqueratomas o glándulas de Tyson y la gran frecuencia de enfermedades infecciosas; esto pudiera explicarse por el hecho de que las variantes anatómicas se diagnostican clínicamente y no suele tomarse biopsia, mientras que las enfermedades infecciosas tienen mayor variabilidad clínica haciendo su diagnóstico clínico más difícil y ameritando un estudio histopatológico. También debe destacarse la baja frecuencia de las afecciones inflamatorias, en las que predomina el liquen escleroso, mientras que en la bibliografía mundial suelen predominar la dermatitis seborreica, el liquen plano y la psoriasis, afecciones que en nuestro servicio se diagnostican por el estudio clínico.

Hyang-Suk You y su grupo identificaron en Corea 26 tipos de dermatosis de las que las inflamatorias fueron las más frecuentes, seguidas de las infecciosas (58.5 y 20%, respectivamente), la dermatitis seborreica se identificó como la principal afección inflamatoria y el herpes genital como la principal infecciosa.⁶ Mientras que en

este estudio la dermatitis seborreica ocurrió en el 0.4% y el herpes genital en un 1.7%, ninguna de ellas representó el primer lugar de sus respectivas categorías, lo que hace evidente una diferencia entre nuestras poblaciones.

Los resultados histopatológicos que mostraron el estudio de Palamaras y su grupo, en el que el 15% resultaron en liquen plano, un 15% en liquen escleroso y un 10% en psoriasis,⁸ son distintos de las frecuencias que muestra nuestro estudio, donde las dermatosis inflamatorias ocuparon el segundo lugar y el liquen escleroso alcanzó una frecuencia menor (6.5%), así como el liquen plano y la psoriasis con frecuencia del 1.7 y 0.8%, respectivamente.

Marcos-Pinto y su grupo describieron 108 biopsias de dermatosis no venéreas, evidenciando 18 dermatosis diferentes, el 65.7% eran inflamatorias y un 34.3% neoplásicas.⁹ En coincidencia con lo reportado por estos autores, en este estudio también se identificó el carcinoma epidermoide invasor como la neoplasia maligna más frecuente; sin embargo, la cifra fue más baja (3%).

Al igual que en nuestro estudio, Bayonne-Kombo y su grupo identificaron 76 dermatosis, las más frecuentes fueron de causa infecciosa en el 69.7%; sin embargo, al ser un estudio basado en la clínica, la mayor frecuencia fue de escabiasis (22.4%), verrugas (18.4%), herpes genital (11.8%) y las infecciones de transmisión sexual ocuparon un 31.6% de los casos,¹⁰ mientras que en nuestro estudio, basado en los reportes histopatológicos, la infección por virus del papiloma humano y por *Treponema pallidum* fueron las más frecuentes (30.7 y 3.9%, respectivamente).

Por otro lado, a pesar de considerar una gran variedad de diagnósticos probables en este estudio (34 dermatosis diferentes), la categoría

“otros” ocupó el tercer lugar en frecuencia, con dermatosis que no se habían considerado, como la úlcera inespecífica, calcinosis cutis, micosis fungoide, linfedema, entre otros que pudieran incluirse en un estudio posterior.

Este trabajo mostró a las dermatosis infecciosas como la enfermedad más frecuente, este dato puede estar sesgado ya que los diagnósticos son exclusivamente histopatológicos y los únicamente clínicos no están incluidos, como puede suceder con dermatosis típicas como psoriasis y vitíligo. Sería conveniente un estudio prospectivo en el que se incluyeran los diagnósticos clínicos e histopatológicos de esta área anatómica y se recolectaran pacientes del servicio de urología con alguna dermatosis.

REFERENCIAS

1. Stamm AW, Kobashi KC, Stefanovic KB. Urologic Dermatology: A review. *Curr Urol Rep* 2017; 18 (8): 1-9. 62
2. Shim TN, Ali I, Muneer A, Bunker CB. Benign male genital dermatoses. *BMJ* 2016; 354 (8): 1-11. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4337>.
3. Gabrielson AT, Le T V., Fontenot C, Usta M, Hellstrom WJG. Male genital dermatology: A primer for the sexual medicine physician. *Sex Med Rev* 2019; 7 (1): 71-83. doi: 10.1016/j.sxmr.2018.09.004.
4. Eichmann AR. Dermatoses of the male genital area. *Dermatology* 2005; 210 (2): 150-156. doi: 10.1159/000082571.
5. Peña A, Romero P, Díaz J, Domínguez J. Patología dermatológica genital. *Dermatología CMQ*. 2013; 11 (4): 288-300.
6. You HS, Kim GW, Kim WJ, Mun JH, Song M, Kim HS, et al. Dermatoses of the glans penis in Korea: A 10-year single center experience. *Ann Dermatol* 2016; 28 (1): 40-4. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.40.
7. English J, Laws R, Keough G, Wilde J, et al. Dermatoses of the glans penis and prepuce. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 (1): 1-26. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70207-x.
8. Palamaras I, Hamill M, Sethi G, Wilkinson D, Lamba H. The usefulness of a diagnostic biopsy clinic in a genitourinary medicine setting: recent experience and a review of the literature. *Eur Acad Dermatology Venereol* 2006; 21: 905-10. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01563.x.
9. Marcos-Pinto A, Soares-de-Alameda L, Borges-Costa J. Nonvenereal penile dermatoses: A retrospective study. *Indian Dermatol Online J* 2018; 10 (4): 481-5. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_23_17

10. Bayonne-Kombo ES, Gathse A, Soussa RB, Odzebe AWS. Les affections dermatologiques des organes génitaux externes chez l'homme à l'hôpital de Talangai, à Brazzaville au Congo. *Med Sante Trop* 2017; 27 (3): 296-300.
11. Meeuwis KAP, De Hullu JA, Van De Nieuwenhof HP, Evers AWM, Massuger LFAG, Van De Kerkhof PCM, et al. Quality of life and sexual health in patients with genital psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 164 (6): 1247-55. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10249.x.
12. Conforti C, Giuffrida R, Di Meo N, Longone M, Vichi S, Colli C, et al. Benign dermatoses of the male genital areas: A review of the literature. *Dermatol Ther* 2020; 33 (3): 1-12. doi: 10.1111/dth.13355.
13. Singh S, Bunker C. Male genital dermatoses in old age. *Age Ageing* 2008; 37: 500-4. doi: 10.1093/ageing/afn155.
14. Kayes O, Shabbir M, Minhas S. Male genital premalignant dermatoses. *Curr Urol Rep* 2012; 13 (6): 488-95. <https://doi.org/10.1007/s11934-012-0284-7>.
15. Lugo O, Cancela R. Patología cutánea del pene. *Rev Cent Dermatológico Pascua* 1999; 8 (3): 133-142.

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.v66i4.7933>

Investigación sobre psoriasis en México: una perspectiva desde la titulación por tesis

Psoriasis research in Mexico: A perspective from the thesis completion.

Roberto Esquivel-García,¹ Martha Estrella García-Pérez,² Luis Fernando Ortega-Varela,³ Jesús Vianey Lizárraga-Reséndiz¹

Resumen

OBJETIVO: Realizar un análisis bibliométrico de las tesis relacionadas con la psoriasis resguardadas en repositorios digitales de instituciones de educación superior en México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Consulta sistematizada de los repositorios digitales de instituciones mexicanas que cuentan con registros de tesis sobre psoriasis de 1969 a 2020 utilizando el administrador de referencias Zotero, herramientas de Microsoft® Access y Excel para el análisis bibliométrico de la información.

RESULTADOS: Se registraron 226 trabajos, con una producción anual promedio de 4.4 tesis. El mayor número de tesis fue de especialidad médica (n = 156), seguidas por las de licenciatura (n = 51), maestría (n = 13) y doctorado (n = 6). La Universidad Nacional Autónoma de México fue la institución con el mayor número de tesis de especialidad, principalmente en dermatología en colaboración con el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua.

CONCLUSIONES: La investigación sobre psoriasis en México ha mostrado una evolución constante en los últimos años centrándose en aspectos como las comorbilidades, tratamientos y calidad de vida de los pacientes fundamentalmente para la formación de médicos especialistas en dermatología.

PALABRAS CLAVE: Psoriasis; bibliometría; universidades.

Abstract

OBJECTIVE: To perform a bibliometric analysis considering the thesis completion related to psoriasis, stored in digital repositories from universities in Mexico.

MATERIALS AND METHODS: A systematized analysis of the digital repositories from Mexican institutions having thesis records on psoriasis during 1969-2020 was performed using Zotero reference manager, Microsoft® Access and Excel tools for the bibliometric analysis of the information.

RESULTS: Overall, 226 theses were analyzed, with an average production of 4.4 theses per year. The highest number of these were those of medical specialty (n = 156), followed by undergraduate (n = 51), master's (n = 13) and doctorate (n = 6) studies. The National Autonomous University of Mexico was the institution with the largest number of specialty theses, mainly in dermatology in collaboration with the Dr. Ladislao de la Pascua Dermatological Center.

CONCLUSIONS: Research about psoriasis in Mexico has shown a constant evolution in recent years, focusing on aspects such as comorbidities, treatments, and patient's quality of life, mainly for the training of specialists in dermatology.

KEYWORDS: Psoriasis; Bibliometrics; Universities.

¹ Facultad Químico-Farmacobiología.

² Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas.

³ Facultad de Salud Pública y Enfermería.

Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México.

Recibido: julio 2021

Aceptado: noviembre 2021

Correspondencia

Roberto Esquivel García
roberto.esquivel@umich.mx

Este artículo debe citarse como:

Esquivel-García R, García-Pérez ME, Ortega-Varela LF, Lizárraga-Reséndiz JV. Investigación sobre psoriasis en México: una perspectiva desde la titulación por tesis. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 514-523.

ANTECEDENTES

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria crónica de la piel que se caracteriza por placas eritematosas bien definidas.¹ Esta enfermedad se ha asociado con múltiples afecciones, como la artritis psoriásica, y padecimientos cardiovasculares, hepáticos, metabólicos y psicológicos.¹ Aproximadamente 125 millones de personas padecen psoriasis en el mundo,² aunque no hay estudios epidemiológicos formales en México, se estima que alrededor de 3 millones de mexicanos estarían afectados con la enfermedad.³

Los pacientes con psoriasis se ven afectados negativamente en su calidad de vida, la naturaleza crónica de la enfermedad los condiciona a incomodidades o discapacidades que afectan su productividad laboral e interacción social.⁴ Aún existe gran desconocimiento de la psoriasis en relación con diversos aspectos, como la epidemiología, la causa, la asociación con comorbilidades, el tratamiento y las formas de mejorar los servicios de atención médica;^{4,5} por lo cual los investigadores continúan esforzándose para desarrollar los tratamientos adecuados, minimizar el daño físico y psicológico de los pacientes, y prevenir la aparición de comorbilidades asociadas con la enfermedad.^{1,5}

En México hay registros que señalan el conocimiento de enfermedades cutáneas desde tiempos prehispánicos,⁶ pero a partir del siglo XIX empezaron las primeras investigaciones formales en dermatología.^{6,7} Las instituciones de salud en colaboración con las universidades han desarrollado la enseñanza e investigación dermatológica en el país y gran parte de esta práctica se conserva como trabajos de tesis.^{6,7}

Los trabajos de tesis se convierten en un patrimonio bibliográfico invaluable, ya que a través de ellos se estructura la historia académica

conectada con la investigación científica y la formación de recursos humanos especializados.⁸ Su importancia debe trascender los requerimientos administrativos para la obtención de los diferentes grados académicos.^{9,10} Las instituciones de educación pública y privada realizan grandes esfuerzos para la conservación y resguardo de estos trabajos tanto en su formato escrito como digital y para ampliar su difusión se han desarrollado proyectos como la Red Mexicana de Repositorios Institucionales (REMERI) y el Repositorio Nacional que tienen entre sus objetivos dar visibilidad a la producción científica de las instituciones de Educación Superior dentro de un ecosistema de ciencia abierta.¹¹

Los repositorios institucionales se convierten así en una herramienta que facilita el desarrollo de trabajos bibliométricos, donde, mediante la determinación de diferentes indicadores, puede medirse la producción científica de investigadores y las líneas de investigación desarrolladas.^{12,13} Aunque otros análisis bibliométricos sobre la psoriasis se han realizado en países como la India¹⁴ o a escala global,^{15,16} en México existe carencia de estudios bibliométricos sobre esta enfermedad. Teniendo en cuenta que las tesis muestran las investigaciones en conexión con la productividad científica y la formación de recursos humanos, el objetivo de este trabajo fue realizar un análisis bibliométrico considerando las tesis sobre psoriasis resguardadas en repositorios de instituciones de Educación Superior en México para conocer cómo ha evolucionado la investigación de esta enfermedad en el país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Análisis descriptivo, longitudinal y retrospectivo de los trabajos de tesis sobre psoriasis realizadas en instituciones mexicanas y resguardadas en sus repositorios digitales. La recopilación de información se realizó durante marzo de 2021, la búsqueda de registros inició en el Reposito-

rio Nacional y la REMERI,¹¹ posteriormente se consultaron los catálogos digitales de bibliotecas y repositorios de las instituciones públicas y privadas involucradas en la formación de estudiantes de nivel superior, especialidad y posgrado (maestría y doctorado) en México. Se consideraron trabajos realizados entre 1969 y 2020. Para normalizar las búsquedas se utilizaron los siguientes términos de indexación médica (Medical Subject Headings, MeSH): *psoriasis*, *psoriásico*, *psoriásica* y el descriptor *psor**.¹⁴

Los registros de tesis se recopilaron utilizando el programa de manejo de referencias Zotero (versión 5.0.96.2) para ayudar a la limpieza de datos y etiquetar de acuerdo con su disponibilidad como se indica a continuación: a) verde: registros con información principal para análisis completo donde se puede acceder al archivo digital de la tesis; b) amarillo: registros con información principal para análisis completo sin acceso al archivo digital de la tesis, y c) rojo: registros con información principal incompleta y sin acceso al archivo digital de la tesis. La base de datos se exportó a Microsoft 365® Access y Excel para el análisis bibliométrico de la información utilizando diferentes herramientas del programa. Las gráficas de los resultados se realizaron con el programa estadístico Graph Pad Prism 7®.

RESULTADOS

La **Figura 1** muestra el total de trabajos de tesis registrados en México durante el periodo analizado. La búsqueda exhaustiva de información permitió registrar un total de 226 trabajos de tesis. La producción de tesis sobre psoriasis se ha incrementado desde 1969, año en el cual se realizó el primer trabajo al que se pudo acceder a través de los repositorios digitales.¹⁷ La producción anual promedio fue de 4.4 trabajos de tesis, con un máximo de 19 trabajos en 2018. **Figura 1**

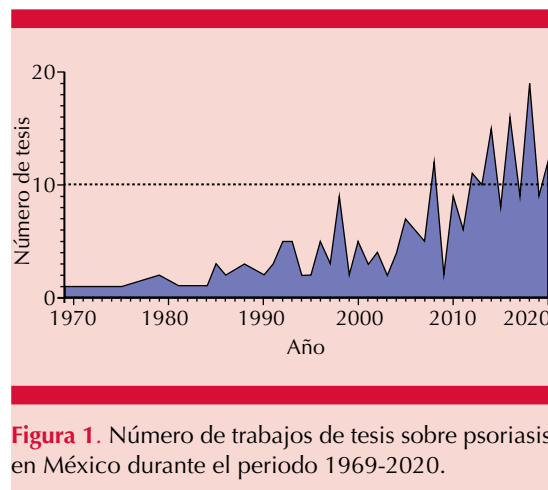


Figura 1. Número de trabajos de tesis sobre psoriasis en México durante el periodo 1969-2020.

Como se muestra en la **Figura 2A**, las tesis de especialidad se realizaron en mayor cantidad ($n = 156$), seguidas por las tesis de licenciatura ($n = 51$), maestría ($n = 13$) y doctorado ($n = 6$). Pudo comprobarse que 54 registros tenían incompleta la información principal, generalmente faltaba el nombre de quien asesoró el trabajo, que es importante para el análisis bibliométrico en este tipo de estudios (**Figura 2B**). En 12 registros más la información principal estaba completa, pero no fue posible acceder al archivo digital por limitación en los permisos de usuario, porque el enlace del archivo estaba roto o no había documento digital enlazado. El acceso a la información principal y a los documentos digitales fue posible en los 160 registros restantes. **Figura 2B**

En el caso particular de los trabajos de tesis de especialidad en dermatología u otras áreas médicas, éstos se coordinan entre una institución educativa y una institución de salud donde los especialistas en formación realizan sus residencias médicas.⁶ En la especialidad de dermatología se realizaron 109 de estos trabajos, aunque también otras especialidades médicas registraron tesis sobre psoriasis, a saber: medicina familiar ($n = 23$), medicina interna ($n = 9$), car-

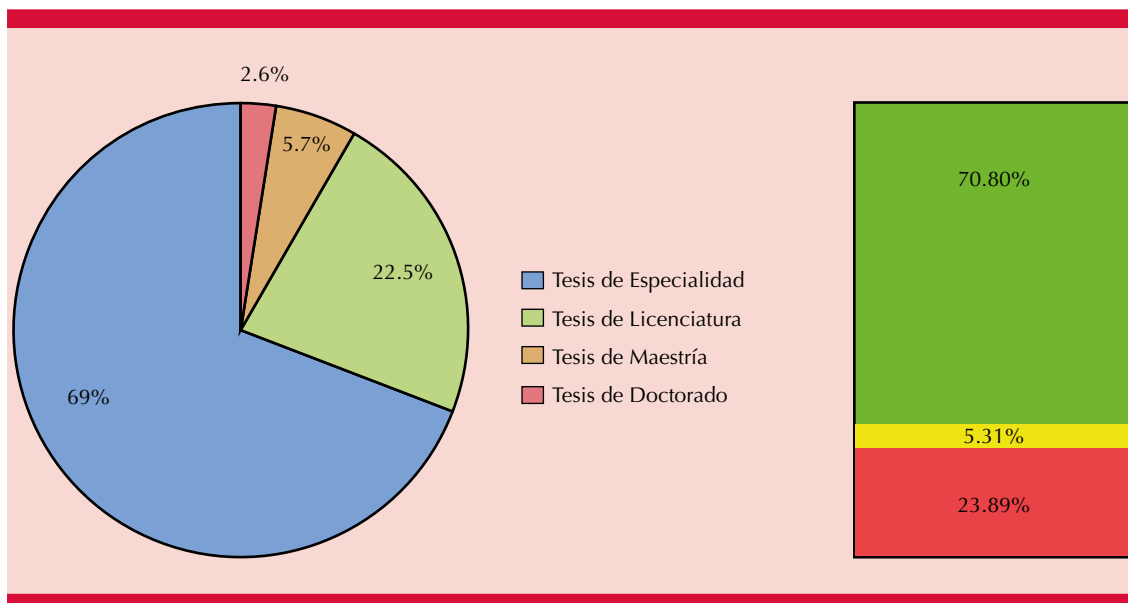


Figura 2. Características de las tesis sobre psoriasis realizadas en México (1969-2020). **A.** Grado académico de las tesis. **B.** Tipo de acceso a los registros: verde: registros con información principal completa con acceso al archivo digital de la tesis; amarillo: registros con información principal completa sin acceso al archivo digital, rojo: registros con información principal incompleta sin acceso al archivo digital de la tesis.

diología (n = 5), reumatología (n = 4), entre otras (n = 6). Entre las instituciones de salud donde se formaron los médicos especialistas se encontraron principalmente: el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, el Hospital General Dr. Manuel Gea González de la Secretaría de Salud (SSA), el Centro Médico Nacional Siglo XXI y el Hospital de Especialidades La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).

Los 226 trabajos de tesis se encuentran resguardados en los repositorios digitales de 23 instituciones educativas que se enlistan en el **Cuadro 1**. Las tres instituciones con el mayor porcentaje de tesis fueron la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM, 65.9%),

la Universidad Veracruzana (UV, 7.1%) y la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY, 3.5%). La mayor parte de trabajos de tesis se realizaron en la región centro del país, principalmente en la Ciudad de México. **Figura 3**

Un total de 226 autores realizaron los trabajos de tesis; una tesis fue presentada por dos autores¹⁸ y el resto por un autor. Como autor, Octavio Castro Escamilla fue el único que realizó dos tesis, una de licenciatura y posteriormente una de doctorado.^{19,20}

Para cuantificar la producción por asesor de tesis se consideraron solamente los registros etiquetados con color verde y amarillo (n = 172), ya que los marcados con etiqueta roja no tenían el dato de asesoría. De los trabajos analizados, el 58.6% fueron dirigidos por un asesor, mientras que el 23.3, 14 y 4.1% de las tesis tuvieron dos, tres y cuatro asesores, respectivamente. En el

Cuadro 1. Número de trabajos de tesis por institución

Institución	Tesis
Universidad Nacional Autónoma de México	149
Universidad Veracruzana	16
Universidad Autónoma de Yucatán	8
Instituto Politécnico Nacional	7
Universidad Autónoma de San Luis Potosí	7
Universidad de Guadalajara	5
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo	5
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla	4
Universidad Autónoma de Campeche	4
Universidad Autónoma de Baja California	4
Universidad Autónoma de Tamaulipas	3
Universidad Autónoma de Chiapas	2
Universidad Autónoma del Estado de México	2
Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco AC	1
Instituto Nacional de Salud Pública	1
Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Occidente	1
Universidad Autónoma Chapingo	1
Universidad Autónoma de Aguascalientes	1
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez	1
Universidad Autónoma de Nayarit	1
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo	1
Universidad Autónoma del Estado de Morelos	1
Universidad de Sonora	1
Total	226

Cuadro 2 se enlista el nombre de los asesores que dirigieron tres o más trabajos de tesis. El Dr. Fermín Jurado Santa Cruz fue quien dirigió más trabajos (n = 13), seguido por las doctoras Sagra-Hierro Orozco (n = 12) y Gladys Guadalupe León Dorantes (n = 12).

Los temas de los trabajos de tesis se muestran agrupados en la **Figura 4**. La mayor parte de trabajos se desarrollaron sobre comorbilidades psoriásicas (n = 77); principalmente la onicomiosis (especialidad en dermatología n = 5), el síndrome metabólico (especialidad en medicina

interna n = 5), enfermedades cardiovasculares (especialidad en cardiología n = 5) y la artritis psoriásica (especialidad en reumatología n = 2). Los estudios clínicos para conocer el uso, seguridad y eficacia de diferentes tratamientos antipsoriásicos fueron el segundo grupo temático de las tesis analizadas (n = 44, especialidad en dermatología n = 33). Éstos comprendieron el estudio de medicamentos de aplicación tópica y la gama de medicamentos sistémicos y biotecnológicos; además del análisis de diferentes biomarcadores de orden clínico para conocer aspectos patológicos en población mexicana (n

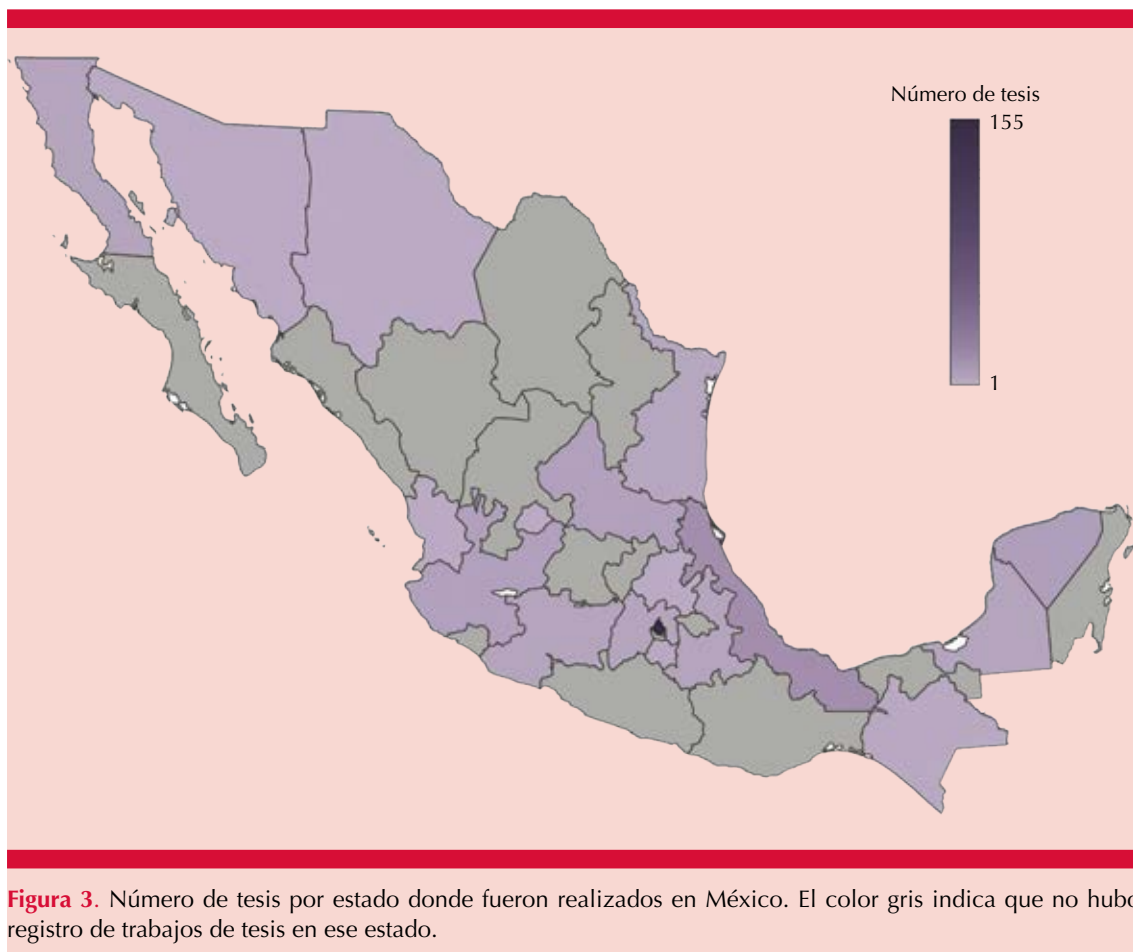


Figura 3. Número de tesis por estado donde fueron realizados en México. El color gris indica que no hubo registro de trabajos de tesis en ese estado.

= 25). La calidad de vida de los pacientes con psoriasis fue el tema sobre el que se desarrollaron en tercer lugar los trabajos de tesis, donde se revisaron diferentes factores que influyen en el desenvolvimiento social y económico de quienes tienen este padecimiento ($n = 27$, especialidad en medicina familiar $n = 18$). El resto de los trabajos se desarrollaron usando modelos *in vitro* y animales de experimentación para indagar sobre cambios en la fisiología celular que ocurren en el estadio psoriásico, desarrollar pruebas de diagnóstico y estudios preclínicos. También se hicieron revisiones de la bibliografía científica sobre la psoriasis y estudios de prevalencia

e incidencia de la enfermedad en centros de atención médica.

DISCUSIÓN

En México se tiene conocimiento de enfermedades cutáneas desde tiempos prehispánicos y la escritura de este conocimiento ha sido esencial para preservar y desarrollar este saber a lo largo del tiempo.^{6,7} Ante la demanda actual de digitalización de la información, las instituciones públicas y privadas que participan en la formación de profesionistas realizan grandes esfuerzos para conservar los trabajos de tesis que reflejan

Cuadro 2. Número de trabajos de tesis por asesor

Asesor	Tesis
Jurado Santa Cruz, Fermín	13
Hierro Orozco, Sagrario	12
León Dorantes, Gladys Guadalupe	12
Peralta Pedrero, María Luisa	11
Arévalo López, Alfredo	10
Guevara Sangines, Esther Guadalupe	7
Morales Sánchez, Martha Alejandra	6
Serrano Jaen, Liliana Guadalupe	6
Casasola Vargas, Julio César	5
Ferreira Hermosillo, Aldo	5
Maldonado García, César Alfonso	5
Rivera Gómez, Mónica Ivette	5
Vega Memije, María Elisa	4
Bonifaz Alonso, Laura Cecilia	4
Montes de Oca Monroy, Fernando	4
Saul Cano, Amado	4
Achell Nava, Lucía	3
Arriaga Pizano, Lourdes Andrea	3
Cancino Díaz, Mario Eugenio	3
García Pérez, Martha Estrella	3
López Ibarra, María Magdalena	3
Montesinos, Juan José	3
Otros (128)	150
Total	281*

* El número de trabajos de tesis se incrementa por los trabajos que fueron realizados en coasesoría.

la investigación realizada por estudiantes e investigadores en las instituciones de educación superior.⁸ Una estrategia ante este reto ha sido la conformación de repositorios digitales y de redes de integración que facilitan el acceso a la información científica institucional.^{11,21}

La consulta de los repositorios digitales permitió recuperar 226 registros de trabajos de tesis sobre psoriasis realizados en 23 instituciones educativas mexicanas (**Cuadro 1**). Los repositorios se encuentran en diferentes fases de consolidación,

uno de los más completos y con una interfaz de fácil manejo para los usuarios es el Repositorio de Tesis de la UNAM, que permitió recuperar registros completos y dar acceso a los archivos digitales de las tesis.^{12,22}

La mayor parte de los trabajos se registraron en la UNAM, la Universidad Veracruzana y la Universidad Autónoma de Yucatán. Las tesis de especialidad médica fueron el grupo más numeroso de trabajos, éstas se hicieron por los médicos residentes de centros de atención a la

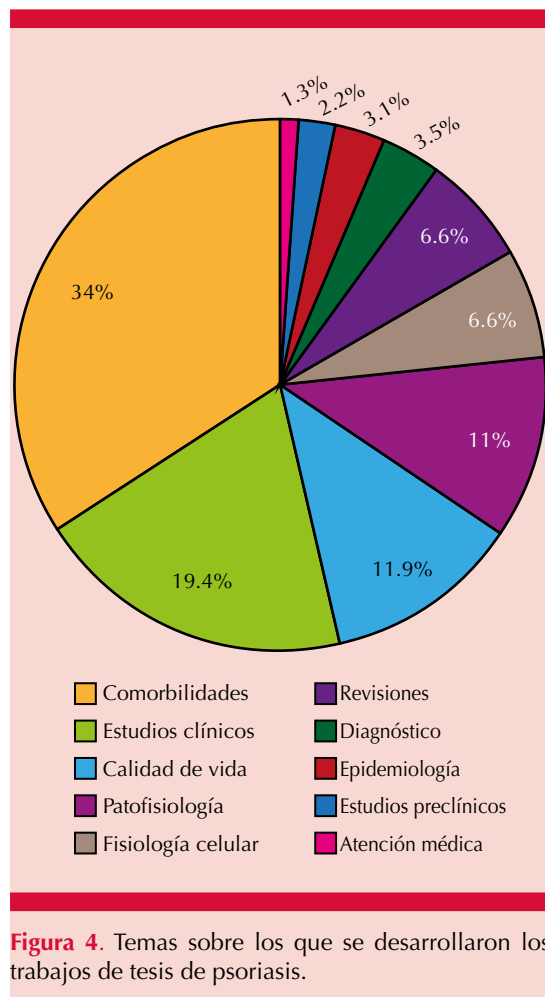


Figura 4. Temas sobre los que se desarrollaron los trabajos de tesis de psoriasis.

salud en coordinación con instituciones educativas que respaldan los programas formativos.¹⁰ La especialidad en dermatología concentró la mayor parte de estas investigaciones que se llevaron a cabo en diferentes hospitales dependientes de la SSA, el IMSS y el ISSSTE, instituciones que participan activamente en el desarrollo de la dermatología mexicana.^{6,7}

Una de las tesis fue realizada en coautoría, el resto, como es común en estos trabajos, la realizó un solo autor. En 12 de los 150 asesores se concentró alrededor del 40% de dirección de trabajos (**Cuadro 2**), un fenómeno similar se ha

descrito en otros estudios bibliométricos donde pocos asesores dirigen un número grande de trabajos de tesis.²³

Entre los autores y asesores se encontraron especialistas reconocidos en la práctica de la dermatología en México^{6,7} que también han participado de manera activa en la investigación sobre la psoriasis. Un ejemplo de esta labor es el trabajo realizado durante 2003 para crear el Consenso Mexicano para el Manejo de Terapia Biológica en Psoriasis,²⁴ alcanzando acuerdos que favorecieron la toma de decisiones en el tratamiento de los pacientes. Otros logros importantes fueron la conformación en 2013 de la Guía de Práctica Clínica sobre el tratamiento farmacológico para pacientes adultos con psoriasis en placas²⁵ y del Grupo Mexicano para el Estudio de Psoriasis y Enfermedades Inmunomediadas durante 2020.²⁶ Es necesario realizar estudios adicionales para conocer cuántas de las investigaciones presentadas como trabajos de tesis han alcanzado su publicación como artículos científicos e identificar factores asociados con respecto a autores y asesores para alcanzar este objetivo, que es un indicador importante en la cuantificación de la producción científica sobre la psoriasis en México.^{13,27}

Los temas desarrollados en los trabajos de tesis indagaron sobre aspectos de los pacientes con psoriasis,^{1,5} principalmente las comorbilidades, los esquemas terapéuticos y el análisis del efecto de la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes (**Figura 4**). Además, se realizaron investigaciones para comprender mejor la patogénesis de la enfermedad y el desarrollo de nuevas terapias. Los principales temas de interés abordados en la investigación sobre la psoriasis en la India y publicados en artículos científicos también se relacionaron con aspectos médicos en primer lugar, seguidos de investigaciones farmacológicas e identificación de factores patológicos de esta enfermedad.¹⁴

Un menor número de trabajos de tesis abordó la prevalencia e incidencia de la psoriasis a nivel local o regional, lo que demuestra que aún es necesario realizar otras investigaciones para una estimación más exacta de la epidemiología de este padecimiento en México.²⁸ Además, pudo comprobarse una cantidad inferior de investigaciones en el ámbito preclínico, lo que demuestra la necesidad de seguir profundizando en ciencia básica a fin de esclarecer numerosas incógnitas que aún subsisten alrededor de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

El análisis de los trabajos de tesis muestra que la investigación sobre psoriasis en México ha aumentado en los últimos años, particularmente entre 2015 y 2020 y la importancia de su preservación y comunicación a través de los repositorios institucionales. La producción de estos trabajos principalmente se realiza en la especialidad de dermatología donde colaboran instituciones educativas y del sector salud para estudiar diferentes aspectos relacionados con esta enfermedad, sobre todo de orden clínico, como lo son las comorbilidades, tratamientos y calidad de vida. Aunque el análisis realizado muestra una panorámica de las investigaciones que se tradujeron en la formación de recursos humanos, otros estudios bibliométricos deben realizarse para verificar cuántos de estos trabajos sirvieron de base para la publicación de artículos científicos en revistas indexadas, así como el estado de las redes de investigación incluyendo expertos del país tanto en ciencia básica como en áreas clínicas y su conexión con el sector productivo, particularmente con las industrias farmacéuticas nacionales e internacionales.

REFERENCIAS

1. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet* 2021; 397 (10281): 1301-1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
2. Griffiths CEM, van der Walt JM, Ashcroft DM, Flohr C, et al. The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. *Br J Dermatol* 2017; 177 (1): e4-e7. doi: 10.1111/bjd.15610.
3. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *Br Med J* 2020; 369: m1590. doi: 10.1136/bmj.m1590.
4. Peng C, Xu X, Chen W, Li X. Epidemiological variations in the global burden of psoriasis, an analysis with trends from 1990 to 2017. *Front Med* 2021; 8: 585634. doi: 10.3389/fmed.2021.585634.
5. Michalek IM, Loring B, John SM, World Health Organization. Global report on psoriasis]. 1st ed. Switzerland: World Health Organization, 2016;1-44.
6. Arenas Guzmán R, Campos Macías P. Dermatología en México: breve reseña de su evolución y estado actual. En: Ruelas Barajas E, Lifshitz Guinzberg A, editores. Estado del Arte de la Medicina. México DF: Intersistemas, 2014; 63-67.
7. Domínguez-Espinosa AE. Historia de la dermatopatología en México. *Dermatol Rev Mex* 2009; 53 (1): 40-48.
8. Fernández de Zamora RM. Las tesis universitarias en México: una tradición y un patrimonio en vilo. 1st ed. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2015; 1-213.
9. Mamani-Benito OJ. Actitud hacia la investigación y su importancia en la elección de la modalidad de tesis para optar el título profesional. *Revista Científica de Ciencias de la Salud* 2011; 4 (1): 22-27. doi: 10.17162/rccs.v4i1.158.
10. Ramiro-H M, Cruz-A E. La tesis en los cursos de especialización en Medicina. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017; 54 (S3): S228-S229.
11. Rodríguez-Palacios SM del P, Torres-Hernández J, García-Guerrero M, Salas-Zendejo D. Experiencias de repositorios institucionales en México. 1st ed. México: Octaedro, 2021; 1-227.
12. Aguilar-Rocha CA. Repositorios institucionales: un acercamiento a su análisis global [Tesis de Maestría]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México, 2015; 1-142.
13. Michán L, Muñoz-Velasco I. Cienciometría para ciencias médicas: definiciones, aplicaciones y perspectivas. *Inv Ed Med* 2013; 2 (6): 100-106.
14. Ram S. Indian psoriasis research: An impact assessment through bibliometric studies. *J Sci Res* 2013; 2 (2): 126. doi: 10.4103/2320-0057.128997.
15. Gómez-García F, Ruano J, Aguilar-Luque M, Gay-Mimbrera J, et al. Systematic reviews and meta-analyses on psoriasis: role of funding sources, conflict of interest and bibliometric indices as predictors of methodological quality. *Br J Dermatol* 2017; 176 (6): 1633-1644. doi: 10.1111/bjd.15380.
16. Ram S, Paliwal N. Assessment of Bradford Law's of scattering to psoriasis literature through bibliometric snapshot. *DESIDOC J Libr Inf Technol* 2014; 34 (1): 11. doi: 10.14429/DJLIT.34.5945.

17. Hojyo-Tomoka MT. Valoración clínica de la eficacia del acetato de fluocinolide en psoriasis y en eczemas comunes [Tesis de Especialidad]. Distrito Federal: Universidad Nacional Autónoma de México, 1969; 1-8.
18. Dorado-Cerda Y, Salinas-Tapia S. Estudio comparativo de algunas características de personalidad en pacientes con psoriasis y dermatitis por contacto [Tesis de Licenciatura]. Distrito Federal: Universidad Nacional Autónoma de México, 1984; 1-224.
19. Castro-Escamilla O. Migración de células dendríticas de sangre periférica en respuesta a estímulos quimiotácticos presentes en la piel de pacientes con psoriasis activa [Tesis de Licenciatura]. Distrito Federal: Universidad Nacional Autónoma de México, 2011; 1-57.
20. Castro-Escamilla O. Contribución de linfocitos TH17 y células linfoides innatas en la fisiopatología de la psoriasis [Tesis de Doctorado]. Distrito Federal: Universidad Nacional Autónoma de México, 2019; 1-153.
21. Arechavala Vargas R, Sánchez Cervantes CF. Las universidades públicas mexicanas: los retos de las transformaciones institucionales hacia la investigación y la transferencia de conocimiento. *Rev Educ Super* 2017; 46 (184): 21-37.
22. Velázquez-Hernández ME, Esquivel-García R. La tesis: un conocimiento que puede extraviarse. *Milenaria, Ciencia y Arte* 2020; 15 (9): 31-32.
23. San Martín-Howard F, Pacheco-Mendoza J. Análisis bibliométrico de las tesis de pregrado de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en el periodo 2001-2006. *Rev Investig Vet Perú* 2008; 19 (1): 82-92.
24. Amaya-Guerra M, Barba F, Blancas-González F, Gómez-Flores M, et al. Consenso Mexicano para el Manejo de Terapia Biológica en Psoriasis. *Revista del Centro Dermatológico Pascua* 2004; 3 (13): 172-184.
25. Tavizón-Ramos OE, Aguirre-González JD, Peralta-Pedrero ML, et al. Guía de Práctica Clínica - Tratamiento farmacológico para pacientes adultos con psoriasis en placas. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013 [Citado 2021 Jul 7]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/696GER.pdf>.
26. Podoswa-Ozerkovsky N, Amaya-Guerra M, Barba-Gómez JF, Estrada-Aguilar L. et al. Recomendaciones de expertos para el tratamiento biológico en pacientes con psoriasis. *Gac Med Mex* 2020; 156 (5): 454-462. doi: 10.24875/GMM.20000241.
27. Atamari-Anahui N, Sucasaca-Rodríguez C, Marroquin-Santa Cruz JA. Publicación científica de asesores de tesis de pregrado en una escuela de medicina de Cusco, Perú. *Inv Ed Med* 2016; 5 (20): 279-280. doi: 10.1016/j.riem.2016.05.002.
28. Chouela E, Amaya M, Londoño A, Romiti R, et al. Psoriasis in Latin America. *Dermatol Online J* 2016; 22 (9). doi: 10.5070/D3229032495.

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.v66i4.7934>

Clioquinol ¿actual u obsoleto?

Clioquinol, current or obsolete?

Brandon Alonso Rodríguez-Pinzón,¹ Abraham Benjamín Alfaro-Sánchez,² Rebeca del C Rodríguez-Cabral³

Resumen

El clioquinol (5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinoleína) es una 8-hidroxiquinolina halogenada quelante del hierro, cinc y cobre, que se desarrolló como antiséptico tópico. Se administró de manera diversa en afecciones intestinales; sin embargo, fue retirado del mercado por ocasionar efectos secundarios neurodegenerativos. Su administración continuó como agente tópico, pero investigaciones recientes señalan que este medicamento podría reemerger al mercado con novedosas aplicaciones, ya que se han demostrado numerosos beneficios de la terapia oral y tópica con clioquinol, destacándose en el área de la dermatología, la neurología y la oncología. Sus diversas vías de acción lo convierten en un medicamento complejo capaz de repercutir en distintos niveles del organismo, lo que lo postula actualmente como tratamiento de diversas enfermedades. La administración tradicional del clioquinol como agente tópico lo ha posicionado como un potente antiinflamatorio y antimicrobiano en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas. No obstante, aún no ha sido posible determinar todos los usos del medicamento debido a que sus antecedentes de neurotoxicidad detuvieron su exploración por un largo periodo y la mayor parte de sus nuevas aplicaciones aún están en etapa de investigación.

PALABRAS CLAVE: Clioquinol; cloroyodoquina; antiséptico; antifúngico.

Abstract

Clioquinol (5-chloro-7-iodo-8-hydroxyquinoline) is a halogenated 8-hydroxyquinoline chelator of iron, zinc and copper, which was developed as a topical antiseptic. It was used vastly in intestinal conditions; however, it was withdrawn from the market for documenting neurodegenerative side effects. It was continuously used as a topical agent, but recent research indicates that this drug could re-emerge on the market with novel applications. Numerous benefits of oral and topical therapy with clioquinol have been demonstrated, standing out in the areas of dermatology, neurology and oncology. Its various routes of action make it a complex drug capable of affecting different levels of the organism, therefore currently being postulated as a treatment for diverse diseases. The traditional use of clioquinol as a topical agent has positioned it as a powerful anti-inflammatory and antimicrobial agent in the treatment of various dermatological diseases. However, it has not yet been possible to determine all the uses of the drug because its history of neurotoxicity stopped its exploration for a long period and most of its new applications are still under investigation.

KEYWORDS: Clioquinol; Chloroiodoquine; Antiseptic; Antifungal.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Jefe del Servicio de Dermatología.

³ Dermatólogo adjunto al Servicio de Dermatología.

Clínica Hospital A Constitución, ISSSTE, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: octubre 2021

Aceptado: octubre 2021

Correspondencia

Brandon Alonso Rodríguez Pinzón
alonso.rodpi@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Rodríguez-Pinzón BA, Alfaro-Sánchez AB, Rodríguez-Cabral RC. Clioquinol ¿actual u obsoleto? Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 524-533.

ANTECEDENTES

El clioquinol (5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinoleína, cloroyodoquina) es una 8-hidroxiquinolina halogenada quelante del hierro, cinc y cobre, que se desarrolló por primera vez en 1899 como antiséptico tópico.^{1,2} Posteriormente, en el decenio de 1950 comenzó su uso como agente antiparasitario oral en la prevención y tratamiento de diversas enfermedades gastrointestinales, como amebiasis, giardiasis, shigelosis, cólera, diarrea del viajero y diarrea crónica inespecífica.^{1,3-6} Se encontraba disponible como un medicamento de venta libre en Europa, Asia y América, hasta que en septiembre de 1970, fue retirado del mercado secundario a diversos informes de neurotoxicidad, destacando un brote de neuropatía mieloótica subaguda en la población de Japón. Esta enfermedad se caracteriza en su inicio por un cuadro de dolor abdominal y diarrea y posteriormente disestesias dolorosas, principalmente en las extremidades inferiores, secundario a una degeneración neuronal pseudosistémica con afección a los nervios periféricos, columnas postero-laterales de la médula espinal y nervios ópticos retrobulbares. Se estima que cerca de 10,000 personas fueron víctimas de esta enfermedad, dejando en su mayoría secuelas, como parálisis, ceguera o, incluso, la muerte, aunque esto último limitado a menos del 5% de los casos.^{1,3,6,7,8} Los afectados por este padecimiento tenían una coloración verdosa característica en las mucosas, la orina y las heces, este pigmento se identificó posteriormente como un quelante del hierro del clioquinol, lo que finalmente dio paso a su identificación como causante de la enfermedad.^{1,2,7,9} Aún no está claro el motivo por el cual el clioquinol parecía provocar efectos colaterales casi exclusivamente en la población de Japón. Diversas teorías apuntan fuertemente a un componente genético común en esa población, además de una probable deficiencia de vitamina B₁₂ en los pacientes afectados, común en la época de la

posguerra en esa nación.^{1,8,10,11,12} Distintas formulaciones tópicas continuaron disponibles en el mercado para el tratamiento de infecciones por agentes bacterianos, fúngicos y parasitarios. En la actualidad, este medicamento ha visto un resurgimiento importante debido a que la bibliografía reciente demuestra que podría ser un gran aliado en el tratamiento de malignidad, enfermedades neurodegenerativas y algunas dermatopatías.^{1,3,4,5}

FARMACOCINÉTICA

El clioquinol se considera un compuesto atenuador de proteínas metálicas que actúa como quelante del cinc, cobre y hierro.^{13,14} Su farmacocinética y farmacodinamia se han estudiado principalmente en roedores y canes, debido a que tras ser retirada del mercado en su presentación oral, su seguridad en humanos se ha visto ampliamente cuestionada. Tras su administración oral, es poca su absorción en el estómago, dejando la mayor parte de ésta al intestino delgado.¹⁵ Posteriormente, sufre metabolismo de primer paso hacia sus metabolitos conjugados de glucuronato y sulfato. Tiene biodisponibilidad del 12 al 25%, que se ve directamente condicionada por factores intestinales, como los alimentos, la flora intestinal, los contaminantes alimentarios, ciertos virus o la cantidad de sales biliares presentes en el tubo digestivo; ya que todas estas variables contribuyen a la cantidad de cinc, hierro y cobre disponible en el organismo.³ Alcanza una concentración pico en plasma entre 30 minutos y una hora, tiene una vida media de aproximadamente 11 a 14 horas. Cruza la barrera hematoencefálica; sin embargo, no genera acumulación en el cerebro ni en los tejidos periféricos.^{3,4,5,16} Por último, es eliminado por vía urinaria en escasa cantidad de forma de libre (1%) y principalmente en sus formas de metabolitos conjugados de sulfato (4%) y glucuronato (95%).^{3,4,5}

En cuanto a su presentación percutánea, se estima que alcanza una biodisponibilidad de hasta

el 50%. Al ser altamente liposoluble, se absorbe rápidamente, pero se excreta de manera lenta. Siendo igualmente metabolizado por el hígado y eliminado en proporciones similares en cuanto a su forma libre y metabolitos conjugados.^{3,17,18}

APLICACIONES NO DERMATOLÓGICAS

En el campo de la neurología, el clioquinol ha representado un agente de interés en años recientes respecto al tratamiento del Alzheimer. Esto debido a que diversas teorías en relación con la enfermedad señalan la existencia excesiva de ciertos metales como factor fundamental para su progresión. Por ejemplo, se han encontrado concentraciones anormales de cinc, cobre o hierro en varias regiones subcorticales, como el hipocampo, la amígdala y el bulbo olfatorio, así como en la neocorteza en pacientes con esta enfermedad.¹⁴ El clioquinol forma complejos estables con iones de cobre y disocia dicho metal de la proteína β -amiloide, agente fundamental que mediante su acumulación se implica en el padecimiento.^{1,3-6,11,19,20} Los niveles de acumulación de cobre en pacientes con esta enfermedad se han relacionado directa y proporcionalmente con mayor deterioro cognitivo.^{21,22,23} Datos que han sido corroborados en algunos estudios que, tras la administración de clioquinol o su derivado PBT2 (5,7-dicloro-2-[(dimetilamino) metil] quinolin-8-ol), han sido capaces de inducir mejoría cognitiva en los pacientes con Alzheimer e, incluso, mejora los biomarcadores plasmáticos de la enfermedad al reducir las concentraciones detectables de proteína Tau que se encuentran anormalmente elevadas en esta enfermedad.^{1,21,24,25}

Otro uso recientemente estudiado en el campo de la neurología es su implicación en la enfermedad de Parkinson. El clioquinol es capaz de prevenir la pérdida de las células de la sustancia negra al ser un quelante del hierro y prevenir la acumulación de dicho ion en agregados

que contienen α -sinucleína, sustancia principal en los cuerpos de Lewy, importantes en la patogénesis de la enfermedad. Al prevenir la interacción hierro-sinucleína, se infiere que es posible mejorar la función cognitiva y motora en estos pacientes.^{26,27}

Los usos dentro del campo de la neurología aún están en investigación. La mayor parte de las hipótesis que pretenden prescribir el clioquinol en diversas enfermedades neurodegenerativas concuerdan en la teoría de que estas afecciones comparten la acumulación de agregados proteicos innecesarios dentro de sus fisiopatologías. Dicha acumulación termina por generar defectos en la correcta autofagia de estos agregados y posteriormente condiciona un mal funcionamiento de los astrocitos y neuronas. Los efectos del clioquinol y sus derivados como agentes capaces de inducir o restituir la autofagia a nivel del sistema nervioso podrían ser el camino para continuar la investigación de este fármaco dentro de la rama y así contribuir al tratamiento de enfermedades, no sólo como la de Alzheimer o de Parkinson, sino incluso la enfermedad de Huntington o la esclerosis lateral amiotrófica.^{1,3,10,28,29}

El campo de la oncología es otro que se ha visto como probable beneficiario ante las nuevas investigaciones de este fármaco. El complejo clioquinol-cobre tiene propiedades antitumorales al inhibir la actividad enzimática del proteosoma, llevando así a la acumulación de proteínas mal plegadas e inhibiendo el NF κ B, responsable de la transcripción de ADN en células tumorales.^{5,6,30,31} También es capaz de inducir directamente la muerte celular de células oncogénicas, al revertir los mecanismos propios de las células tumorales para evadir la apoptosis, mostrando afinidad por estas mismas sobre las células sanas del organismo en cáncer de próstata, de mama, colangiocarcinoma, hepatocarcinoma, leucemias y mielomas.^{4,5,6,30-33} Además, se ha propuesto un mecanismo por

el cual, mediante la generación del complejo clioquinol-cinc en los lisosomas, provoca inestabilidad mitocondrial. Este organelo demuestra alta susceptibilidad ante la acumulación de dicho metal, provocando alteraciones en su membrana, induciendo la liberación de citocromo C y finalmente desencadenando una cascada proapoptósica en células tumorales.^{34,35}

Otro uso menos explorado, pero sin duda fascinante, es la actividad antiinflamatoria y antiadhesiva de este medicamento. Se ha propuesto que el clioquinol reduce la actividad inflamatoria y la actividad fibroblástica mediante la inducción de la IL-10, que a su vez suprime citocinas proinflamatorias como el TNF- α . Esta propiedad podría ser de suma relevancia en el campo quirúrgico, pues se ha correlacionado su administración como profilaxis antiadherencias posterior a cirugías de la cavidad abdominal.³⁶

APLICACIONES DERMATOLÓGICAS

Su aplicación dentro de la dermatología no está limitada a su presentación transdérmica. Durante años se ha propuesto como un tratamiento idóneo de la acrodermatitis enteropática. Este padecimiento, con incidencia de 1 en 500,000 recién nacidos, resulta de la mutación autosómica recesiva del gen SLC39A4, localizado en el cromosoma 8q24.3. Éste es responsable de codificar la proteína transportadora ZIP4, responsable de la absorción de cinc en el intestino delgado, a nivel del yeyuno. Ante la deficiencia de esta enzima, los mecanismos de absorción y transporte del cinc se encuentran alterados. Los síntomas comienzan entre la cuarta y décima semanas de vida, en el caso de los neonatos alimentados por fórmula o al destete en caso de haber recibido alimentación por seno materno, por ende, asociando la lactancia materna como un factor protector. Se distingue por la aparición de placas eritematoescamosas con tendencia a la ulceración, de predominio en

regiones acrales y periorificiales, como el área perioral y perianal. Suele conllevar afección a mucosas causando glositis, estomatitis y queilitis angular. Otras manifestaciones pueden incluir fotosensibilidad, alopecia, paroniquia, blefaritis, conjuntivitis, diarrea y falla de medro.^{37,38,39} La administración complementaria de por vida de cinc resulta la piedra angular del tratamiento contra este padecimiento; sin embargo, existen pacientes resistentes a este abordaje como monoterapia. El clioquinol es capaz de actuar en sinergia junto la suplementación de este metal, restaurando la estructura y función del intestino delgado y mejorando en consecuencia la absorción y las concentraciones plasmáticas de cinc, no sólo contrarrestando los signos clínicos de la enfermedad, sino también teniendo un efecto significativo en la reducción de su morbilidad y mortalidad.^{3,40} Cabe mencionar que la deficiencia de cinc puede tener un origen adquirido asociado con su baja ingesta o con síndromes de mala absorción, como la enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis crónica, esprúe celiaca o fibrosis quística. También se ha descrito en circunstancias que aumentan el requerimiento metabólico del metal, como en infecciones, neoplasias malignas o quemaduras. En los casos de enfermedad adquirida, las manifestaciones clínicas suelen ser leves, exhibiendo predilección por superficies de presión y siendo caracterizadas por placas psoriasiformes con descamación central e hiperpigmentación.^{37,38} El clioquinol podría representar un coadyuvante efectivo también en estas formas de enfermedad, especialmente en aquellas cuya causa se relaciona con malabsorción.

En cuanto a su aplicación transdérmica, se ha prescrito desde su formulación como agente antiséptico; sin embargo, el espectro antibacteriano y antifúngico del clioquinol no está del todo delimitado. Se encuentra disponible para su venta libre en su presentación habitual a una concentración del 3%, ya sea como monote-

rapia o también frecuentemente combinado con esteroides, principalmente fluocinolona e hidrocortisona.⁴¹

Algunos autores sustentan que su extensa actividad antifúngica destaca como uso preponderante de este medicamento; teniendo amplia respuesta frente a agentes como *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida guilliermondii*, *Fusarium solani*, *Trichoderma harzianum*, *Sporothrix globosa* y *Aspergillus terreus*, mostrando efectividad equivalente o en su mayoría superior a otros antifúngicos tópicos usuales del grupo de las alilaminas y los azoles.^{42,43,44} No obstante, ha demostrado baja respuesta ante ciertos géneros como *Malassezia*.⁴³ Los antimicóticos previamente señalados, las alaminas y los azoles se han estudiado vastamente y son responsables de inhibir la síntesis del ergosterol mediante el bloqueo de la escualeno peroxidasa y la 14-alfa-lanosterol desmetilasa, respectivamente. Sin embargo, el mecanismo antifúngico del clioquinol no está del todo dilucidado. A pesar de que se reconoce su acción como quelante de metales, inductor de apoptosis o potente antiinflamatorio, como se ha mencionado, los agentes antisépticos tienen la capacidad de actuar mediante diversas vías, lo que se ha propuesto como un importante mecanismo de este tipo de medicamentos contra la generación de resistencia.^{43,45}

Su espectro antibacteriano resulta un poco más controvertido. Es bien conocido que las infecciones bacterianas de la piel y tejidos blandos tienen como patógeno principal a *S. aureus*. Diversos autores han confirmado una amplia y efectiva actividad del clioquinol no sólo ante este agente, sino también ante otras bacterias comunes en infecciones dérmicas, como *S. epidermidis*, *S. pyogenes* y *E. coli*.^{42,44,45,46} Empero, existen estudios que al comparar la efectividad del clioquinol ante otros agentes tópicos antibacterianos, como el ácido fusídico y la mupirocina, no sólo le muestran inferior sino poco efectivo

ante estos mismo patógenos.⁴³ Al igual que su mecanismo antifúngico, su mecanismo de acción como antibacteriano no está esclarecido. No obstante, comparte la característica de baja, aunque no nula, generación de resistencia debido a sus propiedades antisépticas, lo que le otorga ventaja sobre otros medicamentos de la índole, principalmente en zonas geográficas donde ya son conocidas cepas bacterianas resistentes a los medicamentos habitualmente administrados.^{45,47,48}

Debido a su amplio espectro antimicrobiano, ha mostrado beneficios en el tratamiento de sobreinfecciones en dermatosis preexistentes o como profilaxis de las mismas cuando la colonización bacteriana resulta un factor agravante.^{47,49} Este uso se ha reportado en casos de infecciones de catéter,⁵⁰ sobreinfecciones en casos de porfiria cutánea tarda,⁵¹ dermatitis irritativa del pañal,^{17,52,53,54} eccema de manos,^{47,55,56} eccema numular, neurodermatitis,⁹ queilitis angular,⁵⁷ queratosis punctata y dermatitis atópica.⁵⁸ Además, en el caso de la dermatitis por contacto secundaria a níquel, ha mostrado especial efectividad debido a que produce quelación del metal, saturándolo y produciendo remisión de la misma.⁵⁹

EFFECTOS SECUNDARIOS

Ante la propuesta de retomar el clioquinol en su presentación oral, han surgido diversos estudios para esclarecer la posibilidad de neurotoxicidad del fármaco, basado en los antecedentes que le retiraron del mercado. Se cree que el principal mecanismo de su neurotoxicidad se basa en que el fármaco induce la expresión de la IL-8 mediante la desregulación de los factores de transcripción GATA-2 y GATA-3. La IL-8 es reconocida por su potente actividad proinflamatoria, que se ha asociado en enfermedades de neurodegeneración y, por su parte, GATA-2 y GATA-3 resultan factores esenciales para la

neurogénesis y, al verse suprimidos ante la administración de clioquinol, podrían tener un efecto nocivo en el sistema nervioso. Además, GATA-3 se ha investigado por su papel en el desarrollo de neuronas serotoninérgicas y la expresión de enzimas vitales para la síntesis de noradrenalina, teniendo por ende un papel fundamental en el sistema nervioso simpático y la locomoción.¹³ Una concentración sérica sostenida de 10 μM se ha asociado con efectos tóxicos en los fibroblastos y astrocitos,¹² aunque otros autores asocian la neurotoxicidad ante concentraciones en plasma mayores de 20 μM en modelos experimentales. La dosis habitual con la que eran tratados los pacientes que padecieron neuropatía mieloóptica subaguda era de 1.5 g al día, lo que generaba una concentración en plasma de 65 μM a las 4 horas y tras su administración repetida, ascendía hasta 98 μM .¹³ Las dosis terapéuticas que se han reportado en algunos estudios hechos con humanos, administrando clioquinol a dosis de 250 y 750 mg al día han generado concentraciones en plasma de 13.2 y 24.8 μM , respectivamente tras su administración continua durante 36 semanas. Ante dichas concentraciones, no se han reportado efectos secundarios significativos.²⁵ Los diversos resultados respecto a las concentraciones tóxicas del fármaco en modelos de animales y de humanos, aunado a la no esclarecida causa de la neuropatía mieloóptica subaguda, vuelven difícil la decisión respecto a administración y seguridad terapéutica a nivel del sistema nervioso. Sin duda, es necesaria la realización de estudios clínicos más extensos para determinar el umbral de su riesgo-beneficio en las dosis orales propuestas para tratar distintas enfermedades.

Otros posibles efectos secundarios asociados con su presentación oral se centran en su actividad como compuesto atenuador de proteínas metálicas, especialmente por su propiedad como quelante del cobre. Secundario a esto, se

han reportado casos, aunque poco frecuentes, de anemia y leucopenia debido a la depleción del cobre en médula ósea y su subsecuente supresión. Ocasionalmente se le ha asociado con toxicidad hepática,²² exantema fijo medicamentoso⁶⁰ o con alteraciones en las pruebas de función tiroidea.⁴²

En cuanto a su administración transdérmica, sus efectos secundarios más comunes resultan poco significativos, en su mayor parte son irritación, prurito, edema o eritema.^{6,46,52,61} El clioquinol es un hapteno poco alergénico que causa sensibilización en menos del 1% de las pruebas al parche.^{46,62-65} Está incluido en distintas series estandarizadas, como la serie estándar europea, la serie internacional extendida, la serie de la sociedad británica de alergias cutáneas y la serie sueca. En contraste, debido a su inhabitual tasa de positividad en Estados Unidos (0.1-0.7%), no se incluye en las baterías disponibles de la Sociedad Americana de Dermatitis de Contacto (ACDS) ni en la serie de alérgenos básicos del Grupo Americano de Dermatitis de Contacto (NACDG).^{66,67} No obstante, en pacientes que sí han sido sensibilizados, se han reportado casos de dermatitis por contacto sistémica tipo eczematosa y eritrodermia.^{9,52,68,69,70} El clioquinol se ha asociado hasta en un 40% con reacciones cruzadas con otras hidroxiquinolinas halogenadas y algunos antimaláricos, como la quinina, la resorquina y amodiaquina.^{44,71}

Otros efectos secundarios menos comunes son la tinción amarilla de textiles,^{52,61,72} pelo e inclusive uñas.^{66,73} También se han reportado ante la exposición solar reacciones de fotosensibilidad⁷⁴ y cambios de coloración del pelo hacia tonos rojizos.⁷⁵ A pesar de ser un compuesto relativamente inocuo, su administración está contraindicada en pacientes menores de 5 años, principalmente asentado en el hecho de que sus mecanismos de acción y efectos colaterales no han podido delimitarse.^{42,76}

CONCLUSIONES

El clioquinol es un medicamento que ha prevalecido en el mercado a lo largo ya de más de un siglo. Sus aplicaciones dentro de la dermatología como agente tópico resultan extensas debido a sus diversos mecanismos de acción como antiinflamatorio y antimicrobiano. Nuevas investigaciones apuntan que, a pesar de haber sido estigmatizado en el pasado como agente oral, su resurgimiento podría representar un avance sin precedentes para tratar diversas dermatosis, enfermedades neurodegenerativas y tumores malignos. Sin duda, a pesar de su larga historia, es estrictamente necesario continuar investigando respecto a este fármaco, para poder elucidar todos los posibles beneficios que aún guarda.

REFERENCIAS

- Perez DR, Sklar LA, Chigaev A. Clioquinol: To harm or heal. *Pharmacol Ther* 2019; 199: 155-163. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.03.009>.
- Tateishi J. Subacute myelo-optico-neuropathy: Clioquinol intoxication in humans and animals. *Neuropathology* 2000; 20 (s1): 20-24. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1789.2000.00296.x>
- Bareggi SR, Cornelli U. Clioquinol: Review of its mechanisms of action and Clinical uses in neurodegenerative disorders. *CNS Neuroscience Therapeutics* 2010; 18 (1): 41-46. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00231.x>.
- Beljanski V. Clioquinol. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* 2009; 1-5. <https://doi.org/10.1016/b978-008055232-3.64497-6>
- Mao X, Schimmer A. The toxicology of clioquinol. *Toxicology Letters* 2008; 182 (1-3): 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.08.015>.
- Schimmer A. Clioquinol – a novel copper-dependent and independent proteasome inhibitor. *Current Cancer Drug Targets* 2011; 11 (3): 325-331. <https://doi.org/10.2174/156800911794519770>.
- Meade TW. Subacute myelo-optic neuropathy and clioquinol. an epidemiological case-history for diagnosis. *J Epidemiol Commun Health* 1975; 29 (3): 157-169. <https://doi.org/10.1136/jech.29.3.157>.
- Kono R. Subacute myelo-optico-neuropathy, a new neurological disease prevailing in Japan. *Japanese J Med Sci Biol* 1971; 24 (4): 195-216. doi: 10.7883/yoken1952.24.195.
- Neldner K. The halogenated 8-hydroxyquinolines. *Int J Dermatol* 1977; 16 (4): 267-273. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1977.tb04317.x>.
- Park MH, Lee SJ, Byun H, Kim Y, Oh YJ, Koh JY, Hwang JJ. Clioquinol induces autophagy in cultured astrocytes and neurons by acting as a zinc ionophore. *Neurobiol Dis* 2011; 42 (3): 242-251. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.01.009>.
- Helmuth L. Neuroscience: An antibiotic to treat Alzheimer's? *Science* 2000; 290 (5495). <https://doi.org/10.1126/science.290.5495.1273a>.
- Benvenisti-Zarom L, Chen J, Regan RF. The oxidative neurotoxicity of clioquinol. *Neuropharmacology* 2005; 49 (5): 687-694. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.04.023>.
- Katsuyama M, Ibi M, Iwata K, Matsumoto M, Yabe-Nishimura C. Clioquinol increases the expression OF INTERLEUKIN-8 by Down-regulating GATA-2 And gata-3. *Neuro-Toxicology* 2018; 67: 296-304. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.06.014>.
- Cuajungco MP, Frederickson CJ, Bush AI. Amyloid- β metal interaction and metal chelation. *Subcellular Biochemistry* 2000; 235-254. https://doi.org/10.1007/0-387-23226-5_12.
- Hayashi M, Fuwa T, Awazu S, Hanano M. Various factors affecting intestinal absorption of iodochlorhydroxyquin in rat and man. *Chem Pharm Bull* 1976; 24 (11): 2603-2609. <https://doi.org/10.1248/cpb.24.2603>.
- Jack DB, Riess W. Pharmacokinetics of Iodochlorhydroxyquin in man. *J Pharmaceut Sci* 1973; 62 (12): 1929-1932. <https://doi.org/10.1002/jps.2600621204>.
- Stohs SJ, Ezzedeen FW, Anderson K, Baldwin A, Makoid MC. Percutaneous absorption of iodochlorhydroxyquin in humans. *J Invest Dermatol* 1984; 82 (2): 195-198. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12259839>.
- Degen PH, Moppert J, Schmid K, Weirich EG. Percutaneous absorption of clioquinol (Vioform®). *Dermatology* 1979; 159 (4): 295-301. <https://doi.org/10.1159/000250618>.
- Jenagaratnam L, McShane R. Clioquinol for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005380.pub2>.
- Liang SH, Southon AG, Fraser BH, Krause-Heuer AM, Zhang B, Shoup TM, Lewis R, Volitakis I, Han Y, Greguric I, Bush AI, Vasdev N. Novel fluorinated 8-hydroxyquinoline based metal ionophores for exploring the metal hypothesis of Alzheimer's disease. *ACS Med Chem Lett* 2015; 6 (9): 1025-1029. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.5b00281>.
- Regland B, Lehmann W, Abedini I, Blennow K, Jonsson M, Karlsson I, Sjögren M, Wallin A, Xilinas M, Gottfries CG. Treatment of Alzheimer's disease with clioquinol. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12 (6): 408-414. doi: 10.1159/000051288.
- Squitti R. Metals in Alzheimer's disease: A systemic perspective. *Front Biosci* 2012; 17 (1): 451. <https://doi.org/10.2741/3938>.

23. Yevenes-Ugarte LF, Fowler CJ, Hung YH, Finkelstein DI, Adlard PA, Masters CL, Bush AI. Protein and metal alterations in platelets of Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's Dementia* 2014; 10 (4S_Part_13). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.05.805>.
24. Adlard PA, Cherny RA, Finkelstein DI, Gautier E, Robb E, et al. Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Abeta. *Neuron* 2008; 59: 43-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.06.018>.
25. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A, Macfarlane S, et al. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting $\alpha\beta$ amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60 (12): 1685. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1685>.
26. Billings JL, Hare DJ, Nurjono M, Volitakis I, et al. Effects of neonatal iron feeding and chronic clioquinol administration on the parkinsonian human α 53t transgenic mouse. *ACS Chemical Neuroscience* 2016; 7 (3): 360-366. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00305>.
27. Muñoz Y, Carrasco CM, Campos JD, Aguirre P, Núñez MT. Parkinson's disease: The mitochondria-iron link. *Parkinsons Dis* 2016: 1-21. <https://doi.org/10.1155/2016/7049108>.
28. Seo BR, Lee SJ, Cho KS, Yoon YH, Koh JY. The zinc ionophore clioquinol reverses autophagy arrest in chloroquine-treated ARPE-19 cells and IN app/mutant presenilin-1-transfected Chinese hamster ovary cells. *Neurobiol Aging* 2015; 36 (12): 3228-3238. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.006>.
29. Huntington Study Group Reach2HD Investigators. Safety, tolerability, and efficacy of PBT2 in Huntington's disease: A phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14 (1): 39-47. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70262-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70262-5).
30. Daniel KG, Chen D, Orlu S, Cui QC, et al. Clioquinol and pyrrolidine dithiocarbamate complex with copper to form proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2005; 7 (6). <https://doi.org/10.1186/bcr1322>.
31. Chen D, Cui QC, Yang H, Barrea RA, et al. Clioquinol, a therapeutic agent for Alzheimer's disease, Has proteasome-inhibitory, androgen receptor-suppressing, Apoptosis-Inducing, and antitumor activities in human prostate cancer cells and xenografts. *Cancer Research* 2007; 67 (4): 1636-1644. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-3546>.
32. Chan-On W, Huyen N, Songtawee N, Suwanjang W, et al. Quinoline-based clioquinol and nitroxoline exhibit anticancer activity inducing FoxM1 inhibition in cholangiocarcinoma cells. *Drug Des Devel Ther* 2015; 2033. <https://doi.org/10.2147/dddt.s79313>.
33. Huang Z, Wang L, Chen L, Zhang Y, Shi P. Induction of cell cycle arrest via the P21, P27-CYCLIN E,a/cdk2 pathway in SMMC-7721 hepatoma cells by clioquinol. *Acta Pharmaceutica* 2015; 65 (4): 463-471. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0034>.
34. Ding WQ, Liu B, Vaught JL, Yamauchi H, Lind SE. Anticancer activity of the antibiotic clioquinol. *Cancer Research* 2005; 65 (8): 3389-3395. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-04-3577>.
35. Yu H, Zhou Y, Lind SE, Ding WQ. Clioquinol targets zinc to lysosomes in human cancer cells. *Biochemical J* 2008; 417 (1): 133-139. <https://doi.org/10.1042/bj20081421>.
36. Yildiz T, Ilce Z, Yildirim M, Akdogan M, Yurumez Y, Varlikli O, Dilek FH. Antienflamatuar and antiadhesive effect of clioquinol. *Int J Surg* 2015; 15: 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.01.022>.
37. Kumar P, Lal NR, Mondal AK, Mondal A, et al. Zinc and skin: A brief summary. *Dermatol Online J* 2012; 18: 3. <http://dx.doi.org/10.5070/D30m58m2w9>
38. Lakdawala N, Grant-Kels JM. Acrodermatitis enteropathica and other nutritional diseases of the folds (intertriginous areas). *Clin Dermatol* 2015; 33: (4): 414-419. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.04.002>.
39. Martínez-Bustamante ME. Acrodermatitis enteropática. *Bol Méd Hospital Infantil Méx* 2017; 74 (4): 295-300. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2017.05.002>.
40. Geiser J, De Lisle RC, Finkelstein D, Adlard PA, Bush AI, et al. Clioquinol synergistically augments rescue by zinc supplementation in a mouse model of acrodermatitis enteropathica. *PLoS ONE* 2013; 8 (8): e72543. doi:10.1371/journal.pone.0072543.
41. Leshner JL, Smith JG. Antifungal agents in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17 (3): 383-394. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)70218-7.x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)70218-7.x).
42. Rodríguez R. Clioquinol. In *Vademécum académico de medicamentos*. Essay, UNAM, 2013.
43. You Z, Ran X, Dai Y, Ran Y. Clioquinol, an alternative antimicrobial agent against common pathogenic microbe. *J Mycol Médicale* 2018; 28 (3): 492-501. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2018.03.007>.
44. Gehrig KA, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to topical antibiotics: Epidemiology, responsible allergens, and management. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (1): 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.07.050>.
45. Schöfer H, Bruns R, Effendy I, Hartmann M, et al. Diagnosis and treatment of staphylococcus aureus infections of the skin and mucous membranes. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (11): 953-967. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2011.07786.x>.
46. Alsterholm M, Karami N, Faergemann J. Antimicrobial activity of topical skin pharmaceuticals – an in vitro study. *Acta Dermato Venereol* 2010; 90 (3): 239-245. <https://doi.org/10.2340/00015555-0840>.
47. Antonov D, Schliemann S, Elsner P. Hand dermatitis: A review of clinical features, prevention and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16 (4): 257-270. <https://doi.org/10.1007/s40257-015-0130-z>.
48. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: Activity, action, and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12 (1): 147-179. <https://doi.org/10.1128/cmr.12.1.147>.

49. Konopka EA, Kimble EF, Zoganas HC, Heymann H. Antimicrobial effectiveness of Locacorten-Vioform® cream in secondary infections of common dermatoses. *Dermatology* 1975; 151 (1): 1-8. <https://doi.org/10.1159/000251292>.
50. Dale SE, Anderson PC. Catheter infections during continuous peritoneal dialysis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16 (1): 205-208. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)80063-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)80063-4).
51. Wilson PR. Porphyria cutanea tarda with cutaneous "scleroderma" and calcification. *Australas J Dermatol* 1989; 30 (2): 93-96. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.1989.tb00427.x>.
52. Herbst RA. Perineal streptococcal dermatitis/disease. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (8): 555-560. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304080-00005>.
53. Weyandt G, Breitkopf C, Werner RN, Zidane M, Furtwängler A, Jongen J, Rothhaar A, Schaefer D, Lenhard B. German S1 guidelines for the diagnosis and treatment of perianal dermatitis (anal eczema). *J Dtsch Dermatol Ges* 2020; 18 (6): 648-657. <https://doi.org/10.1111/ddg.14125>.
54. Klunk C, Domingues E, Wiss K. An update on diaper dermatitis. *Clin Dermatol* 2014; 32 (4): 477-487. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.02.003>.
55. Mahler V. Hand dermatitis - differential diagnoses, diagnostics, and treatment options. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 14 (1): 7-22. <https://doi.org/10.1111/ddg.12922>.
56. Diepgen TL, Elsner P, Schliemann S, Fartasch M, Köllner A, Skudlik C, John SM, Worm M. Guideline on the management of hand eczema ICD-10 Code: L20. L23. L24. L25. L30. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 3: 1-16. doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07061.x.
57. Mooney M, Thomas I, Sirois D. Oral candidosis. *Int J Dermatol* 1995; 34 (11): 759-765. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1995.tb04392.x>.
58. García-Romero MT, Lara-Corrales I, Kovarik CL, Pope E, Arenas R. Tropical skin diseases in children: A review- part I. *Pediatr Dermatol* 2016; 33 (3): 253-263. <https://doi.org/10.1111/pde.12831>.
59. Memon A, Molokhia M, Friedmann P. The inhibitory effects of topical chelating agents and antioxidants on nickel-induced hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30 (4): 560-565. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(94\)70062-1](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(94)70062-1).
60. Janier M, Vignon MD. Recurrent fixed drug eruption due to cliquinol. *Br J Dermatol* 1995; 133 (6): 1013-1014. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1995.tb06951.x>.
61. Kyle AA, Dahl MV. Topical therapy for fungal infections. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5 (6): 443-451. <https://doi.org/10.2165/00128071-200405060-00009>.
62. Goh CL, Med M. Contact sensitivity to topical medications. *Int J Dermatol* 1989; 28 (1): 25-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1989.tb01304.x>.
63. Morris SD, Rycroft RJG, White IR, Wakelin SH, McFadden JP. Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *Br J Dermatol* 2002; 146 (6): 1047-1051. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.04662.x>.
64. Uter W, Spiewak R, Cooper SM, Wilkinson M, Sánchez Pérez J, Schnuch A, Schuttelaar ML. Contact allergy to ingredients of topical medications: Results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA), 2009-2012. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2016; 25 (11): 1305-1312. <https://doi.org/10.1002/pds.4064>.
65. Shah M, Lewis FM, Gawkrödger DJ. Patch testing in children and adolescents: Five years' experience and follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 (6): 964-968. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(97\)70073-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(97)70073-2).
66. Lee J, Warshaw E, Zirwas MJ. Allergens in the American contact Dermatitis Society Core series. *Clin Dermatol* 2011; 29 (3): 266-272. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.11.004>.
67. Wiley J. Cliquinol. In *Common contact allergens a practical guide to detecting contact dermatitis*, essay, John Wiley. 2020; 293-296.
68. Skog E. Systemic eczematous contact-type dermatitis induced by iodochlorhydroxyquin and chloroquine phosphate. *Contact Dermatitis* 1975; 1 (3): 187-187. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1975.tb05372.x>.
69. Mussani F, Poon D, Skotnicki-Grant S. Systemic contact dermatitis to topical cliquinol/hydrocortisone combination cream. *Dermatitis* 2013; 24 (4): 196-197. <https://doi.org/10.1097/der.0b013e3182910430>.
70. Hasan T, Jansén CT. Erythroderma: A follow-up of fifty cases. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8 (6): 836-840. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(83\)80013-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(83)80013-9).
71. Fisher A. Systemic contact-type dermatitis due to drugs. *Clin Dermatol* 1986; 4 (1): 58-69. [https://doi.org/10.1016/0738-081x\(86\)90009-x](https://doi.org/10.1016/0738-081x(86)90009-x).
72. Gupta AK, Sauder DN, Shear NH. Antifungal agents: An overview. part I. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30 (5): 677-698. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(08\)81495-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(08)81495-8).
73. Monteagudo B, Vilas-Sueiro A, Cabanillas M, De las Heras C. Xantotriquia (pelo amarillo) por cliquinol. *Piel* 2016; 31 (3): 228-230. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2015.07.008>.
74. Gould JW, Mercurio MG, Elmetts CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33 (4): 551-573. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)91271-1](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)91271-1).
75. Bandmann HJ, Speer U. Red hair after application of chionoform. *Contact Dermatitis* 1984; 10 (2): 113-113. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1984.tb00353.x>.
76. Lukas A, Wolf G, Folster-Holst R. Special features of topical and systemic dermatologic therapy in children. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4 (8): 658-677. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2006.05995.x>.

EVALUACIÓN

1. ¿Ante cuál de los siguientes géneros fúngicos el clioquinol ha demostrado poca efectividad?
 - a) Candida
 - b) Malassezia
 - c) Fusarium
 - d) Trichoderma
2. ¿Cuál de las siguientes se ha propuesto como una probable explicación del origen de neuropatía mieloóptica subaguda?
 - a) deficiencia de vitamina B₁₂
 - b) deficiencia de hierro
 - c) deficiencia de cobre
 - d) deficiencia de cinc
3. ¿Cuál de los siguientes estudios de laboratorio puede verse afectado ante la administración de clioquinol?
 - a) concentraciones de bilirrubinas
 - b) concentraciones de HbA1c
 - c) perfil de lípidos
 - d) perfil tiroideo
4. ¿La absorción y transporte de cuál de los siguientes metales está alterada en la dermatitis enteropática?
 - a) cobre
 - b) cinc
 - c) hierro
 - d) magnesio
5. ¿En qué porcentaje el clioquinol, como hapteno, causa positividad a las pruebas de parche?
 - a) menos del 1%
 - b) 3%
 - c) 5%
 - d) 10%
6. ¿Con cuál de los siguientes medicamentos el clioquinol ha mostrado reacción cruzada ante hipersensibilidad?
 - a) mupirocina
 - b) quinina
 - c) ácido fusídico
 - d) ketoconazol
7. ¿Contra cuál de las siguientes enfermedades se ha propuesto la administración de clioquinol oral?
 - a) dermatitis herpetiforme
 - b) dermatitis atópica
 - c) acrodermatitis enteropática
 - d) porfiria cutánea tarda
8. ¿En cuál de las siguientes enfermedades el clioquinol puede actuar como quelante de níquel?
 - a) enfermedad de Alzheimer
 - b) enfermedad de Parkinson
 - c) acrodermatitis enteropática
 - d) dermatitis por contacto
9. ¿Cuál de los siguientes tumores no se ha reportado en la bibliografía como posible beneficiario del tratamiento con clioquinol?
 - a) colangiocarcinoma
 - b) hepatocarcinoma
 - c) glioblastoma
 - d) cáncer de próstata
10. ¿En qué forma se elimina principalmente el clioquinol?
 - a) forma de libre
 - b) metabolito conjugado de glucoronato
 - c) metabolito conjugado de sulfato
 - d) metabolito conjugado de acetato

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7935>

Reactivación de herpes virus en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2

Reactivation of herpes virus in times of pandemic by SARS-CoV-2.

Ismar Jeniree Marte-Colina,¹ Sandra Carlina Vivas-Toro²

Resumen

En la ciudad china de Wuhan, a finales de 2019, dio inicio una infección por un virus desconocido, que con posteriores estudios se denominó SARS-CoV-2, ocasionando una pandemia que ha generado la mayor crisis mundial en los últimos años, causando gran número de muertes, con múltiples manifestaciones sistémicas pero que, además, ha tenido cuadros clínicos cutáneos; recientemente se reportaron casos de personas con infecciones por COVID-19 que posteriormente tuvieron manifestaciones cutáneas por herpes virus como coinfección, los reportados con más frecuencia fueron el herpes simple tipos 1 y 2, varicela zoster, herpes zoster y herpes virus 6 y 7, generando aún más complicaciones en los pacientes. Aunque la patogenia de esta asociación no está del todo clara, se cree que es secundaria al estado de inmunosupresión inducido por el SARS-CoV-2, por lo que es importante que el personal de salud esté informado de esta afección que aumenta la mortalidad.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; herpes simple; varicela zoster; herpes zoster.

Abstract

In the Chinese city of Wuhan at the end of 2019, an infection by an unknown virus began, which with subsequent studies was called SARS-CoV-2, causing a pandemic that has generated the largest crisis worldwide in recent years, causing a large number of deaths, with multiple systemic manifestations but which has also had clinical pictures at the skin level; recently there have been reports of people who had COVID-19 infections and later had skin manifestations due to herpes virus as a co-infection; the most frequent were herpes simplex type 1-2, varicella zoster, herpes zoster and herpes virus 6-7, generating even more complications in patients. Although the pathogenesis of this association is not entirely clear, it is believed to be secondary to the state of immunosuppression induced by SARS-CoV-2, being important that health personnel are informed about this entity that increases mortality.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; Herpes simplex; Varicella zoster; Herpes zoster.

¹ Médico residente de segundo año del posgrado de dermatología.

² Internista-Dermatóloga. Profesora ordinaria. Coordinadora del programa de posgrado de Dermatología. Jefa del Servicio de Dermatología. Ciudad Hospitalaria Doctor Enrique Tejera, Universidad de Carabobo, Carabobo, Venezuela.

Recibido: enero 2022

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

Ismar Jeniree Marte Colina
ismarmarte@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Marte-Colina IJ, Vivas-Toro SC. Reactivación de herpes virus en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 534-541.

ANTECEDENTES

La pandemia por COVID-19 se ha calificado como “la verdadera catástrofe” sucedida en los últimos 100 años; el comité internacional de expertos en taxonomía de virus lo denomina síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) como COVID-19. Este virus es altamente letal, razón por la cual la comunidad científica ha orientado las investigaciones en forma acelerada hacia la comprensión de la respuesta inmunitaria, la creación de herramientas terapéuticas como antivirales y vacunas eficaces, con el objetivo de revertir o minimizar la hecatombe biológica iniciada.¹

Por otro lado, los herpes virus conforman una gran familia neurotrópica de virus envueltos en doble hebra de ADN. Los nueve herpesvirus humanos son el virus del herpes simple 1 (VHS-1), VHS-2, virus varicela zoster, citomegalovirus humano (HCMV), herpes virus humano (HHV) 6A, HHV-6B, virus de Epstein-Barr, HHV-7 y herpes virus del sarcoma de Kaposi.^{2,3}

ASOCIACIÓN DE SARS-CoV-2 CON HERPES VIRUS

Recientemente varias publicaciones advirtieron de las manifestaciones cutáneas de COVID-19 en asociación con los herpesvirus humanos. En un estudio realizado por Xu y colaboradores informaron el primer caso de reactivación de herpes virus humano (HHV) subfamilia alfa-virus del herpes simple (HSV)-1 y virus de la varicela zoster en pacientes afectados por COVID-19 y éstos asumieron que la reactivación del virus de herpes simple estaba vinculada con la inmunosupresión asociada con la infección por SARS-CoV-2.⁴

En ese mismo orden de ideas se han propuesto cuatro mecanismos para explicar la reactivación de los herpes virus durante SARS-CoV-2:

1. Desregulación inmunológica relacionada con SARS-CoV-2: está asociada con desregulación inmunitaria única, que incluye citopenias de células CD4, células NK y estimulación sostenida de interleucinas inflamatorias, como interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). La desregulación inmunológica hace que los herpes virus salgan de la latencia y viajen de manera anterógrada a las superficies epiteliales, donde el virus realiza las etapas de replicación y lítica.⁵

Curiosamente, se ha propuesto una posible relación entre la IL-6, que está sobrerrepresentada en pacientes con COVID-19, y la reactivación de los herpes virus.⁵

2. Efecto directo de SARS-CoV-2 en las neuronas: tiene un potencial mecanismo neurotrópico que explica las manifestaciones neurológicas, tales como pérdida del gusto y olfato, dolor de cabeza, mareos, meningitis, enfermedad cerebrovascular y síndrome de Guillain-Barré agudo. EL SARS-CoV-2 tiene afinidad para unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2); por tanto, las células que expresan este receptor ACE2, como las neuronas y células gliales, son vulnerables.⁵
3. Estrés psicológico relacionado con SARS-CoV-2: se ha postulado al estrés como perjudicial para la vigilancia de las células T citotóxicas de las neuronas infectadas de forma latente, en consecuencia, se activa y comienza la replicación de virus latentes. Otras hipótesis incluyen recaída de catecolaminas

y glucocorticoides relacionada con el estrés y sus efectos directos e indirectos en la reactivación de los herpes virus.⁵

4. Fiebre relacionada con SARS-CoV-2: la fiebre es un desencadenante ambiental estrechamente vinculado con la reactivación de los herpes virus humanos a través de un efecto directo en la infección latente en las neuronas y la secreción de citocinas pirógenas, incluida la IL-6.⁵

Es conveniente realizar la identificación temprana de esta coinfección, ya que puede afectar el pronóstico de los pacientes y ser un riesgo potencialmente mortal; por lo que es muy importante evaluar la incidencia acumulada, los factores de riesgo y el pronóstico de la reactivación de los herpes virus en casos graves de COVID-19 en pacientes con alta tasa de inmunodeficiencia.⁴

Otras complicaciones del herpes virus humano en pacientes con COVID-19 incluyen la aparición de herpes zoster necrótico en la segunda rama del nervio trigémino, como lo describieron en el departamento de neurología del hospital Sao Lucas de Río Janeiro, Brasil, Ferreira y su grupo en 2020, donde reportaron un caso de coinfección de herpes zoster y COVID-19, se trataba de un paciente con afectación de las tres divisiones del trigémino, lesiones en la mucosa intraoral, quien tres días después del inicio de la neuralgia tuvo episodios febriles y erupción pápulo-vesicular, le indicaron tratamiento con aciclovir y pregabalina, obteniendo alivio clínico del dolor, pero con hipogeusia y fotosensibilidad; la serología arrojó IgM para varicela zoster y la resonancia magnética demostró inflamación del nervio trigémino; como antecedente epidemiológico el paciente había realizado un viaje hacia los Emiratos Árabes y había tenido contacto con un amigo que llegó desde Estados Unidos, por lo que se decidió realizar hisopado nasofaríngeo, que fue positivo para SARS-CoV-2. Los autores concluyeron que la infección por COVID-19

podría ser un factor de estrés y fomentar la reactivación retrógrada del herpes zoster desde la cavidad nasal donde se albergan las ramas maxilar y oftálmica del nervio trigémino afectando el ganglio sensorial y su nervio cutáneo. La correactivación de virus podría agravar el curso de la enfermedad, por lo que además de la sospecha de infección bacteriana secundaria, también debe considerarse la infección viral.^{6,7}

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 induce la reactivación de otros herpes virus. Se ha asociado con casos de pitiriasis rosada y erupciones similares a ésta después de la infección aguda, por reactivación de HHV-6 o HHV-7. Así lo demostraron Ferreira y su grupo en el departamento de dermatología de la Universidad Emory, en Atlanta, Georgia, donde presentaron dos casos de pacientes femeninas de 23 y 39 años, sin antecedentes médicos de importancia y asintomáticas desde el punto de vista respiratorio, quienes inicialmente tuvieron placas eritematosas, de bordes regulares, bien definidos, con escamas finas en su superficie por dentro de la periferia de la lesión, localizadas en el tórax, el abdomen y los flancos con una distribución típica siguiendo las líneas de clivaje, que condujeron al diagnóstico clínico de pitiriasis rosada. En los estudios de laboratorio los hallazgos estaban dentro de los límites normales y la prueba de reagin plasmática no fue reactiva; sin embargo, una prueba de reacción en cadena de la polimerasa realizada para SARS-CoV-2 fue positiva, lo que destacó la necesidad de realizar pruebas de SARS-CoV-2 en pacientes con pitiriasis rosada, incluso si están asintomáticas, para llegar al diagnóstico apropiado y evitar la transmisión viral.⁸

Se requieren más estudios para confirmar el vínculo causal, incluido el examen de tejidos y estudios serológicos en busca de evidencia de la reactivación de HHV-6 y HHV-7. Además, puede aparecer pitiriasis rosada en los pacien-

tes algunas semanas después de las primeras manifestaciones clínicas de COVID-19. En estos casos, es posible que la linfopenia desempeñe un papel importante en la reactivación viral.⁹

Otra posible causa de reactivación de herpes virus en el contexto es la vacunación contra SARS-CoV-2, siendo una respuesta mediada por células T desencadenada por el mimetismo molecular de un epítipo viral. Debido a los porcentajes de vacunación mundial contra COVID-19 con vacunas de ARNm, es importante que los médicos y los pacientes reconozcan los posibles efectos adversos.⁹

En agosto de 2021 Van Dam y colaboradores describieron como efecto secundario las erupciones de herpes zoster después de la vacunación con Tozinamerán (Comirnaty de Pfizer/BioNTech), en dos pacientes de 29 y 34 años de edad, ambos profesionales de la salud quienes dos semanas después de la vacunación manifestaron una erupción pápulo-vesicular en los dermatomas s2 y s3, reacción de cadena de polimerasa (PCR) positiva para virus de varicela zoster, tratados con valaciclovir durante 10 días y posteriormente recibieron la segunda dosis sin ninguna complicación. El informe europeo reportó 4103 casos de herpes zoster posvacunación con Tozinamerán, que representan un 1.3% del total de eventos notificados.¹⁰

El ensayo BNT162 b1, ahora llamado Tozinamerán, mostró disminución de linfocitos los primeros días después de la inyección con dosis de 30 µg en el 45.5% de los pacientes, lo que desencadenó reactivación del virus de varicela zoster, de esta forma los autores concluyeron que la linfopenia podría estar causada por el aumento de los interferones tipo 1, esto provocaría el enrollamiento y adhesión de linfocitos al endotelio y, en consecuencia, menor cantidad de células T en sangre; sin embargo, la funcionabilidad no se relaciona, ya que normalmente los interferones

de tipo 1 inhiben la replicación del virus de varicela zoster, por lo que plantean que sería interesante evaluar si en los pacientes con virus de varicela zoster después de la vacunación se ha alterado la respuesta al interferón.¹⁰

Es bien conocido que las situaciones de inmunosupresión pueden favorecer la reactivación del herpes, aunque este mecanismo no parece el producido por la vacuna frente a COVID-19. La reactivación pudiera estar relacionada con el proceso inflamatorio que ocurre tras la vacunación.¹¹

El servicio de dermatología de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera no escapa ante tal realidad, siendo cada vez más frecuente la atención de pacientes con manifestaciones cutáneas propias de herpes virus y el antecedente relevante de infección por SARS-CoV-2; se ha registrado una casuística de 123 pacientes, 82 de ellos pos-COVID-19 en un periodo de menos de tres meses de haber tenido la infección, 4 pacientes con COVID-19 activo y 37 pacientes con manifestaciones posvacuna.

Figuras 1 a 6

DISCUSIÓN

Los avances en las investigaciones de la pandemia por SARS-CoV-2 son esperanzadores, ya que han permitido reconocer el espectro de esta enfermedad. Las manifestaciones cutáneas por SARS-CoV-2, a pesar de no tener un valor predictivo certero en la estratificación de gravedad de la enfermedad, pudiesen aportar información que apoyen la sospecha de mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Se ha demostrado que hay una estrecha relación entre la infección por herpesvirus y COVID-19. Aunque la naturaleza exacta de esta asociación aún no se ha aclarado, se ha sugerido su aparición como secundaria a estados de inmuno-

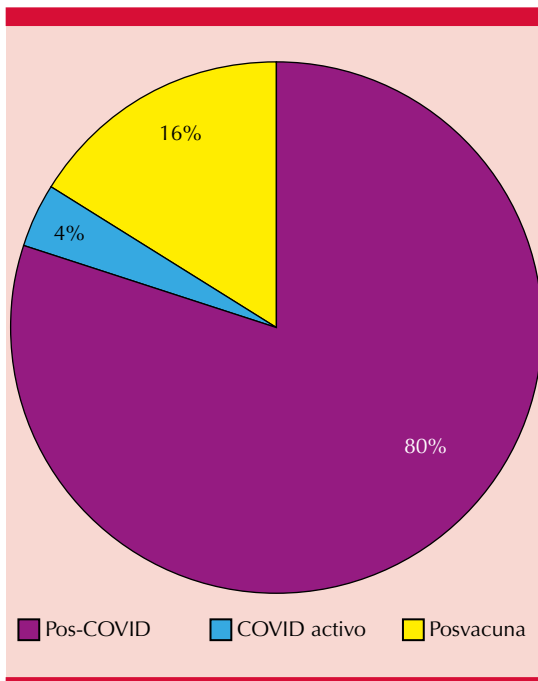


Figura 1. Pacientes con SARS-CoV-2 y herpes virus. Fuente: Archivos de historias médicas de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Universidad de Carabobo, Venezuela.



Figura 2. Paciente masculino de 70 años de edad con diagnóstico de herpes zoster 15 días posterior a la infección por SARS-CoV-2.



Figura 3. Paciente masculino de 48 años de edad con diagnóstico de pitiriasis rosada de Gibert, un mes posterior a la infección por SARS-CoV-2.



Figura 4. Paciente masculino de 50 años de edad con diagnóstico de herpes zoster, 2 meses posterior a la infección por SARS-CoV-2.



Figura 5. Paciente masculino de 45 años de edad con diagnóstico de herpes zoster facial, 48 horas posterior a la vacunación con Vero Cell (BBIBP-CorV).



Figura 6. Paciente masculino de 76 años de edad con diagnóstico de herpes zoster, dos meses después de la infección por SARS-CoV-2.

supresión inducidos por SARS-CoV-2. En algunos casos el reconocimiento de las lesiones descritas en la piel puede ser de ayuda para tomar medidas preventivas en pacientes asintomáticos con manifestaciones cutáneas asociadas con SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Sun J, He WT, Wang L, Lai A, et al. COVID-19: Epidemiology, evolution, and cross-disciplinary perspectives. *Trends Mol Med* 2020; 26: 483-495. DOI: 10.1016/j.molmed.2020.02.008.
2. Connolly S, Jardetzky T, Longnecker R. The structural basis of herpesvirus entry. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19: 110-121. DOI: 10.1038/s41579-020-00448-w.
3. Microbiologia. Word Press Blog. HERPESVIRIDAE; 2013 Jun 2 (consultado 2022 enero 21] Disponible en: <https://microbiologia.wordpress.com/2013/06/02/herpesviridae/>.
4. Xu R, Zhou Y, Cai L, Wang L, et al. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol* 2020; 183: 1145-1147. DOI: 10.1111/bjd.19484.
5. Shanshal M, Ahmed H. COVID-19 and herpes simplex virus infection: A cross-sectional study. *Cureus* 2021; 13: e18022. DOI: 10.7759/cureus.18022.
6. Katz J, Yue S, Xue W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci* 2021; 11: 1-5. DOI: 10.1007/s11845-021-02714-z.
7. Study C. COVID-19 and herpes zoster co-infection presenting with trigeminal neuropathy. *Eur J Neurol* 2020; 27: 1748-1750. DOI: 10.1111/ene.14361.
8. Johansen M, Chisolm S, Aspey L, Brahmbhatt M. Pityriasis rosea in otherwise asymptomatic confirmed COVID-19-positive patients: A report of 2 cases. *JAAD Case Reports* 2021; 7: 93-94.
9. Cyrenne B, Al-Mohammed F, DeKoven J, Alhusayen R. Pityriasis rosea-like eruptions following vaccination with BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2021; 35: 2-7. DOI: 10.1016/j.jdc.2020.10.035.
10. Van Dam C, Lede I, Schaar J, Al-Dulaimy M, et al. Herpes Zoster after COVID-vaccination. *Int J Infect Dis* 2021; 111: 169-171. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.08.048.
11. Tejada F, Lloret Á, Tirado M. COVID-19 vaccines and herpes infection. *Med Clin* 2021; 27: 1-2. DOI: 10.1016%2Fj.medcle.2021.05.005.

EVALUACIÓN

1. El virus SARS-CoV-2 pertenece a la familia:
 - a) Coronaviridae
 - b) β -coronavirus
 - c) Herpesviridae
 - d) Retrovirus
2. Los herpesvirus pertenecen a la familia:
 - a) Coronaviridae
 - b) β -coronavirus
 - c) Retrovirus
 - d) Herpesviridae
3. ¿Donde se describió por primera vez la infección COVID-19?
 - a) China en la ciudad de Wuhan
 - b) España en la ciudad de Madrid
 - c) continente europeo
 - d) continente americano
4. ¿Con qué está asociada la reactivación de herpes virus en pacientes con la infección por SARS-CoV-2?
 - a) estado de inmunosupresión asociada con la infección por SARS-CoV-2
 - b) efecto indirecto de SARS-CoV-2 en las neuronas
 - c) perfecto estado inmunológico del paciente con SARS-CoV-2
 - d) excelente respuesta inmunológica del paciente
5. La desregulación inmunológica relacionada con SARS-CoV-2 incluye:
 - a) citopenias de células CD8
 - b) citopenias de células CD4, células NK
 - c) inhibición sostenida de interleucina 6 (IL-6)
 - d) Inhibición de factor de necrosis tumoral α (TNF- α)
6. Con respecto a la inmunidad innata en COVID-19:
 - a) las barreras constitutivas del sistema respiratorio forman la última línea de defensa inmunitaria
 - b) son inactivados los receptores tipo Toll (TLR)
 - c) implica la detección de patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs)
 - d) inhibe la respuesta inflamatoria, mediada por interleucinas (IL-1, IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), transcripción, traducción y secreción de interferones (IFNs) tipo I
7. Con respecto a la inmunidad adaptativa en COVID-19:
 - a) la eliminación de los linfocitos T CD4+ produce una severa neumonitis, como consecuencia de la reducción de la producción de anticuerpos anti-SARS efectivos y de la migración de linfocitos citotóxicos a los pulmones, lo que retrasa el aclaramiento de la carga viral
 - b) la activación tardía de la reacción inmunitaria adaptativa es benéfica y evita casos severos
 - c) la inactivación de linfocitos B y la consecuente respuesta de anticuerpos son muy relevantes en el control de la infección viral
 - d) se produce aumento en los porcentajes de monocitos, eosinófilos y basófilos
8. ¿Qué hace la desregulación inmunológica por SARS-CoV-2 con respecto a los herpes virus?

- a) que los herpes virus no salgan de la latencia
 - b) que los herpes virus salgan de la latencia y viajen de manera anterógrada a las superficies epiteliales
 - c) impide la replicación de los herpes virus
 - d) que los virus viajen retrógradamente a las superficies epiteliales
9. ¿Por qué relacionan al estrés psicológico con la reactivación de herpes virus en pacientes con SARS-CoV-2?
- a) ocasiona disminución de la vigilancia de las células T citotóxicas de las neuronas infectadas de forma latente
 - b) ocasiona aumento de la vigilancia de las células T citotóxicas de las neuronas infectadas de forma latente
 - c) hay aumento de catecolaminas y glucocorticoides relacionado con el estrés
- y sus efectos directos e indirectos en la reactivación de los herpes virus
- d) hay disminución de catecolaminas y glucocorticoides relacionada con el estrés y sus efectos directos e indirectos en la reactivación de los herpes virus
10. ¿Qué alteración hematológica se asocia con la reactivación de los herpes virus con la aplicación de las vacunas anti-COVID-19?
- a) linfocitosis los primeros días posteriores a la aplicación de las vacunas
 - b) eosinofilia los primeros días posteriores a la aplicación de las vacunas
 - c) linfopenia los primeros días posteriores a la aplicación de las vacunas
 - d) trombocitosis los primeros días posteriores a la aplicación de las vacunas

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 2022 a la siguiente dirección electrónica: articulos@nietoeditores.com.mx

Fecha límite de recepción de evaluaciones: 15 de enero de 2023

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7936>

Hemorragia subcórnea traumática como diagnóstico diferencial de dermatosis pigmentadas en un paciente diabético

Traumatic subcorneal hemorrhage as a differential diagnosis of pigmented dermatosis in a diabetic patient.

Daniela Attili-Castro,¹ Luis Enrique Cano-Aguilar,¹ Karla Iñigo-Gómez,⁴ Karina Elizabeth Bravo-Cañar,² Verónica Fonte-Ávalos³

Resumen

ANTECEDENTES: La diabetes mellitus tipo 2 es un padecimiento crónico que afecta aproximadamente a 422 millones de personas en el mundo. Esta enfermedad causa importantes complicaciones, como la neuropatía periférica, que se caracteriza por la pérdida progresiva de fibras nerviosas que predispone a los pacientes a sensaciones ardorosas, parestesias o extremidades insensibles. La hemorragia subcórnea traumática o *black heel* es una dermatosis poco reportada relacionada con el depósito de sangre dentro del estrato córneo secundario a traumatismo. Afecta piel acral y se caracteriza por manchas marrón-negras o azul-negras, que forman un parche de pigmento oscuro sobre una piel queratósica. Es una dermatosis asintomática de curso crónico y de alivio espontáneo al suspender el factor desencadenante. El diagnóstico se sospecha al observar el pigmento y el patrón de distribución mediante dermatoscopia y se confirma al realizar raspado de la lesión con alivio completo y excelente pronóstico. Su principal diagnóstico diferencial es el melanoma acral.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 62 años de edad con antecedente de diabetes tipo 2, quien consultó por tener una placa pigmentada negra, queratósica, con una úlcera en su tercio inferior. Se diagnosticó clínicamente como melanoma acral. El estudio histopatológico reportó hemorragia subcórnea traumática.

CONCLUSIONES: La hemorragia subcórnea traumática puede confundirse con melanoma acral, ya que esta dermatosis puede sobrevenir secundaria a neuropatía periférica diabética y los pacientes no refieren traumatismo previo.

PALABRAS CLAVE: Hemorragia; talón; dermatoscopia; melanoma; diabetes mellitus tipo 2.

Abstract

BACKGROUND: Type 2 diabetes mellitus is a chronic condition that affects approximately 422 million people worldwide. This disease causes important complications such as peripheral neuropathy, that is characterized by the progressive loss of nerve fibers that predisposes patients to burning sensations, paresthesia or numb limbs. Traumatic subcorneal hemorrhage or *black heel* is an uncommon dermatosis related to the deposit of blood within the stratum corneum secondary to trauma. It affects acral skin and is characterized by brown-black or blue-black spots, which form a patch of dark pigment on keratotic skin. It is an asymptomatic dermatosis of chronic course and self-resolving when the risk factor is suspended. The diagnosis is suspected by observing the pigment and the distribution pattern by dermoscopy; it is confirmed by scraping the lesion with complete resolution and excellent prognosis. Its main differential diagnosis is acral melanoma.

¹ Residente del Departamento de Dermatología.

² Residente del Departamento de Dermatopatología.

³ Médico adscrito al Departamento de Dermatología. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

⁴ Miembro del Cuerpo Médico, Centro Médico ABC.

Recibido: marzo 2021

Aceptado: junio 2021

Correspondencia

Veronica Fonte Ávalos
verofonte@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Attili-Castro D, Cano-Aguilar LE, Iñigo-Gómez K, Bravo-Cañar KE, Fonte-Ávalos V. Hemorragia subcórnea traumática como diagnóstico diferencial de dermatosis pigmentadas en un paciente diabético. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 542-548.

CLINICAL CASE: A 62-year-old female patient with medical history of type 2 diabetes, who consulted for a black pigmented, keratotic plaque, with an ulcer in the lower third. She was clinically diagnosed with acral melanoma. Histopathology study reported traumatic subcorneal hemorrhage.

CONCLUSIONS: Traumatic subcorneal hemorrhage might be confused with acral melanoma since this dermatosis can occur secondary to diabetic peripheral neuropathy and patients do not report previous trauma.

KEYWORDS: Hemorrhage; Heel; Dermoscopy; Melanoma; Type 2 diabetes.

ANTECEDENTES

La diabetes tipo 2 es un trastorno metabólico multifactorial conocido por causar complicaciones microvasculares a corto y largo plazo.¹ Entre estas alteraciones está la neuropatía periférica, responsable de producir diversos cambios cutáneos y predisponer a los pacientes a la pérdida de sensibilidad, especialmente en las extremidades inferiores.^{1,2} La hemorragia subcórnea traumática, o *black heel*, es una lesión macular pigmentada localizada en piel acral, descrita por primera vez por Crissey y Peachey en 1961, quienes la nombraron petequia calcánea.² Esta dermatosis es conocida por diversos nombres en la bibliografía, como hematoma intracórneo, talón negro, talón *noir*, talón de baloncesto o hiperqueratosis hemorrágica, entre otros.^{3,4} La neuropatía diabética periférica es un factor predisponente para la aparición de la mácula debido a que la insensibilidad distal permite el traumatismo repetido no reconocido por el paciente, el cual daña al plexo vascular superficial de la dermis papilar, produciendo un depósito sanguíneo en el estrato córneo. Esta acumulación crea una pigmentación poco característica observada por dermatoscopia. El diagnóstico se confirma al realizar un raspado de la lesión con alivio completo y excelente pronóstico, en

comparación con el melanoma acral, su principal diagnóstico diferencial.^{3,5,6,7}

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 62 años de edad, originaria y residente de la Ciudad de México, ama de casa, con antecedente de diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo crónico, quien tenía una placa pigmentada en la planta del pie izquierdo de un mes de evolución, con aumento de tamaño, dolor urente asociado y sangrado espontáneo ocasional. Negó traumatismo o tratamientos previos. A la exploración física se observó una dermatosis localizada en el tercio anteromedial plantar izquierdo caracterizada por una placa de aproximadamente 1 x 0.7 cm, pigmentada de coloración negro-grisácea, de bordes regulares bien definidos, superficie levemente queratósica y úlcera milimétrica puntiforme en su tercio inferior. **Figura 1**

A la dermatoscopia se observó un patrón heterogéneo con pigmento negro y úlcera de fondo rojo-negruczo (**Figura 2**). Se realizó una biopsia por escisión con diagnóstico clínico de probable melanoma acral, donde se observó el estrato córneo con hiperqueratosis laminar compacto, neutrófilos y depósito de material hemático de



Figura 1. Placa pigmentada color negro grisáceo de superficie queratósica de un mes de evolución.

aspecto nodular e hipocelular de color marrón (hemorragia antigua) y acantosis regular. En la dermis papilar a reticular superficial se observó proliferación vascular y leve infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial compuesto por linfocitos. Sin evidencia de neoplasia melanocítica (**Figura 3**). Tales hallazgos concuerdan con el diagnóstico de hemorragia subcórnea traumática.

La paciente tenía datos clínicos de neuropatía periférica, lo que podría explicar la ausencia de traumatismo conocido. Actualmente continúa en seguimiento en dermatología por alteracio-

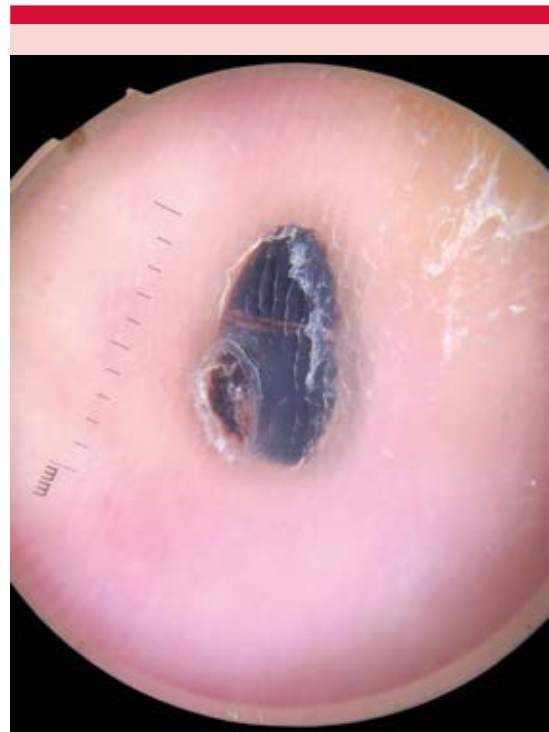


Figura 2. Dermatoscopia con lesión melanocítica de patrón homogéneo con queratosis y úlcera en el tercio inferior izquierdo con costra sanguínea.

nes cutáneas relacionadas con enfermedades crónico-degenerativas.

DISCUSIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, la prevalencia de diabetes tipo 2 ha aumentado mundialmente en las últimas tres décadas.¹ Se estima que para 2025 habrá 438 millones de personas enfermas, lo que equivale al 7.8% de la población adulta mundial.^{1,2} La neuropatía diabética periférica es una complicación microvascular que afecta hasta al 10% de los pacientes diabéticos durante el primer año de la enfermedad y hasta el 50% a los 20 años del diagnóstico.¹ En la actualidad es la polineuropatía periférica distal más frecuente en los países industrializados.² Esta

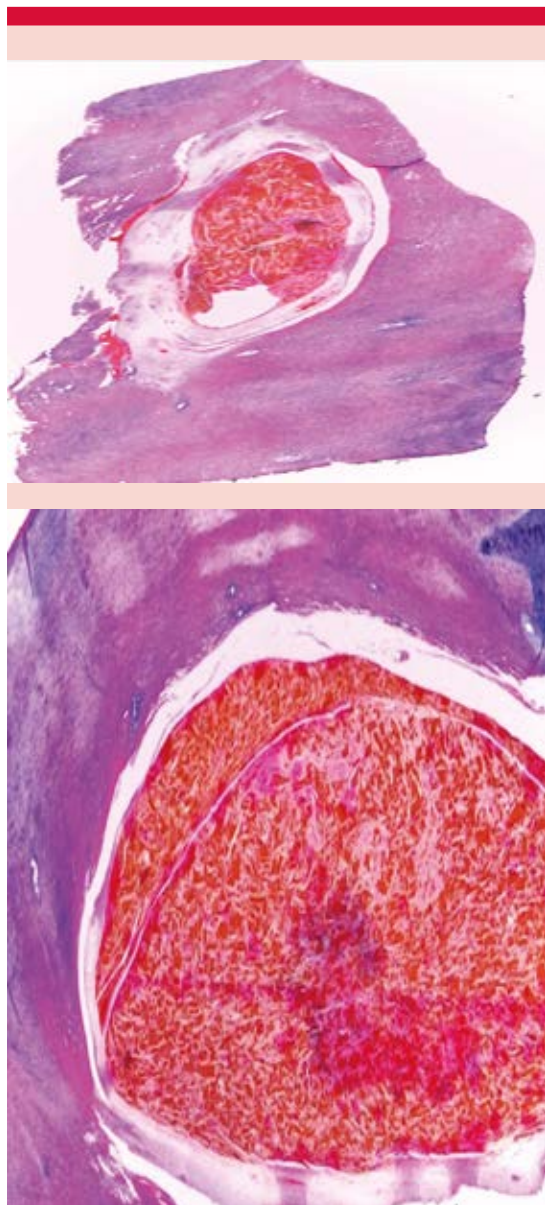


Figura 3. Depósito de material hemático de aspecto nodular bien delimitado, hipocelular de color marrón (hemorragia antigua) en el estrato córneo. H-E: 40x.

neuropatía se caracteriza por la pérdida progresiva de las fibras nerviosas que predispone a los pacientes a sensaciones urentes, parestesias o

pérdida de la sensibilidad, principalmente en las extremidades inferiores. Esta alteración favorece la aparición de úlceras cutáneas por mecanismo vascular, nervioso y traumático.²

La hemorragia subcórnea traumática es una dermatosis asintomática y de alivio espontáneo de origen traumático que afecta con más frecuencia el talón de pacientes jóvenes deportistas o que realizan actividades culturales que implican movimiento.^{3,4} Crissey y Peachey⁶ describieron esta dermatosis en 1961 en 16 jugadores de baloncesto, introduciendo esta alteración como un diagnóstico diferencial del melanoma acral. Al ser una lesión poco conocida, los reportes de caso en la bibliografía tienen nomenclatura diferente para referirse a esta dermatosis.⁵

La hemorragia subcórnea traumática es una dermatosis que puede ser localizada o diseminada, afecta con más frecuencia las plantas en la superficie medial o lateral de la parte convexa del talón. Sin embargo, existen varios reportes en pacientes mayores con afectación de las palmas y las plantas, la cabeza de los metatarsianos y los dedos de las manos y los pies. En términos clínicos, se manifiesta como máculas pigmentadas puntiformes o lineales que coalescen formando un parche de color negro, azul o negro-marrón de límites irregulares, mal definidos sobre una piel queratósica. Con frecuencia es asintomática y de curso subagudo a crónico.^{3,4,7,8,9}

La hemorragia subcórnea traumática puede ocurrir como resultado de un traumatismo repentino o microtraumatismos de repetición, por lo que este antecedente es importante para el diagnóstico. Sin embargo, los pacientes no siempre reportan traumatismo.^{3,10} De la misma manera, se han relacionado otros factores etiológicos, como el calor, fricción, calzado inadecuado y lesiones autoinfligidas.^{3,5} La incidencia actual se desconoce en la población en general y en pacientes diabéticos.

Fisiopatogenia

El traumatismo repetido crea un desplazamiento en la unión dermoepidérmica con movimiento de las crestas epidérmicas, produciendo hemorragia de los vasos sanguíneos del plexo superficial de la dermis papilar que induce depósito de material hemático subcórneo.^{3,4,6} Gracias al estrato córneo laminar compacto de las plantas, se produce eliminación transepidérmica del depósito sanguíneo o su penetración en los acrosiringios, lo que produce el pigmento a la exploración física.⁵ Sardana y su grupo¹¹ relacionan a la fragilidad capilar consecuencia de una infección viral como factor predisponente de la dermatosis.

La dermatoscopia de la hemorragia subcórnea traumática es una herramienta diagnóstica no invasiva de suma importancia para el diagnóstico diferencial con dermatosis melanocíticas como melanoma.^{3,4,8} El primer autor en describir las características dermatoscópicas de la hemorragia subcórnea traumática fue Saida y colaboradores en 2002.⁹ La imagen dermatoscópica característica es una lesión pigmentada marrón o rojo oscura, con patrón homogéneo, globular o en patrón paralelo al surco.¹⁰ Zalaudek y su grupo¹² refieren que los hallazgos principales para establecer el diagnóstico diferencial entre las lesiones melanocíticas y la hemorragia subcórnea traumática (n = 15) son la pigmentación homogénea (53.3%) con pigmento rojo oscuro (40%) y glóbulos satélite desconectados de la lesión principal (46.7%). Estos hallazgos fueron confirmados en 2019 por Elmas y colaboradores¹³ al realizar un estudio observacional retrospectivo (n = 20) en 14 hombres y 6 mujeres con edad promedio de 41.4 años. La distribución de pigmento más frecuente fue rojo oscuro en el 45%. El patrón de distribución más observado fue homogéneo en el 65%. Este grupo reporta estructuras globulares sobre la pigmentación en patrón homogéneo como nuevo criterio dermatoscópico (**Cuadro 1**). En contraste, la

Cuadro 1. Hallazgos dermatoscópicos reportados para el diagnóstico de hemorragia subcórnea

Hallazgo	Porcentaje
Pigmentación homogénea	53.3
Glóbulos satélite	46.7
Pigmento rojo oscuro	40
Glóbulos en patrón homogéneo	No especificado

dermatoscopia del melanoma acral lentiginoso muestra un pigmento difuso irregular, variación del color, irregularidad en los bordes, patrón lineal y características de regresión, que incluyen la pérdida de color con un aspecto de velo azul-blancuecino y acentuación de los dermatoglifos como patrón paralelo a la cresta. Este último patrón también puede encontrarse en el 40% de las hemorragias subcórneas traumáticas.^{10,12}

Al ser una lesión traumática, el color de pigmento varía de acuerdo con la cronicidad de la dermatosis, por lo que se utiliza el espectro equimótico de Legrand du Saulle.¹⁴ **Figura 4**

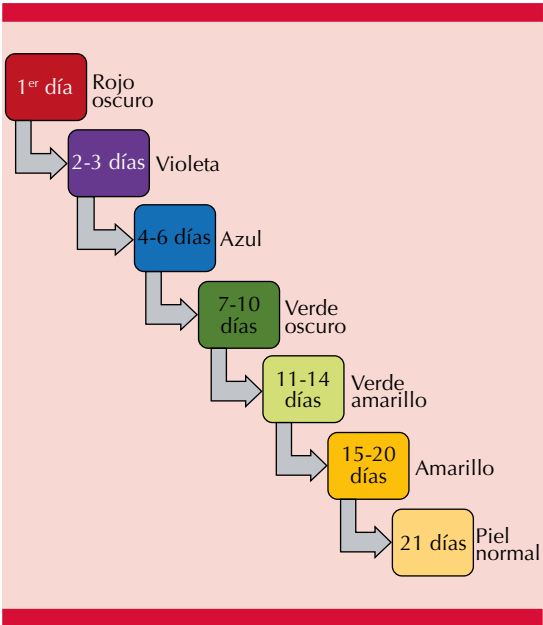


Figura 4. Cambio de coloración según el espectro equimótico de Legrand du Saulle en lesiones traumáticas.

Como principio, el diagnóstico de la hemorragia subcórnea traumática es clínico y se confirma al retirar el estrato córneo de la lesión con bisturí número 15 o cureta de 4 mm.¹⁵ Este procedimiento es indoloro y mostrará una lesión que desaparecerá completamente posterior a observar puntos de pigmento negro que corresponden a eritrocitos extravasados. Sin embargo, al ser una lesión pigmentada en zona acral, el diagnóstico diferencial con melanoma es complicado por las implicaciones de pronóstico y semejanza clínica, por lo que puede ser necesario realizar biopsia de la lesión.^{3,16}

En la imagen histopatológica es frecuente observar hiperqueratosis, acantosis con colección sanguínea y exudado de fibrina, así como coágulos en el estrato córneo. Se acompaña de hemosiderófagos sin cambios aparentes en la dermis papilar o reticular. La benzidina y el azul de Prusia son las tinciones utilizadas para observar depósitos de hemoglobina en esta dermatosis. Otros diagnósticos diferenciales se especifican en el **Cuadro 2**.^{4,16}

El tratamiento de la dermatosis no es necesario una vez que el paciente se retire de la actividad

física durante dos a tres semanas. En caso de no ser posible, se recomienda utilizar emolientes, calzado apropiado para la actividad física o agregar un soporte acolchonado al sitio de traumatismo al calzado deportivo. El pronóstico a corto y largo plazo es excelente una vez que se explique al paciente la benignidad de la lesión y la ausencia de potencial transformación maligna.³

CONCLUSIONES

La hemorragia subcórnea traumática es una dermatosis de curso benigno y de alivio espontáneo cuyo diagnóstico diferencial de importancia es el melanoma acral. En este artículo postulamos que esta dermatosis puede ser secundaria a traumatismos repetidos por alteraciones neurológicas presentes en la neuropatía periférica diabética. Es necesario realizar estudios epidemiológicos en pacientes con diabetes para conocer la prevalencia de la dermatosis en esta población. A nuestro conocimiento, éste es el primer reporte de caso de hemorragia subcórnea traumática en un paciente diabético con datos de neuropatía diabética periférica.

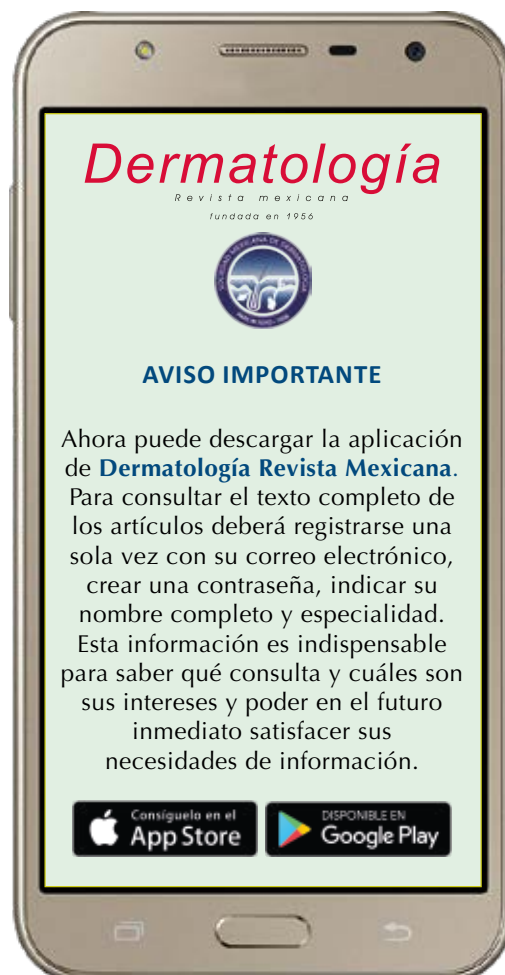
REFERENCIAS

1. Tahergorabi Z, Khazaei M. Imbalance of angiogenesis in diabetic complications: the mechanisms. *Int J Prev Med* 2012; 3 (12): 827-838. doi: 10.4103/2008-7802.104853.
2. Dogiparthi SN, Muralidhar K, Seshadri KG, Rangarajan S. Cutaneous manifestations of diabetic peripheral neuropathy. *Dermato Endocrinol* 2017; 6 (9): 9 1:e1395537. doi: 10.1080/19381980.2017.1395537.
3. Brzezinski, P., Obuszewski, J., Chiriach, A. The dancer heel and the alpinist heel (black heel). Case reports. *Dermatol Online J* 2014; 5 (3): 292-293. doi:10.7241/OURD.20143.73.
4. Kaliaperumal K, Subramaniam K, Madhavi S. Talon noir: A mirage of melanoma. *Pigment Int* 2015; 2: 54-56. doi: 10.4103/2349-5847.159399.
5. Urbina F, León L, Sudy E. Black heel, talon noir or calcaneal petechiae? *Australas J Dermatol* 2008; 49 (3): 148-51. doi: 10.1111/j.1440-0960.2008.00454.x.
6. Crissey J, Peachey J. Calcaneal petechiae. *Arch Dermatol* 1961; 83 (3): 501. doi: 10.1001/archderm.1961.01580090151017.

Cuadro 2. Los diagnósticos diferenciales de la hemorragia subcórnea traumática se dividen en lesiones pigmentadas intrínsecas y extrínsecas

Lesiones intrínsecas	Lesiones extrínsecas
Melanoma acral lentiginoso	Tatuaje traumático
Lentigo	Verruga vulgar
Cuerno cutáneo	Eritema fijo pigmentado
Nevo	
Perniosis	
Vasculitis	
Embolismo	
Angioqueratoma	
Hiperplasia melanocítica atípica	
Granuloma piógeno	

7. Ruffi T. Hyperkeratosis haemorrhagica. Hautarzt 1980; 31: 606-9.
8. Ayres S, Mihan R. Calcaneal petechiae. Arch Dermatol 1972; 106 (2): 262. doi:10.1001/archderm.1972.01620110086022.
9. Saida T, Oguchi S, Miyazaki A. Dermoscopy for acral pigmented skin lesions. Clin Dermatol 2002; 20 (3): 279-85. doi: 10.1016/s0738-081x(02)00219-5.
10. Googe A, Schulmeier J, Jackson A, Brodell R. Talon noir: paring can eliminate the need for a biopsy. Postgrad Med J 2014; 90 (1070): 730-1. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132996.
11. Sardana K, Sagar V. Black heel (talon noir) associated with a viral exanthem. Indian Pediatr 2013; 50 (10): 982. doi: 10.1007/s13312-013-0252-4.
12. Zalaudek I, Argenziano G, Soyer HP, Saurat JH, Braun RP. Dermoscopy of subcorneal hematoma. Dermatol Surg 2004; 30: 1229-32. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30381.x.
13. Elmas OF, Akdeniz N. Subcorneal hematoma as an imitator of acral melanoma: Dermoscopic diagnosis. North Clin Istanb 2019; 7 (1): 56-59. doi: 10.14744/nci.2019.65481.
14. Herrera LM, Serra M, Fernandes C. Violence against children and adolescents: The importance of knowledge of the spectrum of bruise colors in its diagnosis. Rev Sul Bras Odontol 2013; 10: 378-85.
15. Savoia F, Ravaoli GM, Tabanelli M, Dika E, Patrizi A. Scraping test for the diagnosis of acral subcorneal hemorrhage. J Am Acad Dermatol 2019; 81 (2): e29-e30. doi: 10.1016/j.jaad.2019.01.068.
16. Uslu U, Heppt F, Erdmann M. Intracorneal hematoma showing clinical and dermoscopic features of acral lentiginous melanoma. Case Rep Dermatol 2017; 2017: 3. doi: 10.1155/2017/3509146.



<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7937>

Cutis marmorata telangiectásica congénita

Cutis marmorata telangiectatica congenita.

Mariana Larios-Cárdenas,¹ Eduardo Corona-Rodarte,⁵ Carlos Meza-López,² Lisette Arnaud-López,³ Alma Cristina Guillén-Buenrostro,⁶ Tranquilino Guillén-Gutiérrez⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La cutis marmorata telangiectásica congénita es una malformación capilar poco frecuente y de causa desconocida. Clínicamente se caracteriza por manchas eritemato-violáceas persistentes con patrón reticulado. En ocasiones se asocia con anomalías musculo-esqueléticas, cardíacas, neurológicas y oculares.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 9 años de edad que fue referida a nuestro servicio de dermatología para su valoración. A la exploración se identificaron múltiples manchas vasculares confluentes en un patrón de red con algunas telangiectasias de predominio en el hemicuerpo izquierdo y asociadas con atrofia de la extremidad superior derecha e inferior izquierda.

CONCLUSIONES: La cutis marmorata telangiectásica congénita es una enfermedad poco frecuente y habitualmente benigna, que por lo general se manifiesta en el nacimiento. Alrededor del 50% de los casos tendrán anomalías asociadas, por lo que se necesita una exploración exhaustiva. El diagnóstico de cutis marmorata telangiectásica congénita es clínico sin un patrón de referencia para el mismo.

PALABRAS CLAVE: Malformación vascular; cutis marmorata telangiectásica congénita.

Abstract

BACKGROUND: *Cutis marmorata telangiectatica congenita* is a rare capillary malformation with an unknown origin. Clinically, it is characterized by persistent reticular erythematous patches. Associated anomalies such as musculoskeletal anomalies, cardiac defects, neurological defects, and ocular anomalies may be present.

CLINICAL CASE: A 9-year-old female patient who was referred to our dermatology service. Physical examination revealed multiple marbled, reticular, and erythematous patches with telangiectasia predominantly on the left body side with atrophy of the upper right and lower left extremities.

CONCLUSIONS: *Cutis marmorata telangiectatica congenita* is a rare and habitually benign entity, usually present at birth. About 50% of the cases will have associated abnormalities, therefore a thorough examination is necessary. The diagnosis of *cutis marmorata telangiectatica congenita* is made on the basis of clinical features with no gold standard evaluation test available.

KEYWORDS: Vascular malformation; *Cutis marmorata telangiectatica congenita*.

¹ Departamento de Medicina Interna.

² Departamento de Pediatría.

³ Departamento de Genética.

⁴ Departamento de Dermatología. Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

⁵ Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

⁶ Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: agosto 2021

Aceptado: agosto 2021

Correspondencia

Mariana Larios Cárdenas
mariana_larios_cardenas@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Larios-Cárdenas M, Corona-Rodarte E, Meza-López C, Arnaud-López L, Guillén-Buenrostro AC, Guillén-Gutiérrez T. Cutis marmorata telangiectásica congénita. *Dermatol Rev Mex* 2022; 66 (4): 549-552.

ANTECEDENTES

La cutis marmorata telangiectásica congénita es una malformación capilar congénita poco frecuente y de causa incierta. Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Van Lohuizen en 1922 como un eritema reticulado asociado con telangiectasias, atrofia, ulceración o los tres.¹ Desde entonces, alrededor de 300 casos se han reportado en la bibliografía.² No parece haber predilección por el sexo. El cuadro clínico suele caracterizarse por manchas que adoptan un patrón reticulado de color violáceo, asociado con telangiectasia, flebectasia y en ocasiones úlceras cutáneas. La asimetría corporal es el hallazgo más frecuente asociado con la cutis marmorata telangiectásica congénita. En ocasiones es concomitante con anomalías musculoesqueléticas, cardíacas, neurológicas y oculares. Entre las alteraciones oculares asociadas, la que suele observarse con mayor frecuencia es el glaucoma.³ En relación con las demás no se sabe con exactitud cuáles son las más frecuentes; sin embargo, en un reporte de 33 casos sólo un paciente tuvo anomalía cardíaca concomitante, siendo ésta la persistencia del conducto arterioso.⁴ Por ello, un abordaje exhaustivo resulta imperativo.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 9 años de edad, residente del estado de Jalisco, México, que acudió a nuestro servicio de Dermatología derivada de la consulta de genética para su valoración. A la exploración física se observó una dermatosis diseminada y simétrica que afectaba la cara, el cuello, el tronco y las extremidades, constituida por múltiples manchas violáceas confluyentes en un patrón reticulado de tamaño variable, sin desaparecer a la digitopresión, con telangiectasias en su superficie y con bordes delimitados (**Figura 1**). En glúteo izquierdo se identificaron dos manchas violáceas y circulares de 1.5 y 2 cm de diámetro. Asimismo, se identificó atrofia de la extremidad



Figura 1. Múltiples manchas violáceas confluyentes en un patrón reticulado de tamaño variable. Se aprecia atrofia de la extremidad inferior izquierda.

superior derecha y de la extremidad inferior izquierda con el resto de la exploración sin alteraciones. Al interrogatorio, la madre comentó que los hallazgos descritos estaban presentes desde el nacimiento. Previamente había recibido el diagnóstico de facomatosis pigmentovascular y síndrome de Sturge-Weber.

DISCUSIÓN

La cutis marmorata telangiectásica congénita es una rara malformación capilar generalmente benigna. En la actualidad existen alrededor de 300 casos reportados afectando por igual a hombres y a mujeres, se considera un padecimiento de origen desconocido; sin embargo, también se ha considerado multifactorial. Rudolf Happle sugirió dos teorías genéticas, describiendo el

concepto de una mutación letal autosómica que sobrevive por mosaicismo y la teoría de la herencia paradominante.⁵

En términos clínicos, se caracteriza por manchas eritemato-violáceas con patrón reticulado, las cuales, en su mayor parte, están presentes desde el nacimiento, pueden ser localizadas (60%) o generalizadas (40%).⁶ Entre las asociaciones más frecuentes está la asimetría de extremidades, principalmente hipotrofia de la extremidad afectada por la malformación capilar, aunque también es posible encontrar hipertrofia.^{7,8} Característicamente, las lesiones no cruzan la línea media.⁹

El diagnóstico es clínico, se basa en los criterios descritos por Kienast y Hoeger, se requieren todos los criterios mayores y dos menores (**Cuadro 1**).¹⁰ No obstante, estos criterios no se han validado. Algunos autores sugieren incluir la asimetría corporal entre los criterios mayores en lugar de “ausencia de venectasia”.⁹ Los estudios de imagen únicamente están indicados cuando se sospechan anomalías congénitas asociadas.

Por lo general, las lesiones no requieren tratamiento, suelen mostrar alivio en los primeros dos años de vida; sin embargo, es raro que desaparezcan por completo. El láser se ha usado con éxito en limitados casos,¹¹ con algunos reportes que señalan ausencia de beneficio.¹² El diagnóstico diferencial suele ser con enferme-

dades que incluyan manifestaciones cutáneas similares o malformaciones capilares, como el síndrome de Kippel-Trenaunay, livedo reticularis congénito, síndrome de Sturge-Weber, síndrome de Sneddon, entre otros.¹³ El pronóstico suele ser bueno, aunque dependerá de las anomalías concomitantes.¹⁴

CONCLUSIONES

La cutis marmorata telangiectásica congénita es una malformación capilar usualmente benigna que suele manifestarse desde el nacimiento; debido a su escasa prevalencia y a su asociación con otros trastornos puede resultar en un reto diagnóstico para el clínico, resultando muchas veces en un diagnóstico tardío y en otras ocasiones, en uno incorrecto. El personal de salud debe conocer las asociaciones de la cutis marmorata telangiectásica congénita y establecer un manejo multidisciplinario.

REFERENCIAS

1. Van Lohuizen CHJ. Über eine seltene angeborene Haut-anomalie [Cutis marmorata telangiectatica congenita]. *Acta Derm Venereol* 1922; 3: 202-11.
2. De Maio C, Pomero G, Delogo A, Briatore E, Bertero M, Gancia P. Cutis marmorata telangiectatica congenita in a preterm female newborn: case report and review of the literature. *Pediatr Med Chir* 2014; 36 (4): 90. doi: 10.4081/pmc.2014.90.
3. Dedania VS, Moinuddin O, Lagrou LM, Sathrasala S, Cord Medina FM, Del Monte MA, et al. Ocular manifestations of cutis marmorata telangiectatica congenita. *Ophthalmol Retina* 2019; 3 (9): 791-801. doi: 10.1016/j.oret.2019.03.025.
4. Del Boz-González J, Serrano-Martín MM, Vera-Casaño A. Cutis marmorata telangiectásica congénita. Revisión de 33 casos. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69 (6): 557-64. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(08\)75239-1](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(08)75239-1).
5. Bui TNPT, Corap A, Bygum A. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14 (1): 283. doi: 10.1186/s13023-019-1229-8.
6. Matic A, Prčić S, Matic M, Velisavljev Filipovic G, Ristivojevic A. Cutis marmorata telangiectatica congenita in a preterm newborn - Case report and literature review. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14 (9): 578-83.
7. Elitt MS, Tamburro JE, Moran RT, Traboulsi E. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a focus on its

Cuadro 1. Criterios descritos por Kienast y Hoeger para el diagnóstico de cutis marmorata telangiectásica congénita⁸

Criterios mayores	Criterios menores
• Eritema reticulado congénito • Falta de respuesta al calentamiento local • Ausencia de venectasia	• Desvanecimiento del eritema • Telangiectasias dentro del área afectada • Mancha en vino de Oporto • Ulceración • Atrofia cutánea

- diagnosis, ophthalmic anomalies, and possible etiologic factors. *Ophthalmic Genet* 2020; 41 (2): 101-107. doi: 10.1080/13816810.2020.1744018.
8. Amaral J, Peixoto S, Mimoso G, Pereira D. Cutis marmorata telangiectatica congenita and major lower limb asymmetry. *BMJ Case Rep* 2018; 2018. doi: 10.1136/bcr-2017-222269.
 9. Picascia DD, Esterly NB. Cutis marmorata telangiectatica congenita: report of 22 cases. *J Am Acad of Dermatol* 1989; 20 (6): 1098-1104. doi: 10.1016/s0190-9622(89)70140-7.
 10. Kienast AK, Hoeger PH. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a prospective study of 27 cases and review of the literature with proposal of diagnostic criteria. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34 (3): 319-23. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.03074.x.
 11. Deshpande AJ. Cutis marmorata telangiectatica congenita successfully treated with intense pulsed light therapy: a case report. *J Cosmet Laser Ther* 2018; 20 (3): 145-7. doi: 10.1080/14764172.2017.1383616.
 12. Adachi K, Togashi S, Sasaki K, Sekido M. Laser therapy treatment of phacomatosis pigmentovascularis type II: two case reports. *J Med Case Rep* 2013; 7: 55. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-55>.
 13. Leung AKC, Lam JM, Leong KF. Cutis marmorata telangiectatica congenita associated with hemiatrophy. *Case Rep Pediatr* 2020. doi: 10.1155/2020/8813809.
 14. Proietti I, Bernardini N, Balduzzi V, Marchesiello A, Zuber S, Mancini M, Petrozza V, Potenza C. Cutis marmorata telangiectatica congenita: a diagnostic challenge. *G Ital Dermatol Venereol* 2020; 155 (1): 108-110. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05837-6.

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.v66i4.7938>

Dermatofibrosarcoma protuberans vulvar, una localización infrecuente

Vulvar dermatofibrosarcoma protuberans, an unqualified location.

Camilo Arias-Rodríguez,¹ Alejandra Jaramillo-Arboleda,² Ángela María Londoño,⁴ Sergio Lozano-Gómez³

Resumen

ANTECEDENTES: El dermatofibrosarcoma protuberans es un sarcoma cutáneo de bajo a intermedio grado que afecta la dermis y el tejido celular subcutáneo.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 30 años de edad sin antecedentes personales de importancia que consultó a nuestro servicio por una lesión tumoral de 9 años de evolución, localizada en el labio mayor derecho, que recidivó tras escisión quirúrgica convencional. Por medio del estudio de patología e inmunohistoquímica se confirmó el diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans vulvar, una afección infrecuente en una localización poco reportada en la bibliografía.

CONCLUSIONES: El dermatofibrosarcoma protuberans es un cáncer de piel tipo sarcoma, de baja frecuencia, que afecta la dermis y el tejido celular subcutáneo. Por lo general afecta a personas de la tercera a cuarta década de la vida y es más común en las extremidades y el tronco. Es un tumor de crecimiento lento y baja recurrencia, que rara vez se disemina más allá de la piel. La localización vulvar es poco frecuente, hasta la fecha hay menos de 60 casos reportados en la bibliografía. El diagnóstico definitivo se establece con el estudio histopatológico y entre las opciones terapéuticas existen alternativas quirúrgicas y terapias sistémicas.

PALABRAS CLAVE: Dermatofibrosarcoma protuberans; cirugía de Mohs; enfermedad de la vulva.

Abstract

BACKGROUND: Dermatofibrosarcoma protuberans is a low to intermediate grade skin sarcoma that affects dermis and subcutaneous tissue.

CLINICAL CASE: A 30-year-old female patient with no significant personal history who consulted our department for a 9-year-old tumor lesion, located in the right labia majora, which recurred after conventional surgical excision. By means of a pathology and immunohistochemical study, the diagnosis of vulvar dermatofibrosarcoma protuberans was confirmed, an infrequent entity in a location little reported in the literature.

CONCLUSIONS: Dermatofibrosarcoma protuberans is a low-frequency sarcoma-type skin cancer that involves dermis and subcutaneous cellular tissue. It usually affects people in the third to fourth decade of life, and it is more common in the extremities and trunk. It is a slow-growing, low-recurrence tumor that rarely spreads beyond the skin. The vulvar location is rare, occurring in less than 60 cases reported to date in the literature. The definitive diagnosis is made with the histopathological study and within the therapeutic options there are surgical alternatives and systemic therapies.

KEYWORDS: Dermatofibrosarcoma protuberans; Mohs surgery; Vulvar disease.

¹ Residente de tercer año de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín Colombia.

² Médica general, Programa Piel.

³ Cirujano plástico, maxilofacial y de la mano.

Clínica Vida Fundación, Medellín, Colombia.

⁴ Especialista en Dermatología. Docente, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Epidemióloga, Coordinadora del posgrado de Dermatología, Universidad CES.

Recibido: agosto 2021

Aceptado: agosto 2021

Correspondencia

Alejandra Jaramillo Arboleda
aljaramillo16@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Arias-Rodríguez C, Jaramillo-Arboleda A, Londoño AM, Lozano-Gómez S. Dermatofibrosarcoma protuberans vulvar, una localización infrecuente. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 553-557.

ANTECEDENTES

El dermatofibrosarcoma protuberans es un sarcoma cutáneo de grado bajo a intermedio que afecta la dermis y el tejido celular subcutáneo. Representa el 1% de los sarcomas y el 0.1% de los tumores malignos en general. Su incidencia es de 0.8 a 5 casos por millón de individuos por año. Es un tumor que prevalece en adultos jóvenes y de edad media.¹ Se produce por una translocación cromosómica en más del 90% de los casos, que genera una fusión del colágeno alfa tipo I (COL1A1) y la subunidad B del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFB), que da el origen a la transformación neoplásica.²

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 30 años de edad sin antecedentes personales de importancia quien consultó por un cuadro clínico de 9 años de evolución consistente en una lesión tumoral en el labio mayor derecho, que mostró crecimiento durante su primer embarazo, sin tratamiento en ese entonces. Fue atendida de manera particular en 2015 en otra institución, en donde se realizó resección quirúrgica, que fue incompleta y sin estudio histopatológico. Tras 3 años de estabilidad la lesión mostró crecimiento, induración y adquirió un aspecto queloideo (**Figura 1**), por lo que consultó nuevamente al servicio de Dermatología, se realizó nueva toma de biopsia que informó tumor mesenquimal, cuyas tinciones de inmunohistoquímica confirmaron el diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans. Con el resultado de patología consultó nuevamente al servicio de Dermatología en nuestra institución. Al examen físico se observó un tumor rosado infiltrado localizado en el labio mayor derecho, de 4 x 2 cm (**Figura 2**), sin adenopatías palpables. Se decidió presentar el caso clínico en junta médica de cáncer de piel para revisión histopatológica por parte de los patólogos institucionales y definir el tipo de manejo quirúrgico, quienes



Figura 1. Tumor rosa de 3 x 3 cm ubicado en el labio mayor derecho.

coincidieron con el diagnóstico de dermatofibrosarcoma protuberans (**Figura 3**). Por lo anterior se decidió que la paciente se beneficiaría y tenía indicación de cirugía Mohs diferida.

DISCUSIÓN

El dermatofibrosarcoma protuberans se caracteriza por su crecimiento local y propensión a la recurrencia. Su localización más frecuente es el tronco, representando el 47% de los casos; le siguen en orden: los miembros superiores en un 20%, los miembros inferiores en el 18%, la

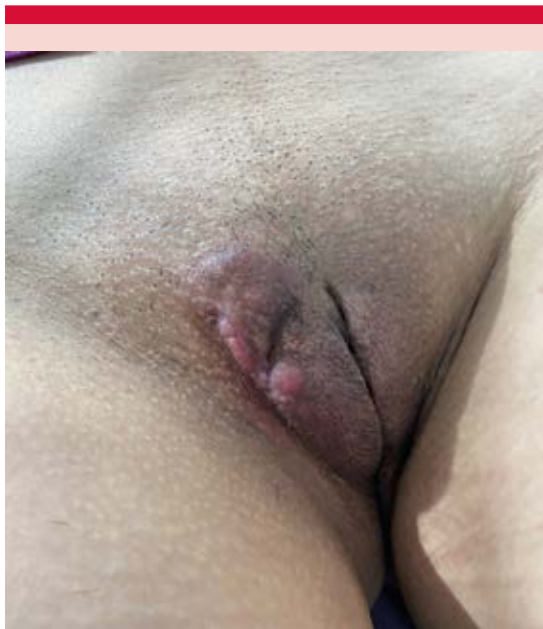


Figura 2. Tumor rosa de 4 x 2 cm ubicado en el labio mayor derecho, bajo la cicatriz de la biopsia.

cabeza y el cuello en el 14% y la vulva en el 1% de los pacientes.³ En términos clínicos, se manifiesta como una placa, nódulo o tumor indurado de crecimiento lento, eritematoso a violáceo, asociado en ocasiones con cicatrices, traumatismos o quemaduras.⁴ En la dermatoscopia se han descrito los siguientes hallazgos en orden de mayor a menor frecuencia: red de pigmento delicada, vasos, áreas sin estructuras de color marrón claro, líneas blancas, fondo rosa.⁵

La localización vulvar es poco frecuente, en la bibliografía se encuentran menos de 60 casos reportados hasta la fecha.⁴ En estas pacientes la edad media es de 45.4 años y la parte de la vulva afectada de manera más frecuente es el labio mayor, con afectación en el 53.7% de los casos. La manifestación más común es un nódulo firme de 4.2 cm en promedio, con eritema ocasional, pigmentación, ulceración o piel de naranja, lesión de crecimiento lento, desde 3 meses a 10 años.¹ Entre las impresiones diagnósticas iniciales los médicos suelen sospechar un quiste de Bartolino, quiste epidérmico, absceso, neoplasias de tejidos blandos y leiomioma, entre otros.¹

El diagnóstico definitivo se establece con el estudio histopatológico, en el que puede apreciarse proliferación de células fusiformes en patrón estoriforme y con patrón en panal de abeja, debido a su invasión en la grasa subcutánea. Para clasificar estas neoplasias fusocelulares es necesario realizar tinciones de inmunohistoquímica, ante las cuales el dermatofibrosarcoma protuberans muestra el siguiente perfil: positivo para CD34, vimentina y hialuronidasa, y negativo para XIIIa, APO D y CD163.⁴ Tras el diagnóstico, debe realizarse una resonancia magnética contrastada para caracterizar la extensión de la lesión y debe realizarse siempre en casos recurrentes, grandes o con cambio fibrosarcomatoso en la histopato-

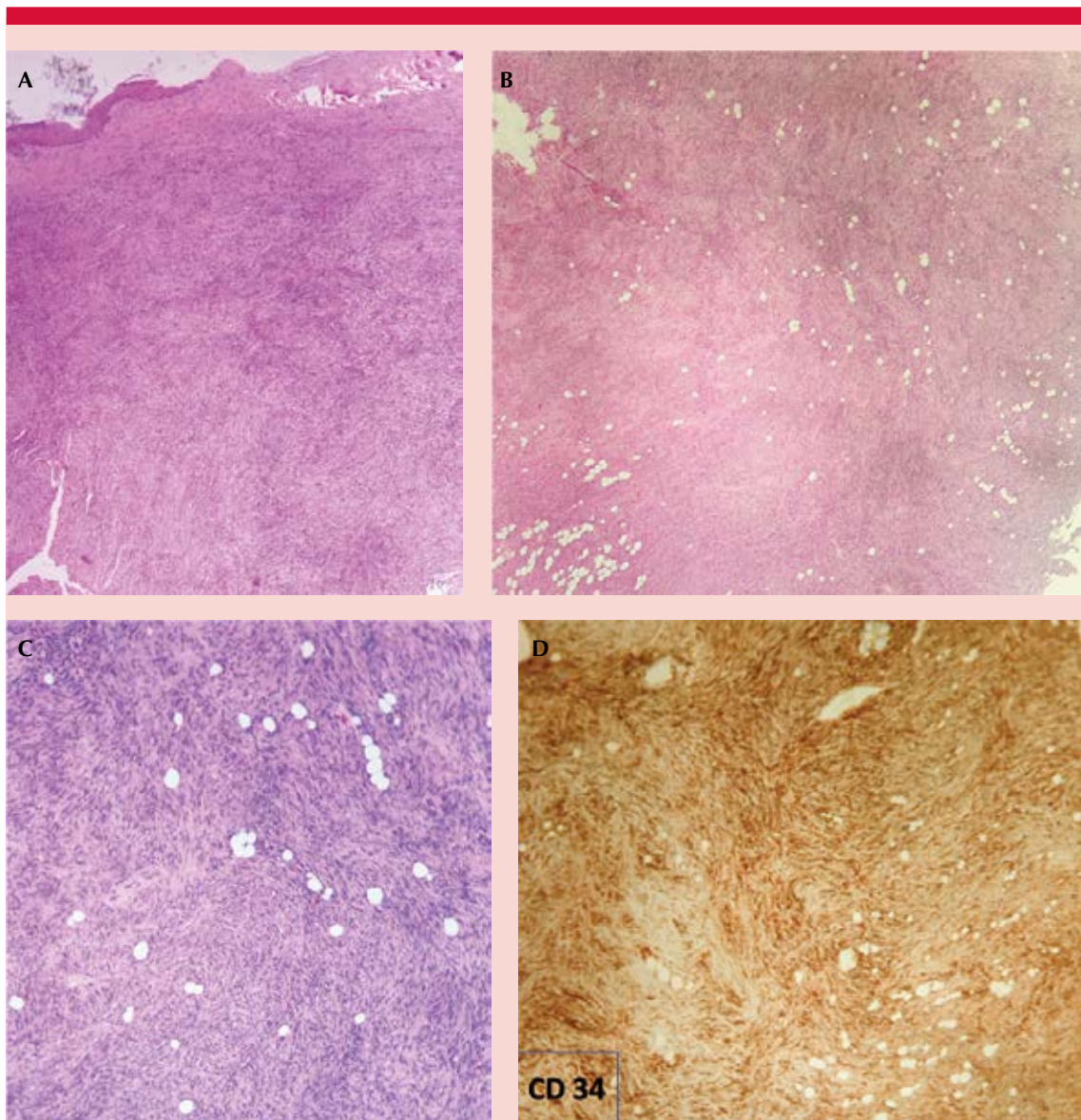


Figura 3. A. Neoplasia fusocelular escasamente definida y no encapsulada que no hace contacto con la superficie epidérmica, ésta muestra atrofia. B-C. A mayor aumento se identifica infiltración del tejido celular subcutáneo por la neoplasia descrita. D. Positividad con marcador CD34 en células tumorales. Se confirma el diagnóstico de dermatofibroma protuberans.

logía.⁵ Las metástasis se reportan hasta en el 5% de los casos, los más afectados son los ganglios y a distancia pueden afectar el pulmón, el cerebro y el hueso. Se ha demostrado que hasta un

10% de estos casos demuestran en la patología alto grado sarcomatoso, lo que implica mayor riesgo de metástasis y peor pronóstico.³ El 25% de los casos recurren a 5 años y son tumores

que muestran mayor frecuencia de degeneración sarcomatosa. La tasa de supervivencia a 5 años es del 93%.⁴

Entre las opciones terapéuticas están las siguientes: resección local amplia, vulvectomy, cirugía de Mohs, radioterapia, linfadenectomía y quimioterapia.¹ La cirugía micrográfica de Mohs es la primera línea de tratamiento, debido a sus bajas tasas de recurrencia y al beneficio que supone el ahorro de tejido y control de márgenes. Algunos autores sugieren una técnica denominada cirugía de Mohs lento modificado, que presume un tejido embebido en parafina y fijado con formalina, que facilite realizar tinciones de inmunohistoquímica como CD34.⁶ Como segunda línea de tratamiento está la resección local amplia con márgenes de 2 a 5 cm y hasta la fascia, con la que se ha demostrado una tasa de recurrencia del 20%.^{1,7} Otra opción es la vulvectomy radical, cuya selección dependerá del grado de afectación tumoral y tras la cual debe pensarse en una reconstrucción multidisciplinaria que incluya intervención de cirugía plástica.⁸ Como terapias coadyuvantes se ha planteado la radioterapia posterior a la cirugía, en caso de márgenes positivos ante el panorama en el que no sea posible una reintervención quirúrgica; otra opción es la quimioterapia con imatinib, propuesta en casos localmente avanzados como terapia neoadyuvante para disminuir el tamaño tumoral, que se prescribe sólo si hay translocación PDGFB-COL1A1.⁴

Agradecimiento

Aporte fotográfico y descripción de patologías: Juan David Ruiz Restrepo, patólogo de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

REFERENCIAS

1. Nguyen AH, Detty S, Gonzaga MI, Huerter C. Clinical features and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans affecting the vulva: A literature review. *Dermatol Surg* 2017; 43: 771-774. DOI: 10.1097/dss.0000000000001113.
2. Edelweiss M, Malpica A. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34 (3): 393-400. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181cf7fc1.
3. Pérez N, Mateos N, Corrales MB, Sánchez JL. Dermatofibrosarcoma protuberans vulvar: a propósito de un caso. *Clin Invest Gin Ost* 2016; 43: 183-186. DOI: 10.1016/j.gine.2015.09.004.
4. Espiau A, Borque A, Díaz B, Herrero R, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans Vulvar. Tres casos clínicos de localización inusual. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2019; 84 (2). DOI: 10.4067/S0717-75262019000200130
5. Acosta AE, Vélez CS. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Curr Treat Options Oncol* 2017. DOI: 10.1007/s11864-017-0498-5.
6. Hammonds LM, Hendi A. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva treated using Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg* 2010; 6 (4): 558-63. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2010.01493.x.
7. Jeremic J, Stefanovic A, Jeremic K, Jovic M, et al. Giant dermatofibrosarcoma protuberans vulvae: rare clinical presentation and literature review. *J BUON* 2019; 24(3): 1289-1295.
8. Neff R, Collins R, Backes F. Dermatofibrosarcoma protuberans: A rare and devastating tumor of the vulva. *Gynecol Oncol Rep* 2019; 28: 9-11. DOI: 10.1016/j.gore.2019.01.006.

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7939>

Linfocitoma cutis secundario a picadura de artrópodo

Lymphocytoma cutis secondary to arthropod bite.

Anahí Lizeth Pérez-Quispe,¹ Héctor Cantú-Maltos,³ Mauricio Ovando-Aquino,³ Carolina Palacios-López²

Resumen

ANTECEDENTES: El linfocitoma cutis es un proceso linfoproliferativo reactivo que simula histológicamente un linfoma cutáneo.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 36 años de edad, con una dermatosis localizada a la cara, caracterizada por una neoformación de forma ovalada, rosada, dura, de 1.2 x 0.5 cm, asintomática, de 6 semanas de evolución, que apareció posterior a la picadura de un insecto. El reporte histopatológico de la biopsia tomada por escisión fue de linfocitoma cutis.

CONCLUSIONES: Los linfocitomas cutis secundarios a picadura de artrópodos comúnmente se localizan en sitios expuestos, como un nódulo eritematoso solitario y de alivio espontáneo. El objetivo del estudio es descartar un proceso maligno, por lo que la escisión quirúrgica es el tratamiento de elección.

PALABRAS CLAVE: Hiperplasia; linfocitoma; pseudolinfoma; artrópodo.

Abstract

BACKGROUND: Lymphocytoma cutis is a reactive lymphoproliferative process that histologically mimics cutaneous lymphoma.

CLINICAL CASE: A 36-year-old female patient, with a dermatosis located to the face, characterized by a neoformation of oval, pink, hard, size 1.2 x 0.5 cm, asymptomatic, 6 weeks of evolution, that appeared after the insect bite. The diagnostic report of the excisional biopsy was of lymphocytoma cutis, which was confirmed by histopathology.

CONCLUSIONS: Lymphocytoma cutis secondary to arthropod bites are usually localized to exposed sites, such as a solitary, self-limited erythematous nodule. The goal of treatment is to rule out a malignant process, so surgical excision is the treatment of choice.

KEYWORDS: Hyperplasia; Lymphocytoma; Pseudolymphoma; Arthropod.

¹ Médico residente de Dermatología Pediátrica.

² Adscrito al Servicio de Dermatología. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

³ Médico residente de Dermatopatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2021

Aceptado: agosto 2021

Correspondencia

Carolina Palacios López
caroderma@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como:

Pérez-Quispe AL, Cantú-Maltos H, Ovando-Aquino M, Palacios-López C. Linfocitoma cutis secundario a picadura de artrópodo. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 558-563.

ANTECEDENTES

El pseudolinfoma cutáneo o hiperplasia linfoide cutánea es un proceso linfoproliferativo reactivo de linfocitos B o T, que simula clínica e histológicamente a un linfoma cutáneo y que tiene un carácter benigno y de alivio espontáneo.¹⁻⁵

Aún está muy debatida la adecuada clasificación de los pseudolinfomas cutáneos; pero puede realizarse con base en el inmunofenotipo, patrón histológico, causa o características clínicas. La clasificación más usada es con base en el inmunofenotipo predominante de linfocitos B o T;^{6,7} sin embargo, la clínica y la causa pueden superponerse en ambos tipos.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 36 años de edad, originaria y residente de la Ciudad de México, sin antecedentes médicos de importancia. Al examen físico se observó una dermatosis localizada en la mejilla izquierda, constituida por una neoformación de forma ovalada, lisa, sobreelevada, rosada, dura, de 1.2 x 0.5 cm y asintomática, de 6 semanas de evolución, que apareció posterior a la picadura de un insecto, asintomática (**Figura 1**). No se encontraron adenopatías ni organomegalias.

Ante la sospecha de un linfocitoma cutis se realizó una biopsia por escisión. La histología mostró un denso infiltrado linfocítico en la dermis superficial y profunda, con zona de Grenz no afectada, que rodeaba los anexos y con exocitosis epitelial focal (**Figura 2**). El infiltrado estaba organizado en esbozos de centros germinales, con focos de centrocitos, centroblastos e inmunoblastos entremezclados con histiocitos y algunas células plasmáticas (**Figura 3**). Las inmunotinciones fueron positivas para CD20 difuso, CD3 focal, Ki-67 (10%) y negativa para CD23 (**Figuras 4 a 6**). Con estos hallazgos histológicos y la correlación



Figura 1. Neoformación ovalada, eritematosa, sobreelevada e indurada en la mejilla izquierda.

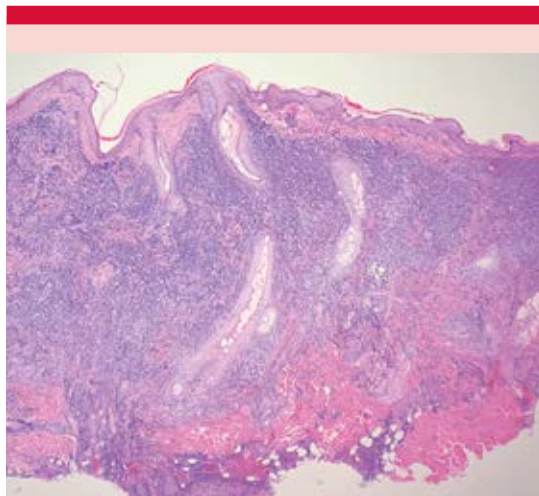


Figura 2. Infiltrado linfocítico denso en la dermis superficial a profunda (HyE 4x).

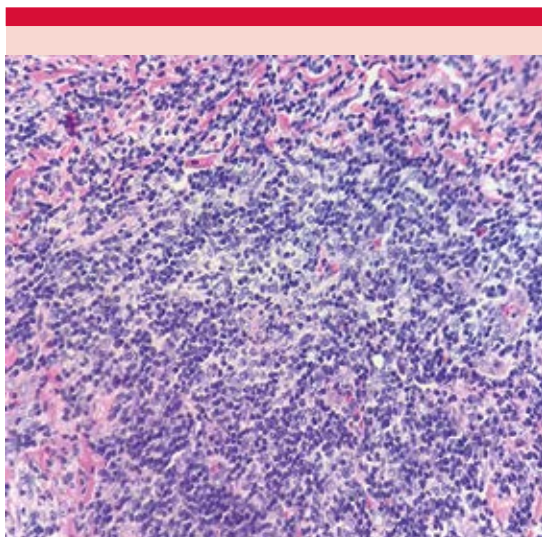


Figura 3. Esbozo de centro germinal con centrocitos y escasos centroblastos (HyE 40x).

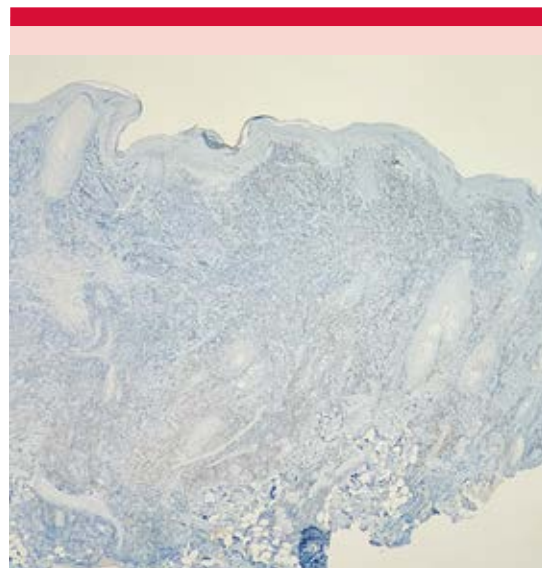


Figura 5. CD3(+) focal con patrón de membrana citoplasmática en linfocitos T (4x).

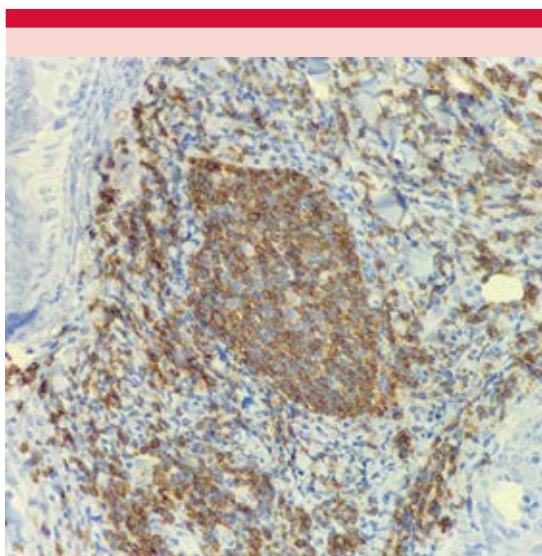


Figura 4. CD20(+) con patrón de membrana citoplasmática en linfocitos B (40x).

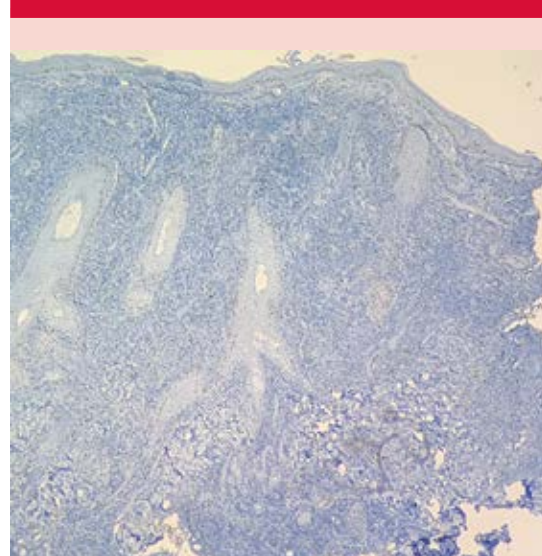


Figura 6. Ki67(+) con expresión nuclear en aproximadamente un 5-10% (4x).

clínico-patológica se estableció el diagnóstico de linfocitoma cutis. La paciente actualmente continúa en vigilancia. **Figura 7**

DISCUSIÓN

El pseudolinfoma cutáneo fue descrito inicialmente por Kaposi en 1890 como *sarcomatosis cutis*; en 1984 Spiegler-Fendt lo denominó *sarcoide*; en 1923 Bibertein acuñó el término más usado *linfocitoma cutis* y en 1969 Caro y Helwig lo renombraron como *hiperplasia linfoide cutánea*.^{1,8,9} Si bien estos términos no son específicos de un fenotipo de células B o T, al momento de su descripción la mayor parte se utilizó para describir los pseudolinfomas de linfocitos B, que son la forma más frecuente.¹

Esta afección es poco común, se manifiesta en todas las razas y etnias, predominando en mujeres, con una relación 3:1, hasta el 75% de los pacientes son menores de 40 años y un 10% son niños y adolescentes.^{2,4,5,7,10}



Figura 7. Cicatriz eutrófica y rosada, sin recidivas en tres meses de seguimiento.

Su causa puede ser idiopática, por agentes externos o infecciones, como mordeduras y picaduras de artrópodos, infecciones por *B. burgdorferi*, traumatismos (afeitado, perforaciones, acupuntura), tatuajes (tinta roja), cicatrices por herpes zoster, poxvirus o herpes simple, vacunas (con aluminio como coadyuvante) y metales de joyería (principalmente oro), que provocan una estimulación antigénica.^{5-8,11,12,13} Los pseudolinfomas de linfocitos B son principalmente el resultado de agentes antigénicos que se depositan en la dermis.⁸

Es importante la participación de los tejidos linfoides asociados con la piel, compuestos principalmente por linfocitos T y células de Langerhans, que cumplen el papel de guardián inmunológico, reconociendo antígenos extraños presentados por los queratinocitos.⁸ La estimulación antigénica persistente da lugar a la liberación de mediadores inmunológicos, con la expansión de linfocitos T, B o ambos, migración y reactividad tanto de linfocitos, histiocitos y células dendríticas, organizándose en pseudonódulos o folículos linfáticos reactivos.

En términos clínicos, se manifiesta con mayor frecuencia en las mejillas, la nariz, el tronco superior y los brazos, como un nódulo solitario, eritematoso a violáceo, firme, de superficie lisa; en menos de un tercio de los casos las lesiones son múltiples, en patrones agminados o diseminados (linfocitoma cutis miliar).^{2,4,5,9,11,14} Por lo general, son asintomáticas, pero algunos casos pueden referir prurito o dolor a la palpación.^{13,15,16} Si se retira el agente etiológico la tendencia es el alivio espontáneo en semanas a meses.^{7,11}

Se han descrito hasta cinco patrones histológicos de pseudolinfomas de células B: nodular con formación de folículos linfoides primarios o secundarios, patrón difuso, la previamente llamada foliculitis pseudolinfomatosa y con componente

histiocítico prominente.⁶ Puede afectar la dermis a diferentes niveles, extendiéndose en algunos casos al tejido celular subcutáneo.^{6,8,16} La forma clásica se distingue por un infiltrado denso en patrón nodular, compuesto por linfocitos B formando centros germinales reactivos, generalmente sin zona de manto.^{3,4,5,9,17} Estos linfocitos muestran una cromatina densa sin atipia nuclear significativa, CD20, CD79 y PAX-5+.^{4,5} Los centros foliculares son BCL-6+ y BCL-2-, con actividad mitótica que puede estar incrementada (Ki-67), sin atipia celular y sin afectar los anexos.^{4,5,9,11,17} El área interfolicular está conformada por linfocitos B más pequeños (BCL-2+ y BCL-6-), células plasmáticas, células dendríticas, eosinófilos y puede haber linfocitos T reactivos (CD3, CD4 y CD8+).^{4,7,9,10,16} La heterogeneidad del infiltrado es lo que sugiere un proceso reactivo más que neoplásico, distinguiéndose de verdaderos linfomas de células plasmáticas policlonales (cadenas ligeras kappa y lambda) con reordenamiento del gen de células T gamma (TCR-gamma).^{1,2,4,5,9,17}

El diagnóstico diferencial principal es el linfoma cutáneo primario de la zona marginal y el linfoma cutáneo primario centro-folicular, con datos clínicos distintivos e histológicos característicos.^{2-5,17,18} También debe diferenciarse de leucemia cutis y otras afecciones no malignas, como neurofibroma, granulomas infecciosos y sarcoidosis.^{7,14}

El tratamiento varía de acuerdo con la causa, localización y número de lesiones. Debe tenerse en cuenta la involución espontánea, la probabilidad de recurrencia por reexposición antigénica y que la progresión a un verdadero linfoma es muy rara.¹⁹ En casos desencadenados por infecciones debe tratarse el proceso infeccioso. En casos idiopáticos o persistentes el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica (lesiones solitarias). También se ha prescrito terapia con ciclosporina, hidroxiclороquina, minociclina, metotrexato, dapsona, corticosteroides sistémicos e intralesionales, con éxito variable. Las

últimas terapias indicadas en reportes de caso son tacrolimus tópico, imiquimod tópico, fototerapia con PUVA, UVA1, láser LDP, terapia fotodinámica y radioterapia.^{7,13,19}

CONCLUSIONES

Las formas desencadenadas por mordeduras de artrópodos se asocian frecuentemente con lesiones solitarias, principalmente en sitios expuestos como la cara. El objetivo principal es descartar un proceso maligno, la escisión quirúrgica es el manejo de elección. Los hallazgos histopatológicos que apoyan el diagnóstico son un infiltrado nodular o difuso de linfocitos B, con algunos linfocitos T, células plasmáticas (policlonales), eosinófilos, histiocitos y células dendríticas. Esta forma de pseudolinfoma tiene buena respuesta al tratamiento y buen pronóstico.

REFERENCIAS

1. Ploysangam T, Breneman DL, Mutasim DF. Cutaneous pseudolymphomas. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 877-95. doi: 10.1016/s0190-9622(98)70154-9.
2. Engin B, Songür A, Kutlubay Z, Serdaroglu S. Lymphocytic infiltrations of face. *Clin Dermatol* 2014; 32 (1): 101-8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.031.
3. Charli-Joseph YV, Gatica-Torres M, Pincus LB. Approach to cutaneous lymphoid infiltrates: When to consider lymphoma? *Indian J Dermatol* 2016; 61 (4): 351-74. doi: 10.4103/0019-5154.185698.
4. Mitteldorf C, Kempf W. Cutaneous pseudolymphoma. *Surg Pathol Clin* 2017; 10 (2): 455-476. doi: 10.1016/j.path.2017.01.002.
5. Mitteldorf C, Kempf W. Cutaneous pseudolymphoma-A review on the spectrum and a proposal for a new classification. *J Cutan Pathol* 2020; 47 (1): 76-97. doi: 10.1111/cup.13532.
6. Bergman R, Khamaysi K, Khamaysi Z, Ben Arie Y. A study of histologic and immunophenotypical staining patterns in cutaneous lymphoid hyperplasia. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65 (1): 112-24. doi: 10.1016/j.jaad.2010.07.003.
7. Kale TP, Singh AG, Shah P. Lymphocytoma cutis: diagnostic enigma for the maxillofacial surgeon. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2016; 42 (6): 379-382. doi: 10.5125/jkaoms.2016.42.6.379.
8. Hussein MR. Cutaneous pseudolymphomas: inflammatory reactive proliferations. *Expert Rev Hematol* 2013; 6 (6): 713-33. doi: 10.1586/17474086.2013.845000.

9. Romero-Pérez D, Blanes Martínez M, Encabo-Durán B. Cutaneous Pseudolymphomas. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107 (8): 640-51. doi: 10.1016/j.ad.2016.05.003.
10. Shetty SK, Hegde U, Jagadish L, Shetty C. Pseudolymphoma versus lymphoma: An important diagnostic decision. *J Oral Maxillofac Pathol* 2016; 20 (2): 328. doi: 10.4103/0973-029X.185909.
11. van Vloten WA, Willemze R. The many faces of lymphocytoma cutis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17 (1): 3-6. doi: 10.1046/j.1468-3083.2003.00482.x.
12. Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28 (5): 568-74. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.04.005.
13. Choi ME, Lee KH, Lim DJ, Won CH, et al. Clinical and Histopathological characteristics of cutaneous lymphoid hyperplasia: A comparative study according to causative factors. *J Clin Med* 2020; 9 (4): 1217. doi: 10.3390/jcm9041217.
14. Oliveira EV, Badiale GB, Moraes MM. Lymphocytoma cutis--case report. *An Bras Dermatol* 2013; 88 (6 Suppl 1): 128-31. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132320.
15. Sori T, Rai V, Pai VV, Naveen K. Facial nodule: what is your diagnosis? *Indian J Dermatol* 2013; 58 (3): 248. doi: 10.4103/0019-5154.110907.
16. Bergman R, Khamaysi Z, Sahar D, Ben-Arieh Y. Cutaneous lymphoid hyperplasia presenting as a solitary facial nodule: clinical, histopathological, immunophenotypical, and molecular studies. *Arch Dermatol* 2006; 142 (12): 1561-6. doi: 10.1001/archderm.142.12.1561.
17. Slack JC, Kurek KC, Fraulin FOG, Brundler MA. Cutaneous B-cell pseudolymphoma (lymphocytoma cutis) of the earlobe: A poorly recognized complication of ear piercing in children. *Fetal Pediatr Pathol* 2020; 5: 1-7. doi: 10.1080/15513815.2020.1843573.
18. Oliveira EV, Badiale GB, Moraes MM. Lymphocytoma cutis-case report. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 128-31. doi: 10.1590/abd1806-4841.20132320.
19. Miguel D, Peckruhn M, Elsner P. Treatment of cutaneous pseudolymphoma: A systematic review. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 310-317. doi: 10.2340/00015555-2841.

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.v66i4.7940>

Dermatosis similar a vitíligo. Un efecto adverso poco frecuente de la terapia antiPD1/antiPD-L1

Vitiligo-like rash. A rare side effect of antiPD1/antiPD-L1 therapy.

Yuriria Asbel Gálvez-Juárez,¹ María Teresa de Jesús Vega-González,² Ricardo Leal-León³

Resumen

ANTECEDENTES: El vitíligo inducido por la terapia dirigida antiPD1 y antiPDL1 se manifiesta incluso en el 10% de los casos, es más frecuente con pembrolizumab. Debe conocerse este efecto adverso debido a que puede afectar al apego al tratamiento por el efecto psicológico a los pacientes.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 70 años de edad con una dermatosis disseminada a la cara, el cuello y zonas acrales, caracterizada por máculasacrómicas sin manchas en confetti, eritema perilesional y fenómeno de Koebner 10 meses después del inicio del tratamiento con pembrolizumab de melanoma etapa clínica IV.

CONCLUSIONES: La despigmentación que semeja vitíligo en los pacientes con terapia dirigida antiPD1-antiPDL1 tiene buen pronóstico, en ocasiones la repigmentación suele asociarse con recidiva de la neoplasia con la que está vinculado el tratamiento, específicamente en el caso de melanoma.

PALABRAS CLAVE: Nivolumab; pembrolizumab; atezolizumab; vitíligo; prurito.

Abstract

BACKGROUND: Vitiligo induced by antiPD1 and antiPDL1 targeted therapy occurs in up to 10% of cases, it is more common with pembrolizumab. This adverse effect should be known, because it can affect adherence to treatment due to the psychological impact on patients.

CLINICAL CASE: A 70-year-old male patient with a disseminated dermatosis to the face, neck, hands and feet, with achromic macules without confetti spots, perilesional erythema and Koebner's phenomenon after 10 months of treatment with pembrolizumab of clinical stage IV melanoma.

CONCLUSIONS: Depigmentation that resembles vitiligo in patients with targeted antiPD1-antiPDL1 therapy has a good prognosis; repigmentation is sometimes associated with recurrence of the neoplasia to which the treatment is related, specifically in the case of melanoma.

KEYWORDS: Nivolumab; Pembrolizumab; Atezolizumab; Vitiligo; Pruritus.

¹ Residente de Dermatología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, México.

² Jefa del Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

³ Médico pasante del servicio social.

Recibido: agosto 2021

Aceptado: septiembre 2021

Correspondencia

Yuriria Asbel Gálvez Juárez
yuri.cdt@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Gálvez-Juárez YA, Vega-González MT, Leal-León R. Dermatitis similar a vitíligo. Un efecto adverso poco frecuente de la terapia antiPD1/antiPD-L1. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 564-570.

ANTECEDENTES

Los puntos de control inmunitario son proteínas expresadas por las células de defensa (células T) y algunos tipos de células tumorales. Su función radica en la moderación de la respuesta inmunitaria celular que tiene por objetivo la destrucción programada de células anómalas en los distintos tejidos del cuerpo. Los PD-1/CTLA-4 son expresados por las células T y los PD-L1/PD-L2 son expresados por células tumorales.

Una vez que la célula T entra en contacto con la célula tumoral a nivel de microambiente, la célula tumoral presenta el PD-L1 que a su vez se une con el PD-1 de la célula T, inhibiendo la respuesta inmunitaria celular y prolongando el ciclo de vida de la célula tumoral.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 70 años, con antecedente de melanoma en etapa clínica IV, que recibió tratamiento con pembrolizumab. Posterior a 10 meses inició con manchas acrómicas en la cara, el cuello, las manos y los pies (**Figura 1**). El paciente fue enviado al servicio de Dermatología por sospecha de vitíligo. Posterior al interrogatorio dirigido y debido a la estabilidad de la enfermedad se estableció el diagnóstico de vitíligo inducido por terapia antiPD1; se

comentó al paciente que ese efecto adverso se relaciona con respuesta adecuada al tratamiento. Se indicaron cuidados generales de la piel con emoliente, ya que el paciente no tenía deseos de repigmentación de las lesiones.

DISCUSIÓN

Los inhibidores de puntos de control inmunitario se han convertido en uno de los principales pilares del tratamiento contra distintos tipos de cáncer en México y el mundo. En la actualidad el papel de la inmunoterapia continúa expandiéndose con múltiples agentes aprobados como coadyuvantes para el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica, llegando así a ser un tratamiento de primera línea.¹

Por definición los anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab)/anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) son anticuerpos monoclonales que funcionan uniéndose a receptores de las células que modulan la respuesta inmunitaria a un nivel de microambiente permitiendo que las células T de defensa generen una respuesta inmunitaria efectiva y selectiva contra células de origen tumoral.

Los dos inhibidores de puntos de control inmunitario aprobados por la FDA contra el PD-1: nivolumab, pembrolizumab en 2015 y 2014,



Figura 1. Dermatosis en la cara, el cuello (**A**), las manos y los pies en su región anterior y lateral (**B-D**), caracterizada por máculas acrómicas de bordes irregulares y bien delimitados.

respectivamente² han demostrado significativamente el incremento de la supervivencia, así como disminución en la tasa de incidencia de efectos adversos.³

Efectos adversos

Los efectos adversos relacionados con la inmunidad en la piel incluyen un grupo diverso de reacciones inflamatorias, el exantema maculopapular, prurito, erupciones liquenoides y psoriasiformes son las reacciones más prevalentes durante el tratamiento. Este tipo de reacciones ocurren en las etapas tempranas del tratamiento, con el exantema maculopapular presentándose aproximadamente durante las primeras 6 semanas después de la primera dosis de la inmunoterapia.⁴

AntiPD1

La piel es uno de los órganos principalmente afectados por la inmunoterapia, de forma particular pembrolizumab y nivolumab, que son anticuerpos humanizados IgG4, que se unen a los receptores PD1 del linfocito T, bloqueando su unión con PD-L1 y PD-L2. La probabilidad de padecer efectos cutáneos adversos es aproximadamente del 38%⁵ y 49%.⁶

El riesgo relativo de padecer efectos cutáneos es de 2.95 con pembrolizumab y 2.3 con nivolumab. Algunos autores han propuesto que estas manifestaciones se relacionan con buena respuesta al tratamiento y con mayor tiempo libre de progresión de la enfermedad.

Prurito

El mecanismo de acción con el que se asocia puede ser como efecto indirecto y directo en la piel, siendo consecuencia de otros factores asociados con la producción de prurito, como colestasis, xerosis, enfermedad renal

y enfermedad tiroidea debido a la toxicidad del tratamiento a estos órganos. El prurito asociado con el tratamiento es más frecuente con nivolumab si se compara contra pembrolizumab en un 31 y 25.8%, respectivamente. Sin embargo, ocurre lo contrario cuando se reporta prurito de alto grado, que es más frecuente en los pacientes tratados con pembrolizumab (2.3%). En un estudio unicéntrico que incluyó 181 pacientes se reportó prurito en 17 al 60% de los pacientes en tratamiento con pembrolizumab y del 19 al 24% de los que recibían nivolumab^{7,8} en promedio después de 6 meses de iniciada la terapia. La aparición de este efecto adverso no muestra, a diferencia de otros efectos adversos, mejoría en la supervivencia de los pacientes.⁷

Dermatosis

La manifestación suele ser polimorfa, desde reacciones tipo liquenoide hasta dermatosis vesículo-ampollosas. La afectación en la piel es más frecuente con la terapia con nivolumab (41.5%) comparada con pembrolizumab (16.7%) Las características de éstas se resumen en el **Cuadro 1**.

Reacción liquenoide: afecta primordialmente el tórax anterior y la espalda y suele acompañarse de prurito. También puede afectar la mucosa oral y genital. La manifestación clínica puede ser desde las pápulas típicas de liquen plano con estrías de Wickham a la dermatoscopia hasta lesiones papuloescamosas u otras variantes, como liquen escleroso y atrófico. Otras manifestaciones incluyen la mucositis oral, gingivitis y síndrome sicca.⁹ Menos frecuente aún es la afectación palmoplantar; sin embargo, se ha descrito. Existen reportes de caso de cambios ungueales después de 10 meses del inicio del tratamiento con nivolumab caracterizados por eritema de la lúnula y onicólisis proximal y lateral con adecuada

Cuadro 1. Correlación de las variables en las diferentes dermatosis similares a vitiligo

Efecto adverso	Tiempo de inicio	Porcentaje de incidencia	Topografía
1. Prurito	3-8.1 meses ¹	10-47% ¹	
2. Efectos secundarios en la piel			
Reacción liquenoide	8.3 meses (media) Un día a un año	7 ² -25%	Tórax anterior, posterior, mucosas
Eccema	10.3 meses	25%	Tórax y extremidades
Psoriasis	Cuarto ciclo		
Penfigoide ampuloso	102-190 días		Tórax y extremidades
Vitiligo	10.3 meses	7.5-10%	Tórax y extremidades

respuesta a tratamiento con infiltración de triamcinolona y corticosteroides tópicos de muy alta potencia en oclusión.¹⁰

El 90% muestra patrón liquenoide al análisis histopatológico, mientras que un 10% muestra daño de interfaz vacuolar. Otros hallazgos son hiperqueratosis, acantosis e hipergranulosis en el acrosiringio, además de positividad a CD163 al análisis inmunohistoquímico, lo que corrobora la existencia de histiocitos.

Eccema: la manifestación clínica no difiere de los casos no relacionados con inmunoterapia, acompañada de prurito. La histopatología muestra una dermatitis espongiforme.

Psoriasis: se han reportado casos de exacerbación de psoriasis preexistente y reacción psoriasiforme. El riesgo de padecer esta reacción se describe hasta en un 71% de los casos de pacientes con antecedente personal. Hasta 2018 se habían reportado 35 casos de exacerbación de psoriasis asociada con antiPD1-antiPDL1.¹¹ Estos cambios se explican por la probable disregulación relacionada con la pérdida de la tolerancia de autoantígenos en pacientes predispuestos y aumento de respuesta TH17.¹¹

Los hallazgos también incluían placas queratósicas en la región palmoplantar y cambios

ungueales.¹² Las opciones terapéuticas incluyen metotrexato, retinoides sistémicos como acitretina o fototerapia.

Dermatitis vesiculoampollosas

Penfigoide ampuloso: ocurre en menos del 1% de los casos.⁷ Existe la hipótesis de que el bloqueo de los linfocitos B promueve la respuesta a otros antígenos. La histología es indistinguible de otros casos no relacionados con inmunoterapia, se observa una ampolla subepidérmica con infiltrado abundante en eosinófilos e inmunofluorescencia positiva para IgG y C3 en la membrana basal en patrón lineal. Esta dermatosis es persistente meses después de finalizar el tratamiento, con el riesgo de exacerbación de la dermatosis con la readministración del anti-PD1 vinculado.¹³

Otras dermatosis ampollosas reportadas son liquen plano ampuloso, eritema multiforme, dermatitis herpetiforme y síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica.¹⁴

Otras: alopecia areata (1-2%), que puede afectar la piel cabelluda, las cejas o la barba, el recrecimiento de pelo puede mostrar poliosis.

También se han reportado casos de lupus eritematoso sistémico, estomatitis, pitiriasis

liquenoide-like y dermatitis acneiforme, síndrome de Sweet, fascitis eosinofílica, xerosis o xerostomía (4-7%), así como disgeusia en menos del 3% de los casos,⁷ urticaria, hiperhidrosis, retraso en la cicatrización, radiosensibilización¹⁴ y afectación cutánea.⁷ Existe un reporte de caso de vasculitis manifestada con livedo reticularis y necrosis digital sin hallazgos inmunológicos relacionados con otras enfermedades.¹⁵

También se ha reportado en pacientes con síndrome de Sjögren empeoramiento del cuadro clínico o casos *de novo*.⁷

Reacciones que afectan la pigmentación: el vitíligo es más frecuente en terapia con pembrolizumab (8.3-10%) comparado con nivolumab (7.5-8.3%),⁷ aunque en algunos otros reportes la incidencia se estima en un 25.7% en pacientes que reciben tratamiento contra melanoma; sin embargo, también se reporta con menos frecuencia en otras enfermedades, como cáncer pulmonar de células no pequeñas¹⁶ y adenocarcinoma de pulmón.¹⁷ La despigmentación se debe a la reacción cruzada entre los antígenos de melanoma con melanocitos normales, como GP100, MART1, TRP1, TRP2 y tirosinasa. El vitíligo que sobreviene en este contexto tiene distribución bilateral, simétrica, que puede ir precedida de eritema macular. Otra manifestación es la que rodea las metástasis o sitios de cicatrización de ganglios linfáticos. De forma aislada también puede afectar las cejas, las pestañas o el pelo de la piel cabelluda. Existen casos reportados de repigmentación asociada con la recurrencia de melanoma.¹⁸

Otras reacciones descritas son disminución del número de lesiones melanocíticas, como lentigos solares, queratosis seborreicas y nevos melanocíticos.¹⁹

AntiPD-L1

Los anticuerpos anti PD-L1 son durvalumab, avelumab y atezolizumab. Los efectos adversos cutáneos de este grupo de fármacos son similares con los anti-PD1 y se reportan en el 17% de los pacientes. Los efectos reportados son prurito (6-25%), exantema sin especificar la morfología (7-16%), así como vitíligo (1-2%).

Sibaud y su grupo reportan que la incidencia de exantema en pacientes en tratamiento con anti-PD-L1 es menor comparada con la de anti-PD1, del 9 al 14%; la morfología es maculopapular que puede empeorar con la administración de cada ciclo. Afecta el tronco y las extremidades y generalmente no afecta la cara.²⁰

Otras manifestaciones menos frecuentes son los trastornos ampollosos en aproximadamente el 1% de los pacientes.²¹ El tiempo de aparición fue de 2 semanas a 20 meses con media de 6.25 meses. El análisis histopatológico demostró el diagnóstico de penfigoide ampolloso y enfermedad lineal por IgA.

Tratamiento

Las dermatosis asociadas con prurito deben tratarse con antihistamínicos, agonistas GABA, así como antidepresivos; la terapia tópica incluye corticosteroides tópicos. En casos severos debe considerarse la administración de corticosteroides sistémicos, metotrexato o retinoides sistémicos, así como la suspensión del tratamiento de forma temporal.

En el caso del vitíligo inducido por terapia dirigida se recomienda la fotoprotección estricta, así como la aplicación de corticosteroides tópicos cada 12 horas; si la superficie corporal

afectada es mayor al 10% puede considerarse la fototerapia.²²

CONCLUSIONES

Es importante comentar a los pacientes los efectos adversos que se esperan en la piel, el pelo y las uñas con la inmunoterapia, en el caso del vitiligo inducido por estos fármacos debe mencionarse que se considera un factor de respuesta al tratamiento y de aumento de la supervivencia para mejorar el apego a la terapia dirigida.

REFERENCIAS

1. Feld E, Mitchell TC. Immunotherapy in melanoma. *Immunotherapy* 2018; 10 (11): 987-998. doi: 10.2217/imt-2017-0143.
2. De Golan E, Kwong BY, Swetter SM, Pugliese SB. Cutaneous complications of targeted melanoma therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17: 57. doi: 10.1007/s11864-016-0434-0.
3. Ramelyte E, Schindler SA, Dummer R. The safety of anti PD-1 therapeutics for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16 (1): 41-53. doi: 10.1080/14740338.2016.1248402.
4. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM, Wu J, Leung D, Moy AP, Kern JA, Lacouture ME. Immune checkpoint inhibitor-related dermatologic adverse events. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (5): 1255-1268. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.132>.
5. Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, Drucker C, Diab A, Hymes SR, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade therapy. *J Cutan Pathol* 2017; 44: 158-176. doi: 10.1111/cup.12858.
6. Hwang SJ, Carlos G, Wakade D, Byth K, Kong BY, Chou S, et al. Cutaneous adverse events (AEs) of anti-programmed cell death (PD)-1 therapy in patients with metastatic melanoma: a single-institution cohort. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 455-461.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.029.
7. Salinas N, Nowak E, Etienne M, Legoupil D, Fouchard M, Brenaut E, Misery L. Causes of pruritus in patients treated with immune checkpoint inhibitors for melanomas or skin carcinomas. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 632683. doi: 10.3389/fmed.2021.632683.
8. Sibaud V, Boulinguez S, Pagès C, Riffaud L, Lamant L, Chira C, et al. Dermatologic toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Ann Dermatol Venerol* 2018; 145: 313-30. doi: 10.1016/j.annder.2018.01.047.
9. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell LC, Schindler K, Lacouture ME, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015; 26 (12): 2375-91. doi: 10.1093/annonc/mdv383.
10. Van Damme C, Sibaud V, André J, Richert B, Berlingin E. Anti-programmed cell death protein 1-induced lichenoid changes of the nail unit: Histopathologic description. *JAAD Case Rep* 2021; 10: 110-112. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2021.02.016>.
11. De Bock M, Hulstaert E, Kruse V, Brochez L. Psoriasis vulgaris exacerbation during treatment with a PD-1 checkpoint inhibitor: Case report and literature review. *Case Rep Dermatol* 2018; 10 (2): 190-197. doi: 10.1159/000491572.
12. Voudouri D, Nikolaou V, Laschos K, Charpidou A, Soupos N, Triantafyllopoulou I, Panoutsopoulou I, Aravantinos G, Syrigos K, Stratigos A. Anti-PD1/PDL1 induced psoriasis. *Curr Probl Cancer* 2017; 41 (6): 407-412. doi: 10.1016/j.crrprobcancer.2017.10.003.
13. Tripathi A, Kaymakcalan MD, LeBoeuf NR, Harshman LC. Programmed cell death-1 pathway inhibitors in genitourinary malignancies: specific side-effects and their management. *Curr Opin Urol* 2016; 26: 548-555.
14. Hwang SJE, Fernández-Peñas P. Adverse reactions to biologics: Melanoma (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab). *Curr Probl Dermatol* 2018; 53: 82-92. doi: 10.1159/000478081.
15. Gambichler T, Strutzmann S, Tannapfel A, Susok L. Paraneoplastic acral vascular syndrome in a patient with metastatic melanoma under immune checkpoint blockade. *BMC Cancer* 2017; 17: 327. doi: 10.1186/s12885-017-3313-6.
16. Kosche C, Mohindra N, Choi JN. Vitiligo in a patient undergoing nivolumab treatment for non-small cell lung cancer. *JAAD Case Rep* 2018; 4 (10): 1042-1044. doi: 10.1016/j.jdc.2018.08.009.
17. Uenami T, Hosono Y, Ishijima M, Kanazu M, et al. Vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma treated with nivolumab: A case report. *Lung Cancer* 2017; 109: 42-44. doi:10.1016/j.lungcan.2017.04.019.
18. Nakamura Y, Teramoto Y, Asami Y, Matsuya T, Adachi JI, Nishikawa R, Yamamoto A. Nivolumab therapy for treatment related vitiligo in a patient with relapsed metastatic melanoma. *JAMA Dermatol* 2017; 153: 942-4. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.1679.
19. Wolner ZJ, Marghoob AA, Pulitzer MP, Postow MA, Marchetti MA. A case report of disappearing pigmented skin lesions associated with pembrolizumab treatment for metastatic melanoma. *Br J Dermatol* 2018; 178 (1): 265-269. doi: 10.1111/bjd.15354.
20. Sibaud V, Meyer N, Lamant L, Vigarios E, Mazieres J, Delord JP. Dermatologic complications of anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Curr Opin Oncol* 2016; 28 (4): 254-63. doi: 10.1097/CCO.0000000000000290.
21. Siegel J, Totonchy M, Damsky W, Berk-Krauss J, Castiglione F Jr, Sznol M, Petrylak DP, Fischbach N, Goldberg SB, Decker RH, Stamatouli AM, Hafez N, Glusac EJ, Tomayko MM, Leventhal JS. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating

- the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79 (6): 1081-1088. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.008.
22. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, Motzer RJ, Wu S, Busam KJ, Wolchok JD, Lacouture ME. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016; 60: 12-25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.010.

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.”

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7941>

Carcinoma sebáceo extraocular

Extraocular sebaceous carcinoma.

Jaime Alberto Rojas-Alonso,¹ Andrea Sarro-Ramírez,² Eunice Rebeca Carrillo-Cisneros³

Resumen

ANTECEDENTES: El carcinoma sebáceo es una neoplasia anexial poco frecuente, con diferenciación sebácea que tiene un comportamiento agresivo; la variante extraocular representa sólo el 25% de todos los casos y el resto de localización periocular, teniendo como topografía característica la cabeza y el cuello. Tiene potencial metastásico en regiones locales y distales. En pacientes con esta neoplasia debe considerarse el diagnóstico de síndrome de Muir-Torre, una enfermedad genética caracterizada por neoplasias viscerales, principalmente gastrointestinales; con la asociación de, al menos, un tumor de linaje sebáceo.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 65 años de edad con antecedente de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2, que tuvo una neoformación en la espalda de lento crecimiento, de 2 cm de diámetro, exofítica, eritematosa, friable; acompañada de síndrome consuntivo. Se tomó biopsia que reportó carcinoma sebáceo multifocal. Se realizó referencia a oncología quirúrgica en donde se procedió a la resección amplia y ampliación de márgenes de la lesión, con bordes negativos por patología. En la actualidad se mantiene en vigilancia.

CONCLUSIONES: El comportamiento de las neoplasias de linaje sebáceo, en particular del carcinoma sebáceo, es agresivo, por lo que su diagnóstico debe ser oportuno, con el abordaje adecuado y el interrogatorio intencionado para neoplasia visceral debido a su asociación con el síndrome de Muir-Torre y, a su vez, realizar estudios complementarios y seguimiento riguroso.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma sebáceo; síndrome de Muir-Torre; neoplasias.

Abstract

BACKGROUND: Sebaceous carcinoma is a rare adnexal neoplasm, with sebaceous differentiation which has an aggressive behavior, sebaceous extraocular carcinomas accounts for 25% of all neoplasms and the rest of periocular location, having as characteristic topography in the head and neck. It has metastatic potential in local and distal regions. Patients with this neoplasm should be considered for the diagnosis of Muir-Torre syndrome, a genetic disease characterized by visceral neoplasms, mainly gastrointestinal; with the association of at least one tumor of sebaceous lineage.

CLINICAL CASE: A 65-year-old male patient with medical history of arterial hypertension and diabetes mellitus type 2, presented a new growth in the back of slow growth, 2 cm in diameter, exophytic, erythematous, friable, accompanied by wasting syndrome. A biopsy was taken which reported multifocal sebaceous carcinoma. Reference was made to surgical oncology where a wide resection and widening of the margins of the lesion were carried out, with negative borders by pathology department. The patient is under close monitoring with no recurrence.

CONCLUSIONS: The behavior of neoplasms of sebaceous lineage, in particular sebaceous carcinoma, is aggressive, so its diagnosis must be prompt, with the appropriate approach, with intentional questioning for visceral tumor due to its association with Muir-Torre syndrome, to carry out complementary studies and rigorous monitoring.

KEYWORDS: Sebaceous adenocarcinoma; Muir-Torre syndrome; Neoplasms.

¹ Residente de tercer año de medicina interna, Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona núm. 6, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México.

² Residente de segundo año de dermatología, Servicio de Dermatología, Unidad Médica de Alta Especialidad núm. 25, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

³ Profesora adjunta de Dermatología, Servicio de Dermatología, Hospital General de Zona núm. 33, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: septiembre 2021

Aceptado: septiembre 2021

Correspondencia

Andrea Sarro Ramírez
dra.sarro@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Rojas-Alonso JA, Sarro-Ramírez A, Carrillo-Cisneros ER. Carcinoma sebáceo extraocular. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 571-575.

ANTECEDENTES

Las glándulas sebáceas están relacionadas con diversas neoplasias benignas y malignas.¹ Entre las neoplasias malignas de dichas glándulas están los carcinomas sebáceos, que se dividen en dos categorías: periocular y extraocular. La manifestación periocular es la más común, representa el 75%² del total de casos y puede afectar cualquier parte del cuerpo.³

El carcinoma sebáceo es una neoplasia maligna que generalmente aparece a nivel periorbital. Las manifestaciones extraoculares son poco comunes y cuando ocurren se localizan habitualmente en la cabeza, el cuello y las glándulas parótidas. Recientemente se reportaron casos de carcinoma sebáceo extraocular de aparición en el tórax anterior y posterior de rápida evolución.⁴

Es común establecer entre los diagnósticos diferenciales los casos de molusco contagioso, granuloma piógeno, queratoacantoma, carcinoma de células escamosas. El tiempo de evolución puede ser agudo o crónico y manifestarse sintomático o asintomático. El diagnóstico confirmatorio es mediante estudio histopatológico. Los hallazgos histopatológicos habituales son vacuolización del citoplasma, diferenciación sebácea, actividad mitótica moderada a alta y pleomorfismo nuclear. Los estudios de inmunohistoquímica se reservan para casos sin hallazgos típicos de un carcinoma sebáceo en los cuales pueden realizarse tinciones especiales, como adipofilina, proteína de unión al receptor de andrógenos 3 (GATA) y otras proteínas de reparación de daño, como MutL homolog 1, PMS, Muts homolog 2, Muts homolog 6, EMA, CAM 5.2 y anticuerpo anti-BCA-225.⁵

El tratamiento de elección del carcinoma sebáceo diferenciado es la escisión amplia con márgenes claros. La escisión amplia, la radioterapia coadyuvante, así como la vigilancia de

los ganglios linfáticos regionales se consideran terapias en caso de lesiones poco diferenciadas.⁶ El riesgo de recurrencia o metástasis es más frecuente en el carcinoma sebáceo ocular en comparación con el extraocular,⁷ por lo que es de suma importancia el seguimiento a los pacientes con alivio de la lesión debido a los reportes de recurrencia tardía.⁸

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 65 años de edad con antecedente de diabetes tipo 2 de larga evolución, hipertensión arterial sistémica de reciente diagnóstico y demencia microvascular.

Fue referido al servicio de Dermatología por padecer un cuadro de un año de evolución caracterizado por la aparición una lesión de 2 cm en la espalda que tuvo aumento de tamaño gradual y sangrado ocasional posterior a manipulación; además, se refirió pérdida de peso no intencionada de 10 kg en el último mes.

A la exploración dermatológica se observó una dermatosis única localizada al tronco que afectaba la cara posterior del tórax en la línea media de la región superior caracterizada por una neoformación exofítica de 2 cm de diámetro, eritematosa con áreas blaquécinas, de superficie erosionada, en la periferia con halo eritematovioláceo (**Figura 1**). A la dermatoscopia se observaron microulceraciones, vasos polimorfos, áreas rosas blanquécinas, estructuras amarillas con aspecto algodoneso (**Figura 2**). Ante los hallazgos clínicos y dermatoscópicos se sospechó un porocarcinoma ecrino, tumor aneal de topografía atípica o melanoma amelanítico, por lo que se procedió a toma de biopsia en sacabocado con punción de 4 mm.

El resultado histopatológico de la biopsia de piel concluyó neoplasia maligna ulcerada de aspecto aneal, compuesta por nidos de células con ci-



Figura 1. Dermatitis única localizada al tronco que afecta la cara posterior del tórax en la línea media de la región superior, caracterizada por una neoformación exofítica de 2 cm de diámetro, eritematosa con áreas blanquecinas, de superficie erosionada, en la periferia con halo eritematovioláceo.



Figura 2. Imagen dermatoscópica que muestra microulceraciones, vasos polimorfos, áreas rosas blanquecinas, estructuras amarillas con aspecto algodonoso. Imagen tomada con DERMLITE 3gen DL200 Hybrid.

toplasma claro, abundante, que sugirieron origen sebáceo, con distintos grados de diferenciación, así como zonas centrales de queratinización con atipia moderada y mitosis atípicas; concluyendo el diagnóstico de carcinoma sebáceo multifocal (**Figuras 3 a 5**), por lo que el paciente fue referido a oncología quirúrgica para descartar neoplasia maligna visceral de colon, pulmón o vejiga.

Los estudios de imagen y gabinete no mostraron alteraciones.

Se realizó resección amplia más ampliación de márgenes, el módulo de sarcomas y partes blandas de piel con reporte histopatológico posoperatorio de bordes libres de neoplasia.

DISCUSIÓN

El carcinoma sebáceo extraocular es una neoplasia poco común, representa un 25% del

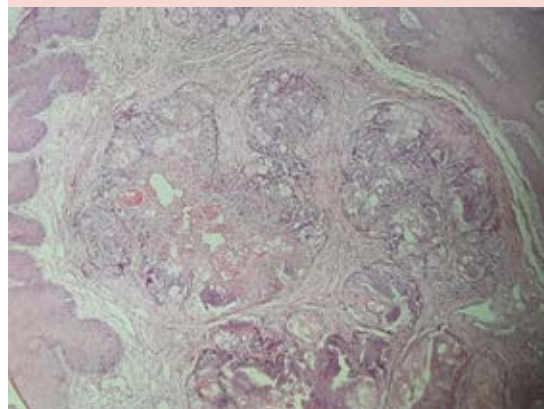


Figura 3. Biopsia de la lesión por punción de 4 mm. Tinción hematoxilina y eosina, vista 4x. Neoplasia maligna ulcerada de aspecto aneal, compuesta por nidos de células con citoplasma claro, abundante, que sugieren origen sebáceo, con distintos grados de diferenciación, así como zonas centrales de queratinización con atipia moderada y mitosis atípicas.

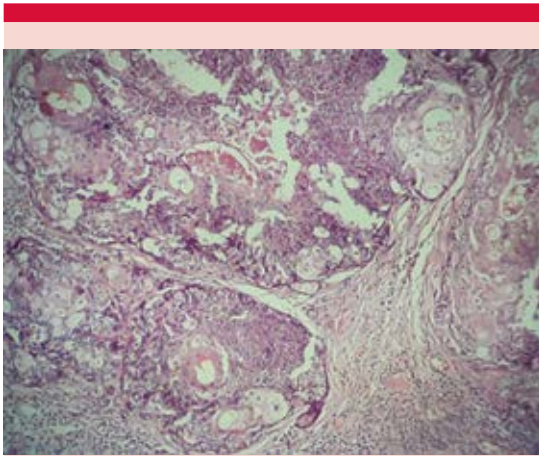


Figura 4. Tinción hematoxilina y eosina, vista 10x. Células de nidos separados por tabiques delgados fibrovasculares compatibles con células de origen sebáceo con queratinización central, con formación de múltiples vacuolas y células con atipia moderada.

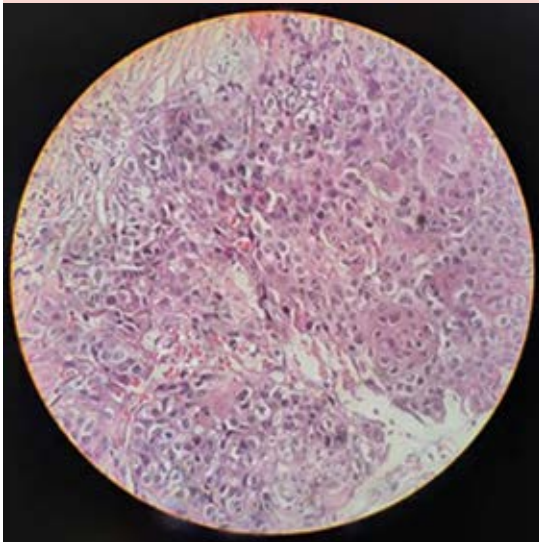


Figura 5. Tinción hematoxilina y eosina, vista 40x. Diferenciación sebácea con citoplasma vacuolado, atipia moderada, mitosis atípicas y extravasación de eritrocitos.

total de los carcinomas sebáceos detectados. Se considera una neoplasia con un curso indolente, la topografía más común de aparición es el cuello y la cabeza;⁹ otras menos comunes son el tronco, las extremidades, los genitales y sitios excepcionales, como pulmones, glándulas salivales o mamarias.¹⁰ Desde el punto de vista clínico, esta enfermedad se manifiesta como un nódulo subcutáneo o tumoración firme, en ocasiones pedunculada que muestra coloración variable, a veces rojo de tonalidad amarillenta con antecedente de sangrado y ulcerado de las lesiones, asintomático, sin dolor.¹¹

Los diagnósticos diferenciales de la variedad extraocular incluyen el granuloma piógeno,⁷ el molusco contagioso y otros cánceres de piel no melanoma, como el carcinoma basocelular o escamoso.⁸ Los carcinomas sebáceos se asocian frecuentemente con el síndrome de Muir-Torre, variante del síndrome Lynch, el 23% de los afectados tiene esta enfermedad neoplásica acompañada de carcinoma colorrectal no polipósico.^{12,13}

Los hallazgos histopatológicos más frecuentes son las células neoplásicas con abundantes citoplasmas finamente vacuolados que forman parte del patrón arquitectónico histológico característico. En más del 33% de los casos de carcinoma sebáceo extraocular se encuentra necrosis y ulceración holocrina. A su vez, muestran con mayor frecuencia un grado moderado de diferenciación celular con un patrón de crecimiento escamoso.^{6,14} En una serie de 28 casos de pacientes con carcinoma sebáceo extraocular, se encontraron anticuerpos anti-p63, adipofilina, EMA, Ki67, receptores de andrógenos y las proteínas de reparación de daño; concluyendo que los hallazgos más frecuentes en los carcinomas sebáceos son EMA+, adipofilina y K5/14, K7, K10; pudiendo asociarse con carcinomas *in situ* superficiales debido a sus características histológicas.¹⁵

En cuanto al tratamiento, recientemente Meghan y su grupo publicaron una revisión de 41 casos en la que se llevó seguimiento durante 5 años, concluyendo que los casos tratados con cirugía micrográfica de Mohs no tuvieron recurrencia o metástasis en comparación con los casos de resección incompleta. Otra opción terapéutica es la escisión total convencional con márgenes de 5-6 mm.¹⁶

Para los casos no aptos o que no deseen procedimientos quirúrgicos, se recomienda la radioterapia paliativa, crioterapia, electroquimioterapia; sin embargo, se asocian con tasas más altas de recurrencia. El curetaje más electrocoagulación es una alternativa terapéutica en pacientes adultos mayores o con múltiples comorbilidades en quienes no pueda realizarse una resección amplia o cirugía micrográfica de Mohs. Los factores de mal pronóstico incluyen afectación del párpado superior, invasión linfovascular, lesión extensa, escasa diferenciación histológica, diseminación pagetoide y crecimiento infiltrativo. Los datos de sangrado, exudado y mal olor se asocian con deterioro en la calidad de vida del paciente.¹⁷

REFERENCIAS

1. Danby FW. Why we have sebaceous glands. *J. Am. Acad. Dermatol* 2005; 52: 1071-1072. doi: 10.1016/j.jaad.2005.02.016.
2. Rao NA, Hidayat AA, McLean IW, Zimmerman LE. Sebaceous carcinomas of the ocular adnexa: a clinicopathologic study of 104 cases, with five-year follow-up data. *Hum Pathol* 1982; 13 (2): 113-22. doi: 10.1016/s0046-8177(82)80115-9.
3. Buitrago W, Joseph A. Sebaceous carcinoma: the great masquerader. Emerging concepts in diagnosis and treatment. *Dermatol Ther* 2008; 21: 459-66. doi: 10.1111/j.1529-8019.2008.00247.x.
4. Lipman K, Franck P, Browstone N, Ascherman J. Extraocular sebaceous carcinoma as a rapidly growing back mass: a case report. *Dermatol Online J* 2020; 26 (11): 13030.
5. Soh C, Moyle P, Scott-Balgrave J, Benson L, et al. Sebaceous carcinoma of the chest wall: a case report. *Radio Case Rep* 2021; 16 (7): 1870-1873. doi:10.1016/j.radcr.2021.04.060.
6. Natarajan K, Rai R, Pillai SB. Extraocular sebaceous carcinoma: A rare case report. *Indian Dermatol Online J* 2011; 2 (2): 91-93. doi: 10.4103/2229-5178.86000.
7. Swali R, Nwannunu C, Tying S. Sebaceous carcinoma: A rare extraocular presentation of the cheek. *EMJ Dermatology* 2020. <https://doi.org/10.33590/emj/19-00202>.
8. Pfeiffer ML, Yin VT, Myers J, Esmaeli B. Regional nodal recurrence of sebaceous carcinoma of the earlobe 11 years after primary tumor resection. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131 (8): 1091-2. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.321.
9. Bailet JW, Simmerman MC, Arnstein DP, Wollman JS, et al. Sebaceous carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 1245-9. doi: 10.1001/archotol.1992.01880110113020.
10. Rutten A, Wick MR, Sanguenza OP, Wallace C. Tumours with sebaceous differentiation. In: WHO classification of tumours. Lyon: IARC Press, 2006: 160-3.
11. Martín M, Mayor M, Rubio C, Hernández N, et al. Carcinoma sebáceo extraocular de presentación atípica. *Actas Dermosifilogr* 2004; 95: 586.
12. Lachiewicz A, Wilkinson T, Groben P, Ollila DV, et al. Muir-Torre syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 315-319. doi: 10.2165/00128071-200708050-00008.
13. Gómez P, Rodríguez J, García A, Álvarez J, et al. Síndrome de Muir-Torre. *Actas Dermosifilogr* 2003; 94: 42-44.
14. Candelario NM, Sánchez JE, Sánchez JL, Martín-García RF, Rochet NM. Extraocular sebaceous carcinoma-A clinicopathologic reassessment. *Am J Dermatopathol* 2016; 38 (11): 809-812. doi: 10.1097/DAD.0000000000000591.
15. Boecker W, Reusch M, Mielke V, Reusch U, et al. Twenty-eight cases of extraocular sebaceous carcinoma: A correlative clinicopathological and immunohistochemical analysis of extraocular sebaceous carcinomas and benign sebaceous gland tumors. *Am J Dermatopathol* 2021; 43 (2): 93-102. doi:10.1097/DAD0000000000001667.
16. Seago M, Hosking AM, Greenway HT, Kelley B. Extraocular sebaceous carcinoma treated with Mohs micrographic surgery a 24-year retrospective review of tumor characteristics and treatment outcomes. *Dermatol Surg* 2021; 47 (9): 1195-1199. doi: 10.1097/DSS.0000000000003105.
17. Arandes J, Altemir A, Olive-Heras M, Salleras-Redonnet M. Unsuccessful palliative treatment of extraocular sebaceous carcinoma with shave removal and electrocoagulation. *Dermatol Ther* 2021; 34 (1): e14645. doi:10.1111/dth.14645.

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7942>

Osteoma miliar múltiple de la cara y tratamiento con láser erbio:YAG

Multiple miliary osteoma of the face and treatment with erbium:YAG.

Cindy Mariel García-Guerrero,¹ Sergio Dib-Fajer,¹ Rosa Patricia Aguilar-Anguiano,² Alisi Lucila López-Márquez²

Resumen

ANTECEDENTES: El osteoma miliar múltiple de la cara es una afección con al menos 50 casos descritos en la bibliografía. Se caracteriza por la aparición de múltiples fragmentos de hueso maduro en la dermis. No está bien determinada la fisiopatología de la enfermedad, pero es frecuente que ocurra como una secuela tardía en un paciente con acné vulgar. Se manifiesta como neoformaciones de aspecto papular endurecidas, similares a la milia, que afectan principalmente la cara. El diagnóstico suele ser de exclusión y se confirma con el estudio histopatológico.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina con osteoma miliar múltiple de la cara asociado con hiperparatiroidismo y con antecedente de acné vulgar.

CONCLUSIONES: Es importante el conocimiento de la enfermedad y realizar un abordaje adecuado en busca de las causas o enfermedades asociadas.

PALABRAS CLAVE: Osteoma; osteoma cutis; hiperparatiroidismo; láser erbio.

Abstract

BACKGROUND: Multiple miliary osteoma of the face is a rare entity with at least 50 cases described in the literature. It is characterized by multiple fragments of adult bone in the dermis. The pathophysiology of the disease is not clear, but it is often presented as a late sequela in a patient with acne vulgaris. It presents as papular neoformations similar to milia, which mainly affects the face. The diagnosis is confirmed by the histopathology.

CLINICAL CASE: A female patient with multiple miliary osteomas associated with hyperparathyroidism and a history of acne vulgaris.

CONCLUSIONS: It is important to know about the disease and to have an adequate approach of it, in search of the causes or associated diseases.

KEYWORDS: Osteoma; Osteoma cutis; Hyperparathyroidism; Laser erbium.

¹ Residentes de segundo año de Dermatología, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

² Dermatóloga adscrita, Unidad de Especialidades Médicas.

³ Dermatopatóloga adscrita, Unidad de Especialidades Médicas. Servicio de Dermatología, SEDENA, Estado de México, México.

Recibido: marzo 2021

Aceptado: diciembre 2021

Correspondencia

Cindy Mariel García Guerrero
cindy_cima@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: García-Guerrero CM, Dib-Fajer S, Aguilar-Anguiano RP, López-Márquez AL. Osteoma miliar múltiple de la cara y tratamiento con láser erbio:YAG. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 576-580.

ANTECEDENTES

El osteoma miliar múltiple de la cara es una forma adquirida e infrecuente de osificación cutánea, que se caracteriza por la formación de hueso compacto en la dermis, el tejido celular subcutáneo o ambos; predomina en el sexo femenino y la edad de aparición es entre 20 y 40 años. Es una afección poco frecuente con aproximadamente 50 casos reportados en la bibliografía.^{1,2}

No se conoce del todo su patogenia, pero existen diversas hipótesis con respecto al origen de la célula que forma el osteoma y se postulan dos teorías: la primera plantea la existencia de células mesenquimales primitivas ectópicas en la piel que migran de manera errónea a la dermis, o que por una alteración en la embriogénesis se diferenciaron en osteoblastos que provocarían la osificación, esta teoría podría explicar los casos de osteomas múltiples primarios sin un padecimiento preexistente. La segunda teoría y la más aceptada propone la capacidad de los fibroblastos dérmicos de diferenciarse en osteoblastos y hasta producir colágeno tipo I y osteonectina cuando son estimulados por procesos inflamatorios.^{2,3,4}

Las calcificaciones cutáneas se producen por el depósito anormal de sales insolubles de calcio en la piel, que pueden disponerse desorganizadamente (calcificación) o como formación de hueso (osificación). Se componen de una fase orgánica constituida por colágeno y tejido elástico, y una fase sólida formada por cristales de hidroxapatita y fosfato de calcio amorfo.^{2,4}

Comunicamos un caso poco frecuente de osteoma miliar múltiple de la cara en una paciente con hiperparatiroidismo y antecedente de acné vulgar, que respondió favorablemente al tratamiento con láser.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años, quien acudió por padecer lesiones en la cara de 6 años de evolución, refiriéndose asintomática. Tenía el antecedente de diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina, así como resección de adenoma tiroideo con hiperparatiroidismo secundario, osteopenia en tratamiento con vitamina D y calcio, antecedente de litiasis renal y acné vulgar en la adolescencia. A la exploración física se observaron sobre la superficie de ambas mejillas numerosas neoformaciones de aspecto papular, del color de la piel, de consistencia dura, que medían 1 a 2 mm de diámetro y de bordes mal definidos (**Figura 1A**). Había recibido tratamiento con quimioexfoliaciones, retinoide tópico e hidroxiácidos sin mejoría clínica. Debido a la consistencia dura de estas lesiones se decidió realizar biopsia diagnóstica de piel.

El estudio histológico reportó tejido óseo (osificación) en la dermis (**Figura 2**) y los estudios de laboratorio mostraron que la PTH y los electrolitos séricos se encontraban dentro de parámetros normales.

En cuanto al tratamiento, se optó por la aplicación de láser erbio:YAG con posterior curetaje de las lesiones. Se le realizaron 4 sesiones del láser en mención, con una separación de 2 meses entre cada una y se aplicaron los siguientes parámetros: spot 5 mm, 15 mseg, 5 J/cm², y a continuación se retiró el tejido óseo expuesto (**Figura 3**). Al finalizar el tratamiento, se observó ligero eritema en el área tratada, que fue desapareciendo sin observarse áreas de discromía posinflamatoria y con satisfacción de la paciente por los resultados. **Figura 1B**

DISCUSIÓN

La formación de focos heterotópicos de tejido óseo en la dermis y de tejido celular subcutáneo



Figura 1. A. Neoformaciones duras de aspecto papular en las mejillas. **B.** A las 4 semanas de tratamiento.

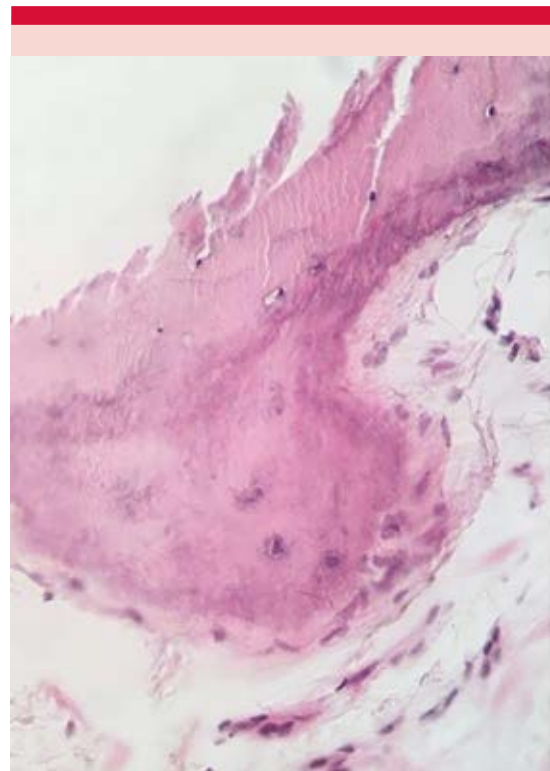


Figura 2. Depósito de tejido óseo en la dermis (osificación cutánea).

se llama en conjunto osteoma cutis. En 1864 Virchow describió al osteoma miliar múltiple como una variante ambigua del osteoma cutis, ya que puede abarcar ambas formas. Hopkins, en 1928, fue el primero en sugerir el papel del acné en la aparición del osteoma miliar múltiple de la cara.^{5,6}

Esta afección se caracteriza por neoformaciones de aspecto papular, de consistencia dura y tamaño pequeño, similares a la milia, del color de la piel, que medían 1 a 5 mm de diámetro y que afectaban principalmente la cara: las mejillas (78.3%) y la frente (35%), aunque también pueden aparecer en la piel cabelluda. Suelen permanecer estables y son asintomáticas.^{2,7,8,9}



Figura 3. Sesión con láser erbio:YAG y posterior escisión de lesiones.

Los estadios de la osificación cutánea se dividen en su forma poco común, que es la primaria que ocurre en un 15 al 20% y en la forma más frecuente, que es la secundaria en un 80 al 85%. En la primaria, las lesiones surgen *de novo* en piel previamente sana, como la fibrodisplasia osificante progresiva, heteroplasia ósea progresiva, osteodistrofia hereditaria de Albright y osteoma cutis en placa. En la secundaria, la osificación ocurre como un fenómeno metaplásico en una lesión preexistente derivado de agresiones inflamatorias, neoplásicas, metabólicas, traumáticas o iatrogénicas (dermatomiositis, esclerodermia, carcinoma basocelular, pilomatricoma) y tiene asociación del 50% con el antecedente de acné.^{2,8,10}

El diagnóstico se establece con la sospecha clínica y se confirma con el estudio histopatológico. En la histología podemos observar tejido óseo eosinofílico en la dermis o hipodermis, osteocitos dentro de lagunas, osteoclastos, osteoblastos y distintas trabéculas; la calcificación podría estar presente.^{2,8,11}

En la mayoría de los casos descritos en la bibliografía, los estudios analíticos del metabolismo óseo se encuentran dentro de la normalidad, pero se ha observado elevación de la PTH secundaria a déficit de vitamina D. Duarte y colaboradores realizaron una revisión sistemática² de los reportes de osteoma cutis miliar primaria y secundaria de 1926 a 2017, encontraron 73 artículos que reportaban 102 casos; entre los estudios de laboratorio se encontró hiperparatiroidismo secundario en sólo 3 reportes. Estos hallazgos podrían ser algo incidental o, por el contrario, podrían formar parte del mecanismo de formación ósea.¹²

Se han reportado numerosas formas de tratamiento: los retinoides tópicos al 0.025-0.1% son eficaces en lesiones pequeñas superficiales, ya que inducen la inhibición de la condrogénesis; sin embargo, los mejores resultados se obtienen con técnicas quirúrgicas, como el curetaje o la escisión con aguja, consideradas el tratamiento de elección. Como parte del tratamiento quirúrgico, puede utilizarse la combinación de dermoabrasión y biopsia por punción, incisiones con bisturí y curetaje, el láser CO₂, láser Erbium:YAG y las microincisiones con aguja y extirpación.^{1,2,12,13}

CONCLUSIONES

Es importante el conocimiento de esta enfermedad, ya que es una afección frecuentemente mal diagnosticada y no es extraño que estas lesiones sean tratadas incorrectamente como acné del adulto, como fue el caso de nuestra paciente.

Es necesario realizar un abordaje adecuado en busca de las causas o enfermedades asociadas, si bien en este caso puede ser secundario al antecedente de acné vulgar o puede estar relacionado con el hiperparatiroidismo.

REFERENCIAS

1. Pérez L, Sigüenza M, Ruano M, Naz E, et al. Osteoma miliar de la cara. *Actas Dermosifiliogr* 2002; 93: 267-268. doi:10.1016/s0001-7310(02)76571-x.
2. Duarte B, Pinheiro R, Cabete J. Multiple miliary osteoma cutis: a comprehensive review and update of the literature. *Eur J Dermatol* 2018; 28: 434-439. doi:10.1684/ejd.2018.3365.
3. Aguinaga F, Trope B, Piñeiro-Maceira J, Ramos M. Miliary osteoma cutis: A case report. *Case Reports Dermatol Med* 2014; 1-3. doi:10.1155/2014/347829
4. Urbina F, Pérez L, Sudy E, Misad C. Calcificación y osificación cutánea. *Actas Dermosifiliogr* 2001; 92 (6): 255-269. doi:10.1016/s0001-7310(01)76482-4.
5. Niebel D, Poortinga S, Wenzel J. Osteoma cutis and calcinosis cutis: "Similar but different". *J Clin Aesthet Dermatol* 2020; 13 (11):28-31.
6. Cullen D, Cullen R, Hasbún P, Queirolo A, Requena L. Osteoma cutis, a propósito de un caso. *Rev Chil Dermatol* 2016; 32 (4): 214-216. doi:10.31879/rcderm.v32i4.147.
7. Bouraoui S, Mlika M, Kort R, Cherif F, et al. Miliary osteoma cutis of the face. *J Dermatol Case Rep* 2011; 5 (4): 77-81. doi:10.3315/jdcrr.2011.1082.
8. Martín A, Belmar P, Pastor MA, Cuevas J, et al. Osteomas múltiples miliares de la cara. *Med Cutan Iber Lat Am* 2013; 41 (4): 172-175. doi:10.4464/MC.2013.41.4.5080.
9. Mosquera H, Reyes E, Medina CL. Osteoma cutis miliar múltiple de la cara, reporte de un caso. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2014; 22 (3): 243-245.
10. Thielen AM, Stucki L, Braun RP, Masouyé I, et al. Multiple cutaneous osteomas of the face associated with chronic inflammatory acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20 (3): 321-326. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01425.x
11. Sethuraman G, Malhotra AK, Khaitan BK, Kumar R, et al. Osteoma cutis in pseudohypoparathyroidism. *Clinical Dermatol* 2006; 31 (2): 225-227. doi: 10.1111/j.1365-2230.2005.02048.x.
12. Hughes PS. Multiple miliary osteomas of the face ablated with the Erbium:YAG laser. *Arch Dermatol* 1999; 135 (4): 378-380. doi: 10.1001/archderm.135.4.378.
13. Altman JF, Nehal KS, Busam KJ, Halpern AC. Treatment of primary miliary osteoma cutis with incision, curettage, and primary closure. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44 (1): 96-99. doi:10.1067/mjd.2001.108377.

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.v66i4.7943>

Acantoma de células grandes. Aspectos clínicos, dermatoscópicos e histológicos

Large cell acanthoma. Clinical, dermatoscopic and histological features.

Carolina Arango-Buitrago,¹ Fernando Bulla-Alcalá,² Gina A Ramos³

Resumen

ANTECEDENTES: El acantoma de células grandes es un padecimiento frecuente pero poco mencionado en la bibliografía científica, a menudo es subdiagnosticado por su similitud con otras enfermedades, como la queratosis seborreica, lentigo solar y queratosis actínica.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 30 años de edad quien tenía una placa redonda, hiperpigmentada, marrón oscuro, de bordes bien definidos de crecimiento progresivo, localizada en la región cigomática izquierda de 4 años de evolución. En la dermatoscopia se observaron aperturas pseudofoliculares, glóbulos marrones y pseudorred. Los hallazgos anteriores plantearon los diagnósticos diferenciales entre queratosis seborreica, lentigo solar y queratosis actínica pigmentada. La biopsia de piel y su confirmación con el estudio inmunohistoquímico establecieron el diagnóstico de acantoma de células grandes.

CONCLUSIONES: El acantoma de células grandes, a pesar de ser un reto diagnóstico debido a su semejanza clínica e histológica con otras enfermedades, exhibe un curso indolente y sin riesgo de malignización, por lo que es importante conocer esta afección frecuente para evitar biopsias o tratamientos no justificados.

PALABRAS CLAVE: Acantoma; lentigo; queratosis actínica; queratosis seborreica.

Abstract

BACKGROUND: Large cell acanthoma is a frequent entity, rarely mentioned in scientific literature, moreover commonly underdiagnosed due to its similarity to other diseases, such as seborrheic keratosis, solar lentigo and actinic keratosis.

CLINICAL CASE: A 30-year-old male patient, with a 4-year history of a hyperpigmented, round and brown plaque, sharply demarcated, slowly progressive growth, over left zygomatic region. Dermoscopy revealed pseudofollicular openings, brown globules and pseudo-network. The previous findings raised the differential diagnosis among seborrheic keratosis, solar lentigo and pigmented actinic keratosis. Skin biopsy and immuno-histochemistry concluded diagnosis of large cell acanthoma.

CONCLUSIONS: Large cell acanthoma, despite being a diagnostic challenge due to its clinical and histological similarity with other diseases, exhibits an indolent course, without risk of malignancy, therefore, it is important to know this frequent entity to avoid biopsies or unjustified treatments.

KEYWORDS: Acanthoma; Lentigo; Actinic keratosis; Seborrheic keratosis.

¹ Médica general, Universidad CES, Medellín, Colombia.

² Dermatólogo, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia.

³ Médica patóloga, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

Recibido: septiembre 2021

Aceptado: septiembre 2021

Correspondencia

Carolina Arango Buitrago
carolinaarango10@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Arango-Buitrago C, Bulla-Alcalá F, Ramos GA. Acantoma de células grandes. Aspectos clínicos, dermatoscópicos e histológicos. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 581-585.

ANTECEDENTES

El acantoma de células grandes es una afección común, habitualmente subdiagnosticada, descrita por primera vez por Hermann Pinkus en 1970;¹ su causa y hallazgos patológicos han sido motivo de debate a través de décadas. En la actualidad se describe como una neoplasia epidérmica benigna, que comparte características clínicas e histológicas con el lentigo solar, queratosis seborreicas y queratosis actínicas. La lesión típica se caracteriza por una mácula o placa circular, bien definida, de superficie hiperqueratósica, hiperpigmentada o hipocrómica en zonas fotoexpuestas; se ha reportado su asociación con el subtipo 6 del virus del papiloma humano, pero hasta el momento no se ha descrito transformación maligna.² A continuación comunicamos un caso de acantoma de células grandes y se discute su causa, hallazgos histológicos, dermatoscopia y tratamiento.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 30 años, sin antecedentes patológicos relevantes, quien tenía una placa redonda, hiperpigmentada, marrón oscuro, de bordes bien definidos con un diámetro de 9 x 9 mm, de crecimiento progresivo, localizado en la región cigomática izquierda de 4 años de evolución (**Figura 1A**). En la dermatoscopia se evidenciaron aperturas pseudofoliculares, glóbulos marrones, terminación abrupta de la lesión alrededor de toda la periferia, interfase con piel adyacente regular, sin afectar las estructuras anexas (**Figura 1B**). Los anteriores hallazgos clínicos y dermatoscópicos planteaban los diagnósticos diferenciales entre queratosis seborreica, lentigo solar y queratosis actínica pigmentada. La biopsia de piel reportó hiperqueratosis, papilomatosis y pigmentación de la capa basal, con aumento del tamaño de algunos queratinocitos, formando agregados, sin displasia ni proliferación melanocítica. El

estudio inmunohistoquímico fue positivo para P63 difuso intraepitelial y SOX10 reactivo en los pocos melanocitos presentes en la muestra, con lo que se concluyó el diagnóstico de acantoma de células grandes. **Figura 2**

DISCUSIÓN

El acantoma de células grandes es un padecimiento relativamente común, pero poco mencionado en la bibliografía debido al escaso conocimiento de éste y la frecuencia con que se confunde con otras enfermedades similares. Se describe como una neoplasia epidérmica benigna, que comparte características clínicas e histológicas con lentigos solares, queratosis seborreicas y queratosis actínicas, también se ha comparado con la enfermedad de Bowen, pero en la actualidad no se ha evidenciado tendencia a la malignidad.^{2,3}

A lo largo de los años se ha debatido acerca de la causa, clínica e histopatología del acantoma de células grandes, descrito por primera vez por Pinkus en 1970, caracterizado por células grandes con poliploidía, sin atipia citológica, inicialmente clasificado como una variante del lentigo solar, por sus características clínicas y su localización en zonas fotoexpuestas.¹

En 1988 Sánchez-Yus y su grupo inicialmente publicaron su experiencia con acantoma de células grandes y propusieron que podría tratarse de una variante citológica de la enfermedad de Bowen. En 1992 realizaron un segundo estudio en el que describieron la evolución natural clínica e histológica del acantoma de células grandes, clasificándose en patrón básico, patrón verrucoso que mostraba papilomatosis y patrón hiperqueratósico plano. A pesar de sus características similares con la estuqueratosis en su estadio hiperqueratósico, concluyeron finalmente que se trata de una lesión diferente a sus diagnósticos diferenciales.⁴



Figura 1. A. Placa hiperpigmentada, bien definida, en la región cigomática izquierda. **B.** Aperturas pseudofolliculares, glóbulos marrones, pseudorred, sin afectar estructuras anexiales.

Mehregan y su grupo lo relacionan con el lentigo senil, ya que ambos muestran aumento en el número de melanocitos en la tinción con HMB45, lo que puede atribuirse en ambos casos a una piel previamente expuesta a daño solar crónico.⁵ En su artículo, Huther explica que pese a las múltiples similitudes con el lentigo solar se descarta esta hipótesis debido a su forma clínica hipopigmentada del acantoma de células grandes.³

En términos clínicos, se manifiesta como una mácula o placa circular u ovalada, queratósica, bien delimitada, levemente pigmentada, de 3-10 mm de diámetro aproximadamente, pueden ser asintomáticas y aparecen con frecuencia en

zonas fotoexpuestas, como la cara y los miembros superiores, como una lesión única en la mayoría de los casos,⁶ además, se han reportado lesiones múltiples, pero éstas, a diferencia, no son pigmentadas y predominan en el tronco y los miembros inferiores y se han relacionado con el virus del papiloma humano no oncogénico tipo 6, como lo mencionó Berger, actuando como un cofactor junto con la luz ultravioleta en la generación de acantomas.²

Histológicamente se encuentra una proliferación epidérmica circunscrita, en la que se identifican queratinocitos que miden al menos el doble del tamaño normal, así como hiperqueratosis orto-

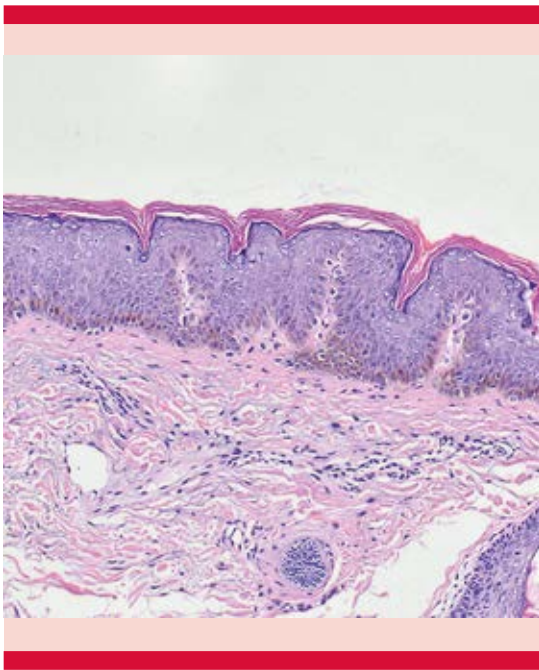


Figura 2. Hiperqueratosis, aumento del tamaño de algunos queratinocitos y pigmento basal.

queratósica, hipergranulosis, hiperchromía de la capa basal epidérmica y acantosis con epitelio que muestra crestas epidérmicas de disposición bulbosa. No se observa displasia nuclear ni figuras mitóticas atípicas.^{4,5}

Sabemos que es una afección distinta de sus diagnósticos diferenciales, aunque comparten características clínicas e histológicas similares con algunas diferencias, mencionadas en el **Cuadro 1**. En el lentigo solar las crestas de la red son más pequeñas y alargadas, con pigmento basal más prominente.^{3,7} En la queratosis seborreica hay similitud al patrón histológico verrucoso pero comparte características como epidermis con células y núcleos aumentadas de tamaño, y frecuentemente se observan con varios nucléolos.⁴

Queratosis actínica: clásicamente se describe como paraqueratosis focal, con pérdida de la capa granulosa y moderado engrosamiento de

la epidermis con elongación de crestas en forma de yemas o de palo de Hockey, con pérdida variable de la maduración de los queratinocitos y atipia moderada confinada a la capa basal de la epidermis.⁷ Además de las diferencias histológicas, las queratosis actínicas y los lentigos solares difieren al tener una tasa aumentada de proliferación epidérmica comparada con el acantoma de células grandes.⁸

Dermatoscópicamente no se ha llegado a un consenso, se han visto características parecidas a las de lentigo solar, como aperturas pseudofoliculares, puntos y glóbulos grises y marrones, áreas amarillas, opacas y homogéneas, superficie hiperqueratósica o descamativa, pero la principal característica es una pseudored rota o discontinua que puede observarse también en los lentigos solares.⁶

El tratamiento propuesto es principalmente preventivo con uso de protector solar y su remoción con criocirugía, curetaje y electrocauterización; el tratamiento sólo está indicado si el paciente desea eliminarlo por motivos cosméticos. Se ha implementado terapia fotodinámica con respuesta completa y mejores resultados cosméticos, este último no es de uso rutinario por su poca disponibilidad y costos.⁹

CONCLUSIONES

El acantoma de células grandes se manifiesta como una afección que, a pesar de ser un reto diagnóstico debido a su semejanza clínica e histológica con otras enfermedades, exhibe un curso indolente y sin riesgo de malignización, por tanto, con este caso pretendemos proporcionar más conocimiento de esta enfermedad, lo que permitiría evitar biopsias o tratamientos no justificados, además de observar su naturaleza clínica y establecer su epidemiología, criterios diagnósticos clínicos y dermatoscópicos y, de esta forma, realizar un enfoque certero e íntegro

Cuadro 1. Correlación del acanthoma de células grandes y sus principales diagnósticos diferenciales

Acanthoma de células grandes	Lentigo solar	Queratosis seborreica	Queratosis actínica
Queratinocitos aumentados hasta el doble de tamaño, aumento proporcional nuclear, demarcado abrupto de los queratinocitos sanos adyacentes, se describen otras características como ortoqueratosis, capa granular prominente, papilomatosis, leve pigmentación basal, elongación de la red de crestas.	Elongación de la red de crestas en forma de palo de Hockey se extiende profundamente a la dermis como proyecciones digitiformes que forman una red de crestas similares a la variante reticular de la queratosis seborreica. Puede encontrarse gran hiperpigmentación basal	Queratinocitos pequeños, basaloideos y escamosos, con invaginaciones llenas de abundante queratina llamadas pseudoquistes córneos. Es frecuente encontrar nidos arremolinados de queratinocitos en su forma inflamada. Un tercio de las queratosis seborreicas son hiperpigmentadas	Paraqueratosis focal, con pérdida de la capa granulosa y moderado engrosamiento de la epidermis con formación de crestas irregulares, pérdida variable de la estratificación de la epidermis, con atipia moderada o intensa de los queratinocitos

Tomado de la referencia 7.

de esta afección. En este caso se dio tratamiento con electrofulguración superficial, con respuesta clínica completa.

REFERENCIAS

1. Pinkus H. Epidermal mosaic in benign and precancerous neoplasia (with special reference to large cell acanthomas). *Acta Dermatol (Kyoto)* 1970; 65: 75-81.
2. Berger T, Stockfleth E, Meyer T, Kiesewetter F, Funk JO. Multiple disseminated large-cell acanthomas of the skin associated with human papillomavirus type 6. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 335-337. doi:10.1016/j.jaad.2005.01.120.
3. Huther M, Cribier B. Acanthome à grandes cellules : étude anatomoclinique. *Ann Dermatol Vénéréol* 2016; 143 (2): 118-123. doi : 10.1016/j.annder.2015.10.589
4. Sánchez-Yus E, Del Rio E, Requena L. Large cell acanthoma is a distinctive condition. *Am J Dermatopathol* 1992; 14: 140-7. doi: 10.1097/00000372-199204000-00011.
5. Mehregan DR, Hamzavi F, Brown K. Large cell acanthoma. *Int J Dermatol* 2003; 42: doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01587.x.
6. Patsatsi A, Lazaridou E, Fotiadou C, Kyriakou A, Sotiriadis D. Large cell acanthoma: A debate throughout the decades. *Dermatol Pract Concept* 2014; 4 (1): 43-45. doi: 10.5826/dpc.0401a05.
7. Weedon D Patterson J, Hosler G, Prensaw K. Weedon's skin pathology. 5th ed. Churchill Livingstone: Dermatology Practical & Conceptual, 2021; 513, 515, 516, 529.
8. Shahriari N, Grant-Kels JM, Rabinovitz HS, Oliviero M, Scope A. In vivo reflectance confocal microscopy features of a large cell acanthoma: report of a case. *Dermatol Pract Concept* 2016; 6 (3). doi: 10.5826/dpc.0603a14.
9. Pindado-Ortega C, Fernández-González P, Buendía-Castaño D, Carrillo-Gijón R, Harto-Castaño A, Pérez-García B. Two cases of large cell acanthoma successfully treated with photodynamic therapy. *Dermatol Ther* 2018; 31 (4): e12603. Doi:10.1111/dth.12603.

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7944>

Hiperpigmentación por deficiencia de vitamina B₁₂ en una paciente con anemia perniciosa

Hyperpigmentation due to vitamin B₁₂ deficiency in a patient with pernicious anemia.

Mónica Patricia Ceballos-Pérez,¹ Perla Carolina Betancourt-Miranda,¹ Michelle Alcocer-Salas,¹ Sofía Domínguez-Aguilar²

Resumen

ANTECEDENTES: La vitamina B₁₂ es esencial para el funcionamiento celular. Existen diferentes causas que pueden condicionar deficiencia de esta vitamina, como la anemia perniciosa. Las manifestaciones clínicas características de concentraciones bajas de cianocobalamina son las hematológicas y neurológicas; sin embargo, las manifestaciones cutáneas, como la hiperpigmentación, son poco reconocidas.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 43 años con hiperpigmentación en el dorso de las manos y los pies de un año de evolución, con manifestaciones de fatiga y palpitaciones previas a su ingreso, secundarias a anemia perniciosa.

CONCLUSIONES: Es importante reconocer a la hiperpigmentación como manifestación de enfermedades sistémicas y relacionar a ésta con deficiencia de vitamina B₁₂ cuando ocurra de manera específica en el dorso de las manos y los pies para proporcionar un tratamiento oportuno.

PALABRAS CLAVE: Hiperpigmentación; deficiencia de vitamina B₁₂; anemia perniciosa.

Abstract

BACKGROUND: Vitamin B₁₂ is essential for cell function. There are different causes that can condition a deficiency of this vitamin, such as pernicious anemia. The characteristic clinical manifestations of low levels of cyanocobalamin are hematological and neurological; however, skin manifestations like hyperpigmentation are poorly recognized.

CLINICAL CASE: A 43-year-old female patient with hyperpigmentation on the back of the hands and feet with one year of evolution, with fatigue and palpitations prior to admission, secondary to pernicious anemia.

CONCLUSIONS: It is important to recognize hyperpigmentation as a manifestation of systemic diseases, and to relate it with vitamin B₁₂ deficiency when it occurs specifically on the back of the hands and feet to provide timely treatment.

KEYWORDS: Hyperpigmentation; Vitamin B₁₂ deficiency; Pernicious anemia.

¹ Residente de primer año de Medicina Interna.

² Médico adscrito de Dermatología. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Yucatán, México.

Recibido: agosto 2021

Aceptado: octubre 2021

Correspondencia

Sofía Domínguez Aguilar
sofiadominguezderma@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Ceballos-Pérez MP, Betancourt-Miranda PC, Alcocer-Salas M, Domínguez-Aguilar S. Hiperpigmentación por deficiencia de vitamina B₁₂ en una paciente con anemia perniciosa. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 586-591.

ANTECEDENTES

La vitamina B₁₂ (cianocobalamina) es necesaria para el funcionamiento normal de las células y la síntesis de ácidos nucleicos. El cuerpo humano no es capaz de sintetizarla y debe obtenerla de la dieta, a partir de la ingesta de alimentos de origen animal.¹

La prevalencia de la deficiencia de la vitamina B₁₂ en la población general se reporta del 3 al 5% y del 5 al 20% en las personas mayores de 65 años. Las principales causas de concentraciones bajas de cianocobalamina en suero son una ingesta inadecuada, anemia perniciosa, enfermedades en el íleon, aclorhidria, antecedente de gastrectomía y malabsorción secundaria a atrofia gástrica.^{1,2,3}

La depleción de las reservas corporales puede ocurrir de forma subaguda, afectando al sistema nervioso central, la médula ósea y rara vez con manifestaciones cutáneas.^{1,3,4} Los síntomas iniciales son las parestesias y pérdida de la sensibilidad. En cuanto a las manifestaciones hematológicas lo más característico es la anemia megaloblástica.^{4,5}

Los hallazgos cutáneos de la deficiencia de vitamina B₁₂ son los menos frecuentes; la hiperpigmentación es la más común, que suele verse en el dorso de las manos, los pies, áreas de flexión, las uñas y las mucosa oral. También puede manifestarse como vitíligo, estomatitis angular, cambios en el cabello como la canicie temprana y el efluvio telógeno.^{3,4,6,7}

Los cambios hematológicos y cutáneos pueden revertir con el diagnóstico y tratamiento adecuado. El daño neurológico puede permanecer si no se realiza una detección oportuna.⁴ La identificación de manifestaciones cutáneas puede orientar al clínico en el diagnóstico temprano de deficiencia de cianocobalamina, por

lo que se describe el caso de una paciente con deficiencia de vitamina B₁₂ secundaria a anemia perniciosa, que inició con hiperpigmentación del dorso de las manos y los pies, lo que contribuyó al diagnóstico final.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 43 años de edad originaria de Mérida, Yucatán, soltera, nulípara, sin antecedentes de consumo de alcohol ni enfermedades crónicas. Inició su padecimiento un año previo a su ingreso con hiperpigmentación de las manos y los pies. Posteriormente se agregó fatiga, somnolencia, disminución del peso corporal y pérdida difusa del cabello con adelgazamiento. Fue valorada en urgencias por taquicardia, disnea de pequeños esfuerzos y palpitaciones.

En el examen físico se encontró con fototipo IV de Fitzpatrick, con hiperpigmentación en el dorso de las palmas y las plantas, particularmente en los nudillos y pliegues de flexión. Tenía máculas hiperpigmentadas con distribución irregular y confluyente en la región facial, de predominio en el área frontal, malar y nasogeniana, sin afectar los párpados; no tenía daño neurológico y el resto de la exploración fue normal. **Figura 1**

En los estudios de laboratorio se encontró anemia macrocítica, concentraciones bajas de vitamina B₁₂, con anticuerpos anti-factor intrínseco y anti-células parietales positivos, así como datos de hemólisis (**Cuadro 1**). Se realizó endoscopia que reportó gastropatía folicular y se tomaron biopsias de la mucosa gástrica, con reporte histopatológico de gastritis crónica folicular con actividad leve y metaplasia intestinal incompleta. Se realizaron exámenes complementarios para el diagnóstico diferencial, que se reportaron normales.

Se realizó biopsia de la zona hiperpigmentada en la palma que reportó hiperqueratosis, acantosis

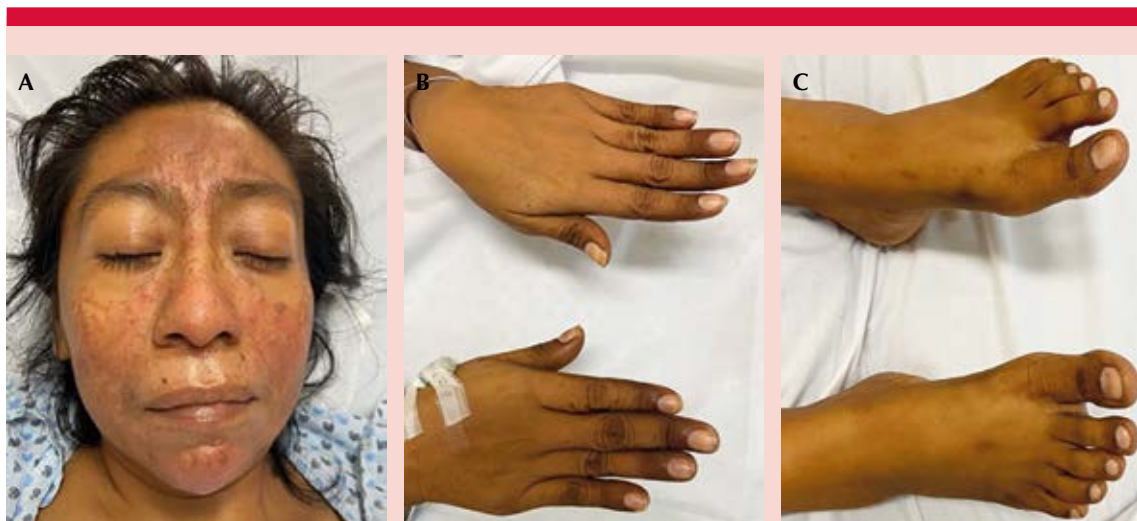


Figura 1. Área facial (A), manos (B) y pies (C) con máculas hipercrómicas color marrón con distribución irregular y confluentes.

Cuadro 1. Resultados de los estudios de laboratorio

Parámetro	Pretratamiento	Postratamiento	Valor normal
Hemoglobina (g/dL)	5.0	8.9	12-14
Hematócrito (%)	16.5	32	36-42
Volumen globular medio (fl)	110.0	103.9	78-100
Reticulocitos	1.20	2.60	0.5-1.5
Concentraciones plasmáticas de vitamina B ₁₂ (pg/mL)	122		210-945
Frotis sanguíneo	Anisocitosis ++, microcitosis +, hipocromía +, macrocitosis +, plaquetas disminuidas +, macroplaquetas +	Macrocitosis +, hipocromía ++.	
Deshidrogenasa láctica (U/L)	1311	210	135-225
Haptoglobina	< 7.4		30-200
Bilirrubinas totales	2.55	0.5	0-1.2
Bilirrubina indirecta	1.85	0.21	0-1.0
Bilirrubina directa	0.7	0.34	0-0.2
Anticuerpo antifactor intrínseco	> 200		< 20 negativo; > 20 positivo
Anticuerpos anticélulas parietales	Positivo		

regular a moderada, con hiperpigmentación de la capa basal y aumento del número de melanocitos. **Figura 2**

La paciente fue tratada con hidroxicoBALAMINA por vía parenteral durante cinco meses. La respuesta al tratamiento fue evidente con alivio de la fatiga, la anemia y remisión de la hiperpigmentación. **Cuadro 1 y Figura 3**

DISCUSIÓN

La anemia perniciosa es una enfermedad autoinmunitaria que se debe a la destrucción de las células parietales gástricas inducida por autoanticuerpos, condicionando deficiencia del factor intrínseco. Este último es necesario para la absorción de la vitamina B₁₂ en íleon terminal.^{4,8} La hemólisis ocurre en el 1.5% de los pacientes debido en su mayor parte a una eritropoyesis ineficaz, con Coombs directo negativo, como lo fue en la paciente. No obstante, se han reportado 20 casos con anemia hemolítica autoinmunitaria.⁸

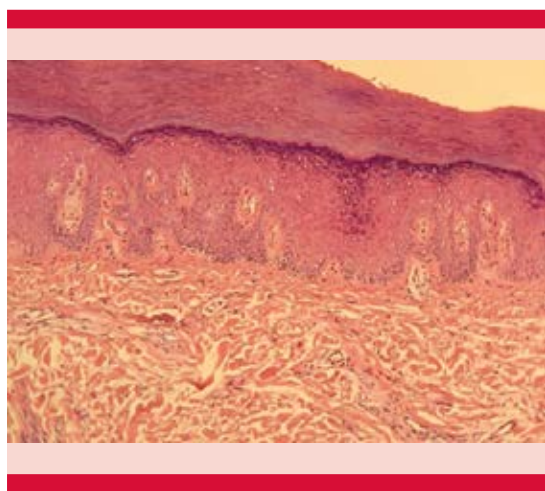


Figura 2. Corte histológico de piel hiperpigmentada: hiperqueratosis, acantosis moderada con hiperpigmentación de la capa basal.

La piel y las mucosas constituyen una parte importante del organismo que pueden verse afectadas en anemias carenciales. En la anemia megaloblástica por deficiencia de cianocobalamina, las manifestaciones dermatológicas se deben a que ésta es necesaria para la formación de tejidos y recambio celular.⁹ En presencia de concentraciones normales de vitamina B₁₂ la glutatión reductasa actúa inhibiendo la acción de la tirosinasa, impidiendo la melanogénesis. Los pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂ tienen concentraciones bajas de glutatión reductasa, lo que se ha sugerido como uno de los mecanismos causantes de la hiperpigmentación.^{1,3,7} Las interrupciones mediadas por la cianocobalamina en la transferencia de melanina entre los melanocitos y los queratinocitos dan como resultado patrones de pigmento atípicos, explicando el daño de las palmas y la mucosa oral, así como de hiperpigmentación difusa, rara vez reportados. Las manifestaciones cutáneas pueden sobrevenir previo a los síntomas neurológicos y hematológicos, lo que resalta la importancia de la identificación temprana de las mismas, como en el caso comunicado.⁶

En la revisión de la bibliografía se han publicado únicamente reportes de caso y series de casos relacionando la hiperpigmentación con deficiencia de vitamina B₁₂. La evidencia publicada nacional es escasa. En México únicamente encontramos una revisión bibliográfica y en nuestro conocimiento, no hay casos comunicados.¹⁰ La afección confinada al dorso de las manos y los pies la describieron Baker y colaboradores en una serie de casos de 21 pacientes como una manifestación característica de la deficiencia de cianocobalamina;¹¹ no obstante, la manifestación mucocutánea más común es la glositis, reportándose hasta en el 31% de los casos, seguida por la hiperpigmentación en el 19%.¹²

Existen diferentes diagnósticos diferenciales de hiperpigmentación, que deben considerarse,



Figura 3. Área facial (A), manos (B) y pies (C) con disminución de la pigmentación de las máculas posterior a cuatro semanas de tratamiento con hidroxycobalamina.

como síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedad de Addison, amiloidosis, síndrome de Cushing, melanoma metastásico, depósito de metales pesados, hemocromatosis, medicamentos (minociclina, amiodarona y antimaláricos, entre otros), porfiria cutánea tardía, pelagra (deficiencia de vitamina B₃), hiperpigmentación posinflamatoria, sífilis y diabetes mellitus.^{3,7}

En cuanto al tratamiento, debe realizarse la reposición de vitamina B₁₂ por vía parenteral o por vía oral. En el caso comunicado, la paciente fue tratada con hidroxycobalamina 10,000 µg/2 mL por vía parenteral, en dosis semanal durante tres meses. Posteriormente, una dosis mensual con lo que se identificó el alivio de la anemia y de las manifestaciones cutáneas. Gilliam y Cox en 1973 observaron que las células epidérmicas de áreas hiperpigmentadas mostraban núcleos anormalmente grandes, que posterior al tratamiento regresaban a la normalidad.¹³

Con el diagnóstico y tratamiento adecuados, los cambios hematológicos y cutáneos suelen

revertirse, a diferencia del daño neurológico que puede permanecer si el diagnóstico no se establece a tiempo. Por lo que el pronóstico a largo plazo depende de la gravedad de los síntomas y del tiempo de duración de la hipovitaminosis.⁴

CONCLUSIONES

El caso comunicado revela la importancia del dermatólogo en reconocer manifestaciones cutáneas de enfermedades sistémicas, como lo fue en nuestra paciente en quien la identificación de la hiperpigmentación como manifestación inicial permitió un diagnóstico y tratamiento oportunos que evitaron secuelas neurológicas.

Existe muy poca información, limitada a reportes de caso y series de casos, de la relación entre la hiperpigmentación y la deficiencia de vitamina B₁₂; posiblemente, secundario a un subdiagnóstico debido a la falta de reconocimiento de esta asociación. Los diagnósticos diferenciales de hiperpigmentación son amplios; sin embargo, el patrón de distribución cutánea descrito tanto en

este artículo como en la bibliografía internacional, pueden ayudar al clínico a considerar esta posibilidad diagnóstica.

REFERENCIAS

1. Barboza J, Bravo F, Beltrán G. Hyperpigmentation by vitamin B12 deficiency. *Folia Dermatol Peru* 2006; 17 (3): 145-148.
2. Rao VR. Vitamin B12 deficiency presenting with hyperpigmentation and pancytopenia. *J Family Med Prim Care* 2018; 7 (3): 642-644. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc 347-16.
3. Vera C, Andino R, Navajas L. Vitamin B12 deficiency and its numerous skin manifestations. *Acad Esp Dermatol Venereol* 2015; 762-764.
4. Viada M, Bujan M, Cervini A. Cutaneous hyperpigmentation secondary to vitamin B12 deficiency in an infant. *Arch Argent Pediatr* 2020; 118 (1): e63-e66.
5. Forrellat M, Gomis I, Gautier Du Défaix H. Vitamina B₁₂: metabolismo y aspectos clínicos de su deficiencia. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1999; 15 (3).
6. Asokan I, Wheatley R, Lullo J, Yuen M, Smogorzewski J. Reversible acral and mucosal hyperpigmentation in a patient with B12 deficiency secondary to polyglandular autoimmune syndrome type II. *SAGE Open Med Case Rep* 2020; 8: 1-3. doi: 10.1177/2050313X20979207.
7. Agrawala, R, Sahoo S, Choudhury, A, Mohanty B, Baliarsingha A. Pigmentation in vitamin B12 deficiency masquerading Addison's pigmentation: A rare presentation. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17 (7): 254. doi: 10.4103/2230-8210.119591.
8. Oo TH, Rojas-Hernandez CM. Challenging clinical presentations of pernicious anemia. *Discov Med* 2017; 24 (131): 107-115.
9. Ruiz O, Bardales L, Diaz D, Galarza C, et al. Alteraciones dermatológicas en pacientes con anemias carenciales. *An Fac Med Lima* 2006; 67(1): 19-22.
10. Cervantes A, Mejía I, Hernandez E. Hiperpigmentación por deficiencia de vitamina B12. Revisión bibliográfica. *Hosp Med Clin Manag* 2017; 10: 147-53.
11. Baker S, Ignatius M, Johnson S, Vaish S. Hyperpigmentation of skin a sign of vitamin B12 deficiency. *Br Med J* 1963; 1: 1713-1715. doi: 10.1136/bmj.1.5347.1713.
12. Aaron S, Kumar S, Vijayan J, Jacob J, Alexander M, Gnanamuthu C. Clinical and laboratory features and responses treatment in patients presenting with vitamin B12 deficiency-related neurological syndromes. *Neurol India* 2005; 53: 55-8. doi: 10.4103/0028-3886.15057.
13. Gilliam JN, Cox AJ. Epidermal changes in vitamin B12 deficiency. *Arch Dermatol* 1973; 107: 231-6. doi:10.1001/archderm.1973.01620170043012.

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.v66i4.7945>

Reacción lepromatosa tipo 1 en un paciente con lepra dimorfa coinfectado por SARS-CoV-2 (COVID-19); una afección olvidada con complicación poco frecuente

Type 1 lepromatous reaction in a patient with dimorphic leprosy coinfecting by SARS-CoV-2 (COVID-19); a forgotten entity with a rare complication.

Dianely Anahi García-Hernández,¹ Alejandro Eduardo de Aguinaga-Inurriaga,² Guillermo Solís-Ledesma,³ Karen Fabiola Miramontes-Rodríguez,⁴ Marco Antonio Ponce-Gallegos⁵

Resumen

ANTECEDENTES: La lepra es una infección crónica, producida por *Mycobacterium leprae*, que afecta la piel y los nervios periféricos. El diagnóstico y la clasificación del caso dimorfo es difícil en cualquiera de los cuatro campos de estudio que se mencionarán, sobre todo en el espectro inmunológico.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 40 años de edad que acudió a consulta con lesiones cutáneas y resultado de biopsia de piel con diagnóstico de lepra *borderline* o *interpolar*.

CONCLUSIONES: Éste es uno de los pocos casos diagnosticados en todo el mundo que se manifiestan como lepra dimorfa y en el que se asoció una reacción reversa tipo 1 al iniciar tratamiento con múltiples fármacos, siendo también un caso que ocurrió durante el inicio de la pandemia por COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Lepra; lepra *borderline*; COVID-19.

Abstract

BACKGROUND: Leprosy is a chronic infection, produced by *Mycobacterium leprae*, that affects the skin and peripheral nerves. The diagnosis and classification of the dimorphic case is difficult in any of the 4 fields of study that will be mentioned, especially in the immunological spectrum.

CLINICAL CASE: A 40-year-old male patient who assisted to the clinic with skin lesions and a skin biopsy result with a diagnosis of *borderline* or *interpolar* leprosy.

CONCLUSIONS: In addition to be one of the few cases diagnosed worldwide that manifested as dimorphic leprosy and in which a type 1 reverse reaction was associated when starting multidrug treatment, it was also a case that occurred during the onset of the COVID-19 pandemic.

KEYWORDS: Leprosy; *Borderline* leprosy; COVID-19.

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Tepic Dr. Antonio González Guevara, Tepic, Nayarit, México.

² Dermatólogo egresado del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Práctica privada, Tepic, Nayarit, México y Guadalajara, Jalisco, México.

³ Dermatopatólogo, Instituto Dermatológico de Jalisco y práctica privada, Guadalajara, Jalisco, México.

⁴ Médico anatomopatólogo, Hospital General de Zona núm. 1 Luis Ernesto Miramontes Cárdenas, Tepic, Nayarit, México.

⁵ Servicio de Medicina Interna, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: septiembre 2021

Aceptado: octubre 2021

Correspondencia

Alejandro Eduardo de Aguinaga Inurriaga
alexdeaguinaga@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

García-Hernández DA, De Aguinaga-Inurriaga AE, Solís-Ledesma G, Miramontes-Rodríguez KF, Ponce-Gallegos MA. Reacción lepromatosa tipo 1 en un paciente con lepra dimorfa coinfectado por SARS-CoV-2 (COVID-19); una afección olvidada con complicación poco frecuente. *Dermatol Rev Mex* 2022; 66 (4): 592-600.

ANTECEDENTES

La lepra es una enfermedad crónica, infecto-contagiosa, granulomatosa y poco transmisible (sólo el 5% de los casos expuestos adquieren la infección), producida por el microorganismo intracelular *Mycobacterium leprae* (descubierto por Gerhard Henrik Armauer Hansen en 1073), bacilo ácido alcohol-resistente. Esta enfermedad afecta principalmente la piel y los nervios periféricos, generando diversas manifestaciones cutáneas y neuropatía, que se acompañan de fenómenos agudos y en muchas ocasiones de secuelas incapacitantes. Es una enfermedad con algunos factores desencadenantes y en la que la transmisión depende del estado inmunitario del paciente, de la dosis del inóculo y la virulencia del microorganismo, así como de la frecuencia y duración de la exposición.^{1,2,3}

La enfermedad de Hansen todavía se considera un problema de salud. En todo el mundo, en 2017, se detectaron 210,671 casos nuevos, Brasil fue el primero en América Latina con mayor prevalencia de la enfermedad y el segundo país del mundo. Ese mismo año el país registró 26,875 nuevos casos de lepra, lo que representa el 12.7% del total mundial de nuevos casos. Respecto a su distribución en México, en el periodo de 2008 a 2012 se reportaron 464 casos. Además, del 1 de enero al 3 de octubre de 2020, se tiene un registro de 90 casos de lepra, de los que 51 son hombres y 39 son mujeres. El primer lugar en incidencia lo ocupa el estado de Sinaloa con 32 casos nuevos en la semana 40 de 2020, seguido de Michoacán con 15 casos y Jalisco con 6 casos nuevos para finalmente Nayarit ocupar el cuarto puesto en incidencia, con 5 casos nuevos o 3.18 por cada 100,000 habitantes.^{4,5}

Existe una variabilidad clínica, inmunológica, bacteriológica e histopatológica en relación con la respuesta del huésped. Esta variabilidad inmunológica radica en la existencia de un

polo tuberculoso, mismo que está comandado por una respuesta inmunológica TH1 donde predominan la IL-2 y el interferón gamma. A diferencia de la respuesta inmunológica humoral tipo TH2, en la que predominan la IL-4, IL-5 e IL-10, presente en el polo lepromatoso. La zona dimorfa, en cambio, es inmunológicamente variable, ya que interactúa entre ambos polos. Al hablar del aspecto clínico, el problema radica en la diseminación vía hematogena que realiza el bacilo, misma que llega a las células de Schwann de la dermis superficial, en donde ocurre la proliferación bacilar intraneural que se cree en algún punto llega a estimular al sistema inmunitario, causando que las células de Schwann expresen moléculas de histocompatibilidad mayor tipo II en su superficie, lo que las convierte en células que presentan antígenos a las células TH1.⁶

Actualmente la lepra se considera una enfermedad casi erradicada. Sin embargo, aún es frecuente encontrarla en poblaciones aisladas y de condiciones socioeconómicas deficientes. En este artículo se hablará de la lepra dimorfa, que es un tipo de lepra que tiene características clínicas e histológicas intermedias entre los dos tipos polares de lepra y cómo es que las diferencias clínicas la hacen portadora del nombre “gran imitadora”.^{7,8}

Se comunica el caso de un paciente de 40 años con diagnóstico de lepra dimorfa, sin factores de riesgo aparentes, quien manifestó una reacción lepromatosa tipo 1 posterior a recibir tratamiento antileproso.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 40 años de edad, originario del estado de Chiapas, actualmente residente del estado de Nayarit desde hacía 15 años, sin antecedentes de enfermedades crónicas o padecimientos de importancia para el caso.

Inició su cuadro clínico con hiporexia, sensación de dolor urente en la piel de las extremidades superiores, parestesias en las extremidades inferiores y superiores con patrón en guante y calcetín de aproximadamente un año de evolución, así como habones, máculas, pápulas y edema en las manos y los pies, lo que le ocasionó dificultad para caminar, motivo por el cual acudió con un médico reumatólogo en abril de 2020, quien inició tratamiento con 10 mg de prednisona cada 24 horas durante un mes.

Por segunda ocasión acudió a recibir atención médica el mismo mes, pero esta vez al servicio de dermatología por agregarse exacerbación del cuadro dermatológico, al mostrar síntomas sugerentes de infección aguda de las vías aéreas inferiores (fiebre, tos seca y disnea de grandes esfuerzos) y una dermatosis diseminada polimorfa al cuello y el tronco, constituida por placas eritematosas (**Figura 1**) de tamaño aproximado de 2 a 7 cm con bordes elevados y centro deprimido, hipoestésicas, pabellones auriculares con edema y eritema leve que se asociaban con marcada xerosis con descamación en las extremidades inferiores, además de edema y parestesias, que dificultaban la deambulación (**Figura 1**). La prueba rápida de antígeno COVID resultó positiva, requiriendo hospitalización por niveles de saturación menores del 90%, por lo que se mantuvo con oxígeno suplementario a 5 L/minuto alcanzando metas de saturación.

Sin embargo, debido a que las molestias dermatológicas eran intensas y por la variabilidad de diagnósticos diferenciales en los que se pensaba, se le realizó una biopsia de las lesiones en la que se reportaron bacilos viables agrupados en globias, además de que en la dermis se observó infiltrado perivascular y perianexial, compuesto por histiocitos vacuolados y escasos linfocitos (**Figuras 2 y 3A y B**). De la cual se concluyó el diagnóstico de lepra multibacilar; con datos



Figura 1. Placas eritematosas, hipoanestésicas de tamaño aproximado de 2 a 7 cm con bordes elevados, con edema del rostro, además de lesiones en las plantas de los pies, antes y después del tratamiento.

consistentes de lepra limítrofe (*borderline*) tipo lepromatosa (BL).

Se diagnosticó al paciente con enfermedad de Hansen, por lo que se inició tratamiento con rifampicina, clofazimina, dapsona y prednisona más complejo B, con lo que tuvo alivio parcial de los síntomas, con disminución de parestesias en las extremidades superiores pero persistente en los pies, aún con alteraciones en la marcha. Respecto a la evolución de las lesiones dermatológicas, hubo disminución del edema con dermatosis múltiple polimorfa constituida por placas diseminadas en el rostro, el tórax y en las cuatro extremidades de características eritema-

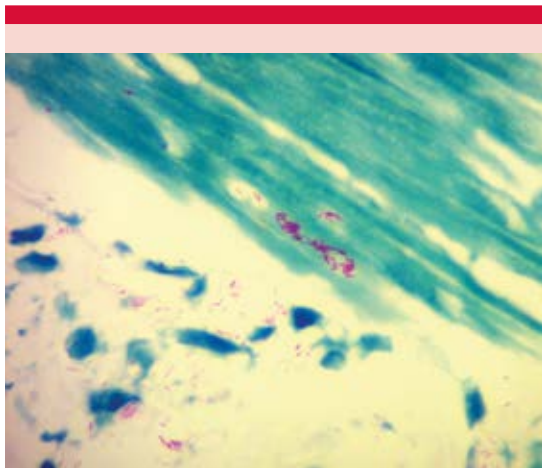


Figura 2. Tinción para bacilos alcohol ácido resistentes en la que se aprecian bacilos viables agrupados en globias (100x).

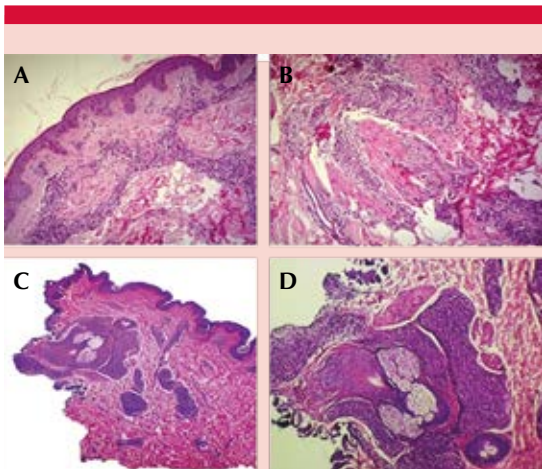


Figura 3. A y B. Dermis con infiltrado perivascular y perianexial, compuesto por histiocitos vacuolados y escasos linfocitos. **C y D.** Áreas nodulares de distribución multifocal, sin afección de la zona subepidérmica (zona de Grenz) con granulomas epitelioides no caseificantes sin identificarse células de tipo Langhans.

tovioláceas, que posteriormente tornaron a una variedad de coloraciones: hiperpigmentadas, eritematosas y de color marrón (**Figura 4C y D**).

Posterior a 30 días de tratamiento, las parestesias continuaban solo en los dedos anular y medio de la extremidad inferior izquierda, con edema, pero aumento en la base de sustentación; sin embargo, en ese momento aún con marcha inestable y no logrando punta; se realizó segunda biopsia en hospital público como protocolo por el cambio de cobertura social, en la que se confirmó histopatología compatible con lepra (**Figura 3C y D**).

Una semana después se realizó electromiografía en el servicio de medicina de rehabilitación y terapia física, que reportó afectación de predominio sensitivo, con afección desmielinizante y axonal de las cuatro extremidades, así como daño leve de las fibras motoras. Motivo por el cual y debido a la actual pandemia por la propagación del virus SARS-CoV-2 y la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se manejó con sesiones de terapia física con programa en casa.

A dos meses de tratamiento el paciente tuvo un episodio de hipertermia no cuantificada, cefalea,



Figura 4. A y B. Edema en las manos con exacerbación de las lesiones. **C y D.** Placas diseminadas, eritematovioláceas, con disminución en la infiltración en las extremidades que tornaron a una variedad de coloraciones: hipercrómica, eritematosa y marrón.

edema en el rostro, las manos y los pies con nueva exacerbación de las lesiones (**Figura 4A y B**), además de estudios de laboratorio que reportaron 615,000 plaquetas/ μ L (**Cuadro 1**); por lo que acudió al servicio de urgencias, en donde fue valorado por el servicio de dermatología, procediendo a tomar tercera biopsia, que reportó, por parte del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE), una reacción leprosa tipo 1.

Se prescribieron 100 mg de talidomida cada 12 horas durante 10 días para continuar con dosis cada 24 horas, con ajuste de la dosis de prednisona, a base de 25 mg al día durante 3 semanas para continuar con 20 mg durante 3 semana más, la dosis de prednisona fue disminuyendo hasta los 15 mg al día, durante 2 semanas, 10 mg posteriormente y finalmente se mantuvo con 5 mg diarios de prednisona de manera indefinida; además de acompañarse con medidas no farmacológicas como: uso de emolientes de manera frecuente, jabón neutro, protección solar y el seguimiento de ejercicios indicados por medicina física y rehabilitación, con lo que mostró mejoría subsecuente.

Después de un año y tres meses de tratamiento, se le realizó una biopsia de control, en la que se encontraron cambios histopatológicos compatibles con el estado postratamiento exitoso de la enfermedad de Hansen, aún con infiltrado inflamatorio, éste puede persistir aún después

de la ausencia de bacilos. Se concluyó con una dermatosis granulomatosa.

Actualmente el paciente se encuentra con alivio clínico de las lesiones, lo que se evidencia en la **Figura 1**.

DISCUSIÓN

El mecanismo de transmisión de la lepra es difícil, factor importante para que, en la actualidad, esta enfermedad tenga una prevalencia baja en el mundo. La forma en la que se transmite la lepra aún es controvertida. La única fuente segura de transmisión es el hombre enfermo. Sin embargo, no todos los pacientes son capaces de transmitir la enfermedad y, además, se requiere una gran cantidad de inóculo para producir la infección, jugando un papel importante la convivencia íntima y prolongada entre el portador y el nuevo hospedero. Se estima que en México más o menos el 60% de los pacientes son bacilíferos. El bacilo es altamente abundante en las mucosas, sobre todo la nasal, la respiratoria y la piel, aunque puede estar en todas partes: sangre, leche materna, semen, orina y heces. Es indudable que la vía cutánea y la mucosa son las más viables en la transmisión de la enfermedad.⁹

La clasificación clínica del Congreso Internacional de Lepra, celebrado en Madrid, considera dos tipos polares (lepromatoso y tuberculoide), así como dos grupos de casos inestables: los casos

Cuadro 1. Exámenes de laboratorio antes de la reacción reversa, los cuales son del día 30 de mayo y 18 de agosto de 2020. Cambios de laboratorio que hubo al inicio de la leprorreacción (reacción reversa tipo 1)

30/05/2020	19/08/2020	2/03/2021
Hb 15.7 g/dL, Hto 48.2, plaquetas 362 miles/ μ L, leucocitos 13 miles/ μ L, neutrófilos 8.99 miles/ μ L, linfocitos 2.66 miles/ μ L, VSG 21 mm/h, PCR 1.22 mg/L, antiestreptolisina O 52 UI/mL, factor reumatoide 5.30 μ L/mL, BAAR negativo	Leucocitos 12.2 miles/ μ L, neutrófilos 8.11 miles/ μ L, linfocitos 3.06 miles/ μ L, Hb 10.9 g/dL, Hto 36.1%, VCM 96%, HCM 29 pg/cel, plaquetas 294 miles/ μ L, creatinina 0.71 mg/dL, ácido úrico 3.70 mg/dL, GGT 29 μ L, BT 0.59 mg/dL, BI 0.38 mg/dL, BD 0.21 mg/dL, fosfatasa alcalina 77 μ g/L, DHL 352 μ g/L	Leucocitos 17.6 miles/ μ L, neutrófilos 12.52 miles/ μ L, linfocitos 2.15 miles/ μ L, Hb 12.2 g/dL, Hto 40.2%, plaquetas 615 miles/ μ L, creatinina 0.87 mg/dL, GGT 40 μ L, BT 0.45 mg/dL, BI 0.23 mg/dL, BD 0.22 mg/dL, fosfatasa alcalina 90 μ g/L, DHL 343 μ g/L

indeterminados y los casos que muestran una inmunología dudosa, como los casos dimorfos también llamados interpolares o en *borderline*; esta última en este reporte se subdivide según la clasificación de Ridley-Jopling en los casos que se encuentran cerca del polo T (BT/*borderline* tuberculoide), los que se encuentran cerca del polo L (BL/*borderline* lepromatosa) y los que están en el centro (BB/*borderline-borderline*), este último es un subtipo poco común y muy inestable. En relación con esta clasificación existen dos formas clínicas polares, el polo hiperérgico con menos de cinco lesiones cutáneas y mayor daño neurítico, en la lepra tuberculoide (LT), y el polo anérgico con la lepra lepromatosa (LL) con múltiples lesiones; nuestro paciente se clasificó dentro de la categoría del polo anérgico, por manifestar afección en la piel en más del 50% de la superficie corporal, con daño lento de los troncos nerviosos y neuritis aguda en la reacción lepromatosa, además del resultado histopatológico compatible con la subclasificación.^{10,11}

Los parámetros clínico, bacteriológico e histopatológico usados para el diagnóstico y clasificación del caso dimorfo, sin dejar de lado el espectro inmunológico, son todo un reto para la dermatología. Es por eso que el caso descrito en este reporte es de los pocos casos diagnosticados en todo el mundo que se manifiestan como lepra dimorfa y en el que se asocia una reacción reversa tipo 1, misma que se encuentra entre las manifestaciones agudas de la lepra, llamadas leprorreacciones, como la reacción reversa tipo 1 (misma que puede ocurrir en cualquier momento en el 30% de los pacientes con lepra *borderline*), el eritema nudoso leproso (tipo 2) y el fenómeno de Lucio, que son eventos agudos con síntomas cutáneos y sistémicos que interrumpen el curso crónico de la enfermedad.¹²

La reacción tipo 1 es una manifestación única de la lepra que no es común entre los subtipos *borderline*. Ésta es una reacción de hipersensibilidad

mediada inmunológicamente, debido a la liberación de antígenos que generalmente aparecen después de la terapia con múltiples fármacos y que provocan una inflamación aguda, eritematosa y edematosa de las lesiones cutáneas, lo que lleva a la induración de las placas existentes. Si no se tratan, estas reacciones pueden provocar complicaciones neurológicas y cutáneas, como neuropatía sensorial y motora y posible ulceración de las lesiones. Lo anterior coincide con nuestro paciente debido al tipo de lesiones que mostró posterior al inicio del tratamiento, entre las cuales destacó la exacerbación inflamatoria de las lesiones de la piel con nuevo eritema, así como la aparición de nuevas lesiones distantes y algunas sobre la periferia de las preexistentes; además de que los troncos nerviosos mostraron alteraciones motoras y sensitivas.^{13,14}

Existen escasos reportes en la bibliografía de esta complicación y de esta enfermedad, algunos de estos reportes publicados han descrito características clínicas muy similares a otras enfermedades que pueden retardar el abordaje diagnóstico, debido a que la manifestación clínica de la lepra puede variar desde máculas y nódulos hasta lesiones descamativas, como se muestra en la **Figura 3A**, haciendo que estas lesiones cutáneas se parezcan a otras dermatosis, como urticaria, lupus vulgaris, sífilis anular, sarcoidosis, psoriasis vulgaris e incluso a COVID-19 por toda la variabilidad clínica que actualmente representa.^{15,16}

En este sentido, se han reportado previamente algunos casos de lesiones psoriasiformes en pacientes con lepra, así como múltiples nódulos, manchas, placas eritematosas o color rojo oscuro-marrón y lesiones poco habituales, como costras nasales, epistaxis y descamación en zonas acrales.^{17,18,19}

La lepra tiene una amplia variedad de manifestaciones clínicas, pero además tiene diversos diagnósticos diferenciales y el reconocimiento

de los estados reaccionales o de las distintas manifestaciones clínicas –sin dejar de mencionar la importancia de conocer las lesiones dermatológicas de otras enfermedades, sobre todo la que hoy en día se encuentra emergente, la COVID-19– es indispensable para realizar el abordaje temprano y eficiente y, de esta manera, evitar la aparición de los estigmas de la enfermedad.²⁰

En un reporte mexicano previo, publicado por el Hospital Universitario de Nuevo León, se describió el caso de una mujer de 56 años con dermatosis diseminada, disestesias de dos años de evolución que afectaban al tronco y las extremidades, con cuadro clínico de difícil diagnóstico y en el que se retrasó el tratamiento en el que pudieron influir diversos factores, desde el estigma social que representa y que retrasa las visitas a la atención médica hasta la dificultad diagnóstica que conllevó, además de que, al igual que en nuestro caso, posterior a dos meses de tratamiento manifestó una reacción de reversión tipo 1.²¹

Entre las diferentes manifestaciones de la lepra dimorfa, se describe un caso atípico en Indonesia en donde las lesiones que se observaron eran psoriasiformes y al examen físico se evidenció edema en las extremidades superiores e inferiores, además de hipoestesia con pápulas y placas eritematosas cubiertas de escamas y costras psoriasiformes.¹⁵

Otro caso descrito en América del Norte describe una manifestación clínica de lepra lepromatosa en *borderline* que, aunque fue una manifestación parecida a la de nuestro caso por las múltiples papuloplasmas con costras de color rojo oscuro a marrón, sí aparecieron múltiples nódulos; además de no haber síntomas sugerentes sobre las lesiones cutáneas, solo costras nasales y epistaxis.²²

En nuestro caso se observa claramente en la **Figura 3A** que el paciente tenía zona descamativa

en la planta de los pies, manifestación importante para que hoy en día se tome en cuenta otro diagnóstico diferencial, como COVID-19, enfermedad con manifestaciones cutáneas acrofaciales especialmente en el extremo de los dedos, además, en algunos documentos indexados ya se habla de diferentes grados variables de descamación; asociados algunas veces con lesiones maculopapulares, incluso se ha reportado la asociación con la enfermedad de Kawasaki de la que precisamente se encontró una asociación con COVID-19, describiendo descamación en guante. Otro artículo de revisión de Centroamérica demostró que la infección emergente puede acompañarse de descamación en etapas tardías de la evolución de las lesiones, además de que se han observado grados variables de descamación en pacientes con la enfermedad y las manifestaciones cutáneas, sin dejar de mencionar a América del Norte en donde se encontró un caso con enrojecimiento de los dedos distales, que se asoció con descamación de las manos.^{16,23-27}

En la actualidad, el diagnóstico de lepra continúa basándose en hallazgos clínicos, con o sin frotis de corte histológico; en el caso del paciente comunicado, sí se realizó la biopsia, esta última es de suma importancia para el diagnóstico, debido a que es un reto difícil diagnosticar la lepra, primero porque no es común incluirla en los diagnósticos diferenciales por su baja prevalencia y segundo, por la variabilidad de su manifestación clínica en algunos casos. Entre las herramientas diagnósticas que han existido desde hace varios años y que persisten hasta nuestros días está el examen bacteriológico de frotis cutáneo utilizado para el diagnóstico y para la clasificación de las infecciones de lepra. Algunas pruebas más recientes para el diagnóstico son las pruebas serológicas, no registradas en el paciente, éstas determinan los anticuerpos antiglicolípido fenólico 1 (PGL-1) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

altamente específica y sensible. La primera es bastante útil en pacientes con enfermedad multibacilar, pero de poca utilidad en pacientes con manifestación paucibacilar. No se realizó en nuestro paciente por el costo y el déficit de infraestructura.²⁸

En relación con el tratamiento, nuestro paciente recibió un esquema de tratamiento ya establecido en todo el mundo desde tiempos inmemorables, indicado por la OMS en 1981 a base de rifampicina, clofazimina y dapsona, este último es el fármaco clave en esta enfermedad; el tratamiento administrado es el establecido contra la enfermedad multibacilar. La OMS recomienda su administración durante un mínimo de dos años. Hoy día aún siguen buscándose esquemas terapéuticos con el fin de reducir el tiempo de tratamiento y las recidivas debido a que éstas siguen apareciendo al cabo de 8 años de la finalización del tratamiento.¹⁰

Otro aspecto a destacar en este caso es lo inusual de las leprorreacciones, observándose sólo en el 20% de los casos, sobre todo la reacción tipo 1 pocas veces vista en casos lepromatosos interpolares. En los casos graves o leprorreacciones está indicada la administración de corticosteroides, además de que también es posible administrar 200 mg de talidomida, dosis correctamente administrada en nuestro paciente.¹⁴

CONCLUSIONES

La lepra continúa siendo un problema grave en la salud pública no sólo de México, sino del mundo, que urge sea erradicada. En este sentido, la solución a esta enfermedad puede comenzar no suponiendo nada superficial al momento del diagnóstico e incluir toda la variedad de diagnósticos diferenciales que pueden ser motivo de confusión para el abordaje de los casos. Todo esto podría disminuir sustancialmente el tiempo de inicio para algún protocolo terapéutico.

Hoy día se suma otro diagnóstico diferencial a la lista, punto importante debido a los hallazgos dermatológicos en la enfermedad emergente COVID-19, misma que cursa con lesiones descamativas acrales.

La peculiaridad de este caso radica en tres eventos asociados, el primero fue la lepra *borderline* que se diagnosticó en el paciente de manera inicial, el segundo fue la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que tuvo el paciente y que de alguna forma exacerbó el cuadro clínico ya existente para finalmente sufrir una reacción lepromatosa tipo I, misma que pudiendo haber sobrevenido antes o después del tratamiento con múltiples fármacos, ocurrió en esta ocasión, durante el tratamiento.

REFERENCIAS

1. Terencio-De las Aguas J. History of leprosy in Spain. *Piel* 2005; 20 (10): 485-97. [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-9251\(05\)72334-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-9251(05)72334-0).
2. Couto Dal Secco RG, França K, Castillo D, AlHarbi M, Lotti T, Fioranelli M, Rocca MG. A synopsis of the history of Hansen's disease. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2017; 167: 27-30. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0590-2>.
3. Arenas R. *Dermatología, Atlas, Diagnóstico y Tratamiento*. McGraw Hill; 2019.
4. De Epidemiología DG. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Sistema Único de Información, Secretaría de Salud; 2020.
5. De la Salud OM de la SOP, editor. Día Mundial contra la Lepra. Programa Regional de Lepra; 2019.
6. Rivas AM, editor. *Leprosy*. Rev Asoc Col Dermatol 2008; 16.
7. Santos MAS, Aquino JLB, Pegas E, Machado ECFA. Analysis of clinical aspects of leprosy patients between 2010–2017 at a reference center in Campinas. *An Bras Dermatol* 2020; 95 (2): 252-4. doi: 10.1016/j.abd.2019.05.006
8. Kundakci N, Erdem C. Leprosy: A great imitator. *Clin Dermatol* 2019; 37 (3): 200-12. doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.002.
9. Grande RP, Achaerandio AR, Riesco MR, Gorostazu JF. Lepra. *Enfermedad de Hansen*. EMC - Dermatología 2011; 45 (1): 1-17.
10. Eichelmann K, González-González SE, Salas-Alanís JC, Ocampo-Candiani J. Lepra: puesta al día. Definición, patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Actas*

- Dermosifiliogr 2013; 104 (7). <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.03.003>.
11. Lowell A, Goldsmith SI, Katz BA, Gilchrist AS, Paller DJ, et al. *Dermatología General*. Médica Panamericana; 2014.
 12. Roche-Gamón E, Sánchez-Carazo JL, Pérez-Victoria A, Martínez-Casimiro L, Alegre-De Miquel V. Leprorreacciones. Presentación de dos casos. *Piel* 2008; 23 (3): 108-10. [https://doi.org/10.1016/S0213-9251\(08\)70994-8](https://doi.org/10.1016/S0213-9251(08)70994-8).
 13. Roche PW, Theuvenet WJ, Britton WJ. Risk factors for type-1 reactions in borderline leprosy patients. *Lancet* 1991; 338 (8768): 654-7. doi: 10.1016/0140-6736(91)91232-j.
 14. Pulido-Pérez A, Suárez-Fernández R. Tratamiento de las leprorreacciones. *Piel* 2015; 30 (10): 681-6.
 15. Gunawan H, Utami F, Achdiat PA, Avriyanti E, Hindritiani R, Suwarsa O. A unique case of borderline lepromatous leprosy with psoriasis-like lesions all over the body and mycosis fungoides-like lesions on the face. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2019; 17: 100134. doi: 10.1016/j.jctube.2019.100134.
 16. Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Actas Dermosifiliogr* 2020; 111 (9): 734-42. doi: 10.1016/j.ad.2020.08.002.
 17. Vora RV, Pilani AP, Jivani N, Krishna-Kota R, editor. Leprosy mimicking psoriasis. *J Clin Dian Res* 2015. <http://dx.doi.org/10.7860/jcdr/2015/14518.6545>.
 18. Velasco GC, Artates AMV, Castañeda SS, Castillo RM. Leprosy of the larynx and its clinical manifestations – A case report. *Otolaryngol Case Reports* 2020; 15: 100176. <https://doi.org/10.1016/j.xocr.2020.100176>.
 19. Lalwani AK, Ami T, Gelber RH. Lepromatous leprosy: nasal manifestations and treatment with minocycline. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101 (3): 261-4. doi: 10.1177/000348949210100310.
 20. Sánchez-Linares V, Niedo-Rosales L, Martínez-Cuervo JJ. Manifestaciones cutáneas de Covid-19. *Scielo* 2020; 2.
 21. Cardenas R, Welsh O, Gómez-Flores M, Villarreal J, Ocampo-Candiani J. Borderline leprosy with reversal reaction—An infrequent and difficult diagnosis. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79 (3): AB58. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.05.270>.
 22. Elwan NM, Neinaa YME. Borderline lepromatous leprosy: Uncommon clinical presentation. *Am J Dermatopathol* 2019; 41 (3): 211-213. doi: 10.1097/DAD.0000000000001262.
 23. De Coll-Vela MK, Zamudio-Aquise H, Nuñez-Paucar LE. Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19 en niños: serie de casos en un hospital pediátrico de Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Publica* 2020; 37: 559-565. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.6126>.
 24. Carrasco-Castillo A, Cuatecontzi-Romero A, Zárate-Morales CA. Enfermedad de Kawasaki y SARS-CoV-2, reporte de un caso. *Alergia, Asma Inmunol Pediatr* 2020; 7.
 25. Do MH, Stewart CR, Harp J. Cutaneous manifestations of COVID-19 in the inpatient setting. *Dermatol Clin* 2021; 39. doi: 10.1016/j.det.2021.05.011.
 26. Gómez-Romero KY. Manifestaciones cutáneas por COVID-19. *ALERTA Revista Científica del Instituto Nacional de Salud* 2021; 8.
 27. Deng J, Ngo T, Zhu TH, Halverstam C. Telogen effluvium, Beau lines, and acral peeling associated with COVID-19 infection. *JAAD Case Reports* 2021; 13: 138-40. doi: 10.1016/j.jdc.2021.05.026.
 28. Maymone MBC, Laughter M, Venkatesh S, Dacso MM, Rao PN, Stryjewska BM, et al. Leprosy: Clinical aspects and diagnostic techniques. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83 (1): 1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2019.12.080.

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7946>

La Armonía (¿Las Tres Gracias?) y Las Tres Edades y la Muerte... la cronología de la piel plasmada por un pincel en la mano de un artista

Harmony (The Three Graces?) and The Three Ages of Man and Death... *the chronology of the skin captured by a brush in the hand of an artist.*

Pablo Campos-Macías



Figura 1. *La Armonía o Las Tres Gracias y las Tres Edades y la Muerte*, Hans Baldung, 1541-1544. Museo del Prado, Madrid, España.

Profesor de la Facultad de Medicina,
Universidad de Guanajuato. Dermatólogo,
Hospital Aranda de la Parra, León,
Guanajuato, México.

Recibido: diciembre 2021

Aceptado: enero 2022

Correspondencia

Pablo Campos Macías
camposdoctor@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Campos-Macías P. *La Armonía (¿Las Tres Gracias?) y Las Tres Edades y la Muerte... la cronología de la piel plasmada por un pincel en la mano de un artista.* Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 601-605.

Hans Baldung fue un pintor alemán del Renacimiento, discípulo de Durero, conformó un estilo muy personal, especialmente en sus inquietantes alegorías, de expresividad muy crispada y estética bizarra, de las más representativas *La Armonía* o *Las Tres Gracias* y *Las Tres Edades y la Muerte* (**Figura 1**). Son un óleo sobre tabla, pintadas entre 1541 y 1544.

En *La Armonía* o *Las Tres Gracias* (**Figura 2**) se encuentran representadas bajo un laurel, en



Figura 2. *La Armonía* (¿*Tres Gracias*?), una representación en óleo sobre tabla, de 151 cm de alto x 61 cm de ancho.

cuyo tronco se enrosca una serpiente, tres jóvenes, presumiblemente –las Gracias del mundo clásico– las tres diosas hijas de Zeus y la ninfa Eurinome. Áglaya simboliza la belleza, Eufrosine, júbilo o alegría y *Talia*, la abundancia; sin embargo, los instrumentos musicales que las acompañan, así como la partitura que porta uno de los infantes parecen sugerir una alegoría de la armonía. Las dos jóvenes de la izquierda, semidesnudas, sostienen un libro, una de ellas le da lectura, la de la derecha sostiene en la mano izquierda un láud, a sus pies una *viola da braccio*. Sus rostros juveniles (**Figura 3A**), de facciones finas, un cutis impecable, la dama a la derecha luce un vistoso atuendo de velo blanco y mirada provocativa que interpela directamente al espectador. Sus cuerpos proporcionados y bien contorneados. En el recuadro inferior derecho, tres niños, desnudos, hay quien los interpreta como *geniecillos*, uno de ellos, el que se encuentra en primer plano, con un cisne (ave consagrada a Apolo, dios de la música, y a Afrodita, diosa del amor), y una partitura. Es una representación alegórica de complicada lectura, cuya interpretación adquiere sentido a la vista de su complemento, “*Las Tres Edades y la Muerte*”.

Esta pintura es más explícita (**Figura 4**), nos muestra las tres épocas de la vida –infancia, juventud y vejez–, acompañadas por la muerte. En el recuadro inferior derecho la imagen de un infante recostado sobre un suelo árido, se encuentra desnudo. Tres imágenes son las protagonistas principales al centro de la pintura, a la izquierda dos mujeres semidesnudas, el estrecho lienzo que cubre a una de ellas no impide contemplar las características naturales de sus cuerpos (**Figura 3B**). La primera representa la etapa de la juventud, su piel se percibe suave, luminosa, tersa; su rostro con ojos verde azulosos, a pesar de su expresión adusta, luce ausente de manchas, las líneas de expresión son levemente insinuadas en la región interciliar, su cabellera, color marrón

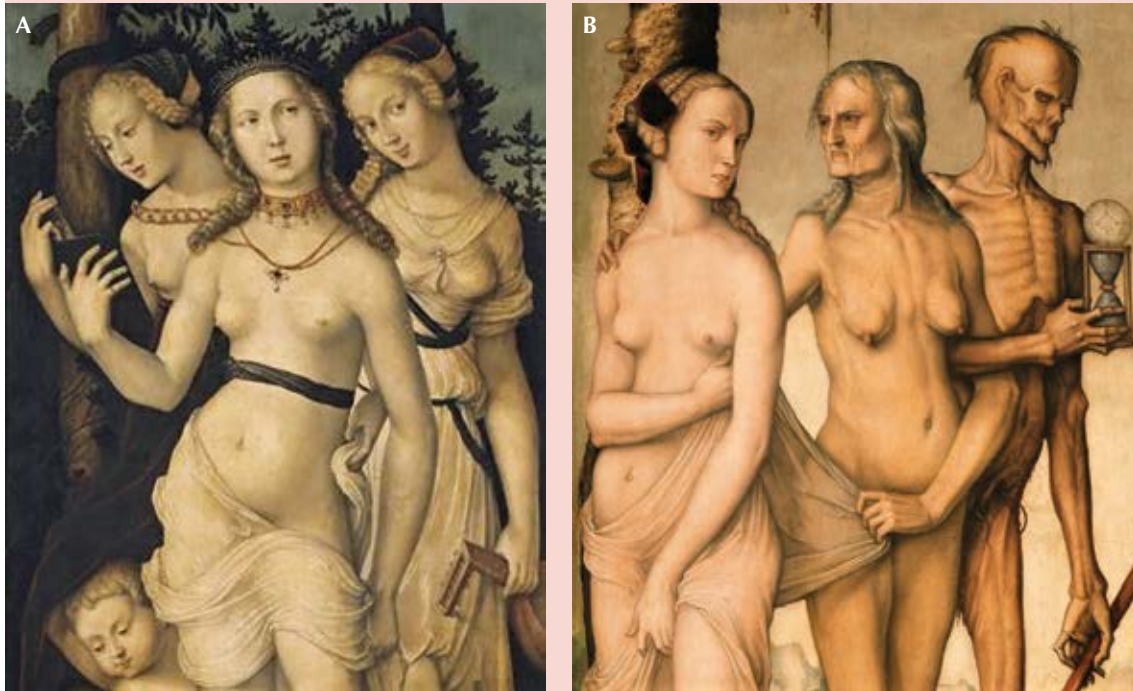


Figura 3. A. Tres jóvenes, independientemente de si aluden a las tres Gracias del Olimpo, irradiación de entusiasmo en sus rostros y plenitud en sus cuerpos. **B.** Un óleo que, en tan solo 151 cm de alto x 61 cm de ancho, hace evidente nuestra finitud y manifiesta, con impresionante agudeza, el testimonio corporal cambiante en nuestro caminar por el sendero de la vida.

castaño abundante descansa sobre su hombro izquierdo, un cuerpo bien contorneado y proporcionado, sus senos firmes. A su lado, ocupando la parte central, una mujer, cuyo aspecto evidencia el atardecer de su vida, las huellas del camino recorrido, su mano izquierda jala el velo de la joven, tratando de cubrir sus genitales, pero la desnudez del resto de su cuerpo refleja su momento de senilidad. En su cara se hacen evidentes las líneas de expresión, la disminución del tejido adiposo y de la elasticidad de la piel se traduce en el hundimiento de sus mejillas y la mayor apariencia de sus regiones malares; su cabellera, mermada en su volumen y con ausencia de coloración, se hacen presentes los hilos de plata. La laxitud

de los tejidos es evidente en toda su superficie corporal, los pliegues de cuello, la flacidez de sus senos, las extremidades muestran pérdida de volumen, en su mano izquierda, adelgazada, se observan los surcos interóseos, su mano derecha toca el hombro de la joven, tratando de aferrarse al amanecer de su juventud; su piel ha perdido tonalidad, se percibe amarillenta, sin turgencia ni luminosidad. El paso del tiempo es inexorable, a su lado izquierdo la personificación de la muerte, entrelazado su brazo con el de la anciana, en su mano izquierda porta su reloj de arena, simbolizando que su tiempo ha terminado, la lanza de la vida se ha quebrado. En el recuadro inferior derecho una lechuga, que en la antigüedad fue atributo de



Figura 4. *Las Tres Edades y la Muerte*, una representación en óleo sobre tabla.

Atenea y símbolo de la sabiduría. En la parte superior se observa a la izquierda un árbol seco y a la derecha la imagen poco perceptible de un Cristo crucificado entre las nubes, símbolo de esperanza ante la desolación, al fondo un paisaje árido y una torre destruida.

El contenido simbólico de ambas pinturas resulta evidente. Son una contraposición imaginaria, a la vez que muy real, entre la plenitud de la vida en la primera tabla, unida a una suerte de belleza y armonía –la música– y lo efímero de la propia vida en la segunda, que encuentra su fin irrevocable en la muerte.

Estas dos tablas fueron realizadas por Hans Baldung Grien en su etapa de plena madurez artística. Ambas formaban pareja, fueron regaladas por el conde Federico de Solms a Juan de Ligne, duque de Brabante, en la ciudad de Francfort, el 23 de enero de 1547. Las pinturas fueron más tarde adquiridas por Felipe II. En 1814 se hallaban en el Palacio Real de Madrid, de donde pasaron al Museo del Prado. Por tratarse de desnudos, se confinaron después en la llamada Sala Reservada del Museo, donde permanecieron hasta la muerte de Fernando VII en 1833.

Hans Baldung (Schwäbisch Gmünd, Alemania 1484/85-Estrasburgo 1545) fue un pintor alemán del Renacimiento hijo de un prestigiado abogado. Sus estudios iniciales fueron en Estrasburgo, ingresando hacia 1503 al taller de su Maestro Durero, con el que tuvo una muy estrecha y fraterna amistad.

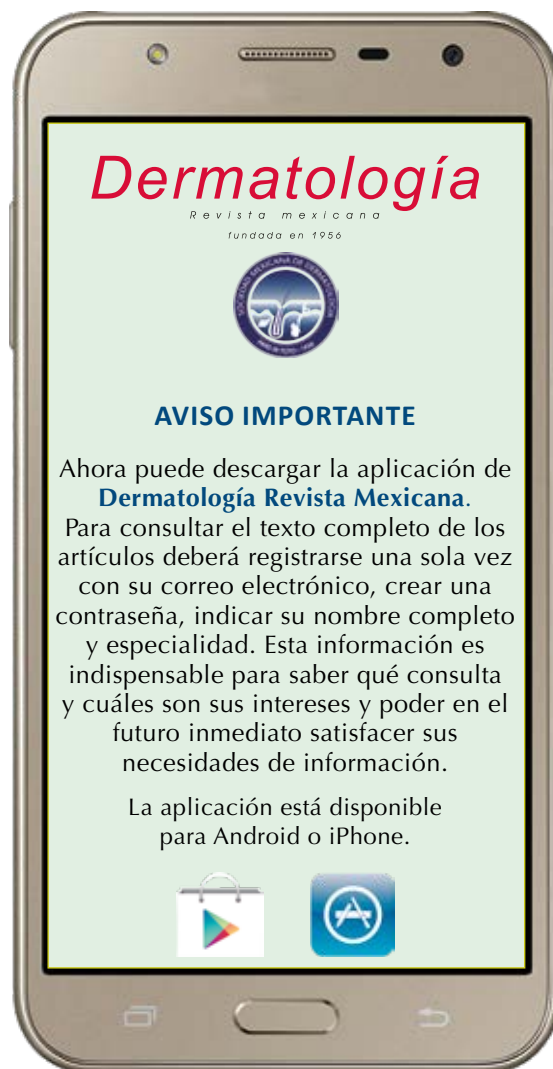
Fue un artista relativamente prolífico: diseñó unas 550 xilografías, de las cuales más de 400 son ilustraciones de libros, y subsisten unos 250 dibujos suyos, muchos para la producción de vidrieras. Sus pinturas conservadas, a pesar de las pérdidas causadas por las revueltas iconoclastas y posteriores avatares, suman 89, la mayor parte de su producción pictórica fue religiosa.

Sus obras actualmente más reconocidas son alegorías, entre ellas *La Armonía o Las Tres Gracias* y *Las Tres Edades y la Muerte*, en el Museo del Prado y *La Muerte y la Doncella* en el Museo de Arte de Basilea, Suiza.

Falleció a la edad de 59 o 60 años.

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

1. Khavkin J, Ellis D. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2011; 19 (2): 229-34- doi: 10.1016/j.fsc.2011.04.003.
2. Portús J. *La Sala Reservada del Museo del Prado y el coleccionismo de pintura de desnudo en la corte española, 1554-1838*. Ed. Madrid, Museo del Prado, 1998.



<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7947>

Muchachos trepando a un árbol... **Goya, las manos de un artista con el ojo clínico de un galeno**

Boys climbing a tree... Goya, the hands of an artist with the clinical eye of a doctor.

Pablo Campos-Macías



Figura 1. En una escena campirana un niño, ayudado por dos compañeros, trata de subir a un árbol.

Profesor de la Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. Dermatólogo, Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato, México.

Recibido: febrero 2022

Aceptado: febrero 2022

Correspondencia

Pablo Campos Macías
camposdoctor@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Campos-Macías P. *Muchachos trepando a un árbol...* Goya, las manos de un artista con el ojo clínico de un galeno. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 606-608.

Muchachos trepando a un árbol es uno de los cartones para tapiz, obra del pintor aragonés Francisco de Goya y Lucientes, de 141 x 111 cm. Estaba destinado como sobrepuerta a la decoración “*de asumptos de cosas campestres y jocosas*”, del despacho de Carlos IV en la zona palaciega de San Lorenzo de El Escorial, fue encargado en 1790 y pintado entre 1791 y 1792; último proyecto de este género que realizó. Entregado en fecha indeterminada, en 1792, a la Real Fábrica de Tapices de Santa Bárbara, Madrid. Transferido entre 1856 y 1857 desde la Fábrica de Tapices al Palacio Real, Madrid. Ingresó en el Prado por reales órdenes en 1870.

En la escena, que se desarrolla en un ámbito rural (**Figura 1**), se representan tres niños, sus vestiduras, muy sencillas, raídas y en algunos sitios rotas, sin zapatos, traducen su origen humilde; se ayudan unos a otros para trepar a un árbol. Uno de ellos se agacha, permitiendo que su compañero, que luce unas calcetas rotas, se pare en su espalda para poder alcanzar una de las ramas; el tercer compañero, situado atrás de ellos, porta un vendaje en la frente, con sus brazos extendidos observa con expectación la escena, tratando con su mano derecha de darle mayor impulso; en un primer plano, sobre el piso, de aspecto terroso, sobre un área blanquecina no bien definida, se encuentra un sombrero negro y una larga vara. El paisaje de fondo muestra a la derecha un castillo medieval y a su izquierda unas majestuosas montañas. Los contrastes de luz son muy evidentes, en la escena central, ocupada por los jovencuelos y el árbol, los colores son vivos, en el trasfondo el autor representa una atmósfera brumosa.

La representación en un ambiente campirano es alegre por su colorido, contenido y la presencia de los tres jóvenes que intentan trepar al árbol, quizás por diversión o tratando de alcanzar un fruto o un nido, pasaría por una representación campestre normal, salvo por un detalle inusual

que agrega Goya en la piel cabelluda del niño que se encuentra agachado (**Figura 2**); a pesar de tener el pelo recortado en totalidad, pueden observarse algunas áreas de alopecia o pseudoalopecia grandes e irregulares. No puede descartarse la posibilidad de una alopecia areata, menos factible cicatricial, siendo el diagnóstico más probable el de una *tinea capitis*, micosis superficial muy frecuente en Europa en esa época y que intencionalmente Goya quiso representar, al ser una enfermedad de observancia usual en la población infantil.

La evidencia de que el niño en esta pintura tiene *tinea capitis* nos la proporciona el propio autor, este cartón forma parte de los últimos siete que pintó para decorar el despacho del Rey en el Palacio de San Lorenzo de El Escorial con temas de “*cosas campestres y jocosas*”, siendo parte de esta última colección se encuentra “*La boda*”, actualmente en el Museo del Prado, en ella se muestra la celebración de una boda campesina con numerosas figuras, entre ellas varios niños, en uno de ellos, que porta el pelo más largo,



Figura 2. El niño que se encuentra agachado, sirviendo de apoyo, muestra varias áreas de alopecia-pseudoalopecia en la piel cabelluda.

se observa un área alopecica, irregular y muy evidente; al ser la tiña de la cabeza un proceso fácilmente transmisible y por lo mismo frecuente, no es raro que lo plasme en otra de sus obras.

La *tinea capitis* (tiña de la cabeza), micosis superficial causada por dermatofitos (las dos principales especies causales son *Trichophyton tonsurans* y *Microsporum canis*), es fácilmente transmisible, afecta principalmente a niños en edad escolar y se caracteriza en su variedad más frecuente, la seca (85%), por áreas únicas o múltiples, pseudoalopécicas en las que se observan pelos cortos y escamas, y una variedad inflamatoria (15%) en la que las lesiones iniciales, debido a una reacción del sistema inmunológico que trata de eliminar el agente causal, produce un proceso inflamatorio con eritema y dolor.

La cantidad de niños afectados en el siglo XVIII y XIX era muy alta, los aquejados de la tiña eran rechazados de todos los centros de reunión, entre ellos las escuelas, por otra parte, se les mantenía poco dentro del hogar, convirtiéndose en vagabundos. La situación llegó a ser alarmante, al grado que en París, el Hospital Saint-Louis, institución en la que la dermatología nació como una disciplina médica más estructurada, creó dentro de sus instalaciones en 1886 una *Escuela para enfermos de los tiñosos*, designada escuela *Lailler* en reconocimiento a su principal promotor. Los niños acudían en el mismo horario que tendrían que acudir a la escuela, se les impartían las clases, se les proporcionaban alimentos y se establecía un protocolo de tratamiento diario

para su problema, regresando por la noche a sus hogares.

Francisco de Goya y Lucientes nació en Fuendetodos, municipio de la provincia de Zaragoza, en la localidad autónoma de Aragón, España. Se trasladó a Madrid en 1775 y enseguida empezó a pintar cartones para la Real Fábrica de Tapices, probablemente gracias a la recomendación de su cuñado, el pintor de la corte Francisco Bayeu. Hasta 1780 trabajó sin salario fijo, cobrando por cada cartón que entregaba. Aquel empleo fue una vía crucial de acceso a la corte de Carlos III y a los príncipes de Asturias, el futuro Carlos IV y su consorte María Luisa, que más tarde serían los clientes más importantes del pintor. Durante su vida realizó cartones en varias etapas, se conocen cuatro series, la última entre 1788 y 1792 para el despacho del recién proclamado rey Carlos IV en El Escorial, la serie debería ser de 12 cartones, de los cuales, por problemas de salud, sólo realizó siete, dos de ellos son *Muchachos trepando a un árbol* y *La boda*. A mediados de 1824 se trasladó a Burdeos donde residiría hasta su muerte.

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

1. Bonifaz A, Mena L. La oración de los niños tiñosos de Isidore Pils. *Dermatol Rev Med* 2017; 61 (5): 429-431.
2. Corona-Rodarte E, García-Gutiérrez MF, Corona-Herrera JM. La boda. *Dermatol Rev Mex* 2021; 65 (2): 274-277. <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i2.5604>.
3. Tilles G. El Hospital *Saint-Louis* de 1607 hasta 1945. En: Wallach D, Tilles G. *La Dermatología en Francia*. París: Ed. Privat, 2002: 403-406.

Sección realizada por residentes de Dermatología, pasantes y diplomados en Micología.

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7948>

King B, Ko J, Forman S, Ohyama M, Mesinkovska N, Yu G, McCollam J, Gamalo M, Janes J, Edson-Heredia E, Holzwarth K, Dutronc Y. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor baricitinib in the treatment of adults with alopecia areata: Phase 2 results from a randomized controlled study (*Eficacia y seguridad del inhibidor oral de la cinasa Janus baricitinib en el tratamiento de adultos con alopecia areata: resultados de fase 2 de un estudio controlado con distribución al azar*). *J Am Acad Dermatol* 2021; 85 (4): 847-853. doi: 10.1016/j.jaad.2021.05.050.

Introducción: la alopecia areata es una afección autoinmunitaria caracterizada por pérdida de cabello inflamatoria y sin cicatrices que tiene un efecto significativo en la calidad de vida. La pérdida del privilegio inmunológico del folículo piloso conduce a la infiltración de células T 2D del grupo asesino natural CD8+ y células T CD4+. Las células T CD8+ secretan interferón γ , que señala a través de la cinasa de Janus (JAK)-1 y JAK2 en las células epiteliales del folículo piloso y estimula la secreción de interleucina 15, que señala a través de JAK1 y JAK3 en las células T. Se produce daño en el folículo piloso y pérdida de cabello.

El baricitinib, un inhibidor oral, reversible y selectivo de JAK1/JAK2, está aprobado en más de 70 países para tratar la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos.

Métodos: estudio de fase 2/3 adaptivo, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de baricitinib en pacientes con 50% o más de pérdida de cabello en la piel cabelluda debido a alopecia areata. En la fase 2, los pacientes se distribuyeron al azar 1:1:1:1 para recibir una vez al día placebo o baricitinib a dosis de 1, 2 o 4 mg. Los criterios de elegibilidad fueron: hombres de 18 a 60 años y mujeres de 18 a 70 años con alopecia areata grave (puntuación de Gravedad de la Herramienta de Alopecia (SALT) del 50 al 94% de pérdida de cabello en la piel cabelluda) o muy grave (puntuación de SALT del 95 al 100%), pacientes con un episodio actual de alopecia areata que duró de 6 meses a 8 años y ninguna mejoría espontánea en los últimos 6 meses. Los criterios de exclusión incluían al tipo difuso de alopecia areata y otras formas de alopecia. Se excluyeron los pacientes que recibieron corticosteroides tópicos en la piel cabelluda o las cejas en la semana anterior a la distribución al azar o corticosteroides sistémicos o intralesionales en las 8 semanas anteriores a la distribución al azar o que recibieron inhibidores tópicos de JAK e inhibidores de JAK orales en las 4 y 8 semanas, respectivamente, antes de la distribución al azar, o que habían mostrado previamente una respuesta inadecuada a los inhibidores de JAK orales. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación de la herramienta de gravedad de la alopecia (SALT) ≤ 20 en la semana 36. La regresión logística se utilizó con

la imputación sin respuesta para los datos que faltaban.

Resultados: en la semana 36, la proporción de pacientes que alcanzaron una puntuación SALT ≤ 20 fue significativamente mayor con baricitinib 2 mg (33.3%, $p = 0.016$) y 4 mg (51.9%, $p = 0.001$) frente a placebo (3.6%).

Discusión: éste es el primer ensayo clínico con distribución al azar de baricitinib en pacientes con alopecia areata. En la fase 2 en la semana 12, baricitinib a dosis de 2 y 4 mg demostró un beneficio sobre la dosis de 1 mg y placebo, apoyando una evaluación adicional de baricitinib 2 y 4 mg. En la semana 36, el 33% de los pacientes que tomaron baricitinib 2 mg y la mitad de los pacientes que tomaron baricitinib 4 mg alcanzaron una puntuación de SALT ≤ 20 en comparación con los que recibieron placebo.

Gabriela González-Rivera

Barquero-Orias D, Muñoz Moreno-Arrones O, Vañó-Galván S. Alopecia y microbioma: ¿futura diana terapéutica? *Actas Dermo Sifiliográficas* 2021; 112: 495-502. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2020.12.005>

Introducción: el microbioma está compuesto por diferentes agentes, como bacterias, virus y hongos, simbióticos o patógenos en nuestro organismo; existen factores de riesgo, como la edad, nutrición, sexo y estilo de vida. Los cambios en la microbiota intestinal y cutánea causan cambios en la diferenciación celular, afectan la secreción de quimiocinas que atraen a las células del sistema inmunitario, por lo que se está estudiando un eje intestino-piel. Desde 1843 David Gruby demostró la existencia de *Mycrosporum audouini* a nivel perifolicular en pacientes con diagnóstico de alopecia areata, insistiendo en su origen infeccioso como clave de la patogénesis; puede existir la posibilidad

de que se trate de actividad de superantígenos patógenos y su actividad desmedida con el sistema inmunitario, ocasionando la inducción de alopecia areata, por similitudes entre epítomos. Este artículo se dispone a encontrar la evidencia entre la desregulación de microbiota y su relación con la alopecia, además de la composición del microbioma en sujetos sanos, así como de pacientes con diferentes tipos de alopecia.

Metodología: se realizó una revisión sobre el tema, donde se obtuvieron artículos entre 2015 y 2020 y se utilizaron los términos de búsqueda: *microb** AND y *Alopecia* para filtrar la información. En total se encontraron 37 artículos, 15 se excluyeron por ser previos al año 2015; de los 22 restantes, 6 se excluyeron por no cumplir con los objetivos y se obtuvieron 16 artículos finales.

Resultados: *Microbioma normal en folículos pilosos/cutáneo:* la piel cabelluda tiene su propio microbioma, por el ambiente único con tendencia a la humedad y protegido de la luz, con un pH favorable para el crecimiento microbiano, en comparación con el resto de la superficie. Existen pocos estudios acerca del microbioma folicular, pero se ha documentado que predominan *Actinobacterias*, *Firmivutes* y *Proteobacteria*, *Cutibacterium* spp es el más frecuente junto con *Staphylococcus* spp; en menor proporción se encuentra *Corynebacterium* spp, *Streptococcus* spp, *Acinetobacter* spp y *Prevotella* spp, así como *Malassezia* globosa y *Malassezia restricta* de las especies fúngicas. Se ha identificado colonización por virus de ADN como virus adeno-asociado subtipo 2 y virus de papiloma humano (VPH); se ha encontrado *Demodex folliculorum* y *brevis*.

Disbiosis y enfermedad: *alopecia areata:* el microbioma encontrado en estos pacientes se distribuye en piel cabelluda *Actinobacteria* 57.4%, *Firmicutes* 29.2%, *Propionibacterium* 55.1%, *Staphylococcus* 27.4%. Se sospecha que

la actividad de superantígenos de *S. aureus* con interacciones con células inmunitarias confieren la inflamación y alteración de la barrera ocasionando lesión en el área del folículo piloso. De acuerdo con los compartimentos cutáneos en alopecia areata; en epidermis, *Actinobacteria* 33.3%, *Bacteroidetes* 20.1%. En la dermis, *Actinobacteria* 6.1%, *Proteobacteria* 14.9% y *Bacteroidetes* 14.2%. En la hipodermis se encontró aumento de la proporción de *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* y *Firmicutes* en comparación con el grupo control. En todos los compartimentos cutáneos se detectó *Prevotella copri*, así como *Akkermansia muciniphila*. Y la relación entre colonización por *Alternaria spp* y la aparición de alopecia areata, ya que se ha encontrado positivo en un 20% de los pacientes. Existe controversia respecto a la relación entre infección por *Helicobacter pylori* y alopecia areata, con evidencias de las alteraciones autoinmunitarias asociadas con esta infección y se ha llegado a evidenciar la curación de la alopecia areata una vez terminado el tratamiento antibiótico contra infección por *H. pylori*, encontrándose una relación entre la alopecia areata y las alteraciones del microbioma intestinal. Durante la epidemia de influenza en 2009, en pacientes con infección por virus de Epstein-Barr y citomegalovirus se observaron casos de alopecia areata.

Alopecia androgenética: hay evidencia de que existe microinflamación en el tercio superior del folículo piloso en presencia de microorganismos, de los cuales se encuentran en los pelos miniaturizados bacterias como *Cutibacterium spp* en un 58%. En estos pacientes, las especies *Propionibacterium* y *Staphylococcus* representan el 90% de la flora microbiana, pero con aumento de la especie *Stenotrophomonas geniculata*. En un estudio realizado en pacientes masculinos con alopecia grado III-IV (escala de Hamilton-Norwood) y femeninas grado II (Ludwig), que no se hubieran realizado tratamientos permanentes o tintes, aplicado champús anticaída o antifún-

gicos orales-tópicos en los dos meses previos, divididos en 2 grupos, uno con alopecia y uno control, se encontró mayor tasa de colonización en el grupo de alopecia androgenética (60%) en comparación con el grupo control.

Alopecia cicatricial: hay un grupo que se estudió con patrón neutrofílico de foliculitis decalvante en el que el 25.9% demostró presencia de *Staphylococcus* superficial y subepidérmico, teniendo un papel oportunista en lugar de uno patogénico, ya que ha aparecido la enfermedad sin tener concentraciones significativas, por lo que se supone que la enfermedad ocurre por vulnerabilidad inmunológica o alteraciones estructurales foliculares. *C. acnes* simula biopelículas que inicialmente pueden no ser patógenas, pero al extenderse, se convierten en formas patogénicas, causando inflamación y, a pesar el tratamiento, pueden persistir y crear nidos para una infección crónica, lo que puede causar que al paso del tiempo los pacientes manifiesten cambios compatibles con liquen plano pilar. Una vez que se ha desarrollado esta variante crónica, se modifica el porcentaje de bacterias de la flora en la piel cabelluda, disminuyendo en porcentaje *S. aureus* a menos del 20%, por esto se deja el manejo antibiótico en pacientes en etapas agudas de la enfermedad.

Avances terapéuticos: **trasplante fecal:** se menciona el reporte de tres pacientes masculinos con diagnóstico de alopecia areata, que tuvieron respuesta favorable y sostenida con crecimiento capilar, que fueron sometidos a trasplantes de microbiota intestinal, lo que apoya la hipótesis del papel desencadenante de la afección del microbioma intestinal como parte de la fisiopatología. **Uso de probióticos:** son metabolitos microbianos, de cadenas cortas de 10-15 aminoácidos que funcionan como factores de crecimiento naturales al simular su estructura y actividad; se han utilizado en estudios de pacientes con

alopecia areata. Un grupo recibió *plantacirina A* (Pln A), *Lactobacillus kunkeei* y extractos de la planta *Tropaeolum majus* y mostró regresión de la enfermedad total en el 47.5%, parcial en un 13.7% y el 6.25% no tuvo respuesta.

Otras propuestas terapéuticas: en estudios en modelos murinos posterior a un mes de suspensión del tratamiento con finasterida se observó disminución de *phylum Firmicutes*, pero no de *Bacteroidetes*. Otra estrategia terapéutica es manejo diana al receptor GPR43/41 en tratamientos autoinmunitarios, a nivel intestinal promueve la estimulación de estos receptores, induciendo actividad en células T y favoreciendo el efecto protector a nivel de folículos pilosos de la actividad autoinmunitaria. Los polifenoles y terpenos, como efecto positivo sobre las vías celulares del crecimiento folicular, intensifican la proliferación celular en la pápula dérmica y aumentan las concentraciones de factor de crecimiento como en IGF-1 y VEGF, reduciendo así el estrés oxidativo y mejorando el crecimiento capilar.

Discusión: el microbioma cutáneo es un sistema complejo, con muchas interacciones que causan alteraciones en sitios distales, así como de forma local. Conduce a procesos patológicos, como disfunción de las células del sistema inmunitario. Los cambios en la proporción de diferentes especies de microorganismos como bacterianos y fúngicos pueden desencadenar estas enfermedades, aunque aún se encuentra en estudio esta relación. Una de las líneas de estudio en estos temas es acerca de cómo los tratamientos prescritos previamente contra estas enfermedades, sobre todo los corticosteroides, pueden modificar la enfermedad por cambios en el porcentaje microbiológico de piel cabelluda y su papel como inmunomodulador.

Lorena Moreno-Ordaz

Gavioli CF, Florezi GP, Lourenço SV, Nico MM. **Clinical Profile of Melkersson-Rosenthal syndrome/orofacial granulomatosis: A review of 51 patients (Perfil clínico del síndrome de Melkersson-Rosenthal/granulomatosis orofacial: revisión de 51 pacientes).** J Cutan Med Surg 2021; 25 (4): 390-396. doi: 10.1177/1203475421995132.

Introducción: el síndrome de Melkersson-Rosenthal es una enfermedad neuromucocutánea poco frecuente caracterizada por la clásica tríada de edema orofacial recurrente, parálisis facial recidivante y lengua fisurada (*lingua plicata*). La tríada completa sólo aparece en un 8 al 45% de los pacientes. La manifestación más común consiste en edema orofacial persistente, que afecta principalmente los labios (queilitis granulomatosa, queilitis de Miescher). La causa del síndrome continúa siendo desconocida. Se ha reportado un incremento estadísticamente significativo en la expresión de HLA A*02, HLA DRB1*11 y HLA DQB1*03, así como concentraciones bajas de HLA A*01, HLA DRB1*04, HLA DRB1* y HLADQB1* en pacientes con el síndrome en comparación con sujetos control, lo que indica genes tanto de predisposición como de protección hacia la enfermedad. Algunos autores sospechan una posible asociación del síndrome con enfermedad de Crohn. Los aspectos clínico-patológicos del síndrome continúan siendo el factor más importante para realizar una sospecha diagnóstica. En el estudio se muestran las características clínicas e histopatológicas de 51 pacientes con síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Pacientes y métodos: se realizó una revisión retrospectiva de la base de datos de la clínica de enfermedades orales del departamento de dermatología de la facultad de medicina de la Universidad de São Paulo; se seleccionaron pacientes diagnosticados con síndrome de Melkersson-Rosenthal, queilitis granulomatosa y granulomatosis orofacial del 1 de enero de 2003

al 31 de diciembre de 2017. Los expedientes clínicos de los pacientes fueron reevaluados y se examinaron características clínicas, como sexo, edad de manifestación clínica, diagnóstico, comorbilidades, procedimientos para diagnósticos diferenciales, estudios de colonoscopia, tratamientos y antecedentes heredofamiliares.

Resultados: se incluyeron en el análisis un total de 51 pacientes (26 mujeres [51%] y 25 hombres [49%]). La edad media de inicio fue de 32.35 años (intervalo: 5-57). La edad media de manifestación clínica fue de 35.69 años (intervalo: 8-59). Cuatro pacientes (tres hombres y una mujer) tenían menos de 18 años al momento del diagnóstico. El tiempo medio desde el inicio hasta un diagnóstico correcto de síndrome de Melkersson-Rosenthal fue de 3.34 años (intervalo: 6 meses-25 años). El edema orofacial estuvo presente en todos los casos y el labio superior fue la localización más frecuente (40/51, 78.4%); seguido de labio inferior (24/51, 47%), la encía (21/51, 41.1%), las mejillas (13/51, 25.4%), el paladar (6/51, 11.7%), los párpados (2/51, 3.9%), la frente (1/51, 2%), el surco nasolabial (1/51, 2%), la mucosa bucal (1/51, 2%) y la nariz (1/51, 2%). Varios casos tuvieron más de un sitio afectado, así: labios y mejillas (11/51, 21.5%), mentón y labios (4/51, 7.8%), encía y labios (19/51, 37.2%), paladar y labios (3/51, 5.8%), cara y mucosa bucal (1/51, 2%). La afectación exclusiva del labio ocurrió en 20 pacientes (39.2%). Siete pacientes tuvieron parálisis facial durante el seguimiento (13.6%), y 7 refirieron episodios previos de parálisis, que no fueron verificados en la inspección clínica. De estos 14 pacientes, 8 habían experimentado un único episodio de parálisis y 6 pacientes refirieron episodios recurrentes. La tríada completa se confirmó en sólo cinco pacientes durante el seguimiento. Otros síntomas neurológicos incluyeron migraña (un paciente) y convulsiones no epilépticas (dos). Veintiún pacientes fueron investigados con colonoscopia y biopsia intestinal; de éstos, se

detectó inflamación granulomatosa y se estableció el diagnóstico de enfermedad de Crohn en 5 pacientes durante el seguimiento (uno sintomático y 4 asintomáticos). Se obtuvieron 48 especímenes histopatológicos. Los hallazgos más comunes fueron granulomas mal definidos y granulomas epitelioides bien formados. Los tratamientos realizados incluyeron infiltración de triamcinolona intralesional (23/51, 45.1%), talidomida oral (23/51, 45.1%), dapsona oral (21/51, 41.2%), prednisona oral (11/51, 21.6%), inmunosupresores sistémicos, como azatioprina y metotrexato (8/51, 15.6%) y clofazimina (2/51, 3.9%). Muchos pacientes requirieron una combinación de tratamientos (24/51, 47%). En cuanto a las respuestas a los tratamientos propuestos, se observó mejoría en el 72.7, 66 y 63.1% de los pacientes que recibieron talidomida, infiltración intralesional de corticoides y dapsona, respectivamente. El 11.7% de los pacientes recibieron un tratamiento quirúrgico. A tres de ellos se les realizó queiloplastia y tres gingivoplastia con excelentes resultados.

Discusión: el síndrome de Melkersson-Rosenthal afecta con mayor frecuencia a jóvenes; no hay predisposición por sexo informada en la bibliografía. Puede confundirse clínicamente con angioedema, linfedema, erisipela, tumores de las glándulas salivales, dermatitis de contacto y otras enfermedades granulomatosas crónicas (leishmaniasis, lepra, sarcoidosis). Muchos casos consisten en casos oligosintomáticos (solo queilitis granulomatosa). La experiencia clínica con síndrome de Melkersson-Rosenthal demuestra la aparición de la tríada completa sólo en una minoría de pacientes. La lengua geográfica parece ocurrir con más frecuencia que la lengua fisurada. Se ha sospechado la asociación entre síndrome de Melkersson-Rosenthal y la enfermedad de Crohn. Los autores recomiendan que los pacientes con síndrome de Melkersson-Rosenthal deben evaluarse para enfermedad de Crohn a intervalos regulares, ya que tres de

cinco casos manifestaron enfermedad de Crohn muchos años después del diagnóstico de síndrome de Melkersson-Rosenthal. Ningún enfoque terapéutico único ha tenido un éxito universal en el síndrome de Melkersson-Rosenthal. En la actualidad no existe una pista efectiva que pueda indicar la elección de un fármaco en particular para curar todos los casos. Consideran que el fármaco seleccionado debe administrarse al menos 3 meses antes de que se considere un fracaso, ya que la respuesta clínica es muy lenta. En pacientes adultos, la talidomida se inicia con 200 mg al acostarse. Los corticosteroides orales e intralesionales deben administrarse sólo en brotes agudos. El tratamiento quirúrgico se realiza ante la resistencia completa a medicamentos orales, agrandamiento labial residual después del control de la enfermedad y afectación gingival severa.

Conclusión: es necesario considerar las manifestaciones menos comunes del síndrome de Melkersson-Rosenthal para integrar la sospecha diagnóstica; es importante tomar en cuenta que la ausencia de granulomas en la histopatología no excluye el diagnóstico de síndrome de Melkersson-Rosenthal.

Mónica Millán

Neinaa YME, El-Aziz Mohamed DA, Ali SAE, Gaballah HH, El-Tatawy RA. YAP1 expression in lichen planus and squamous cell carcinoma: Role in disease pathogenesis and potential therapeutic target (*Expresión de YAP1 en liquen plano y carcinoma espinocelular: Papel en la patogenia de la enfermedad y potencial blanco terapéutico*). Am J Dermatopathol 2022; 44 (5): 348-354. doi: 10.1097/DAD.0000000000002152.

Introducción: el liquen plano es una enfermedad crónica idiopática que afecta la piel, las uñas, el pelo y las mucosas. Es considerada un padecimiento de origen multifactorial, donde

intervienen factores genéticos, ambientales y autoinmunitarios. La transformación maligna suele ser una complicación inusual en la variante cutánea, a diferencia de la variante oral que tiene un riesgo potencial de transformación maligna hacia carcinoma espinocelular, por lo que es considerado un trastorno premaligno por la Organización Mundial de la Salud. La proteína asociada con Yes (YAP) es una oncoproteína que fue identificada por primera vez en especies de *Drosophila melanogaster*. Se considera un componente fundamental en la vía de Hippo, actuando como un factor de transcripción y regulando la expresión de genes encargados de la proliferación, apoptosis y migración celular. Se ha identificado una asociación entre la disregulación de esta proteína y una gran variedad de cánceres en humanos, por lo que es imprescindible identificar la expresión de YAP1 en liquen plano y carcinoma espinocelular para determinar el papel que juega en su aparición y progresión.

Objetivo: estudiar la expresión de YAP1 en liquen plano y carcinoma espinocelular en comparación con muestras sanas.

Materiales y métodos: se realizó un estudio prospectivo de casos y controles, en el que se incluyeron 150 casos confirmados por medio de estudio histopatológico. Se distribuyeron en dos grupos; el primero con afección a la piel que incluyó: 25 muestras de liquen plano, 25 de carcinoma espinocelular y 25 controles; el segundo con afección a la mucosa oral que incluyó: 25 muestras de liquen plano, 25 de carcinoma espinocelular y 25 controles. Se asignaron dos patólogos; un dermatopatólogo y un anatomopatólogo, quienes examinaron las muestras y seleccionaron 4-5 campos de forma aleatoria y determinaron la expresión de YAP1 por medio de inmunohistoquímica. Finalmente, se realizó la determinación cuantitativa de YAP1 por medio de PCR en tiempo real a todos los especímenes incluidos en el estudio.

Resultados: los hallazgos clínico-patológicos demostraron en el grupo de liquen plano cutáneo: 9 (36%) casos de liquen plano clásico, 5 (20%) de liquen plano actínico, 7 (28%) de liquen plano hipertrófico y 4 (16%) de liquen plano atrófico. En el grupo de liquen plano oral 11 (44%) casos tenían liquen plano oral reticular, 7 (28%) tipo erosivo, 4 (16%) tipo papular y 3 (12%) tipo vesiculoampollosos. Por otro lado, en el grupo de carcinoma espinocelular en la piel se detectaron 10 (40%) bien diferenciados y 15 (60%) moderada-levemente diferenciados, mientras que en el carcinoma espinocelular de mucosa oral 13 (52%) fueron bien diferenciados y 12 (48%) moderada-escasamente diferenciados. En este estudio se encontró un desequilibrio en la expresión de YAP1 en las muestras de piel y mucosa oral. En los especímenes de piel, por medio de inmunohistoquímica, se encontró mayor expresión de YAP1 en el grupo de carcinoma espinocelular en un 84% con una intensidad moderada-severa, en segundo lugar en el grupo de liquen plano, donde el 56% demostró una expresión leve y, por último, en piel normal, con expresión negativa en el 72% de los casos. De la misma forma, en las muestras estudiadas de mucosa oral, el carcinoma espinocelular demostró expresión positiva con intensidad moderada-severa en el 88% de los casos, seguido del grupo de liquen plano oral en un 76% y, por último, en el grupo de mucosa oral sana, donde la expresión fue negativa en el 84% de los casos. El mayor índice de expresión de YAP1 en las muestras incluidas en el estudio se encontró en el carcinoma espinocelular escasamente diferenciado. La cuantificación de los niveles de YAP1 por medio de PCR-tiempo real demostró resultados similares en ambos grupos con mayor expresión en el carcinoma espinocelular poco diferenciado.

Conclusión: la alteración en una de las vías de señalización que regula el crecimiento, la proliferación y la apoptosis celular juega un papel importante en la hiperproliferación y

carcinogénesis de piel y mucosas. El papel de la oncoproteína YAP1 en la fisiopatogenia del liquen plano y en el desarrollo y progresión del carcinoma espinocelular se considera un campo de estudio.

María José Zorrilla-Marina

Lim HW, Kohli I, Ruvolo E, Kolbe L, Hamzavi HI. Impact of visible light on skin health: The role of antioxidants and free radical quenchers in skin protection (*Efecto de la luz visible en la salud de la piel: papel de los antioxidantes y neutralizadores de radicales libres en la protección de la piel*). J Am Acad Dermatol 2022; 86 (3): S27-S37. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.12.024>.

Para el ojo humano, la luz visible (LV) equivale a 400-700 nm. La pigmentación inducida por LV es más oscura y sostenida que la pigmentación inducida por UVA.

Impacto de la LV en la salud de la piel, pensando más allá de UVA y UVB: la luz visible induce estrés oxidativo, eritema, melanogénesis e hiperpigmentación. Se asocia con mayor penetración en la piel que la radiación ultravioleta (RUV).

Moléculas de LV en la piel: la profundidad de penetración de la luz visible está influida por la reflexión, dispersión y absorción mediada por la barrera física de la piel y por cromóforos en la piel (hemoglobina, melanina, queratina, bilirrubina, caroteno, lípidos, núcleos celulares y proteínas filamentosas) y el tipo de piel según la clasificación de Fitzpatrick (FST). La melanina y las queratinas son absorbentes y dispersores en la epidermis, la hemoglobina es absorbente dominante, el colágeno es dispersor en la dermis. El papel protector de los carotenoides en la piel se centra en la capacidad antioxidante de las moléculas, especialmente como extintores de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Enfermedades/reacciones mediadas por luz visible: incluyen eritema, hiperpigmentación posinflamatoria, melasma y fotodermatosis, como porfirias, dermatitis actínica crónica, urticaria solar y erupción polimorfa lumínica. En FST I a III, la luz visible induce eritema inmediato. En personas de piel oscura se observa eritema inmediato y prolongado. La hiperpigmentación posinflamatoria se exagera y se prolonga en fototipos IV a VI por estimulación de melanocitos a través de especies reactivas de oxígeno. También se exageran el melasma y los trastornos pigmentarios faciales adquiridos.

Radicales libres y especies reactivas de oxígeno generados por luz visible y efecto en la salud de la piel: la luz visible induce la producción de citocinas proinflamatorias, metaloproteinasas de matriz y melanogénesis a través de ROS y especies de nitrógeno de hasta 50% en comparación con UVA y UVB, provocando daño al ADN, tejidos asociados con fotoenvejecimiento y melanogénesis. Los radicales libres se originan por activación de Opsin-3 (activador de sensor de melanocitos) aumentando tirosinasa y dopacromo tautomerasa.

Papel de los antioxidantes en la prevención del daño a la piel: existen antioxidantes endógenos como glutatión, ácido úrico, alfa-tocoferol, escualeno y coenzima Q que protegen contra RUV. El enfoque para la fotoprotección adicional es con el uso de antioxidantes exógenos y eliminadores de radicales libres con vitamina E, vitamina C, licocalcona A y dietilhexil siringilideno malonato. La vitamina E inhibe la producción de ROS y radicales libres cuando los lípidos se oxidan y protege fosfolípidos y ácidos grasos de las membranas celulares. La vitamina C está disminuida en pacientes con fotoenvejecimiento o fotodaño crónico, ésta puede potenciar su efecto junto a la vitamina E, limitando el daño oxidativo en la membrana celular. La licocalcona A disminuye la formación de ROS inducida por RUV y luz

visible y al activador del factor de transcripción NRF que regula genes citoprotectores. Los antioxidantes exógenos y eliminadores de radicales libres pueden complementar el sistema endógeno de la piel para la fotoprotección.

Diseño inteligente de fotoprotección de próxima generación contra daños en la piel inducidos por RUV y luz visible: para el bloqueo de luz visible se usan protectores solares con color o con antioxidantes para disminuir la generación de ROS y radicales libres. Hay filtros inorgánicos o físicos que se centran en la capacidad de minerales naturales (dióxido de titanio, óxido de cinc y de hierro) para reflejar y dispersar luz visible cuando son partículas mayores de 200 nm. Las partículas micronizadas de cinc y titanio dan menor apariencia sobre la piel, pero menor capacidad de bloqueo de luz visible. Una mezcla de antioxidantes con dietilhexil siringilideno malonato al 1 y 2% más vitamina E 0.25%, vitamina C 0.01% vía tópica sirve para disminuir el eritema en los fototipos I a III y la pigmentación en los fototipos IV a VI por luz visible y UVA-1. Se ha demostrado reducción de la hiperpigmentación inducida por luz visible con protectores solares con vitamina E y C, dietilhexil siringilideno malonato, licocalcona A y ácido glicirretínico.

Conclusión: la comprensión del papel de la luz visible en la inducción de ROS es importante para la generación de formulaciones basadas en antioxidantes que compensarían el uso de formulaciones entintadas que no son siempre cosméticamente aceptables, lo que explica la limitación en su uso.

Coria Vázquez-Silvia

Yung-Wei C, Chih-Hung L, Han-Chi T. Leukemia cutis in a medical center in southern Taiwan: A retrospective study of 42 patients (*Leucemia cutis en un centro médico en el sur de Taiwán: un estudio retrospectivo de 42 pacientes*). J Formo-

san Med Assoc 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.025>.

Introducción: la leucemia cutis representa la infiltración cutánea de leucocitos o sus precursores neoplásicos. En general, de acuerdo con sus características, pueden dividirse en: leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células peludas y leucemias/linfomas T adultas. Se desconoce actualmente la verdadera incidencia de la leucemia cutis. Pocos estudios han descrito el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad y su asociación con las manifestaciones clínicas y hallazgos histopatológicos.

Objetivo: describir la asociación entre las características clínicas, clasificaciones y el pronóstico entre los diferentes tipos de leucemia cutis en Taiwán.

Método: se recolectaron datos de junio de 1997 a junio de 2018, se identificaron 42 pacientes con leucemia cutis, diagnosticados con estudio histopatológico y abordaje de médula ósea y se clasificaron de acuerdo con histopatología, morfología, inmunohistoquímica y citogenética, además de correlacionar el tiempo entre el diagnóstico de leucemia cutis y muerte.

Resultados: de los pacientes recolectados 15 eran mujeres y 22 hombres. Por frecuencia, se correlacionaron con leucemia mieloide aguda un 57%, con síndrome mielodisplásico un 19% y con leucemia de células peludas y leucemias/linfomas T adultas un 12%. Con menor frecuencia se encontraron leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica y leucemia linfocítica crónica. Tres pacientes evolucionaron de leucemia mieloide crónica a leucemia mieloide aguda y posteriormente a leucemia cutis. La edad promedio de diagnóstico fue de 55.7 años. Por morfología, las lesiones más asociadas fueron

pápulas (38%), nódulos (29%), placas (16%), úlceras (10%), máculas (6%) y parches (1%); por topografía, los sitios más afectados fueron el tronco (33%), las extremidades (32%), generalizada (14%), la cara (9%), la piel cabelluda (7%), los genitales (4%) y el cuello (2%). De los pacientes estudiados, del 55 al 77% de los casos de leucemia cutis aparecieron después de leucemia sistémica, mientras que del 23 al 38% de los pacientes tuvieron leucemia cutis durante el curso de una leucemia y un 7% manifestaron leucemia cutis aleucémica (leucemia cutis previa a daño leucémico sistémico). En cuanto a supervivencia, la leucemia cutis fue indicador de mal pronóstico, ya que el 74.3% de los pacientes fallecieron en el primer año de seguimiento, a pesar de recibir tratamiento con quimioterapia o trasplante de médula ósea.

Conclusiones: la leucemia cutis puede tener un amplio espectro de manifestaciones clínicas dermatológicas, que deben correlacionarse con el contexto clínico del paciente, ya que la leucemia cutis repercute en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con esta dermatosis.

Raúl Arteaga-Pérez

Kline N, Menge TD, Hrycaj SM, Andea AA, Patel RM, Harms PW, Chan MP, Bresler SC. PRAME expression in challenging dermal melanocytic neoplasms and soft tissue tumors with melanocytic differentiation (*Expresión de PRAME en neoplasias melanocíticas dérmicas desafiantes y tumores de tejidos blandos con diferenciación melanocítica*). Am J Dermatopathol 2022; 44 (6): 404-410. doi: 10.1097/DAD.0000000000002128.

Introducción: el antígeno expresado preferentemente en melanoma (PRAME) es un antígeno inhibidor de la señalización del receptor de ácido retinoico, que a su vez inhibe la apoptosis, la detención del crecimiento y la diferenciación

inducidas por el ácido retinoico. Es expresado principalmente en melanoma cutáneo, melanoma ocular y en algunos tumores no melanocíticos, como cáncer de mama, neuroblastoma, liposarcoma mixoide, carcinoma renal de células claras, cáncer pulmonar no microcítico, cáncer de ovario epitelial y leucemias agudas. Se ha demostrado su utilidad para la diferenciación entre melanoma y nevos benignos. El nevo penetrante profundo y el nevo azul celular son lesiones melanocíticas que pueden confundirse con melanoma debido a la alta celularidad, la coexistencia de atipia citológica (particularmente en nevo penetrante profundo) y la falta de maduración con el descenso dérmico, además, en algunas ocasiones estas lesiones se extienden de manera profunda al tejido celular subcutáneo. Además de las neoplasias melanocíticas, algunas neoplasias de tejidos blandos pueden confundirse con melanoma debido a su evidencia de diferenciación melanocítica. Los sarcomas de células claras son tumores dérmicos o de tejidos blandos que expresan marcadores melanocíticos. Una categoría tumoral adicional, los tumores de células epitelioides perivasculares, también pueden mostrar características microscópicas similares a las del melanoma y, por lo general, expresan antígenos melanocíticos específicos, como HMB-45 o Melan-A/MART-1.

Material y métodos: se realizó una búsqueda retrospectiva de los casos de nevo azul celular, nevo penetrante profundo, sarcomas de células claras, tumores de células epitelioides perivasculares, tumores limítrofes en las categorías nevo azul celular y nevo penetrante profundo, melanoma similar a nevo penetrante profundo y melanoma similar a nevo azul celular que se diagnosticaron entre los años 2013 y 2021. Se realizó inmunohistoquímica con el anticuerpo PRAME. La tinción con PRAME se clasificó según el porcentaje de melanocitos marcados: sin marcaje nuclear se calificó como 0; 1-25% de marcaje nuclear como 1+; 26-50% de marcaje

como 2+; 51-75% como 3+; $\geq 76\%$ como 4+ y se consideraron negativas o que no favorecían el melanoma PRAME de 0-3+ y positivas o compatibles con el melanoma PRAME de 4+. El patrón de referencia fue el diagnóstico anatómopatológico final utilizando una combinación de hallazgos diagnósticos histológicos, otros inmunofenotípicos y, en algunos casos, moleculares.

Resultados: se evaluaron 20 casos en la categoría general de nevo azul celular, incluida una neoplasia similar a nevo azul celular severamente atípica con características limítrofes. Todas (20/20) estas lesiones mostraron 0 (4 casos) o 1+ (16 casos) de marcaje con la tinción PRAME, clasificándose como PRAME negativo. Se evaluaron 12 lesiones en la categoría de nevo penetrante profundo. Ninguno de estos casos mostró reactividad PRAME 4+. Se observó expresión 2+ en 3 casos, mientras que el resto mostró expresión 0 (un caso) o 1+ (8 casos). Luego se evaluó la expresión de PRAME en un conjunto de melanomas dérmicos, incluidos melanomas similares a nevo azul celular (8 casos) y melanoma similar a nevo penetrante profundo (2 casos), para un total de 10 casos. En general, el 62.5% (5/8) de los melanomas similares a nevo azul celular y el 50% (1/2) de los melanomas similares a nevo penetrante profundo fueron PRAME 4+ (positivos). Posteriormente se evaluó la expresión en 9 tumores de células epitelioides perivasculares de una variedad de sitios anatómicos (visceral y cutáneas), incluidos 4 tumores de células epitelioides perivasculares malignos y 5 benignos, observándose baja expresión de PRAME (0-2+) en el 88.9% (8/9) de las lesiones y expresión positiva (4+) en un caso de PEComa maligno. Además, el 100% (3/3) de los CCS evaluados fueron PRAME negativos (0-1+). En general, la sensibilidad de la positividad de PRAME para melanoma en toda la población de estudio fue del 60%, con especificidad del 97.7%.

Discusión: el desempeño de PRAME en lesiones melanocíticas dérmicas no se ha evaluado com-

pletamente. El estudio proporciona evidencia adicional de que PRAME es útil para la evaluación de tumores melanocíticos desafiantes, ya que se incluyeron 8 neoplasias con características limítrofes (en los cuales se descartó melanoma por pruebas moleculares) y en todos los casos se encontró PRAME negativo (0-2+). En el caso de los tumores de tejidos blandos con diferenciación melanocítica se encontró que los 3 casos de sarcomas de células claras estudiados fueron negativos para PRAME, lo que fue acorde con una investigación previa de 10 casos, a su vez, 8 de los 9 casos estudiados de tumores de células epitelioides perivasculares fueron negativos para PRAME (excepto un caso de tumor de células epitelioides perivasculares maligno retroperitoneal metastásico); no se había estudiado la expresión de PRAME en este tipo de tumores previamente.

Laura Gabriela Soto-Salazar

Krueger JG, Wharton KA Jr, Schlitt T, Suprun M, Torene RI, Jiang X, Wang CQ, Fuentes-Duculan J, Hartmann N, Peters T, Koroleva I, Hillenbrand R, Letzkus M, Yu X, Li Y, Glueck A, Hasselberg A, Flannery B, Suárez-Fariñas M, Hueber W. IL-17A inhibition by secukinumab induces early clinical, histopathologic, and molecular resolution of psoriasis (*La inhibición de IL-17A por secukinumab induce alivio clínico, histopatológico y molecular temprano de la psoriasis*). *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144 (3): 750-763. doi: 10.1016/j.jaci.2019.04.029.

Introducción: la psoriasis es una enfermedad autoinmunitaria crónica caracterizada por placas cutáneas eritematosas, escamosas e hiperqueratósicas que pueden cubrir la mayor parte del cuerpo, confiriendo un estrés significativo y estigma social. La causa de la psoriasis es multifactorial, con influencias genéticas y ambientales. La investigación básica y varios ensayos clínicos han sugerido un papel patógeno

dominante en pacientes con psoriasis de IL-17. En los modelos actuales, la activación de las células de la piel produce IFN- α , IFN- γ y TNF- α proinflamatorias, que activan las células dendríticas mieloides para producir IL-12 e IL-23. Aunque la IL-12 desencadena vías proinflamatorias TH1, la IL-23 atrae, expande y polariza las células TH17 y otros leucocitos para secretar IL-17A y otras citocinas, incluidas la IL-17F y la IL-26. La IL-17A autoactiva su propia síntesis en células T, induce IL-6 proinflamatorias e IL-8/CXCL8 en la dermis y promueve la síntesis de factores mitogénicos, citocinas, quimiocinas y proteínas antimicrobianas, lo que conduce a la hiperplasia de queratinocitos. El mecanismo por el cual la hiperplasia de queratinocitos amplifica la placa y posiblemente la inflamación sistémica se ha presentado en un hipotético modelo de "alimentación hacia adelante". Los tejidos cultivados de piel humana apoyan el modelo: un papel para la diferenciación de queratinocitos y el tejido conectivo en la respuesta a la IL-17A se evidencia por el aumento de aproximadamente 10 veces en el número de genes inducidos por IL-17A en cultivos estratificados de piel humana en comparación con los cultivos monocapa de queratinocitos, en parte debido a las concentraciones más altas de los factores de transcripción proteína de unión CCAAT (C/EBP) β o C/EBP δ , que median las señales inducidas por IL-17 en la capa espinosa diferenciada y capas granulares de queratinocitos. El secukinumab es un mAb completamente humano que inhibe selectivamente la IL-17A y demuestra una eficacia duradera en todo el espectro de tejidos afectados en pacientes con psoriasis, incluidas las uñas, la piel cabelluda, las palmas y las articulaciones.

Métodos: estudio de fase 2 de 2 partes, con distribución al azar, doble ciego y controlado con placebo de pacientes con psoriasis moderada a grave. Los pacientes de 18 años o más con psoriasis inadecuadamente controlada durante más de 6 meses se distribuyeron al azar 2:1, re-

cibieron secukinumab o placebo. Doce centros clínicos de Estados Unidos inscribieron a 36 pacientes. En la parte 1, los pacientes recibieron 300 mg de secukinumab subcutáneo o placebo durante 12 semanas; en la parte 2, todos los pacientes recibieron 300 mg de secukinumab subcutáneo hasta la semana 52. El objetivo principal fue evaluar la proporción de pacientes que lograron la reversión de la enfermedad histológica en la semana 12 con secukinumab en comparación con el placebo basándose en un sistema de puntuación histológica establecido. La eficacia clínica se correlacionó con las características histopatológicas, los recuentos celulares mediante el uso de inmunohistoquímica y los perfiles de transcripción de ARNm de muestras de biopsia de piel de placa lesional y no lesional recogidas al inicio, la semana 1 ($n = 13$ pacientes inscritos) o la semana 4 ($n = 23$ pacientes inscritos) y las semanas 12 y 52.

Resultados: se cumplió el objetivo principal del estudio: 13 de los 23 pacientes tratados con secukinumab frente a 0 de los 12 pacientes tratados con placebo lograron la reversión de la enfermedad histológica. El inicio de las respuestas PASI fue comparable a la de los estudios publicados, con reducción media de las puntuaciones basales de PASI del 78% a las 12 semanas. El secukinumab normalizó los genes transcriptores de psoriasis hacia las concentraciones basales de la muestra no lesional. Para la semana 12, el secukinumab indujo aproximadamente el 80% de normalización media de la expresión génica en la placa lesional basal y una normalización media superior al 90% en los genes MAD-3 PT. Se observaron cambios estadísticamente significativos ($p < 0.05$) en las puntuaciones de la vía dependientes de la IL-17 en las semanas 1 a 12 en comparación con los valores basales. El secukinumab redujo su objetivo: IL-17A, 6.6 veces en muestras de placas lesionales en la semana 12, así como en los productos TH17 IL-17F (6.4 veces) e IL-26 (3.6 veces). Redujo tanto

las subunidades de IL-23 (IL-23A/p19 e IL-12B/p40) de 2.3 a 3.5 veces como las subunidades del receptor de IL-23 aproximadamente 2 veces.

Discusión: los datos revelan nuevos conocimientos sobre los primeros eventos después de la inhibición de la IL-17A por secukinumab. Ya en una semana, el secukinumab causó cambios sustanciales y progresivos en cientos de transcripciones de la placa lesional acompañados de infiltrados inflamatorios reducidos, grosor epidérmico y actividad mitótica. Las reducciones tempranas en la expresión de los genes diana IL-17A inducidas en tejidos cultivados de piel humana se correlacionaron con las respuestas clínicas e histológicas en la semana 12. Por tanto, los datos sugieren que la regulación a la baja temprana de los genes de avance después de la neutralización de la IL-17A por secukinumab, en lugar de la reducción de la síntesis de IL-17A dependiente de TH17, dio resultados exitosos.

Gabriela González-Rivera

Hung Y-T, Lin S-M, Tzeng I-S, Ng CY. Optimizing surgical outcome of auricular keloid with a novel multimodal approach (Optimizando el resultado quirúrgico de cicatrices queloides con un nuevo enfoque multimodal). Sci Rep 2022; 12 (1): 1-8. doi:10.1038/s41598-022-07255-8.

Introducción: las cicatrices queloides se consideran complicaciones del proceso de curación de las heridas, con un continuo crecimiento de tejido cicatricial frente a un traumatismo menor. La oreja es una localización frecuente de esta afección, usualmente asociada con perforaciones en adolescentes o adultos jóvenes, que conlleva desfiguración y efecto psicológico en los pacientes. La escisión quirúrgica está indicada en lesiones grandes o que generen desfiguración significativa; aun así, se han reportado tasas de recurrencia de hasta el 100% cuando se realiza escisión como terapia única, por lo

que cobra importancia la introducción de terapias coadyuvantes, como son: corticosteroides intralesionales, radioterapia, terapia con presión, crioterapia, imiquimod tópico y 5 fluorouracilo intralesional. Aún así, no se ha estandarizado un tratamiento que proporcione una tasa de recurrencia baja con efectos secundarios mínimos. Los autores de este artículo presentan una terapia multimodal, consistente en enucleación quirúrgica, reconstrucción con colgajo, administración de esteroide intralesional intraoperatorio y radioterapia posoperatoria.

Métodos: se realizó un estudio retrospectivo usando la base de datos de pacientes de un centro médico de tercer nivel en Taiwán de diciembre de 2017 a mayo de 2021; incluyeron pacientes que recibieron terapia multimodal. Como variables se incluyeron: edad, sexo, tratamientos previos, clasificación clínica de queloides según clasificación de Chang-Park, tamaño y localización de las lesiones, recurrencia y tiempo de seguimiento. *Protocolo de tratamiento multimodal:* *Método quirúrgico:* disección de la piel superficial a la cicatriz queloide, retirando el núcleo de la cicatriz (queloidectomía), luego realizando reconstrucción con colgajo pediculado axial con el tejido adyacente. *Esteroides intralesionales:* inmediatamente posterior al cierre, se administró concentración pura de acetónido de triamcinolona (40 mg/mL) en la dermis circundante en proporción al largo de la incisión (en rango de 0.1 a 0.5 mL), sin repetir la dosis posteriormente. *Radioterapia:* se realizó irradiación con rayo de electrones de 6 MeV de 15 a 18 Gy a 110 cm de la superficie, la primera fracción en las primeras 24 horas posoperatorias, las restantes dos fracciones en los 4 días consecutivos.

Resultados: se incluyeron 45 cicatrices queloides de 35 pacientes, cuya edad promedio fue de 27 años, la topografía de las cicatrices fue en el 71.1% en la hélice y en el 28.9% en el lóbulo

de la oreja, con tamaño promedio de 1.8 x 1.2 cm. En los desenlaces terapéuticos se encontró recurrencia en 3 casos, correspondientes al 6.7%, con tiempo promedio de curación de 2.4 semanas, no se identificaron casos de necrosis de colgajo, ni infección de herida quirúrgica, con tiempo de seguimiento promedio de 24 meses. Al buscar factores de riesgo asociados con recurrencia, no se encontró diferencia significativa en edad, sexo, tratamiento previo, tamaño, topografía ni clasificación clínica, la única variable con asociación fue la dosis de radiación, ya que se encontraron casos de recurrencia asociados con dosis de radiación menores a 1500 cGy ($p = 0.001$).

Discusión: nos presentan una opción terapéutica multimodal con baja tasa de recurrencia y pocas complicaciones asociadas. El manejo de las cicatrices queloides ha sido un reto por las tasas de recurrencia, que se reporta con un intervalo del 45 al 100% posterior a tratamiento quirúrgico solo. El manejo conjunto de cirugía con esteroides intraoperatorios y posoperatorios ha logrado reportes de recurrencias desde 9.5 al 33% y, en caso de asociar cirugía a radioterapia, las tasas de recurrencia son del 4 al 19%. En la propuesta de asociación multimodal, se explica que los esteroides inhiben migración de fibroblastos activados e inducen vasoconstricción que reduce la respuesta inflamatoria, la radioterapia restablece el balance entre degradación y síntesis de colágeno mediado por expresión de genes de matriz extracelular; al asociar estas dos terapias se logra un efecto adicional del esteroide que es inhibir la reprogramación celular de las células resistentes a radioterapia. Además, no causan los efectos adversos de la administración crónica de esteroides, como atrofia cutánea, telangiectasias, cambios pigmentarios, necrosis y ulceración.

Conclusión: se presentó el enfoque multimodal como alternativa, logrando baja tasa de recurrencia y complicaciones mínimas. Este nuevo

enfoque en una sola sesión es un tratamiento seguro y efectivo para el manejo de cicatrices queloides en la oreja.

Juan David Dufflart-Ocampo

Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D. Uso de la espironolactona en dermatología: acné, hidradenitis supurativa, alopecia femenina e hirsutismo. Actas Dermosifiliogr 2020; 111 (8): 639-49.

Introducción: la espironolactona es un antagonista sintético del receptor de la aldosterona, con propiedades mineralocorticoides y antiandrogénicas, por lo que podría ser de utilidad en enfermedades asociadas con hiperandrogenismo, como el acné, la alopecia androgénica de patrón femenino, el hirsutismo y la hidradenitis supurativa debido a su perfil de seguridad y bajo coste.

Papel de los andrógenos en la piel: los andrógenos regulan diversos procesos relacionados con el recambio cutáneo, crecimiento de folículos pilosos, proliferación de glándulas sebáceas, producción de sebo y la embriogénesis. En la piel se producen andrógenos *de novo* a partir de colesterol o de precursores suprarrenales o gonadales circulantes debido a la densidad de los receptores androgénicos y sus interacciones a nivel de las células basales y los sebocitos, así como papilas dérmicas, la vaina radicular externa del folículo piloso, las glándulas sudoríparas, el endotelio vascular, las células musculares lisas y los queratinocitos.

Mecanismo de acción y farmacocinética de la espironolactona: las propiedades antiandrogénicas de la espironolactona radican en su competencia frente a la testosterona y dihidrotestosterona por la unión a los receptores de andrógenos, principalmente cuando se cuenta con altas concentraciones de testosterona y de dihidrotes-

tosterona, puesto que en otros contextos podría tener un efecto agonista parcialmente débil.

Indicaciones aprobadas, efectos adversos y toxicidades: en dermatología, no existen indicaciones aprobadas; sin embargo, se ha prescrito fuera de indicación en acné, hirsutismo, hidradenitis supurativa y alopecia androgénica de patrón femenino. En general, la espironolactona es bien tolerada y sus principales efectos adversos dependen de la dosis; el principal efecto adverso es la irregularidad menstrual que se observa en el 15 al 30%, lo que deberá ser controlado con anticonceptivos orales de tercera y cuarta generación o un dispositivo intrauterino, asimismo, se evidencia sensibilidad mamaria, disminución de la libido, mareos, náuseas, cefalea, poliuria y fatiga en el 5% de las pacientes. En el caso del embarazo, la espironolactona es categoría C y se ha demostrado su excreción en la leche materna; sin embargo, los riesgos son mínimos para el lactante. Por otro lado, no se ha demostrado que se asocie con retraso en la maduración sexual del feto femenino y feminización del feto masculino durante el desarrollo de la vía urogenital (semanas 6-14) en humanos, únicamente en ratas.

Espironolactona en acné: la espironolactona juega un papel importante como parte del tratamiento del acné, ya que actúa inhibiendo la producción de sebo, la proliferación de sebocitos y favorece la disminución de las lesiones, lo que no guarda relación con las concentraciones de andrógenos séricos, sino más bien con la concentración de los andrógenos locales. Se cuenta con evidencia de la administración de espironolactona frente a la de tetraciclinas, ambos fármacos podrían tener efectividad clínica similar e incluso relacionarse con disminución de días de administración de antibióticos sistémicos hasta en 83 días ($p < 0.001$).

Espironolactona en hidradenitis supurativa: la hidradenitis supurativa se considera una enfer-

medad inflamatoria crónica de etiopatogenia poco clara y aparentemente multifactorial que se caracteriza por oclusión del folículo piloso, inflamación y posterior vaciamiento de queratina y bacterias en la dermis circundante, induciendo una respuesta quimiotáctica mediada por neutrófilos y linfocitos, ocasionando desregulación del sistema inmunitario y destrucción de la unidad pilosebácea; todo lo cual se encuentra en estrecha relación con factores hormonales, en los que destaca la producción de andrógenos, ya que éstos generan acantosis intrafolicular, queratosis y taponamiento. No existe suficiente evidencia de la administración de espironolactona en hidradenitis supurativa. En estudios que incluyen alrededor de 150 pacientes se evidencia disminución del número de lesiones a los 3 meses y del dolor asociado con la hidradenitis supurativa a los 6 meses, con la administración de espironolactona a dosis de 100 a 200 mg al día.

Espironolactona en alopecias femeninas: debido a que la alopecia androgénica de patrón femenino se manifiesta habitualmente en mujeres posmenopáusicas y puede afectar de manera más temprana a individuos con hiperandrogenismo, se considera una estrecha relación entre esta afección y las concentraciones de andrógenos en individuos genéticamente predispuestos, lo que condiciona que los receptores de andrógenos estén especialmente sensibilizados para unirse a los andrógenos circulantes, aun con concentraciones circulantes normales, por lo que la espironolactona juega un papel importante para su manejo debido a su efecto antiandrogénico. Los autores refieren haber administrado

espironolactona asociada a minoxidil tópico a mujeres mayores de 30 años a dosis iniciales de 50 mg al día, para luego de una o dos semanas aumentar a 100 mg al día, sin requerir habitualmente dosis superiores, durante un periodo de 3 a 24 meses, con adecuada respuesta; sin embargo, en el caso de la alopecia frontal fibrosante no existe suficiente evidencia para justificar su administración.

Espironolactona en el hirsutismo: el hirsutismo se caracteriza por el crecimiento de pelos terminales siguiendo un patrón masculino en áreas sensibles a andrógenos en las que el folículo piloso cuenta con elevada actividad de la 5-alfa reductasa, de forma independiente a las concentraciones de andrógenos séricos, teniendo como principal causa el síndrome de ovario poliquístico en el caso de las mujeres. La espironolactona tuvo similar efectividad que la flutamida y la finasterida para el tratamiento de esta afección, en la que además se demostró que los efectos de la espironolactona incrementan si se asocia con anticonceptivos orales o finasterida.

Conclusiones: el acné, la hidradenitis supurativa, la alopecia androgénica de patrón femenino y el hirsutismo constituyen afecciones de origen multifactorial, en las que el efecto androgénico es uno de los pilares esenciales, por lo que la espironolactona, diurético ahorrador de potasio con efecto antiandrogénico, de bajo costo y buen perfil de seguridad, puede ser de utilidad en el manejo de estos padecimientos, principalmente en el acné femenino.

Thalia Gabriela Jaramillo-Salazar

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7949>

Incontinencia pigmenti. Síndrome de Bloch-Sulzberger

Incontinentia pigmenti. Bloch-Sulzberger syndrome.

Luis Ángel Rodríguez-Morales, Norma Olivia de la O-Escamilla, Darío Rodríguez-Villarreal, Gloria María Rosales-Solís

Estimados editores:

Mi comentario es en relación con un caso clínico que se presentó en la consulta de pediatría general del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González en mayo de 2019; se trata de una paciente de 6 meses de edad con diagnóstico de incontinencia pigmenti.

La incontinencia pigmenti es una displasia neuroectodérmica infrecuente, con patrón de herencia ligado al X dominante, causada por mutaciones en el gen *IKBKG/NEMO*, localizado en Xq28 que codifica un inhibidor del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B cinasa gamma. La describieron Bloch en 1926 y Sulzberger en 1928. Tiene alta penetrancia y expresividad variable. La incidencia estimada es de 0.7 en 100,000 nacimientos con 27.6 casos nuevos por año en el mundo.¹ Del 65 al 75% de los casos se deben a mutaciones esporádicas.² Es usualmente letal en hombres hemicígotos y el sexo femenino puede sobrevivir debido al mosaicismo funcional en la inactivación del cromosoma X, con hallazgos clínicos altamente variables.³

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina de 6 meses de edad, sin antecedentes de importancia, producto de la cuarta gestación, nacida por parto eutócico, de término. Acudió para su cita de control de niño sano a nuestro hospital y los padres refirieron que 2 días después de su nacimiento

Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: abril 2022

Aceptado: abril 2022

Correspondencia

Darío Rodríguez Villarreal
Dariov07@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Rodríguez-Morales LA, De la O-Escamilla NO, Rodríguez-Villarreal D, Rosales-Solís GM. Incontinencia pigmenti. Síndrome de Bloch-Sulzberger. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (4): 624-626.

comenzó con una dermatosis generalizada, de predominio en el tronco y las extremidades inferiores caracterizada en un comienzo por lesiones eritematosas, acompañadas de vesículas, bulas y pústulas, que evolucionaron hasta el momento de esa consulta a lesiones que se caracterizaban por máculas hiperocrómicas en forma de espiral, con restos de costras (**Figuras 1, 2 y 3**). A la exploración física completa se descartó alguna otra alteración (ojos, uñas, pelo, desarrollo psicomotor, alteraciones neurológicas).



Figura 1. Panorámica con lesiones eritematosas, con vesículas, bulas y pústulas.



Figura 2. Extensas lesiones formadas por máculas hiperocrómicas en forma de espiral.

DISCUSIÓN

La incontinencia pigmenti es una enfermedad multisistémica que incluye los tejidos de origen



Figura 3. Panorámica con lesiones conformadas por máculas hiperocrómicas en forma de espiral, con restos de costras.

ectodérmico y mesodérmico. La afectación a la piel siempre está presente y es el principal criterio diagnóstico. Ésta comienza al momento

del nacimiento o en las primeras dos semanas de vida, evolucionando por años, se encuentran dispuestas a lo largo de las líneas de Blaschko y se manifiestan en cuatro etapas clásicas: vesicobulosa, verrugosa-hiperqueratósica, hiperpigmentada y atrófica-hipopigmentada. Igualmente se asocia con alteraciones en el sistema nervioso central, el globo ocular, los dientes, la glándula mamaria, el pelo, las uñas, anomalías esqueléticas, etc.¹

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la incontinencia pigmenti es clínico. No obstante, la gran heterogeneidad clínica y de alteraciones moleculares dificultan la selección de un grupo homogéneo de pacientes, que obstaculiza la estandarización de un abordaje terapéutico. La integración de estos datos puede ser decisiva para el éxito de logros científicos futuros.

REFERENCIAS

1. Cammarata-Scalisi F, Fusco F, Ursini MV. Incontinentia pigmenti. *Actas Dermosifiliográficas* 2019; 110 (4): 273-278.
2. Narayanan MJ, Rangasamy S, Narayanan V. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *Handb Clin Neurol* 2015; 132: 271-280. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00020-2.
3. Greene-Roethke C. Incontinentia pigmenti: A summary review of this rare ectodermal dysplasia with neurologic manifestations, including treatment protocols. *J Pediatr Health Care* 2017; 31 (6): e45-e52. doi: 10.1016/j.ped-hc.2017.07.003.

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i4.7950>

Carcinoma basocelular adenoide: una variante histopatológica infrecuente en Dermatología

Adenoid basal cell carcinoma: a rare histopathological variant in dermatology.

Eleine Isela Landaeta-Navarro,¹ Sandra Vivas²

ANTECEDENTES

El carcinoma basocelular o carcinoma de células basales representa una neoplasia cutánea con poca capacidad para dar metástasis. Ha recibido varias denominaciones, como *ulcus rodens*, *epitelioma malpighiano de Darier*, *epitelioma anexial de Foot y Masson*, *epitelioma epidermoide de Lacassagne*, *basalioma* y *epitelioma basocelular*.¹ El carcinoma basocelular es el tumor más frecuente de todas las enfermedades malignas de la piel, por su lento crecimiento se asocia con baja mortalidad, pero un pequeño porcentaje de estos tumores pueden tener recurrencia local. Puede ser muy agresivo; si no es tratado a tiempo, tiene la propiedad de destruir los tejidos vecinos, causando ulceración e invadiendo en profundidad cartílago y hueso.²

Existen diferentes subtipos histopatológicos, entre ellos, el carcinoma basocelular tipo adenoide, que consiste en bandas finas de células basaloideas en un patrón reticular, con abundante mucina estromal. A continuación, compartimos el siguiente caso de paciente masculino de 78 años con diagnóstico de esta variante histopatológica.³

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 78 años de edad, quien refirió inicio de su enfermedad actual en el mes de enero de 2021 con una lesión eritematosa

¹ Residente del tercer nivel de Dermatología, Universidad de Carabobo. Médica adscrita al servicio de Dermatología.

² Internista y dermatóloga, Jefa del Servicio de Dermatología. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Ciudad de Valencia, Venezuela.

Recibido: abril 2022

Aceptado: abril 2022

Correspondencia

Eleine Isela Landaeta Navarro
eleisa210191@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Landaeta-Navarro EI, Vivas S. Carcinoma basocelular adenoide: una variante histopatológica infrecuente en Dermatología. *Dermatol Rev Mex* 2022; 66 (4): 627-630.

en la cara; acudió a un centro cercano de su localidad donde indicaron esteroides tópicos. Por persistencia de la lesión, acudió a nuestro servicio en agosto de 2021.

Al examen físico del paciente se observó fototipo cutáneo III/VI según Fitzpatrick, quien tenía una dermatosis localizada, única en la región maxilar izquierda, caracterizada por neoformación de aproximadamente 2 cm de diámetro, eritematosa, de bordes bien definidos, superficie ulcerada, irregular, de base socavada, sin secreción, dolorosa, de meses de evolución.

Figura 1

Los exámenes complementarios mostraron aumento de leucocitos a expensas de neutrófilos, el



Figura 1. Visión lateral izquierda. Superficie ulcerada, irregular, de base socavada, sin secreción, dolorosa, de meses de evolución.

resto no mostró alteraciones. A la dermatoscopia de luz polarizada se evidenciaron múltiples erosiones, úlcera y costra (**Figura 2**). Asimismo, la biopsia cutánea evidenció en lámina histológica, teñida con hematoxilina-eosina a 10, 40 y 100 x, células basaloideas con un patrón reticulado característico y mucina estromal (**Figuras 3, 4 y 5**). En vista de hallazgos clínicos, dermatoscópicos y dermatopatológicos, se decidió plantear el diagnóstico de carcinoma basocelular sólido y adenoide ulcerado en la región maxilar izquierda. Se realizó exéresis total de la lesión, con márgenes de 2 mm de diámetro, con evolución satisfactoria 14 días después del tratamiento.

Figura 6

DISCUSIÓN

El carcinoma basocelular es un tumor epitelial maligno de localización cutánea, que surge



Figura 2. Dermatoscopia. Erosiones, úlcera y costra.

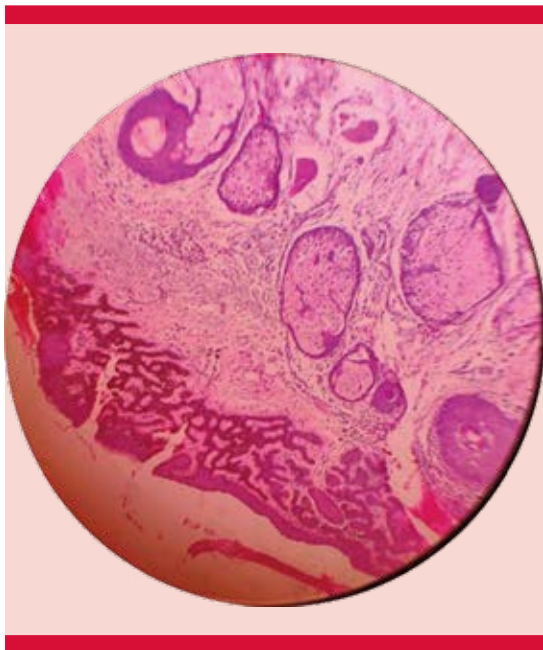


Figura 3. Lámina histológica con H-E 10X. Patrón reticular.

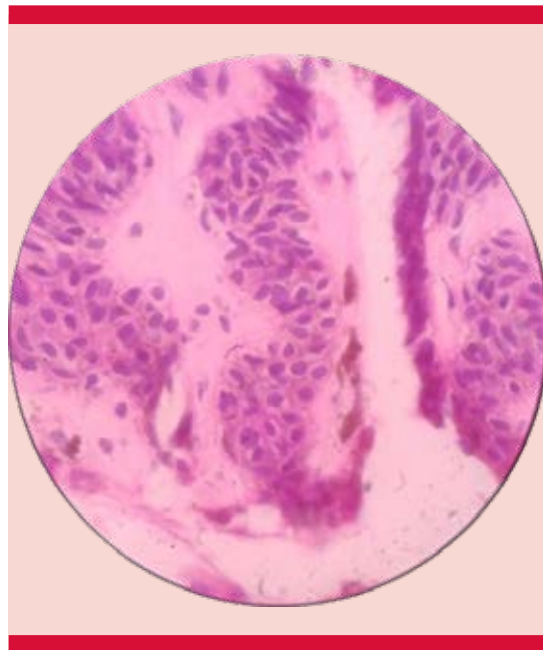


Figura 5. Lámina histológica con H-E 100X. Nidos de células basaloides, mucina estromal.

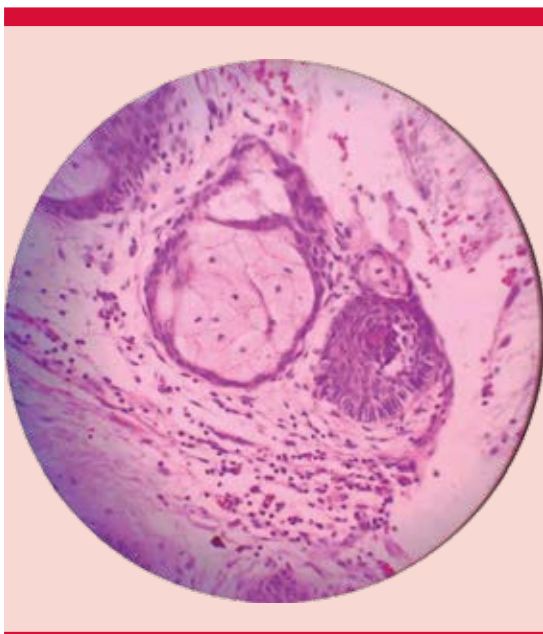


Figura 4. Lámina histológica con H-E 40X. Nidos de células basaloides.

de células pluripotentes de la zona basal de la epidermis. Se considera un tumor de bajo grado de malignidad, tiene origen multifactorial, con factores intrínsecos y extrínsecos que juegan un papel fundamental en su aparición. Se ha reconocido con amplitud el papel de la fotoexposición, donde ésta se ha aceptado como el determinante de mayor importancia para la aparición de este tumor.⁴

El carcinoma basocelular muestra una considerable variabilidad en su morfología, y, como consecuencia, se han definido numerosos subtipos histopatológicos, la variante adenoide es poco frecuente, representa un 24% de los subtipos; consiste en bandas finas de células basaloides en un patrón reticular, con abundante mucina estromal. Se desconoce su etiopatogenia. De manera especial, el diagnóstico diferencial se establece con carcinoma adenoide quístico cutáneo primario, tumor mixto maligno de la piel



Figura 6. Catorce días después de la exéresis total.

(siringoma condroide maligno) y adenocarcinoma papilar digital agresivo.⁵

En la actualidad no se cuenta con registros de casos a nivel nacional. El conocimiento de los diferentes subtipos de carcinoma basocelulares es fundamental para poder establecer un diagnóstico y tratamiento oportunos. Compartimos este caso por ser una variante de carcinoma basocelular infrecuente.

REFERENCIAS

1. Negrín-Díaz ML. Carcinoma basocelular. *Rev Dermatol Ven* 2008; 46 (1): 4-16.
2. Jaramillo C, Ospina JP. Carcinoma basocelular macronodular adenoideo y pigmentado en vulva. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2017; 25 (2): 144-147.
3. Verdugo-Castro PN, Muñoz-Estrada VF, Gaxiola-Álvarez EA. Estudio clínico e histopatológico de carcinoma basocelular en individuos menores de 40 años. *Rev Med UAS* 2019; 9 (4): 192-201.
4. Saxena K, Manohar V, Bhakhar V, Bahl S. Adenoid basal cell carcinoma: a rare facet of basal cell carcinoma. *BMJ Case Rep* 2016; 1-5. doi: 10.1136/bcr-2015-214166.
5. Bradford PT. Skin cancer in skin of color. *Dermatol Nurs* 2009; 21: 170-7.

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 <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx>
Ningún material publicado en la revista podrá reproducirse sin autorización previa por escrito del editor.
2. Tipos de artículos
 - 2.1 Editorial
 - 2.2 Trabajo original
 - 2.3 Trabajo de revisión (extenso y breve)
 - 2.4 Caso clínico
 - 2.5 Carta a editor
 - 2.6 Caso para el diagnóstico
 - 2.7 Trabajo cultural
 - 2.8 Noticias
3. Los manuscritos deberán enviarse en letra Arial 12 con 1.5 de espacio y dar salto de página para cada sección.
 - 3.1. **La primera página debe comprender:** títulos completos y cortos en español e inglés, nombres y apellidos del o los autores, la adscripción de cada uno (institución, hospital, departamento o servicio) vinculada con el motivo del trabajo (no se aceptan títulos honoríficos o pasados: expresidente, miembro titular o emérito de tal cual institución, academia o sociedad) y correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
 - 3.2. **Resumen.** Es la parte medular del artículo porque es la más leída, por tanto, debe ser la más cuidada. Los artículos originales llevarán resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos sean análogas a las partes del artículo (Antecedentes, Material y método, etc.). Los resúmenes no deberán exceder 250 palabras. Los resúmenes de los artículos de revisión y de los casos clínicos también deben escribirse en español e inglés. Las cartas al editor deberán tener título, sin palabras clave ni resumen.
 - 3.3. **Palabras clave, en inglés y en español**, basadas en el MeSH (Medical Subject Headings); para obtenerlas consulte la página www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm
 - 3.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:
Antecedentes. Texto breve, no mayor de 50 líneas (de 65 caracteres cada una) que permita al lector ubicarse en el contexto del tema investigado, por qué es relevante estudiarlo, quiénes lo han estudiado y cómo. En el último párrafo de este apartado debe consignarse el *Objetivo* del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los Resultados. *Material y método.* En la primera oración de este apartado debe indicarse el tipo de estudio (observacional, retrospectivo, doble ciego, aleatorio, etc.), la selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Es indispensable indicar el periodo en que se realizó el estudio. Enseguida se especifican los aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración. Deben mencionarse los métodos de comprobación utilizados y el porqué de su elección (χ^2 , T de Student, etc.), así como los programas de cómputo aplicados y su versión. *Resultados.* Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes. *Discusión.* Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. Debe establecerse el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y abstenerse de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello. El texto no debe incluir abreviaturas de ninguna especie, a pesar de la abundancia de términos, pues ello implicaría remitir al lector a la parte inicial donde se definieron éstos y ello puede conducir al abandono de la lectura por incompreensión. Los símbolos sí están permitidos (L, kg, g, cm, dL, etc.) pero no las abreviaturas, sobre todo cuando no son internacionales o multilingües. No existen dudas para los acrónimos: ADN, HDL, LDL, VLDL, mmHg, etc.
 - 3.5. Figuras y cuadros. Se utilizará el término figura para citar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas. Se utilizará el término cuadro para citar por igual los cuadros y las tablas.
 - 3.6. Pueden agregarse anexos con cuestionarios o encuestas utilizados durante la investigación.
 - 3.7. Pueden incluirse agradecimientos.
 - 3.8. Los cuadros y figuras deben numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve y mencionarse en el cuerpo del artículo. Los cuadros de datos tabulados que contengan exclusivamente texto deberán elaborarse con la aplicación "Tabla" de Word; los esquemas y diagramas, con Power Point; las gráficas de pastel, barras, dispersión, etcétera, con Excel.
4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).
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 la 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 <i>Dermatología Revista Mexicana</i>. -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: _____