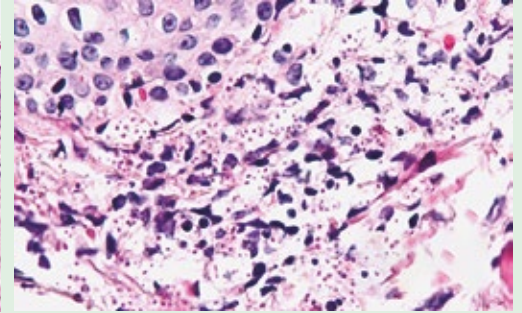
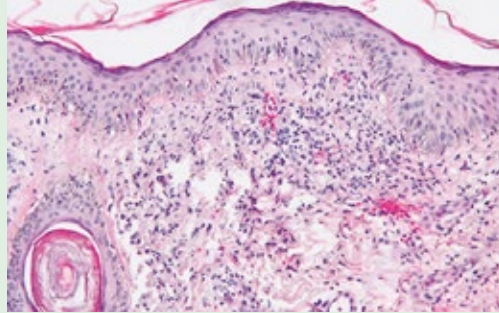


# Dermatología

ISSN-0185-4038

Revista mexicana



Histoplasmosis cutánea en un paciente con VIH (ver pág. 398)

## EDITORIAL

- 287 **Vitiligo en el metro de la ciudad**  
Karen Férrez

## ARTÍCULOS ORIGINALES

- 293 **Prevalencia y caracterización de las reacciones cutáneas graves por medicamentos en pacientes hospitalizados en dos centros hospitalarios de Bogotá, 2010-2020**  
María Paula Tamara Gutiérrez, Mauricio Torres Pradilla, Mónica Maya Gómez, Isabel Herazo Aguirre, María Camila Toscano Madero
- 306 **Prevalencia de tinea pedis en deportistas cubanos de alto rendimiento entre 2007 y 2011**  
Tania Mercedes Iglesias Hernández, María Teresa Illnait-Zaragozí, Gerardo Martínez Machín, Carlos Manuel Fernández Andreu, William Carvajal Veitia
- 315 **Intertrigo en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de un hospital de la Ciudad de México. Causa fúngica y sensibilidad antifúngica in vitro**  
Patricia Manzano Gayosso, Francisca Hernández Hernández, Perla Román Argüero, Berenice Mariscal Hernández, Sofía García Álvarez, Luis Javier Méndez Tovar

## REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 325 **Queratólisis punctata: enfoque clínico y de diagnóstico. Actualización\***  
Ernesto Tirado Mondragón, Jazmín Tejeda Olán, Betsy López Gómez, Javier Araiza

## REVISIONES NARRATIVAS

- 333 **¿Qué son los inhibidores de JAK-STAT? Un tratamiento prometedor contra el vitiligo\***  
Marielva Castro González, Abraham Benjamín Alfaro Sánchez, Rebeca del Consuelo Rodríguez Cabral, Esperanza Catalina Welsh Hernández, Rogelio Ramón Pérez Rodríguez
- 344 **Psoriasis: una mirada actual a su patogenia y biomarcadores\***  
Paula A Aristizabal, Margarita María Velásquez Lopera

## ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 358 **La literatura como instrumento pedagógico en la enseñanza de la Dermatología**  
Victor Otero Marrugo

## CASOS CLÍNICOS

- 362 **Manifestación atípica de herpes zoster en una paciente con pénfigo vulgar**

- 366 **Morfea panesclerótica en adultos, un simulador de esclerosis sistémica difusa**  
María Paula Díaz Mestre, Linda Navarrete Motta, Laura Andrea Gómez García, Marcela C Rodríguez R, Juan M Gutiérrez, María Claudia Díaz, Daniel G Fernández Ávila, Santiago Bernal Macías
- 372 **Carcinoma basocelular vulvar, una manifestación inusual**  
Abner Bladimir Baquedano Ordoñez, Katia Aguilar Gutiérrez, Kathya Chinchilla Castañeda
- 377 **Liquen nítido generalizado con queratodermia: una variante infrecuente**  
Leydi Yohana Gallego Vidales, Martha Cecilia Valbuena Mesa
- 384 **Tricotilomanía asociada con trastorno de ansiedad generalizada**  
Génesis Velázquez Blanco, Karen Abisai Rivera Batista
- 388 **Carcinoma ecrico siringoide: una enfermedad inusual**  
Alejandra Jaramillo Arboleda, María J Sánchez Zapata, Cynthia Delgado Soto, Catalina Santa Vélez, Juan Pablo Ospina Gómez, Adriana Motta
- 393 **Carcinoma epidermoide metastásico**  
Andrea Flores Franco, Berenice Monserrat Pérez Aldrete, Bernardino Ordoñez Rodríguez, Candelario de Jesús Soberanes Cerino
- 398 **Histoplasmosis cutánea. Comunicación de caso en un paciente con VIH**  
Diego Osmany Chamba Pineda, Dinorah Elizabeth Paz Luna, Amara Hazel Solorio Rivera, Astrid Michelle López Barradas, Vanessa Paredes Solís

## ARTE

- 404 **Ciencia y caridad**  
Pablo Campos Macías

## 408 RESÚMENES

## CARTAS AL EDITOR

- 420 **Hombre de 60 años con erupción pruriginosa de larga evolución en las piernas: epidermólisis ampollosa distrófica**  
Laura Andrea Sinuco Rueda, Camilo Andrés Morales Cardona
- 424 **Cutis verticis gyrata secundario a hipotiroidismo**  
Elianny Andazora, Sandra Vivas, Marcia Endara, Marilyn Rivero
- 428 **Liquen escleroso extragenital de manifestación facial**  
Astrid Guillones, Andrea De Cunto, María Eugenia Mazzei, Julio Magliano

## NOTICIAS

- 432 **Servicio de Dermatología Dr. Mario Magaña Lozano del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, SS**  
Mario Ramón Magaña García

# 3

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

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 68 • Mayo-Junio 2024

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

# *Dermatología*

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

Fundada en 1956

**Registrada en:**

- Index Medicus Latinoamericano (IMLA)
- Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (Conahcyt)
- Periódica-Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias-CICH-UNAM

3

SEGUNDA ÉPOCA VOLUMEN 68

MAYO-JUNIO 2024

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 2023-2024*

**Presidenta** Guadalupe Silvia Mora Ruíz  
**Vicepresidente** Daniel Alcalá Pérez  
**Secretaria** Julieta Ruíz Esmenjau  
**Tesorera** Araceli Alvarado Delgadillo

### **Vocales en la Ciudad de México**

Alicia Lemini López, María Antonieta Domínguez Gómez

### **Vocales en provincia**

Marina Romero Navarrete, David Edoardo Torres Guerrero

### **Comité Consejo Editorial**

María Elisa Vega Memije

### **Comité de Honor y Justicia**

Gisela Navarrete Franco, Esther Guadalupe Guevara Sangines, Roberto Blancas Espinosa

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

Judith Domínguez Cherit, María Ivonne Arellano Mendoza, Roberto Arenas Guzmán, Fermín Jurado Santa Cruz, Jorge Ocampo Candiani

### **Comité de Finanzas**

Araceli Alvarado, Josefina De Peña Ortiz, Claudia Bernabé Del Río

### **Comité de Admisión**

Guadalupe Silvia Mora Ruiz, Daniel Alcalá Pérez, Jesús Manuel Ruiz Rosillo, José Alberto Ramos Garibay, Ricardo Quiñones Venegas

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

Guadalupe Silvia Mora Ruiz, Rosa María Gutiérrez Vidrio, Pablo Campos Macías, Heriberto Vázquez Flores, Guadalupe Domínguez Ugalde



## ACADEMIA MEXICANA DE DERMATOLOGÍA

Fundada en 1952

**Editor** Patricia Mercadillo Pérez

**Coeditor** Alexandro Bonifaz Trujillo

### *Mesa directiva 2023-2024*

**Presidenta** Gabriela Lydia Ortega Gutiérrez  
**Vicepresidenta** Rebeca del Consuelo Rodríguez Cabral  
**Secretaria** Alejandra Rosales Barbosa  
**Tesorera** Susana Canalizo Almeida

### **Comité de Honor y Justicia**

Patricia Mercadillo Pérez, Daniel Asz Sigall, Rosario García Salazar

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

Rosa María Ponce Olivera, Adriana Valencia Herrera, Esther Guadalupe Guevara Sangines

### **Vocales en provincia**

Gustavo Jiménez Brito, Sonia del Carmen Aviña González

### **Vocales en CDMX**

María Teresa Zambrano Díaz, Lucía Achel Nava, Armando Medina Bojórquez

## 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 Quiñones 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  
Linda García Hidalgo  
Minerva Gómez Flores

Rosa María Gutiérrez Vidrio  
María Teresa Hojyo Tomoka  
Fermín Jurado Santa Cruz  
Olga Labastida Gómez de la Torre  
Armando Medina Bojórquez  
Patricia Mercadillo Pérez  
Charles Meurehg Haik  
Clemente Moreno C  
Gisela Navarrete Franco

León Neumann Scheffer  
Jorge Ocampo Candiani  
María C Padilla 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)

# Dermatología

Revista mexicana

Volumen 68, número 3, mayo-junio 2024

## CONTENIDO

### EDITORIAL

- 287 **Vitíligo en el metro de la ciudad**  
Karen Férrez

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- 293 **Prevalencia y caracterización de las reacciones cutáneas graves por medicamentos en pacientes hospitalizados en dos centros hospitalarios de Bogotá, 2010-2020**  
María Paula Tamara Gutiérrez, Mauricio Torres Pradilla, Mónica Maya Gómez, Isabel Herazo Aguirre, María Camila Toscano Madero
- 306 **Prevalencia de *tinea pedis* en deportistas cubanos de alto rendimiento entre 2007 y 2011**  
Tania Mercedes Iglesias Hernández, María Teresa Illnait-Zaragozí, Gerardo Martínez Machín, Carlos Manuel Fernández Andreu, William Carvajal Veitia
- 315 **Intertrigo en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de un hospital de la Ciudad de México. Causa fúngica y sensibilidad antifúngica *in vitro***  
Patricia Manzano Gayosso, Francisca Hernández Hernández, Perla Román Argüero, Berenice Mariscal Hernández, Sofía García Álvarez, Luis Javier Méndez Tovar

### REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 325 **Queratólisis punctata: enfoque clínico y de diagnóstico. Actualización**  
Ernesto Tirado Mondragón, Jazmín Tejeda Olán, Betsy López Gómez, Javier Araiza

### REVISIONES NARRATIVAS

- 333 **¿Qué son los inhibidores de JAK-STAT? Un tratamiento prometedor contra el vitíligo**  
Marielva Castro González, Abraham Benjamín Alfaro Sánchez, Rebeca del Consuelo Rodríguez Cabral, Esperanza Catalina Welsh Hernández, Rogelio Ramón Pérez Rodríguez
- 344 **Psoriasis: una mirada actual a su patogenia y biomarcadores**  
Paula A Aristizabal, Margarita María Velásquez Lopera

## CONTENTS

### EDITORIAL

- 287 **Vitiligo in the city metro**  
Karen Férrez

### ORIGINAL ARTICLES

- 293 **Prevalence and characterization of severe cutaneous adverse reactions to medications in hospitalized patients at two hospitals centers in Bogota, 2010-2020**  
María Paula Tamara Gutiérrez, Mauricio Torres Pradilla, Mónica Maya Gómez, Isabel Herazo Aguirre, María Camila Toscano Madero
- 306 **Prevalence of *tinea pedis* in Cuban high performance athletes between 2007 and 2011**  
Tania Mercedes Iglesias Hernández, María Teresa Illnait-Zaragozí, Gerardo Martínez Machín, Carlos Manuel Fernández Andreu, William Carvajal Veitia
- 315 **Intertrigo in patients hospitalized at Internal Medicine ward of a hospital of Mexico City. Fungal cause and *in vitro* antifungal activity**  
Patricia Manzano Gayosso, Francisca Hernández Hernández, Perla Román Argüero, Berenice Mariscal Hernández, Sofía García Álvarez, Luis Javier Méndez Tovar

### SYSTEMATIC REVIEW

- 325 **Pitted keratolysis: clinical and diagnostic approach. An update**  
Ernesto Tirado Mondragón, Jazmín Tejeda Olán, Betsy López Gómez, Javier Araiza

### NARRATIVE REVIEWS

- 333 **What are JAK-STAT inhibitors? A promising treatment of vitiligo**  
Marielva Castro González, Abraham Benjamín Alfaro Sánchez, Rebeca del Consuelo Rodríguez Cabral, Esperanza Catalina Welsh Hernández, Rogelio Ramón Pérez Rodríguez
- 344 **Psoriasis: a current look at its pathogenesis and biomarkers**  
Paula A Aristizabal, Margarita María Velásquez Lopera

**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** (Nieto Editores®). Av. Chamizal 97, Colonia La Trinidad, Texcoco 56130, Estado de México. 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](http://www.nietoeditores.com.mx)

## ARTÍCULO DE OPINIÓN

- 358 **La literatura como instrumento pedagógico en la enseñanza de la Dermatología**  
Víctor Otero Marrugo

## CASOS CLÍNICOS

- 362 **Manifestación atípica de herpes zoster en una paciente con pénfigo vulgar**  
Martha Alicia Aceves Villalvazo, Mariana G Ungson García, Miroslava Villarreal Contreras, Andrés A Briseño Hernández, Cristina Conde Ortiz
- 366 **Morfea panesclerótica en adultos, un simulador de esclerosis sistémica difusa**  
María Paula Díaz Mestre, Linda Navarrete Motta, Laura Andrea Gómez García, Marcela C Rodríguez R, Juan M Gutiérrez, María Claudia Díaz, Daniel G Fernández Ávila, Santiago Bernal Macías
- 372 **Carcinoma basocelular vulvar, una manifestación inusual**  
Abner Bladimir Baquedano Ordoñez, Katia Aguilar Gutiérrez, Kathya Chinchilla Castañeda
- 377 **Liquen nítido generalizado con queratodermia: una variante infrecuente**  
Leydi Yohana Gallego Vidales, Martha Cecilia Valbuena Mesa
- 384 **Tricotilomanía asociada con trastorno de ansiedad generalizada**  
Génesis Velázquez Blanco, Karen Abisai Rivera Batista
- 388 **Carcinoma ecirino siringoide: una enfermedad inusual**  
Alejandra Jaramillo Arboleda, María J Sánchez Zapata, Cynthia Delgado Soto, Catalina Santa Vélez, Juan Pablo Ospina Gómez, Adriana Motta
- 393 **Carcinoma epidermoide metastásico**  
Andrea Flores Franco, Berenice Monserratt Pérez Aldrete, Bernardino Ordoñez Rodríguez, Candelario de Jesús Soberanes Cerino
- 398 **Histoplasmosis cutánea. Comunicación de caso en un paciente con VIH**  
Diego Osmany Chamba Pineda, Dinorah Elizabeth Paz Luna, Amara Hazel Solorio Rivera, Astrid Michelle López Barradas, Vanessa Paredes Solís

## ARTE

- 404 **Ciencia y caridad**  
Pablo Campos Macías

## RESÚMENES

## CARTAS AL EDITOR

- 420 **Hombre de 60 años con erupción pruriginosa de larga evolución en las piernas: epidermolísis ampollosa distrófica**  
Laura Andrea Sinuco Rueda, Camilo Andrés Morales Cardona
- 424 **Cutis verticis gyrata secundario a hipotiroidismo**  
Elianny Andazora, Sandra Vivas, Marcia Endara, Marilyn Rivero
- 428 **Liquen escleroso extragenital de manifestación facial**  
Astrid Guillones, Andrea De Cunto, María Eugenia Mazzei, Julio Magliano

## NOTICIAS

- 432 **Servicio de Dermatología Dr. Mario Magaña Lozano del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, SS**  
Mario Ramón Magaña García

## OPINION ARTICLE

- 358 **Literature as a pedagogical instrument in the teaching of Dermatology**  
Víctor Otero Marrugo

## CLINICAL CASES

- 362 **Atypical presentation of herpes zoster in a patient with pemphigus vulgaris**  
Martha Alicia Aceves Villalvazo, Mariana G Ungson García, Miroslava Villarreal Contreras, Andrés A Briseño Hernández, Cristina Conde Ortiz
- 366 **Pansclerotic morphea in adults, a mimicker of diffuse systemic sclerosis**  
María Paula Díaz Mestre, Linda Navarrete Motta, Laura Andrea Gómez García, Marcela C Rodríguez R, Juan M Gutiérrez, María Claudia Díaz, Daniel G Fernández Ávila, Santiago Bernal Macías
- 372 **Vulvar basal cell carcinoma, an unusual presentation**  
Abner Bladimir Baquedano Ordoñez, Katia Aguilar Gutiérrez, Kathya Chinchilla Castañeda
- 377 **Generalized lichen nitidus with keratoderma: A rare variant**  
Leydi Yohana Gallego Vidales, Martha Cecilia Valbuena Mesa
- 384 **Trichotillomania associated with generalized anxiety disorder**  
Génesis Velázquez Blanco, Karen Abisai Rivera Batista
- 388 **Syringoid eccrine carcinoma: An unusual disease**  
Alejandra Jaramillo Arboleda, María J Sánchez Zapata, Cynthia Delgado Soto, Catalina Santa Vélez, Juan Pablo Ospina Gómez, Adriana Motta
- 393 **Metastatic squamous cell carcinoma**  
Andrea Flores Franco, Berenice Monserratt Pérez Aldrete, Bernardino Ordoñez Rodríguez, Candelario de Jesús Soberanes Cerino
- 398 **Cutaneous histoplasmosis. A case report in an HIV patient**  
Diego Osmany Chamba Pineda, Dinorah Elizabeth Paz Luna, Amara Hazel Solorio Rivera, Astrid Michelle López Barradas, Vanessa Paredes Solís

## ART

- 404 **Science and charity**  
Pablo Campos Macías

## SUMMARIES

## LETTERS TO THE EDITOR

- 420 **A 60-year-old man with a long-standing itchy rash in legs: Dystrophic epidermolysis bullosa**  
Laura Andrea Sinuco Rueda, Camilo Andrés Morales Cardona
- 424 **Cutis verticis gyrata secondary to hypothyroidism**  
Elianny Andazora, Sandra Vivas, Marcia Endara, Marilyn Rivero
- 428 **Extragenital lichen sclerosus of facial presentation**  
Astrid Guillones, Andrea De Cunto, María Eugenia Mazzei, Julio Magliano

## NEWS

- 432 **Service of Dermatology Dr. Mario Magaña Lozano of the Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, SS**  
Mario Ramón Magaña García

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9770>

## Vitiligo en el metro de la ciudad

### *Vitiligo in the city metro.*

Karen Férez

El 20 de septiembre de 2023 inauguramos la exposición fotográfica itinerante titulada “Vitiligo: una piel de colores” en la estación La Raza del metro de la Ciudad de México. Nuestros objetivos fueron: educar al público sobre el hecho de que el vitiligo no es contagioso, disipar mitos y estigmas, mostrar la belleza del vitiligo, promover la empatía y transmitir alegría a través de los colores.

El vitiligo puede tener un efecto negativo en quienes viven con él, no sólo desde una perspectiva física, sino también emocional y psicológica. La fotografía, como forma de arte y medio de expresión, desempeña un papel importante en cómo se representa el vitiligo en la sociedad: a través de la lente de la cámara fotográfica podemos apreciar patrones, simetría, ritmo y armonía, precisamente los ele-

*On September 20, 2023, we inaugurated the traveling photographic exhibition titled “Vitiligo: A skin of colors” at La Raza station of the Mexico City metro. Our objectives were: to educate the public about the fact that vitiligo is not contagious, dispel myths and stigmas, showcase the beauty of vitiligo, promote empathy, and convey joy through colors.*

*Vitiligo can have a negative impact on those living with it, not only from a physical perspective but also emotionally and psychologically. Photography, as a form of art and a means of expression, plays an important role in how vitiligo is represented in society: through the lens of the camera, we can appreciate patterns, symmetry, rhythm, and harmony, precisely the elements of Greek*

Dermatóloga. Presidenta de la Fundación Mexicana de Vitiligo y Enfermedades de la Piel.

**Recibido:** marzo 2024

**Aceptado:** marzo 2024

**Correspondencia**

Karen Férez  
kafezez@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Férez K. Vitiligo en el metro de la ciudad. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 287-291.

mentos de la belleza griega. En estas imágenes capturadas por nuestro talentoso equipo de *Proyecto Vitiligo* –una iniciativa que se dedica a fotografiar de manera profesional a personas con esta condición para promover la autoestima, la aceptación y la conciencia sobre esta enfermedad– resaltamos las maravillosas y distintivas características de la piel de dos colores.

En el mundo del arte, hemos visto cómo las representaciones visuales han transformado la percepción de la belleza a lo largo de la historia. Un ejemplo notable proviene del movimiento muralista en el siglo XX; artistas como Diego Rivera, José Clemente Orozco, David Alfaro Siqueiros y Frida Kahlo utilizaron sus obras para representar a personas, como tú y yo, en una escala monumental. Al hacerlo, desafiaron las normas tradicionales de belleza y resaltaron la dignidad de la diversidad.

Hoy, inspirados por estos artistas que usaron su trabajo para tratar cuestiones sociales y políticas críticas, utilizamos el arte como una poderosa herramienta de cambio social. Buscamos cambiar la percepción de que el vitiligo afecta negativamente la estética, transformándola en una nueva comprensión de la belleza.

Como dermatóloga y presidenta de la Fundación Mexicana de Vitiligo y Enfermedades de la Piel, he tenido la oportunidad de escuchar las experiencias desafortunadas de muchas personas que han enfrentado discriminación debido a conceptos erróneos sobre el vitiligo. Me han compartido comentarios como: “Dra. Karen, no quisieron atenderme porque creían que mi vitiligo era contagioso”. Estas situaciones son una de las principales razones que impulsan nuestra labor: educar y concientizar sobre el hecho de que el vitiligo NO es contagioso, con el objetivo de combatir la desinformación y mejorar la calidad de vida de las personas.

Frida Kahlo desafió con su obra la percepción de la “normalidad”, alentando la empatía a través de

*beauty. In these images captured by our talented team of the Vitiligo Project –an initiative dedicated to professionally photographing people with this condition to promote self-esteem, acceptance, and awareness of this disease– we highlight the wonderful and distinctive characteristics of the two-colored skin.*

*In the world of art, we have seen how visual representations have transformed the perception of beauty throughout history. A notable example comes from the muralist movement in the 20th century; artists such as Diego Rivera, Jose Clemente Orozco, David Alfaro Siqueiros, and Frida Kahlo used their works to represent people, like you and me, on a monumental scale. In doing so, they challenged traditional beauty norms and highlighted the dignity of diversity.*



**Figura 1.** Vista de la exposición saliendo de los vagones del metro.

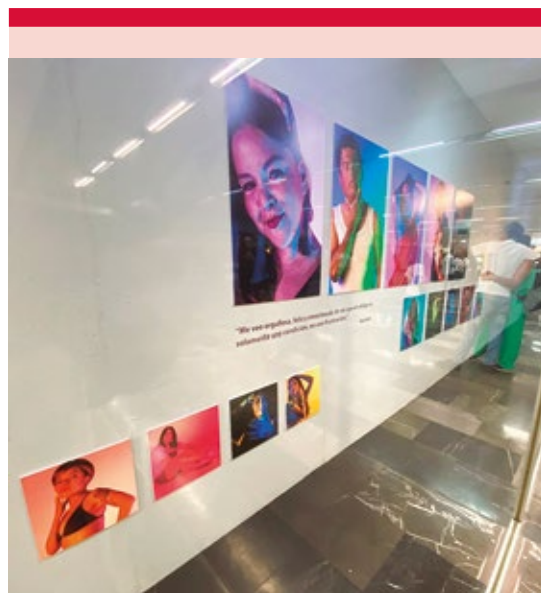
**Figure 1.** View of the exhibition leaving the metro cars.

sus autorretratos llenos de corsés y espinas. “El arte más poderoso de la vida es hacer del dolor un talismán que cura. Todo lo cura. Todo”, dijo. A pesar de que el vitiligo no causa síntomas físicos, su efecto psicológico y social es innegable. En general, es difícil que los demás comprendan esta realidad, lo que a menudo resulta en una falta de empatía.

La exposición fotográfica que presentamos es el fruto de un profundo proceso emocional experimentado por los modelos, quienes, en su travesía con el vitiligo, han atravesado el dolor del diagnóstico, la ira, la negación, la tristeza y finalmente la aceptación de su condición cutánea. No es fácil encontrar a personas que se atrevan a mostrar sus manchas, ya que tradicionalmente han sido motivo de vergüenza. Sin embargo, en esta colección se muestran altivos, orgullosos, confiados y guapos. Quiero tomar un momento para reconocer la valentía de nuestros modelos, personas como tú y yo, que, al igual que en los murales de Diego

*Today, inspired by these artists who used their work to address critical social and political issues, we use art as a powerful tool for social change. We seek to change the perception that vitiligo negatively affects aesthetics, transforming it into a new understanding of beauty.*

*As a dermatologist and president of the Mexican Foundation for Vitiligo and Skin Diseases, I have had the opportunity to hear the unfortunate experiences of many people who have faced discrimination due to misconceptions about vitiligo. They have shared comments such as: “Dr. Karen, they didn’t want to serve me because they thought my vitiligo was contagious”. These situations are one of the main reasons driving our work: to educate and raise awareness about the fact that vitiligo is NOT contagious, with the aim of combating misinformation and improving the quality of life of people.*

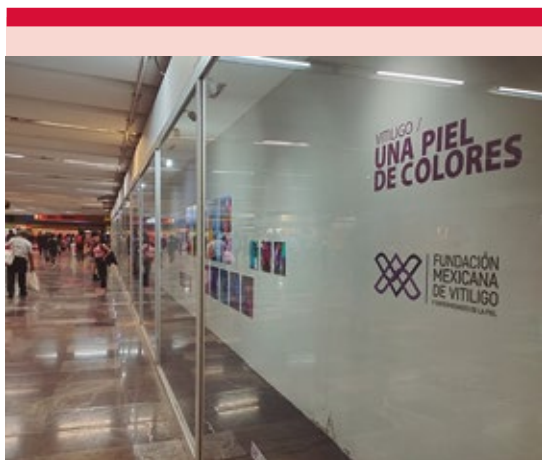


**Figura 2.** Vitrina de la exposición.  
**Figure 2.** Exhibition showcase.



Rivera y Siqueiros, están haciendo historia. Esta exhibición es precursora al mostrar abiertamente una condición dermatológica y convertirla en arte con el propósito de cambiar mentalidades, educar y eliminar la discriminación en un escenario público y de gran alcance.

Por último, deseamos que todas las personas que visitaron este lugar experimenten la alegría de los colores a través de estas fotografías. Los colores son una expresión de optimismo y vitalidad. En esta colección iluminamos las manchas: donde antes hubo una pérdida de color, ahora hay un arcoíris de entusiasmo que nos ayuda a transformar perspectivas. El vitiligo engalanado iridiscentemente se convierte en arte. Como dijo la artista de derechos humanos Françoise Schein: “El arte en el metro es como un regalo para la ciudad”. Agradezco a todas las personas que contribuyeron para que este hermoso regalo se hiciera realidad.



**Figura 3.** Muestra de la exposición fotográfica “Vitiligo: una piel de colores”.

**Figure 3.** Sample of the photographic exhibition “Vitiligo: a colored skin”.

*Frida Kahlo challenged with her work the perception of “normalcy”, encouraging empathy through her self-portraits full of corsets and thorns. “The most powerful art of life is to make pain a talisman that heals. It heals everything. Everything” she said. Although vitiligo does not cause physical symptoms, its psychological and social impact is undeniable. Sadly, it is difficult for others to understand this reality, often resulting in a lack of empathy.*

*The photographic exhibition we present is the result of a profound emotional process experienced by the models, who, in their journey with vitiligo, have gone through the pain of diagnosis, anger, denial, sadness, and finally acceptance of their skin condition. It is not easy to find people who dare to show their spots, as they have traditionally been a source of shame. However, in this collection, they are shown proud, confident, and handsome. I want to take a moment to acknowledge the courage of our models, people like you and me, who, like in the murals of Diego Rivera and Siqueiros, are making history. This exhibition is pioneering in openly displaying a dermatological condition and turning it into art with the purpose of changing mindsets, educating, and eliminating discrimination in a public and far-reaching setting.*

*Finally, we wish that all the people who visited this place experience the joy of colors through these photographs. Colors are an expression of optimism and vitality. In this collection, we illuminate the spots: where there was once a loss of color, there is now a rainbow of enthusiasm that helps us transform perspectives. Vitiligo, iridescently adorned, becomes art. As human rights artist Françoise Schein said: “Art in the subway is like a gift to the city”. I thank all the people who contributed to making this beautiful gift a reality.*

### Nota

La exhibición fotográfica estuvo disponible en la estación del metro La Raza en la Ciudad de México de septiembre a noviembre de 2023. Luego se trasladó a la ciudad de Oaxaca. En 2023 se presentó también en Monterrey y Guadalajara y en la Casa de Cultura Raúl Anguiano, Ciudad de México.

### Créditos

Idea original y realización: Dra. Karen Férez. Fotógrafo: Jonathan Vázquez. Asistente de producción: Fernanda Martínez. Fotógrafo invitado: Erick Hernández Sotelo. Making off: Hugo Rosas Huerta. Curaduría: Ricardo Guzmán. Promotores: Xóchitl Vera Ramírez, Raúl López Arroyo, Óscar Cervantes. Planeación: Andrea Islas, Mayra Vargas, Lolvé Romero. Artistas de maquillaje: Ana Sofia Abrego, Itzel Gonzaga, Cris Reséndiz, Ale Dorantes. Impresión: CC logos SA de CV.

### Reconocimientos

Lic. Jaime López Vela, responsable del área de cultura del Metro CDMX, Lic. Héctor Manuel Zenteno Ochoa, coordinador de artes visuales y Lic. Gabriela Cruz Rojas, responsable del Museo Túnel de la Ciencia.

### Note

*The photographic exhibition was available at La Raza metro station in Mexico City from September to November 2023. It then moved to the city of Oaxaca. In 2023, it was also presented in Monterrey and Guadalajara, and at the Raul Anguiano Cultural Center, Mexico City.*

### Credits

Original idea and execution: Dra. Karen Férez. Photographer: Jonathan Vázquez. Production assistant: Fernanda Martínez. Invited photographer: Erick Hernández Sotelo. Making off: Hugo Rosas Huerta. Curatorship: Ricardo Guzmán. Promoters: Xóchitl Vera Ramírez, Raúl López Arroyo, Óscar Cervantes. Planning: Andrea Islas, Mayra Vargas, Lolvé Romero. Makeup artists: Ana Sofia Abrego, Itzel Gonzaga, Cris Reséndiz, Ale Dorantes. Impression: CC logos SA de CV.

### Acknowledgments

*Lic. Jaime López Vela, responsible for the culture area Metro CDMX, Lic. Héctor Manuel Zenteno Ochoa, visual arts coordinator and Lic. Gabriela Cruz Rojas, responsible of Science Tunnel Museum.*



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9771>

# Prevalencia y caracterización de las reacciones cutáneas graves por medicamentos en pacientes hospitalizados en dos centros hospitalarios de Bogotá, 2010-2020

*Prevalence and characterization of severe cutaneous adverse reactions to medications in hospitalized patients at two hospitals centers in Bogota, 2010-2020.*

María Paula Tamara Gutiérrez,<sup>1</sup> Mauricio Torres Pradilla,<sup>2</sup> Mónica Maya Gómez,<sup>3</sup> Isabel Herazo Aguirre,<sup>3</sup> María Camila Toscano Madero<sup>3</sup>

## Resumen

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de las reacciones cutáneas graves a medicamentos en pacientes hospitalizados en dos centros hospitalarios de Bogotá, Colombia.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional retrospectivo, efectuado en dos centros hospitalarios en Bogotá, Colombia, entre 2010 y 2020 de pacientes con diagnóstico de reacciones cutáneas graves a medicamentos recolectados a través de la búsqueda de historias clínicas.

**RESULTADOS:** Se encontraron 42 casos con media de edad de 40.8 años y predominio de hombres. La pustulosis exantemática generalizada aguda fue la reacción más frecuente reportada en 15 pacientes, seguida del síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos y síntomas sistémicos (síndrome DRESS): 11, el síndrome de Stevens-Johnson: 7, la necrólisis epidérmica tóxica: 5 y el exantema fijo medicamentoso ampuloso: 4. Los principales medicamentos desencadenantes fueron los antibióticos en 19 casos y los anticonvulsivos en 9. El principal tratamiento recibido fueron los corticosteroides sistémicos en 26 pacientes. Tres pacientes fallecieron.

**CONCLUSIONES:** Se espera que en el futuro se cuente con estudios de farmacogenética que determinen la susceptibilidad en Colombia a los diferentes medicamentos.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Stevens-Johnson; necrólisis epidérmica tóxica; pustulosis exantemática generalizada aguda; Colombia.

## Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the prevalence of severe cutaneous adverse reactions to medications in hospitalized patients of two hospitals of Bogota, Colombia.

**MATERIALS AND METHODS:** An exploratory cross-sectional observational study conducted in two hospitals in Bogota, Colombia, from 2010 to 2020 of patients diagnosed with severe cutaneous adverse reactions to medications collected by reviewing medical records.

**RESULTS:** A total of 42 cases were found with a mean age of 40.8 years and a male predominance. The acute generalized exanthematous pustulosis was the most frequently reported reaction in 15 patients, followed by drug-induced hypersensitivity syndrome

<sup>1</sup> Dermatóloga. Profesora asociada al servicio de Dermatología.

<sup>2</sup> Dermatólogo pediatra. Profesor asociado al servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Residentes de Dermatología. Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

**Recibido:** mayo 2023

**Aceptado:** agosto 2023

## Correspondencia

María Paula Tamara Gutiérrez  
mpgutierrez1@fucs.salud.edu.co

## Este artículo debe citarse como:

Tamara-Gutiérrez MP, Torres-Pradilla M, Maya-Gómez M, Herazo-Aguirre I, Toscano-Madero MC. Prevalencia y caracterización de las reacciones cutáneas graves por medicamentos en pacientes hospitalizados en dos centros hospitalarios de Bogotá, 2010-2020. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 293-305.

(DRESS syndrome): 11, Stevens-Johnson syndrome: 7, toxic epidermal necrolysis: 5 and generalized bullous fixed pigmented erythema: 4. The main triggering drugs were antibiotics in 19 cases and anticonvulsants in 9. Systemic corticosteroids were the main treatment received by 26 patients. Three patients died.

**CONCLUSIONS:** Future pharmacogenetic studies are needed to determine susceptibility to different drugs in the Colombian population.

**KEYWORDS:** Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolysis; Acute generalized exanthematous pustulosis; Fixed bullous drug eruption; Colombia.

## ANTECEDENTES

La prescripción de medicamentos está en aumento y, por ende, las reacciones adversas asociadas. La piel es un órgano clave y muestra gran heterogeneidad en la manifestación clínica, desde casos leves a severos, que incluyen el síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la pustulosis exantemática generalizada aguda y el exantema fijo medicamentoso ampuloso.<sup>1</sup>

Las reacciones cutáneas graves a medicamentos suponen gran morbilidad y mortalidad, altos costos y un desafío para el personal médico<sup>2</sup> y se han vinculado principalmente con ciertos grupos farmacológicos, como los antibióticos, antiepilépticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).<sup>3</sup> Se ha documentado una mayor aparición en el ámbito hospitalario con una prevalencia global del 5 al 8%.<sup>4</sup>

Existen factores de riesgo conocidos desde medioambientales hasta genéticos, asociados con las reacciones cutáneas graves a medicamentos. Esto incluye la infección por VIH, alelos HLA específicos (por ejemplo, abacavir y el

HLA-B\* 57:01 con Stevens-Johnson en población asiática), entre otros.<sup>2</sup>

En la actualidad, es cada vez más relevante el estudio de la susceptibilidad genética en relación con la aparición de reacciones cutáneas graves a medicamentos porque los diferentes alelos podrían ser específicos para diferentes fármacos, en diferentes etnias y en ciertos fenotipos.<sup>5</sup> La población latinoamericana ha sido subrepresentada en los estudios genómicos de susceptibilidad a medicamentos.<sup>6</sup>

En Colombia son escasos los registros epidemiológicos y clínicos en relación con esta enfermedad. Sólo se halló un estudio observacional, efectuado en Medellín en 2007-2009, que evaluó las características de pacientes hospitalizados con toxicodermias, incluidas las formas leves.<sup>7</sup> No obstante, debido a que el estudio sólo duró 2 años y consideró todas las toxicodermias, es fundamental caracterizar específicamente las formas graves.

Por tanto, se necesita un sistema de farmacovigilancia de las toxicodermias graves que tienen un alto costo y carga de enfermedad, lo que las convierte en afecciones prioritarias en salud pública. Conocer las características sociodemográficas y

clínicas de los pacientes con reacciones cutáneas graves a medicamentos permitiría prevenir nuevos eventos y mejorar el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno, lo que disminuirá los costos y evitará desenlaces mortales.

El objetivo del estudio es describir la prevalencia de las reacciones cutáneas graves a medicamentos en pacientes hospitalizados en dos centros hospitalarios de Bogotá entre 2010 y 2020.

Los objetivos secundarios son describir las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio en relación con cada tipo de reacción, determinar la mortalidad en el grupo de estudio causada por reacciones cutáneas graves a medicamentos, así como la frecuencia de admisiones a la unidad de cuidados intensivos y la duración de la estancia hospitalaria. Identificar los medicamentos más comúnmente vinculados con las reacciones cutáneas graves a medicamentos, los órganos afectados más comúnmente y las secuelas más frecuentes.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudio observacional retrospectivo, efectuado en pacientes con diagnóstico de reacciones cutáneas graves adversas a medicamentos (síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, el exantema fijo medicamentoso ampolloso) en el Hospital San José y Hospital San José Infantil de Bogotá, Colombia, del 30 de junio de 2010 al 31 de mayo de 2020.

Los datos clínicos se obtuvieron a partir de la información registrada en las historias clínicas y las variables utilizadas fueron sexo, edad, estrato socioeconómico, tipo de reacción cutánea grave a medicamentos, antecedentes, medicamentos implicados, constantes vitales, paraclínicos, daño orgánico, complicaciones, secuelas, estancia hospitalaria o mortalidad. Entre los antecedentes registrados se incluyeron

antecedentes patológicos personales del paciente, terapia de reemplazo renal previo al ingreso, neoplasia preexistente y el antecedente personal de reacción medicamentosa.

En cuanto a la administración de medicamentos, se definieron la cantidad de medicamentos que estaba tomando diariamente el paciente, el medicamento causal de la reacción medicamentosa, la temporalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el retiro del medicamento y el tratamiento sistémico recibido durante la evolución de la enfermedad. La prevalencia se calculó como el número total de personas con reacciones medicamentosas graves sobre la cantidad total de toxicodermias (incluidas las no graves) de pacientes hospitalizados en ambos hospitales diagnosticados por el servicio de Dermatología.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos y niños de nacionalidad colombiana con diagnóstico de alguna reacción medicamentosa grave registradas en las historias clínicas con los códigos CIE10 L270, L271, L508, L509 y L512. Se excluyeron las pacientes embarazadas, los sujetos con historias clínicas con menos de la mitad de la información requerida y aquellos sin valoración por el servicio de Dermatología.

Los datos se registraron posteriormente en planillas de Microsoft Excel y los análisis estadísticos se llevaron a cabo en el programa estadístico Stata versión 15.1 Copyright 1985-2017 StataCorp LLC y en la interfaz de R studio. La descripción de las variables cualitativas se realizó mediante el uso de frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, según la distribución de los datos. Para las variables con distribución normal se usó la media y desviación estándar, en caso contrario, la mediana y el rango intercuartílico.

Para determinar diferencias estadísticamente significativas entre las variables categóricas se usó la prueba de  $\chi^2$  o de Fisher. Para analizar las variables cuantitativas dependientes en relación con variables cualitativas independientes, se implementó la prueba de Kruskal para comparar varios grupos.

## RESULTADOS

En el periodo de estudio 42 pacientes se diagnosticaron con reacciones cutáneas medicamentosas graves, con prevalencia del 4% (42/978). La media de edad al diagnóstico fue de  $40.8 \pm 3.30$  años con intervalo de 2-93 años; fueron ligeramente más frecuentes en hombres (22/42). Entre los principales antecedentes personales, la mayoría de los pacientes no tenían antecedentes de importancia (13/42), 9 pacientes eran hipertensos, 8 tenían diagnóstico de epilepsia, 5 enfermedad renal crónica, 2 de éstos recibían terapia de reemplazo renal y 3 padecían diabetes mellitus. Asimismo, 3 pacientes tenían diagnóstico de neoplasia sólida (2 de éstos en estadio IV) y 3 de neoplasia hematológica.

Se encontró que la mayoría tomaba entre uno y dos medicamentos (20/42) previo a la reacción medicamentosa, 16 tenían polifarmacia (definida como 3 o más medicamentos), con un máximo de 13 medicamentos en un paciente.

### Cuadro 1

En 8 pacientes se reportó el antecedente de alergias a medicamentos, 6 habían tenido alergias a antibióticos (amoxicilina, ampicilina, ciprofloxacino, penicilina [n = 2] y vancomicina), 1 a propanolol y 2 a analgésicos. Sólo hubo 2 pacientes con antecedente de reacciones medicamentosas severas, una por pustulosis exantemática generalizada aguda y otra por síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos.

La reacción medicamentosa más frecuente fue la pustulosis exantemática aguda generalizada, seguida del síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (**Figura 1**); sólo 6 eran mayores de 65 años (3 tenían síndrome de Stevens-Johnson, 2 síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos y 1 exantema fijo medicamentoso ampolloso). Asimismo, 6 pacientes tenían menos de 18 años, de éstos, 3 tuvieron diagnóstico de pustulosis exantemática generalizada aguda, 2 de síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos y 1 de necrólisis epidérmica tóxica; 37 pacientes requirieron hospitalización, con mediana de estancia de 5 días (RIQ 2-8) y un tiempo máximo de 21 días, incluidos 7 pacientes con estancia en cuidados intensivos (7/42).

Entre los medicamentos causales los principales fueron los antibióticos (19/42), seguidos de los anticonvulsivos (9/42), analgésicos (4/42), anti-

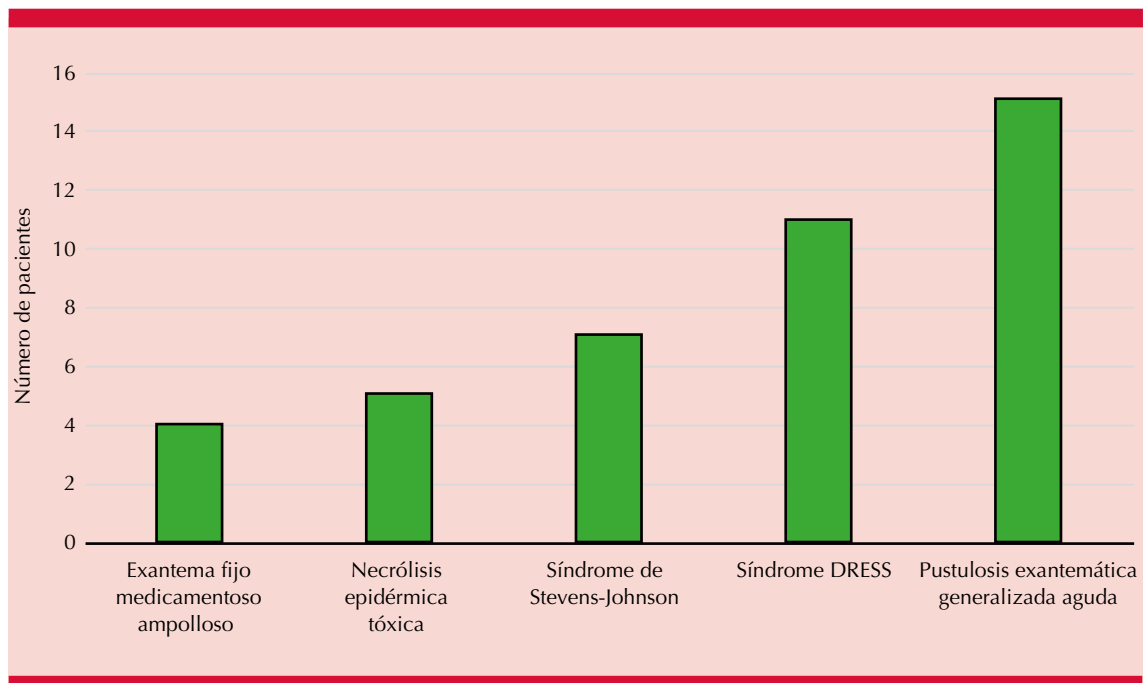
**Cuadro 1.** Caracterización demográfica y datos clínicos de los pacientes (n = 42) (continúa en la siguiente página)

	Síndrome de Stevens-Johnson n = 7	Necrólisis epidérmica tóxica n = 5	Síndrome DRESS n = 11	Pustulosis exantemática generalizada aguda n = 15	Exantema fijo medicamentoso ampolloso n = 4
<b>Edad media <math>\pm</math> DE (núm. = 42)</b>	53.1 $\pm$ 21.53	25.8 $\pm$ 11.51	44.8 $\pm$ 24.86	32.3 $\pm$ 12.93	59 $\pm$ 26.96
<b>Sexo (n = 42)</b>					
Mujer	3	1	5	8	3
Hombre	4	4	6	7	1

**Cuadro 1.** Caracterización demográfica y datos clínicos de los pacientes (n = 42) (continuación)

	Síndrome de Stevens-Johnson n = 7	Necrólisis epidérmica tóxica n = 5	Síndrome DRESS n = 11	Pustulosis exantemática generalizada aguda n = 15	Exantema fijo medicamentoso ampolloso n = 4
<b>Cantidad de medicamentos (n = 37)</b>					
1	-	3	4	2	-
2	2	2	2	3	2
3	2	-	1	3	-
Más de 3	2	-	3	4	1
Desconocido	1	-	1	3	1
<b>Antecedente de alergia a medicamento (n = 42)</b>					
Sí	1	0	2	4	1
No	6	5	9	11	3
<b>Antecedentes personales (n = 42)</b>					
Hipertensión arterial	1	-	4	2	2
Epilepsia	-	1	3	3	1
Hipotiroidismo	2	-	1	-	1
Enfermedad renal crónica	1	-	1	2	-
Diabetes mellitus	1	-	1	-	1
Enfermedad arterial periférica	1	-	1	-	-
Esclerodermia	1	-	-	-	-
Enfermedad coronaria	1	-	-	-	-
Osteomielitis crónica	1	-	-	1	-
VIH	2	-	-	-	-
EPOC	1	-	1	-	1
Gastritis	-	-	-	-	1
Vértigo	-	-	-	1	-
Psoriasis	-	-	-	-	1
Meduloblastoma resecao	-	1	-	-	-
Lupus eritematoso sistémico/síndrome antifosfolípídico	-	-	-	1	-
Cáncer de mama metastásico	-	-	1	-	-
Meningioma	-	-	-	1	-
Adenocarcinoma de pulmón metastásico	-	-	1	-	-
Leucemia linfoblástica aguda	-	-	-	-	-
Linfoma de Hodgkin	-	1	1	-	-
Mielofibrosis	-	-	-	-	1
Sin antecedentes	-	2	2	9	1





**Figura 1.** Tipo de reacción.

virales (2/42) y en 8/42 pacientes no se conoció este dato. Con respecto al fármaco causal y el tipo de reacción se encontró que en el síndrome de Stevens-Johnson el medicamento causal más importante fueron los antibióticos, incluidos antivirales (4/7).

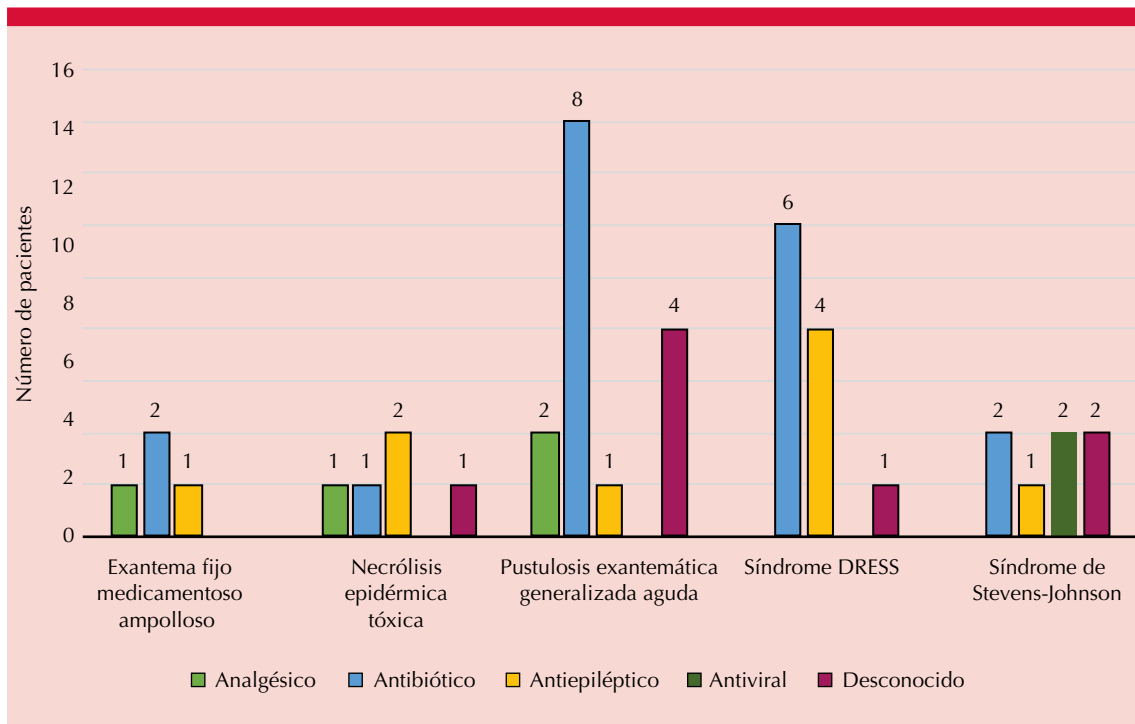
En la necrólisis epidérmica tóxica, los antiepilépticos carbamazepina y fenitoína fueron los causantes en 2 pacientes. En el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos, en la pustulosis exantemática generalizada aguda y en el exantema fijo medicamentoso ampuloso los antibióticos fueron la causa más frecuente en 6/11, 8/15 y 2/4, respectivamente (**Cuadro 2 y Figura 2**). En la población pediátrica los antibióticos (n = 3) y los anticonvulsivos (n = 3) fueron los medicamentos desencadenantes, incluida la amoxicilina en 3 casos, la carbamazepina en 2 pacientes y la lamotrigina en 1 caso.

La mediana de días desde el inicio del medicamento hasta la aparición de la reacción medicamentosa fue de 7.1 días (RIQ 2.5-15), con 46 días como la cantidad más alta de exposición al fármaco hasta la aparición de lesiones cutáneas en un paciente con síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (**Figura 3**). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la estancia en la unidad de cuidados intensivos y el tipo de medicamento causal; sin embargo, fue más frecuente con los antiepilépticos. Tampoco se encontraron diferencias entre la cantidad de medicamentos, el tiempo de inicio de los síntomas hasta la retirada del medicamento o el inicio del fármaco hasta el inicio de síntomas (temporalidad) y el tipo de reacción. **Figura 3**

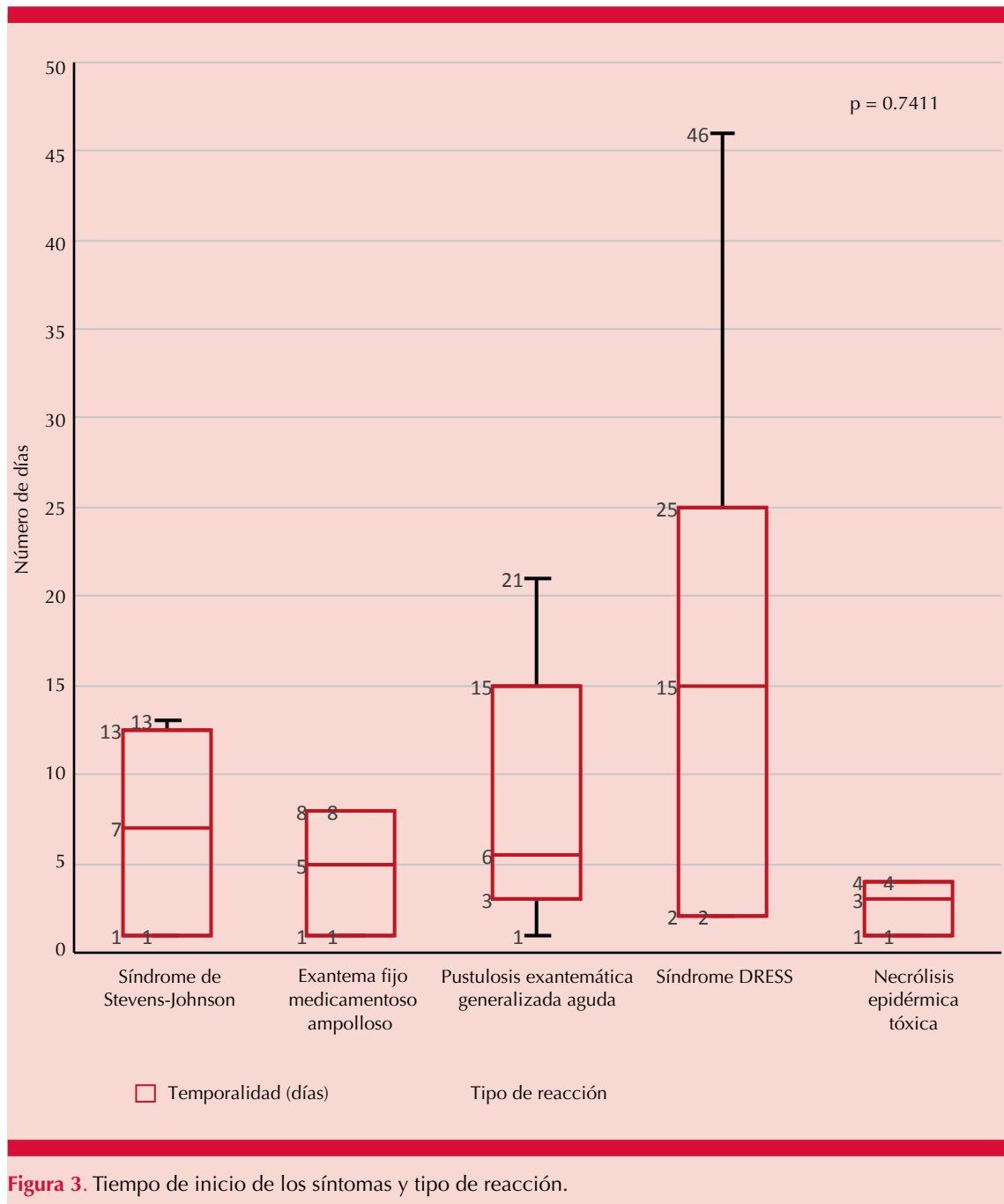
En la mayoría de los pacientes se retiró el medicamento en el primer día de aparición de los

**Cuadro 2.** Tipo de medicamento implicado en relación con el tipo de reacción

Síndrome de Stevens-Johnson (7)	<b>Antiepiléptico:</b> fenitoína (1) <b>Antibiótico:</b> vancomicina (1), vancomicina-piperacilina tazobactam (1) <b>Antiviral:</b> nevirapina (1), lamivudina más zidovudina y nevirapina (1) <b>Desconocido</b> (2)
Necrólisis epidérmica tóxica (5)	<b>Antiepiléptico:</b> carbamazepina (1), fenitoína (1) <b>Antibiótico:</b> cefepima-clindamicina (1) <b>Analgésico:</b> ibuprofeno (1) <b>Desconocido</b> (1)
Síndrome DRESS (11)	<b>Antiepiléptico:</b> fenitoína (2), lamotrigina (1), carbamazepina (1) <b>Antibiótico:</b> trimetoprima-sulfametoxazol (1), ampicilina-ceftriaxona-vancomicina (1), vancomicina (1) cefepima-caspofungina-albendazol (1), ceftriaxona (1), piperacilina-tazobactam (1) <b>Desconocido</b> (1)
Pustulosis exantemática generalizada aguda (15)	<b>Antiepiléptico:</b> fenitoína (1) <b>Antibiótico:</b> amoxicilina (3), clindamicina (1), piperacilina-tazobactam (1), ertapenem (1), metronidazol-ivermectina (1), antibiótico no especificado (1) <b>Analgésico:</b> diclofenaco (1), antigripal (acetaminofén más fenilefrina) (1) <b>Desconocido</b> (4)
Exantema fijo medicamentoso ampuloso (4)	<b>Antiepiléptico:</b> ácido valproico (1) <b>Antibiótico:</b> trimetoprima-sulfametoxazol (1), meropenem-linezolid-anfotericina b (1) <b>Analgésico:</b> metocarbamol (1)



**Figura 2.** Tipo de medicamento implicado según el tipo de reacción.



síntomas (13/25), con mediana de 1 día (RIQ 1.5); sin embargo, el mayor tiempo en días desde el inicio de las lesiones hasta la retirada del tratamiento fue de 20 días (2/25) y en 17 pacientes no se especificó ni se documentó este dato en la historia clínica.

Con respecto a los estudios de laboratorio, 19/42 pacientes tuvieron leucocitosis, en 9/31 pacientes se documentó eosinofilia, más comúnmente en el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos ( $p = 0.0012$ ); en 16/38 la transaminitis fue más frecuente en el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos, seguida por la necrólisis epidérmica tóxica y con menos frecuencia en la pustulosis exantemática generalizada aguda ( $p = 0.005$ ) y en 4/38 pacientes se documentó elevación de la creatinina. Además, 4 pacientes con diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson mostraron disminución del bicarbonato ( $p=0.045$ ) y 2 pacientes (uno con necrólisis epidérmica tóxica y uno con síndrome de Stevens-Johnson) elevación de glucemia mayor de 255 mg/dL.

La pustulosis exantemática generalizada aguda y el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos fueron las reacciones que con menor frecuencia mostraron elevación de la frecuencia cardíaca  $> 120$  lpm ( $p = 0.00023$ ). Dos pacientes tuvieron secuelas, un paciente conjuntivitis y otro afectación de la vía genitourinaria.

En relación con el tratamiento, la mayoría de los pacientes (26/42) recibieron esteroides sistémicos, seguidos de tratamiento sintomático con antihistamínico, cuidado de barrera o esteroide tópico en 13/42 pacientes y 4 pacientes recibieron inmunoglobulina IV (IgIV). Tres pacientes requirieron tratamiento adicional con ciclosporina y dos con esteroide sistémico. **Cuadro 3**

Por último, se documentó una mortalidad de 3/42 pacientes, los tres tenían diagnóstico

de necrólisis epidérmica tóxica. De estos pacientes, en uno de ellos no se registraron los antecedentes y dos recibían anticonvulsivos (carbamazepina y fenitoína), uno de éstos era un niño. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de reacción y la mortalidad ( $p = 0.0024$ ).

## DISCUSIÓN

Las reacciones cutáneas graves a medicamentos tienen baja incidencia y pueden llegar a tener complicaciones y consecuencias potencialmente fatales. Se han descrito frecuencias globales de 0.4-1.2 casos/millón de habitantes por año; sin embargo, estas cifras varían de acuerdo con el tipo de reacción, el grupo étnico e incluso con el tipo de medicamento asociado con la reacción.<sup>5</sup>

En países en desarrollo se describen prevalencias de reacciones cutáneas medicamentosas graves del 2 al 5%, que es concordante con lo evidenciado en esta investigación (4%).<sup>5</sup> Se han reportado mayores tasas de incidencia en población del este asiático.<sup>5</sup> En pacientes tratados con antiepilépticos, se estima una incidencia del síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica de 2 casos/millón de habitantes por año, mientras que del síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos es de 1 por cada 1000 a 10,000 pacientes.<sup>2</sup>

En la población pediátrica, un estudio efectuado en un hospital de Cotonou que evaluó las reacciones medicamentosas cutáneas graves durante 10 años encontró que el 47.3% de los casos correspondieron a niños,<sup>8</sup> lo que difiere de este estudio, en el que sólo el 14% de los pacientes eran niños.

En la bibliografía no se reportan diferencias significativas entre sexos, al igual que en los hallazgos de este estudio.<sup>9</sup> Asimismo, los pacientes con edades entre 40.8 y 56 años, con edad media de 40.8 años, se han descrito como la población

**Cuadro 3.** Tratamiento según el tipo de reacción

	Síndrome de Stevens-Johnson n = 7	Necrólisis epidérmica tóxica n = 5	Síndrome DRESS n = 11	Pustulosis exantemática generalizada aguda n = 15	Exantema fijo medicamentoso ampolloso n = 4
Sólo corticoesteroides	1	1	10	8	2
IVIG	-	2	-	-	-
IVIG más corticosteroides	1	1	-	-	-
Ciclosporina	1	-	-	-	-
Corticosteroide más ciclosporina	1	1	-	-	-
Otros (antihistamínicos, cuidado de barrera, esteroide tópico)	3	-	1	7	2

más propensa a manifestar reacciones medicamentosas, lo que es muy similar a lo evidenciado en este estudio.<sup>10,11,12</sup>

El estudio RACGRAD, que fue el primer estudio descriptivo de corte transversal, multicéntrico, en caracterizar pacientes con reacciones severas a medicamentos en Latinoamérica, evidenció que la reacción más frecuente fue el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos en un 60% de los casos, seguido de un 17.1% que padecieron necrólisis epidérmica tóxica, el 8.5% pustulosis exantemática generalizada aguda, el 7.1% síndrome de Stevens-Johnson y el 5.7% otras.<sup>13</sup> En este estudio la reacción severa medicamentosa más frecuente fue la pustulosis exantemática generalizada aguda, seguida del síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos. Lo anterior contrasta con lo evidenciado en poblaciones asiáticas y europeas, en las que la principal reacción es el síndrome de Stevens-Johnson.<sup>14</sup>

Con respecto a la población pediátrica, un estudio multicéntrico efectuado en Turquía encontró que el síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica fue la reacción más frecuente (60.4%), seguido del síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (27.6%) y la pustulosis exantemática generalizada aguda

(12%),<sup>15</sup> lo que difiere de lo encontrado en este estudio en el que la pustulosis exantemática generalizada aguda fue la reacción más frecuente.

En cuanto al fármaco causal, en la bibliografía se han descrito los antibióticos como el grupo más frecuente en niños y en adultos. Hea Lin y colaboradores y Li y su grupo reportaron a los antibióticos como los principales agentes etiológicos en un 44.7 y 29.5% de los casos, seguidos por los antiepilépticos en un 19.1 y 24.1%, respectivamente, en la población pediátrica y en adultos.<sup>16,17</sup> Lo anterior se relaciona con los hallazgos de este estudio en adultos; no obstante, en los niños la mitad de las reacciones se desencadenaron por antibióticos y la otra mitad por antiepilépticos. Por otro lado, en el estudio RACGRAD, que también evaluó población latina, los antibióticos fueron precedidos por los anticonvulsivos.<sup>13</sup>

Con respecto al fármaco etiológico según el tipo de reacción farmacológica se han documentado variaciones. En el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica los fármacos más implicados son los anticonvulsivos, seguidos de alopurinol y antibióticos,<sup>18</sup> similar a lo evidenciado en el síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos.<sup>19</sup> Sin embargo, en la pustulosis exantemática generalizada aguda,

los fármacos relacionados con más frecuencia son las aminopenicilinas, seguidas de las sulfonamidas y las quinolonas.<sup>20</sup>

En este estudio se encontró que en cada tipo de reacción los antibióticos fueron los agentes causantes principales, excepto en la necrólisis epidérmica tóxica en la que los antiepilépticos fueron los más frecuentes. Entre los antibióticos, los principales incluyen las cefalosporinas, betalactámicos, carbapenémicos, glicopéptidos, lincosamidas y otros, como los antivirales en pacientes que recibían tratamiento antirretroviral. En relación con los anticonvulsivos, los más frecuentes fueron la fenitoína, la carbamazepina y el ácido valproico. De los AINEs se encontraron el ibuprofeno, diclofenaco y la dipirona.

Hea Lin Oh y colaboradores lograron identificar el medicamento etiológico en un 95.7% de los casos,<sup>16</sup> a diferencia de este estudio en el que sólo se logró identificar el fármaco causal en un 80% de los casos, lo que puede deberse a la polifarmacia en los pacientes hospitalizados.

En relación con la respuesta inflamatoria sistémica y los hallazgos de laboratorio, el síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos se asocia con fiebre, elevación de transaminasas, linfadenopatías, afectación de otros órganos e incluso alteraciones hematológicas, como leucocitosis, hipereosinofilia y linfocitos atípicos.<sup>13</sup> Esto último se evidenció en este estudio porque la eosinofilia y la transaminitis fueron más frecuentes en el síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos.

Asimismo, la reacción que menos mostró alteraciones paraclínicas (hematológicas, elevación de transaminasas y PCR) fue la pustulosis exantemática generalizada aguda, que es probablemente la menos severa de todas.

Respecto al tratamiento, lo primero que debe hacerse es retirar de manera temprana el posible

o los posibles medicamentos causales. En el estudio RACGRAD a todos los pacientes se les retiró el fármaco sospechoso ante los primeros signos de la reacción medicamentosa,<sup>13</sup> similar a lo evidenciado en este estudio en el que aproximadamente al 70% de los pacientes se les retiró el fármaco en los primeros tres días después del inicio de los síntomas. A algunos pacientes se les retiró el medicamento más tardíamente porque en ocasiones éstos se demoraban en consultar.

En la bibliografía se han evaluado múltiples tratamientos incluidos los esteroides sistémicos, la IgIV, la ciclosporina, los anti-factor de necrosis tumoral y la ciclofosfamida.<sup>5</sup> En cuanto al síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica, un metanálisis evidenció que los esteroides y la ciclosporina eran los medicamentos más prometedores en disminuir la estancia hospitalaria y aumentar la reepitelización.<sup>21</sup>

Una revisión sistemática de Cochrane concluyó que el etanercept podría tener mayor efecto en la reducción de mortalidad *versus* los esteroides sistémicos.<sup>22</sup> Existe muy poca evidencia clara con respecto a la mortalidad en relación con la administración o no de esteroides o de IgIV en el síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica.<sup>22</sup> En este estudio se dio tratamiento con ciclosporina a tres pacientes con síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica, 2 de ellos habían recibido previamente esteroide sistémico y a 4 pacientes se les dio tratamiento con IgIV. De los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica que fallecieron, 2 habían recibido IgIV y 1 había recibido esteroide sistémico y ciclosporina.

Contra el síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos, los esteroides sistémicos siguen siendo el tratamiento de primera línea, así como los esteroides tópicos, antihistamínicos y emolientes en casos leves.<sup>5</sup> En la pustulosis exantemática generalizada aguda puede

administrarse terapia de soporte y esteroides sistémicos por ciclos cortos.

En este estudio se evidenció que la mayoría de los pacientes con pustulosis exantemática generalizada aguda y síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos recibieron esteroides sistémicos, manejo de soporte o ambos.

Respecto a las complicaciones, se han descrito secuelas oculares como ojo rojo, conjuntivitis, fotofobia, ectropión, triquiasis, simbléfaron, úlcera corneal e, incluso, ceguera.<sup>5</sup> Asimismo, se han descrito complicaciones cutáneas, como alteraciones en la pigmentación, cicatrices hipertróficas, atróficas o ambas, genitourinarias e, incluso, secuelas autoinmunitarias a largo plazo, como tiroiditis autoinmunitaria y lupus eritematoso sistémico.<sup>5</sup>

En la bibliografía las secuelas se asocian frecuentemente con el síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica en un 88%, seguido del síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos. En este estudio sólo se registró un paciente con secuela ocular (conjuntivitis) en el contexto de una necrólisis epidérmica tóxica; sin embargo, debe tenerse en cuenta que el carácter retrospectivo de este estudio limita el seguimiento a largo plazo. En el estudio RACGRAD el 18.6% de los pacientes tuvieron algún tipo de secuela.<sup>13</sup>

En este estudio la mortalidad fue menor (7.1%) a la reportada en la bibliografía (14-70%), con los 3 casos secundarios a necrólisis epidérmica tóxica.

La limitación principal fue que las toxicodermias no tienen un código individual de Cie-10 por cada una de las reacciones medicamentosas, lo que dificulta obtener y filtrar adecuadamente las bases de datos. Además, es difícil identificar el medicamento causal, especialmente en pacientes polimedcados.

## CONCLUSIONES

Éste es uno de los primeros estudios que describen las características sociodemográficas y clínicas en pacientes colombianos con reacciones cutáneas graves medicamentosas. La reacción encontrada con más frecuencia fue la pustulosis exantemática generalizada aguda, que difiere de lo encontrado en el estudio de RACGRAD en el que el síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos fue la reacción más común. Los fármacos desencadenantes principales fueron los antibióticos, seguidos de los anticonvulsivos como se reporta en la mayor parte de la bibliografía, así como la administración de esteroides sistémicos como el principal tratamiento.

La evaluación de factores relacionados con su aparición debe considerarse una prioridad de primer nivel en la política de salud pública debido a su alto costo derivado de estancias hospitalarias prolongadas, tratamientos farmacológicos y manejo de secuelas. Se espera que en un futuro se realicen estudios farmacogenéticos específicos en Latinoamérica que identifiquen con mayor precisión la susceptibilidad genética.

Los resultados de este estudio pueden servir como referencia a los médicos para que al momento de enfrentarse a una reacción medicamentosa cutánea grave sean capaces de identificar adecuada y tempranamente el tipo de reacción y actuar de manera oportuna, repercutiendo positivamente en el pronóstico de los pacientes. Asimismo, proporciona una base para futuras investigaciones en el campo de la farmacogenética que determinen la susceptibilidad a diferentes medicamentos y se fortalezca el reporte de estos casos para tener registros controlados nacionales.

## Agradecimientos

A Josefina Chávez, docente del Departamento de Investigación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud por su guía en metodología del trabajo.

## REFERENCIAS

- Bolognia, Hötzenecker W, Prins C. Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En: *Dermatología*. 4ª ed. España: Elsevier, 2019; 332-47. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-365-0/00020-6>
- Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017; 390 (10106): 1996-2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30378-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30378-6)
- Danza A, López M, Vola M, Alvarez-Rocha A. Reacciones adversas cutáneas a medicamentos: Vigilancia durante un año en un Hospital Universitario. Uruguay 2008-2009. *Rev Méd Chile* 2010; 138 (11): 1403-1409.
- Loo CH, Tan, WC, Khor YH, Chan LC. A 10-years retrospective study on severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in a tertiary hospital in Penang, Malaysia. *Med J Malaysia* 2018; 73 (2): 73-77.
- Tempark T, John S, Rerknimitr P, Satapornpong P, et al. Drug-induced severe cutaneous adverse reactions: insights into clinical presentation, immunopathogenesis, diagnostic methods, treatment, and pharmacogenomics. *Front Pharmacol* 2022; 13: 832048. doi:10.3389/fphar.2022.832048
- Oloquequi J, Castro-Santos P, Díaz-Peña R. Pharmacogenetic variation and its clinical relevance in a Latin American rural population. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (19): 11758. doi:10.3390/ijms231911758
- Trujillo MC, Vásquez LA. Características clínicas y epidemiológicas de las toxicodermias en pacientes hospitalizados del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, 2007-2009. *Rev Asoc Colom Dermatol* 2012; 20 (3): 231-6. <https://doi.org/10.29176/2590843X.234>
- Dégboé B, Koudoukpo C, Almeida CD, Kouassi A, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions in children: epidemiological, clinical and etiological aspects in dermatology-venereology unit at national and teaching hospital of Cotonou. *West Afr J Med* 2022; 39 (5): 538-542.
- Su P, Aw CW. Severe cutaneous adverse reactions in a local hospital setting: a 5-year retrospective study. *Int J Dermatol* 2014; 53 (11): 1339-1345. doi:10.1111/ijd.12118
- Patel TK, Barvaliya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79 (3): 389-398. doi:10.4103/0378-6323.110749
- Yang SC, Hu S, Zhang SZ, Huang J, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in China. *J Immunol Res* 2018; 2018: 4320195. doi:10.1155/2018/4320195
- Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (3 Suppl): S74-S81. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.048
- Rojas Mejía DV, Zwiener RD, Cardona Villa R, Ramírez LF, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs in Latin America: The RACGRAD Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 31 (4): 322-331. doi:10.18176/jiaci.0497
- Sekula P, Liss Y, Davidovici B, Dunant A, et al. Evaluation of SCORTEN on a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis included in the RegiSCAR study. *J Burn Care Res* 2011; 32 (2): 237-245. doi:10.1097/BCR.0b013e31820aafbc
- Esmailzadeh H, Farjadian S, Alyasin S, Nemati H, Nabavizadeh H, Esmailzadeh E. Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reaction and its HLA association among pediatrics. *Iran J Pharm Res* 2019; 18 (1): 506-522.
- Oh HL, Kang DY, Kang HR, Kim S, et al. Severe cutaneous adverse reactions in Korean pediatric patients: A study from the Korea SCAR Registry. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11 (2): 241-253. doi:10.4168/aaair.2019.11.2.241
- Li LF, Ma C. Epidemiological study of severe cutaneous adverse drug reactions in a city district of China. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31 (5): 642-647. doi:10.1111/j.1365-2230.2006.02185.x
- Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol* 1997; 24 (11): 726-729. doi:10.1111/j.1346-8138.1997.tb02524.x
- Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55 (1): 1-8. doi:10.2332/allergolint.55.1
- Alvarado SA, Muñoz-Mendoza D, Bahna SL. High-risk drug rashes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121 (5): 552-560. doi:10.1016/j.anai.2018.05.022
- Zhang S, Tang S, Li S, Pan Y, Ding Y. Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review. *J Dermatolog Treat* 2020; 31 (1): 66-73. doi:10.1080/09546634.2019.1577548
- Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, et al. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 3 (3): CD013130. doi:10.1002/14651858.CD013130.pub2



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9772>

## Prevalencia de *tinea pedis* en deportistas cubanos de alto rendimiento entre 2007 y 2011

### *Prevalence of tinea pedis in Cuban high performance athletes between 2007 and 2011.*

Tania Mercedes Iglesias Hernández,<sup>1</sup> María Teresa Illnait Zaragoza,<sup>2</sup> Gerardo Martínez Machín,<sup>3\*</sup> Carlos Manuel Fernández Andreu,<sup>4</sup> Wiliam Carvajal Veitía<sup>5</sup>

#### Resumen

**OBJETIVOS:** Determinar la prevalencia de *tinea pedis* en atletas cubanos de alto rendimiento, relacionarla con las disciplinas deportivas, determinar las formas clínicas predominantes y conocer sus agentes causales.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio transversal, descriptivo, con componente analítico, efectuado entre 2007 y 2011. El universo incluyó atletas de 30 deportes. Se colectaron y procesaron escamas de la planta, los bordes y espacios interdigitales de ambos pies de los pacientes para examen microscópico directo, cultivo e identificación mediante métodos convencionales. Se utilizaron indicadores cualitativos, como las frecuencias absolutas y relativas.

**RESULTADOS:** De 1476 atletas matriculados en las Escuelas Superiores de Formación de Atletas de Alto Rendimiento de Cuba, se seleccionaron 411 con edad promedio de 21.83 años, de los que 150 (36.5%) mostraron evidencias clínicas de *tinea pedis*, entre los que prevalecieron los del sexo masculino (110, 73%). La forma clínica eritematoescamosa fue la más frecuente. El examen microscópico directo fue positivo en el 34.9% de las muestras, mientras que el cultivo tuvo una positividad del 16.8%. Las especies más frecuentes fueron: *Trichophyton rubrum* (65.2%), *Trichophyton mentagrophytes* (15.9%) y *Epidermophyton floccosum* (7.2%). El triatlón y la lucha libre mostraron las frecuencias relativas de positividad más elevadas (75 y 50%, respectivamente).

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de *tinea pedis* en deportistas cubanos de alto rendimiento tiene un comportamiento similar al observado en población general no atleta.

**PALABRAS CLAVE:** *Tinea pedis*; atleta; *Trichophyton rubrum*; *Trichophyton interdigitale*; Cuba.

#### Abstract

**OBJECTIVES:** To determine the prevalence of *tinea pedis* in high performance Cuban athletes, to relate it to the different disciplines, to define the predominant clinical forms and to identify the etiological agents.

**MATERIALS AND METHODS:** A cross-sectional, descriptive study with an analytical component was done from 2007 to 2011. The universe included athletes from 30 sports, chosen for the highest probability of *tinea pedis* development. Skin scrapings from the sole of both feet of the patients were collected and processed for direct examination, culture and identification by conventional methods. Qualitative indicators such as absolute and relative frequencies were used.

**RESULTS:** Out of 1476 athletes enrolled at Higher Training Schools for High Performance Athletes of Cuba, 411 were selected with a mean age of 21.83 years, of which 150 (36.5%) showed clinical evidences of *tinea pedis*, among them male subjects prevailed

<sup>1</sup> Máster en Bacteriología-Micología. Especialista en Dermatología, docente e investigadora, Instituto de Medicina del Deporte, La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Doctora en Ciencias Médicas. Especialista en Microbiología, docente e investigadora.

<sup>3</sup> Máster en Bacteriología-Micología, docente e investigador. Departamento de Bacteriología-Micología, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana, Cuba.

<sup>4</sup> Doctor en Ciencias de la Salud, docente e investigador.

<sup>5</sup> Doctor en Ciencias de la Cultura Física. Licenciado en Biología, docente e investigador, Instituto de Medicina Deportiva, La Habana, Cuba.

**Recibido:** octubre 2023

**Aceptado:** octubre 2023

#### Correspondencia

Tania Mercedes Iglesias Hernández  
taniaiglesias67@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Iglesias-Hernández TM, Illnait-Zaragoza MT, Martínez-Machín G, Fernández-Andreu CM, Carvajal-Veitía W. Prevalencia de *tinea pedis* en deportistas cubanos de alto rendimiento entre 2007 y 2011. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 306-314.

(110, 73%). The erythematous squamous clinical form was the most frequent. Direct examination of the samples was positive in 34.9% and culture in 16.8%. The most frequent species were: *Trichophyton rubrum* (65.2%), *Trichophyton mentagrophytes* (15.9%) and *Epidermophyton floccosum* (7.2%). Triathlon and wrestling showed the highest relative frequencies of positivity (75 and 50%, respectively).

**CONCLUSIONS:** The prevalence of *tinea pedis* in high-performance Cuban athletes has a similar behavior to that of general non-athlete population.

**KEYWORDS:** *Tinea pedis*; Athlete; *Trichophyton rubrum*; *Trichophyton interdigitale*; Cuba.

## ANTECEDENTES

La incidencia de infección fúngica de la piel y sus anejos se incrementó en los últimos años.<sup>1</sup> Se estima que en particular las dermatofitosis evidencian un aumento del 20 al 25% en la población global.<sup>2</sup> Éstas incluyen varias formas clínicas determinadas por su localización.<sup>3</sup>

La infección en los pies, también llamada *tinea pedis*, tiña de los pies o pie de atleta, es una enfermedad que afecta los espacios interdigitales y la piel de la planta y los bordes de esta parte del cuerpo. Se manifiesta en tres formas clínicas: eritematoescamosa o en mocasín, interdigital y vesiculosa.<sup>3</sup> Es producida con mayor frecuencia por *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton interdigitale* como parte del complejo *Mentagrophytes*. También se reconoce como causa de infección a *Epidermophyton floccosum* y, en menor grado, a otros hongos no dermatofíticos.<sup>4,5</sup>

El 10% de la población mundial tiene manifestaciones de *tinea pedis*.<sup>6</sup> Esta afección se diagnostica con mayor frecuencia en grupos de personas expuestas a factores de riesgo predisponentes, como el uso de calzado cerrado por largos periodos, compartir duchas, piscinas y superficies sintéticas, como sucede en los mili-

tares, en poblaciones que comparten residencias estudiantiles y atletas, fundamentalmente.

En los últimos años se reportó el incremento en la incidencia de la *tinea pedis* en los atletas respecto a la población general.<sup>1</sup> Con base en estos antecedentes y en la problemática en Cuba, se diseñó este estudio con el objetivo de determinar la prevalencia de esta micosis en deportistas cubanos que entrenan en las Escuelas Superiores de Formación de Atletas de Alto Rendimiento, relacionar la prevalencia con el tipo de deporte, determinar las formas clínicas y conocer sus agentes causales.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal de corte descriptivo, prospectivo, con componente analítico y observacional, llevado a cabo entre 2007 y 2011 (ciclo que incluyó población atlética comprometida con los Juegos Olímpicos de Beijing, 2008, y de Londres, 2012).

El estudio incluyó atletas matriculados en las Escuelas Superiores de Formación de Atletas de Alto Rendimiento de Cuba (ESFAAR) practicantes de 30 disciplinas deportivas de los cuatro grupos de deportes reconocidos por los Comités Olímpicos

cos Internacional y Cubano: deportes de tiempos y marcas, deportes con pelota, deportes de artes competitivo y deportes de combate.

Los deportes se seleccionaron a partir de las condiciones que cumplían los individuos relacionadas con el uso de calzado cerrado, el contacto con superficies sintéticas y la inmersión de los pies en agua durante entrenamientos y competencias. Para seleccionar la cantidad de individuos por deporte, se hizo un muestreo aleatorio simple seguido de un muestreo aleatorio estratificado de tipo afijación, proporcional al tamaño del estrato (deporte). El **Cuadro 1** refleja la composición del universo y la muestra. Se evaluaron indistintamente individuos de uno y otro sexo.

A todos los atletas seleccionados se les solicitó consentimiento informado por escrito de participación en el estudio, se encuestaron y examinaron dermatológicamente para identificar los signos clínicos sugerentes de *tinea pedis* y se coleccionaron escamas de la planta, los bordes y las regiones interdigitales de ambos pies mediante raspado con bisturí estéril.

Las muestras se sometieron a examen directo con KOH al 20% y cultivo en agar dextrosa de Sabouraud con cloranfenicol y agar Mycosel, que se incubaron a  $28 \pm 2$  °C hasta 21 días. A todos los aislamientos recuperados se les realizó identificación hasta nivel de especie por métodos convencionales.<sup>3</sup>

Para el procesamiento estadístico se utilizaron los indicadores cualitativos frecuencias absolutas y relativas. Los resultados se resumieron en tablas de contingencia y gráficos para relacionar los hallazgos clínicos con las observaciones al examen directo de la muestra y el cultivo. El paquete estadístico utilizado para el procesamiento de los datos fue el SPSS 12.0 para Windows XP.

## RESULTADOS

De 1476 atletas matriculados en las Escuelas Superiores de Formación de Atletas de Alto Rendimiento de Cuba, se seleccionaron 411 con edad promedio de 21.83 años, de los que 150 (36.5%) mostraron evidencias clínicas de *tinea pedis*, entre los que prevalecieron los del sexo masculino (110, 73%). Los porcentajes de positividad de diagnóstico clínico se detallan por deporte en la **Figura 1**. La forma clínica diagnosticada con más frecuencia fue la eritematoescamosa o en mocasín, seguida del tipo vesiculoso y la interdigital.

De los cuatro grupos de deporte en los que se ordenan las disciplinas deportivas, tres (deportes con pelota, de combate, así como de tiempos y marcas) mostraron porcentajes de positividad al examen físico superiores al 50%. Las de artes competitivas resultaron inferiores a estas cifras. Las disciplinas que integran el grupo de deportes de combate exhibieron diferentes niveles de positividad.

En el **Cuadro 2** se resumen los resultados del examen directo de las muestras. El 1.2% resultó no útil (muestra escasa) y en el 34.9% de las restantes se demostraron hifas hialinas septadas. En este último grupo se destacaron el atletismo y el remo. En el 6% de las demás disciplinas este parámetro resultó menor al 1%. **Figura 2**

El 75% de las muestras resultó negativa en el cultivo micológico y el 8.2% contaminado. En el 16.8% se recuperaron agentes causales de *tinea pedis*. **Cuadro 3**

Las especies *T. rubrum*, *T. interdigitale* y *E. floccosum* fueron las identificadas con más frecuencia: 65.2, 15.9 y 7.2%, respectivamente. Se observó crecimiento de otros agentes fúngicos en menor porcentaje. **Figura 3**

**Cuadro 1.** Composición de la muestra y del universo de individuos seleccionados para el estudio

Grupos de deportes	Disciplinas	Matrícula	Muestra
Deportes con pelota	Bádminton	18	5
	Baloncesto	48	14
	Balonmano	59	20
	Béisbol	62	18
	Fútbol	63	18
	Jockey	46	13
	Pelota vasca	26	8
	Polo acuático	44	13
	Ráquetbol	12	4
	Tenis de campo	45	13
	Tenis de mesa	21	6
	Voleibol	126	31
Deportes de combate	Boxeo	39	10
	Esgrima	78	20
	Pentatlón moderno	11	4
	Lucha grecorromana	26	11
	Lucha libre	27	8
Deportes de tiempos y marcas	Atletismo	212	59
	Canotaje	60	11
	Ciclismo	73	21
	Natación	86	25
	Patinaje de carrera	17	5
	Pesas	39	11
	Remo	74	21
	Tiro	31	9
	Tiro con arco	54	6
	Triatlón	12	4
Deportes de artes competitivo	Clavado	37	11
	Nado sincronizado	31	9
	Patinaje artístico	9	3
Total		1476	411

La prevalencia de *tinea pedis* en la población de atletas estudiada confirmada mediante el cultivo fue del 16.8%. Los deportes que más aportaron a esta prevalencia fueron el triatlón y la lucha libre, que tuvieron frecuencias relativas de positividad del 75 y 50%, respectivamente.

## DISCUSIÓN

La bibliografía científica revisada carece de estudios de prevalencia de *tinea pedis* que incluya a practicantes de disciplinas de los cuatro grupos de deporte. En esta investigación se utilizó la

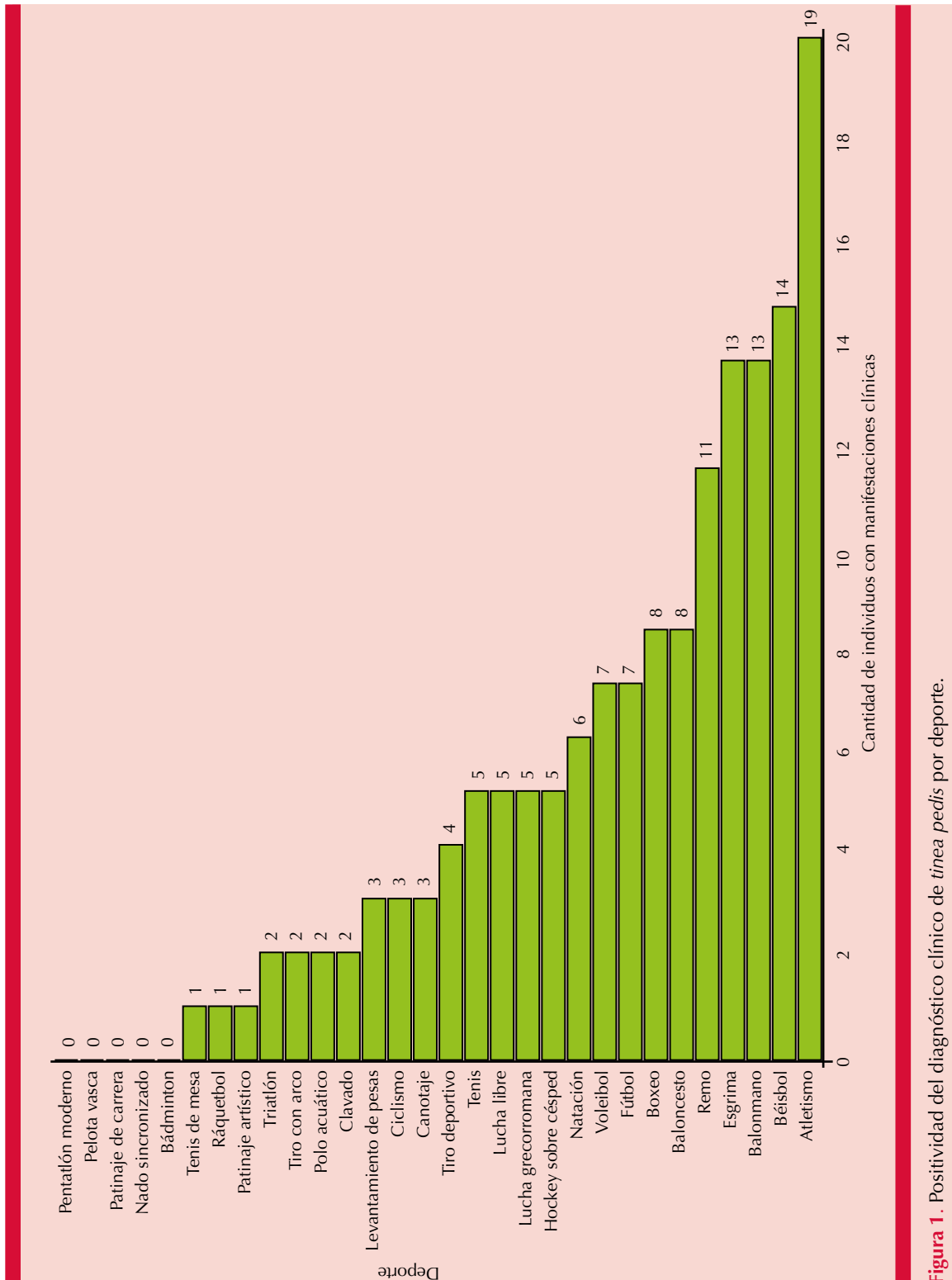


Figura 1. Positividad del diagnóstico clínico de tinea pedis por deporte.

**Cuadro 2.** Resultados del examen directo

Resultado	Cantidad/total
Muestra escasa	5/411
Negativo	264/406
Positivo	142/406

**Cuadro 3.** Resultados del cultivo del material biológico

Resultados	Núm.
Negativos	308
Positivos	69
Contaminados	34
Total	411

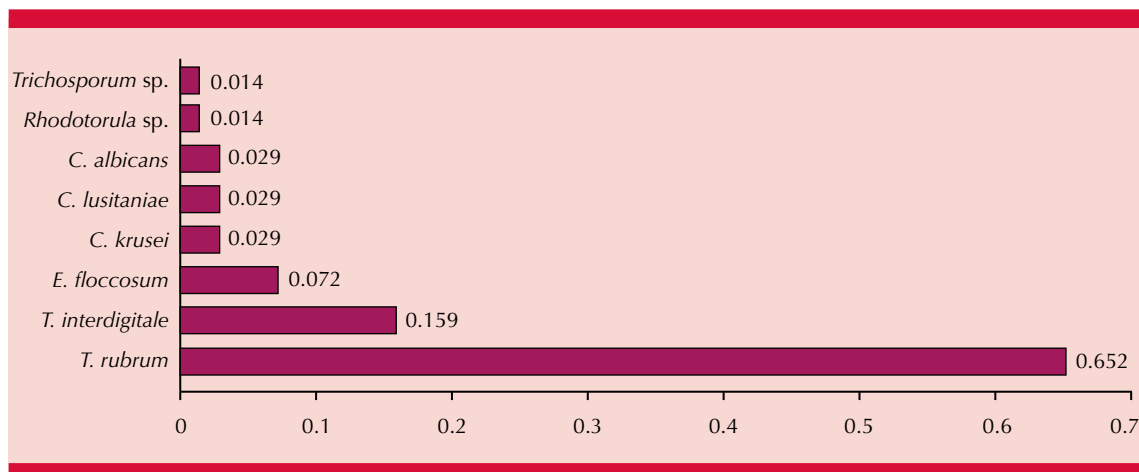
agrupación por deportes para facilitar la exposición y comprensión de los resultados obtenidos.

Los 411 individuos que conformaron la muestra son representativos del universo de atletas, por lo que los resultados de esta investigación pueden extrapolarse a la totalidad de la población de deportistas cubanos en el cuatrienio deportivo estudiado.

Los trabajos de investigación que tratan el tema del diagnóstico clínico de *tinea pedis* muestran cifras variables de sospecha de esta enfermedad, determinada, para algunos autores, por el tipo de población en estudio;<sup>7</sup> por ejemplo, los atletas, soldados y obreros tienen condiciones intrínsecas a sus actividades que constituyen factores predisponentes para la aparición de esta enfermedad.<sup>8,9</sup> En el grupo que nos ocupa estas



**Figura 2.** Porcentaje de positividad del examen directo por deportes.



**Figura 3.** Porcentaje de agentes fúngicos recuperados en los cultivos.

circunstancias también están sujetas al tipo de disciplina deportiva.

Los factores generales como los ambientales (la humedad, la temperatura, la región geográfica), los socioculturales, los relacionados con los hábitos de higiene, la edad y el sexo determinan la existencia de manifestaciones y con esto el diagnóstico clínico de la *tinea*.<sup>1,10,11</sup>

La temperatura promedio de Cuba supera 25 °C y la humedad relativa el 80%.<sup>12,13</sup> Estos factores climáticos incrementan la posibilidad de adquirir la infección y puede constituir una de las condiciones que determinen las diferencias entre los porcentajes de diagnóstico de *tinea pedis* en estudios efectuados en poblaciones de atletas de otras regiones geográficas.

Tal como se evidencia en esta investigación, la bibliografía consultada reconoce que la *tinea pedis* tiene mayor incidencia en los hombres, como resultado del efecto directo de los esteroides androgénicos en estos hongos.<sup>14,15,16</sup> También suele ser más frecuente en población adulta.<sup>16,17</sup> La edad promedio de los evaluados en esta investigación fue de 21.8 años, lo que coincide

con el intervalo de la población adulta. Este resultado, vinculado con los factores de riesgo predisponentes señalados, pudo haber influido en la positividad del diagnóstico clínico.

Las investigaciones afines a este tema hacen referencia a que el diagnóstico clínico de la *tinea pedis* debe sustentarse en el examen microscópico y el cultivo en medios micológicos apropiados del material obtenido de la lesión.<sup>2</sup> Esto permite, además, descartar las dermatosis de los pies de origen no micótico e identificar la especie del agente causal.

El examen microscópico directo suele mostrar porcentajes de sensibilidad y especificidad variables determinados por la experticia del observador, así como por la calidad y el volumen de la muestra.<sup>18,19</sup> No obstante, constituye un elemento de gran importancia durante el diagnóstico microbiológico de las dermatofitosis. Esta afirmación se apoya en los datos aportados por diversos autores que reflejan valores de positividad cercanos o superiores al 80%.<sup>1,6-9</sup> Si bien esta prueba posibilita un acercamiento al diagnóstico de *tinea pedis*, el cultivo permite su confirmación porque la sensibilidad y espe-

cificidad de este método son superiores y, por ello, se considera la prueba de referencia para el diagnóstico de las micosis y la determinación de la prevalencia en los grupos estudiados.<sup>2,18</sup>

En la población de atletas de este trabajo, el atletismo y el remo aportaron las frecuencias relativas más elevadas. Respecto a este último no se encontraron referencias que permitieran hacer comparaciones con los resultados de este estudio. Asumimos que los factores predisponentes ya abordados y la condicional que muestra este grupo de la humedad constante a la que están sometidos sus pies durante los entrenamientos son los responsables del porcentaje obtenido.

Los trabajos referentes a corredores aseveran que estos practicantes tienen un alto riesgo de padecer *tinea pedis*, lo que se corrobora con los resultados de esta investigación.<sup>20,21</sup>

Los autores internacionales de trabajos similares señalan a las especies antropofílicas *T. rubrum*, *T. interdigitale* y *E. floccosum* como los agentes etiológicos más frecuentes.<sup>1,22</sup> Algunos estudios de larga data, como los de Macura en Polonia (1972 y 2007) y Borman, en el Reino Unido (1980 al 2005), demuestran el predominio de *T. rubrum* y *T. interdigitale* como agentes causales de *tinea pedis*.<sup>1</sup> Otros, sin embargo, indican una prevalencia mayor de *T. mentagrophytes* sobre *T. rubrum*.<sup>23,24,25</sup>

También se recuperan otros microorganismos patógenos como agentes causales de micosis superficiales, entre ellos *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Trichosporon*, *Scopulariopsis*, *Scytalidium*, *Acremonium* y *Fusarium*.<sup>20,21</sup>

De manera general, la bibliografía asume que la prevalencia de *tinea pedis* en la población mundial es del 15%. En particular, en las poblaciones no atletas se describe entre el 16 y el 23%.<sup>26,27,28</sup> El resultado de este estudio coincide

con estos antecedentes. Esto permite plantear que, aunque los deportistas son un grupo poblacional sometido a determinados factores de riesgo predisponentes, la prevalencia de esta enfermedad micótica en los atletas cubanos de alto rendimiento resulta similar a la de la población general.

Este resultado pudiera estar influido –si se considera que las condiciones de humedad y calor en la isla favorecen la existencia de este padecimiento– por las medidas educativas higiénico-sanitarias que reciben los atletas en las escuelas y centros de entrenamiento, relacionadas fundamentalmente con el uso adecuado del calzado deportivo, las medidas de higiene de las instalaciones, así como con la higiene personal y colectiva (deporte de equipo y combate), que constituyen medidas profilácticas para reducir la incidencia y prevalencia de tiña de los pies en el grupo estudiado.

## CONCLUSIONES

A pesar de los factores que favorecen la aparición de *tinea pedis* en deportistas, la prevalencia de esta micosis tiene un comportamiento similar al reportado para la población general, al igual que la forma clínica y las especies fúngicas responsables de la misma. De lo anterior se infiere que éstas no deben estar determinadas por los factores predisponentes que caracterizan a este grupo de estudio, sino a condiciones más generales.

No obstante, entre los deportes incluidos en el estudio, se observa mayor incidencia de *tinea pedis* en el triatlón y la lucha libre, lo que requerirá estudios futuros encaminados a profundizar en las condicionantes asociadas con cada uno de estos deportes para la aparición de la infección.

## REFERENCIAS

1. Aguilera BAM, Valcárcel R, Nerieth CS y Reyes FL. Prevalencia y factores relacionados a onicomicosis y tinea pedis



- en futbolistas de Casanare, Colombia. *Dermatol CMQ* 2021; 19 (4).
2. AL-Khikani FH, Ayit AS. Major challenges in dermatophytosis treatment: current options and future visions. *Egyptian J Dermatol Venerol* 2021; 41 (1): 1-9. Doi: 10.4103/ejdv.ejdv\_23\_20
  3. Bonifaz A. *Micología Médica Básica*. 6ª ed. McGraw Hill; 2020.
  4. Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 7ª ed. Sección XII, Capítulo 94: Tiñas. CDMX: Edimeinter; 2019.
  5. Arenas R. *Micología médica ilustrada*. CDMX: McGraw-Hill; 2019.
  6. Farhan RK. Dermatophytes and bacterial superinfections in antimicrobial resistant tinea pedis patients in Dour city, Iraq. *Eur J Mol Clin Med* 2021; 8.
  7. Sacerio RT. Estudio de las micosis superficiales en trabajadores expuestos a medios húmedos [Tesis de especialista de primer grado en Microbiología]. Villa Clara (Cuba): Centro Provincial de Higiene y Epidemiología; 1979.
  8. Albán JG, Parra-Vera H, Silvia MM, Fernández AC, Illnait ZM. Dermatoftosis en Guayaquil. *Rev Cien Ec* 2021; 3 (1): 7-17. doi: 10.23936/rce.v3i1.24
  9. Ingordo V, Naldi L, Fracchiolla S, Colecchia B. Prevalence and risk factors for superficial fungal infections among Italian navy cadets. *Dermatology* 2004; 209 (3): 190-6. doi: 10.1159/000079888
  10. Agarwal A, Hassanandani T, Das A, Panda M, et al. Mask tinea: Tinea faciei possibly potentiated by prolonged mask usage during the COVID-19 pandemic. *Clin Exp Dermatol* 2021; 46: 190-3. <https://doi.org/10.1111/ced.14491>
  11. Son JH, Doh JY, Han K, Kim YH, et al. Risk factors of dermatophytosis among Korean adults. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 13444. Doi: 10.1038/s41598-022-17744-5
  12. El clima y el tiempo promedio en todo el año en Cuba. <http://esweatherspark.com>
  13. El clima en Cuba. <http://www.datosmundial.com>
  14. Sakkas H, Kittas C, Kapnisi G, Privali E, et al. Onychomycosis in Northwestern Greece over a 7-years period. *Pathogens* 2020; 9 (10): 851. <https://doi.org/10.3390/pathogens9100851>
  15. Rómulo RO, Zamora ZB, Fernández I. Los dermatofitos una amenaza zoonótica, características generales, aspectos clínicos para cada especie. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 2022; 53 (1): 20-31.
  16. Jaishi VL, Parajuli R, Dahal P, Maharjan R. Prevalence and risk factors of superficial fungal infection among patients attending a tertiary care hospital in central Nepal. *Interdisciplinary Persp Infect Dis* 2022; 4: 3088681. Doi: 10.1155/2022/3088681
  17. Jartarkar SR, Patil A, Goldust Y, Cockerell CJ, et al. Pathogenesis, immunology and management of dermatophytosis. *J Fungi (Basel)* 2021; 8 (1): 39. Doi: 10.3390/jof8010039
  18. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Tinea corporis: an updated review. *Drugs Context* 2020; 9: 5-6. Doi: 10.7573/dic.2020-5-6
  19. Ramos-Velásquez LC. Importancia del examen micológico directo en el diagnóstico de las dermatofitosis [tesis de especialista de primer grado en Dermatología]. La Habana: Facultad Finlay-Albarrán; 2000.
  20. Lacroix C, Baspeyras M, Salmoniere P, Benderdouche M, Couprie B, Accoceberry I, et al. Tinea pedis in European marathon runners. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16 (2):139-42.
  21. Auger P, Marquis G, Joly J, Attye A. Epidemiology of tinea pedis in marathon runners: prevalence of occult athlete's foot. *Eur J Epidemiol* 1993; 36 (2): 35-41.
  22. Cai W, Lu C, Li X, Zhang J, et al. Epidemiology of superficial fungal infections in Guangdong, southern China: a retrospective study from 2004 to 2014. *Mycopathologia* 2016; 181 (5): 387-95. Doi: 10.1007/s11046-016-69986-6
  23. Zaia N, Rebell G. Clinical and mycological status of the *Trichophyton mentagrophytes (interdigitale)* syndrome of chronic dermatophytosis of the skin and nails. *Int J Dermatol* 2003; 42: 779-788. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01783.x
  24. Mistik S, Ferahbas A, Koc AN, Ayangil D, Ozturk A. What defines the quality of patient care in tinea pedis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 158-65.
  25. Martelozo I, Guilhermetti E, Svidzinski TE. Ocorrência de onicomicose em Maringa, Estado do Parana Brasil. *Maringa* 2005; 27: 177-82.
  26. Kovitwanichkanont T, Chong AH. Infecciones fúngicas superficiales. *Micosis* 2019; 48 (10): 706-711. Disponible en: <https://www1.racgp.org.au>
  27. Moya J. Prevalencia de dematofitos en los pacientes que acuden al Centro de Salud Urbirios del cantón Manta, provincia de Manabí en el año 2019 (Trabajo de titulación de grado previo a la obtención del título de Bioquímico Clínico). repositorio: Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Carrera de Bioquímica Clínica; 2020.
  28. Barzic CL, Cmokova A, Denaes C, Arné P, Hubka V, Guillot J, Risco CV. Detection and control of dermatophytosis in wild European hedgehogs (*Erinaceus europaeus*) admitted to a French wildlife rehabilitation centre. *J Fungi* 2021; 7: 74. doi: 10.3390/jof7020074

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9773>

# Intertrigo en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de un hospital de la Ciudad de México. Causa fúngica y sensibilidad antifúngica *in vitro*

## *Intertrigo in patients hospitalized at Internal Medicine ward of a hospital of Mexico City. Fungal cause and in vitro antifungal activity.*

Patricia Manzano Gayosso,<sup>1,2</sup> Francisca Hernández Hernández,<sup>1</sup> Perla Román Argüero,<sup>2</sup> Berenice Mariscal Hernández,<sup>1</sup> Sofía García Álvarez,<sup>2</sup> Luis Javier Méndez Tovar<sup>1</sup>

### Resumen

**OBJETIVOS:** Determinar la frecuencia de hongos causantes de intertrigo en pacientes hospitalizados y evaluar la actividad *in vitro* de fluconazol, itraconazol, amorolfina y bromuro de cetrimonio en los aislamientos fúngicos.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional, prospectivo y transversal, efectuado del 1 de julio de 2018 al 30 de junio de 2019 en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro del ISSSTE, Ciudad de México, en el que se obtuvieron aislamientos fúngicos de pacientes con intertrigo y se identificaron por métodos fenotípicos y bioquímicos. La prueba de sensibilidad a los antifúngicos se realizó por el método de microdilución en caldo.

**RESULTADOS:** De 359 pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna en un periodo de un año, 21 (5.8%) tuvieron intertrigo en diversos pliegues anatómicos y en 14 se demostró el origen fúngico. Doce eran mujeres; la edad promedio fue de 62.7 años. Los pliegues más afectados fueron inguinal y submamario. Los principales hongos causantes de intertrigo fueron *Candida albicans* y *Candida glabrata*. En general, el fluconazol y el itraconazol mostraron buena actividad antifúngica en los aislamientos. Uno de los aislamientos de *C. albicans* mostró resistencia a itraconazol, fluconazol y amorolfina. La amorolfina no mostró actividad en cinco de los aislamientos de *C. albicans*.

**CONCLUSIONES:** Este estudio muestra la importancia de identificar y determinar la sensibilidad a los antifúngicos de los hongos que causan intertrigo en pacientes con múltiples factores de riesgo para lograr un tratamiento exitoso.

**PALABRAS CLAVE:** Intertrigo; *Candida albicans*; *Trichophyton rubrum*; amorolfina; fluconazol.

### Abstract

**OBJECTIVES:** To determine the frequency of fungi causing intertrigo in patients hospitalized and to evaluate the *in vitro* activity of fluconazole, itraconazole, amorolfine and cetrimonium bromide on the fungal isolates.

**MATERIALS AND METHODS:** An observational, prospective and cross-sectional study, done in the Internal Medicine Service of the General Hospital Dr. Darío Fernández Fierro, ISSSTE, Mexico City, from July 1st 2018 to June 30th 2019, in which fungal isolates were obtained from intertrigo patients and identified by phenotypic and biochemical methods. Antifungal susceptibility testing was performed by broth microdilution method.

<sup>1</sup> Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México.

**Recibido:** septiembre 2023

**Aceptado:** octubre 2023

### Correspondencia

Patricia Manzano Gayosso  
angelesmg@unam.mx

**Este artículo debe citarse como:** Manzano-Gayosso P, Hernández-Hernández F, Román-Argüero P, Mariscal-Hernández B, García-Álvarez S, Méndez-Tovar LJ. Intertrigo en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna de un hospital de la Ciudad de México. Causa fúngica y sensibilidad antifúngica *in vitro*. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 315-324.

**RESULTS:** Out of 359 patients hospitalized at the Internal Medicine Department during a year, 21 (5.8%) had intertrigo in several anatomical folds and in 14 a fungal etiology was demonstrated. The most affected folds were inguinal and submammary. The main fungi causing intertrigo were *Candida albicans* and *Candida glabrata*. In general, fluconazole and itraconazole showed good antifungal activity in all isolates. One of the *C. albicans* isolates showed resistance to itraconazole, amorolfine and fluconazole. Amorolfine showed no activity against five of the *C. albicans* isolates.

**CONCLUSIONS:** This study shows the importance of identifying and determining the antifungal susceptibility of the fungi causing intertrigo in patients with multiple risk factors to achieve a successful treatment.

**KEYWORDS:** Intertrigo; *Candida albicans*; *Trichophyton rubrum*; Amorolfine; Fluconazole.

## ANTECEDENTES

El intertrigo es un proceso inflamatorio de la piel que afecta cualquier pliegue cutáneo, causado por fricción constante entre dos superficies cutáneas. La humedad es retenida en los pliegues afectados, aumentando la irritación cutánea, la maceración, la temperatura y el pH local, con la acumulación de detritos celulares, lo que desencadena la oclusión del área afectada, el establecimiento y proliferación de los microorganismos.<sup>1,2,3</sup>

Diversas enfermedades o factores están asociados con el intertrigo; las más comunes son diabetes mellitus tipo 2 en descontrol y la obesidad. La diabetes mellitus tipo 2 genera altas concentraciones de glucosa en la sangre y en los tejidos, con disminución en la actividad de las células fagocitarias. Asimismo, los pacientes con obesidad tienen diaforesis profusa, lo que implica aumento en la humedad, la maceración y el pH en los grandes pliegues. A mayor índice de masa corporal, aumenta el pH cutáneo, lo que facilita la colonización.<sup>4</sup> Estas enfermedades causan cambios en el microambiente, lo que

genera la adhesión de las levaduras comensales a la epidermis de la piel de los pliegues, colonización e invasión del tejido.<sup>4-7</sup>

Los hongos que pueden causar intertrigo son las especies de *Candida* y *Trichosporon*, dermatofitos (*Trichophyton rubrum*, complejo *T. mentagrophytes* y *Epidermophyton floccosum*) y hongos filamentosos no dermatofitos.<sup>1</sup> La variación en los agentes etiológicos dependerá de la localización anatómica del intertrigo.<sup>1,7-10</sup>

La asociación entre intertrigo por *Candida* o dermatofitos y obesidad se ha reportado en el 44.7%.<sup>5,7</sup> En pacientes mayores de 70 años que cursan con incontinencia urinaria y dermatitis por contacto se ha observado la sobreinfección por especies de *Candida* en el 64% de los casos.<sup>7,11</sup> En ancianos atendidos en la consulta externa, el intertrigo por *Candida* spp se observó en el 1%.<sup>11</sup> El intertrigo por hongos en los pliegues axilares e inguinales se ha reportado en el 59% de los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos; las lesiones cutáneas ocurrieron en promedio a los 10 días de estancia hospitalaria.<sup>12</sup>

El 11.8% de los pacientes sometidos a trasplante renal manifestaron intertrigo interdigital por hongos del complejo *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *T. tonsurans* y *Candida albicans*.<sup>13</sup> El intertrigo causado por hongos filamentosos diferentes a los dermatofitos se manifiesta con menor frecuencia, principalmente por *Fusarium oxysporum* (16%) y *F. solani* (84%).<sup>8</sup> De los diferentes tipos de intertrigo, el de localización interdigital es un problema de salud pública, ya que provoca un grave deterioro en la calidad de vida del paciente, debido a la colonización e infecciones secundarias por bacterias y el dolor que lleva a limitación en la deambulaci3n.

De los estudios de sensibilidad antifúngica *in vitro* descritos sobre la actividad de diversos fármacos, la amorolfina ha mostrado efectividad contra dermatofitos, algunos hongos filamentosos no dermatofitos y levaduras. La actividad fungicida más alta se demostró contra el complejo *T. mentagrophytes*.<sup>14</sup> El bromuro de cetrimonio tradicionalmente se ha prescrito como antiséptico; también es una molécula útil en el tratamiento de diversos cuadros inflamatorios e infecciones de la piel, con actividad antifúngica variable.<sup>15</sup>

De los pacientes que ingresan al servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Ciudad de México, se desconoce la frecuencia y el efecto del intertrigo por hongos, así como el patr3n de sensibilidad a algunos antifúngicos. Los objetivos de este estudio fueron conocer la frecuencia de levaduras y hongos filamentosos causantes de intertrigo en pacientes atendidos en el Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro, ISSSTE, y evaluar la actividad *in vitro* de fluconazol, itraconazol, amorolfina y bromuro de cetrimonio en los aislamientos obtenidos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, prospectivo y transversal, efectuado en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro del ISSSTE, Ciudad de México, del 1 de julio de 2018 al 30 de junio de 2019.

De cada uno de los pacientes se solicitó su consentimiento y se registraron los siguientes datos: sexo, edad, comorbilidades, tiempo de evoluci3n del intertrigo y tratamiento antifúngico previo.

### Espécimen biológico

De todos los pacientes incluidos en el estudio se obtuvieron escamas de la zona del intertrigo. Todas las muestras se trataron con KOH antes del examen microscópico directo.

### Aislamientos fúngicos

Otra parte de las escamas se inocularon en cuatro medios de cultivo: agar dextrosa Sabouraud (Bioxon, México), agar dextrosa Sabouraud con cicloheximida y cloranfenicol (BD, México) y dos medios cromógenos: Brillante Candida® y CHROMagar Candida™ (BD, México), para la identificaci3n presuntiva y para detectar asociaci3n de levaduras. Las placas de agar dextrosa Sabouraud y agar dextrosa Sabouraud (ADS) con cicloheximida y cloranfenicol se incubaron a 30 °C durante 72 horas (máximo una semana) y las placas de medios cromógenos a 37 °C durante 72 horas.

### Identificaci3n fenotípica

Todos los aislamientos fúngicos se identificaron con pruebas fenotípicas y fisiológicas. Para los hongos levaduriformes se realizaron pruebas de formaci3n de tubo germinativo en agar Mueller-

Hinton,<sup>16</sup> de clamidoconidios y pseudohifas en agar fécula de papa-zanahoria-Tween 80 al 1%. Las placas se incubaron a 37 °C durante 2 horas y a 30 °C durante 72 horas.

La identificación de las especies diferentes a *C. albicans* y de *Trichosporon* spp se realizó por el sistema RapID™ Yeast Plus (Thermo Scientific), de acuerdo con las indicaciones del proveedor.

Los aislamientos obtenidos en agar dextrosa Sabouraud y ADS con cloranfenicol y cicloheximida con características morfológicas de dermatofitos se inocularon en medios diferenciales: agar urea de Christensen, agar suelo-pelos y agar avena sales. Los medios de cultivos se inocularon con el crecimiento fúngico de 7 días de los cultivos monospóricos, se incubaron durante 7-14 días a 28 °C. Las colonias crecidas en agar suelo-pelos y agar avena sales se estudiaron por su morfología macroscópica y microscópica. La formación del órgano perforante por los dermatofitos fue el resultado del crecimiento en agar suelo-pelos. El agar urea se utilizó para diferenciar entre *T. rubrum* (ureasa negativa) del complejo *T. mentagrophytes* (que incluye *T. mentagrophytes* y *T. interdigitale*, ambos ureasa positiva).

#### Prueba de sensibilidad antifúngica

El método de microdilución en caldo se utilizó para realizar las pruebas de sensibilidad antifúngica siguiendo las indicaciones de los documentos M27-A3, M38-A2 y M61 del CLSI.<sup>17,18,19</sup> Brevemente, la solución madre y las primeras diluciones de fluconazol, itraconazol, amorolfina y bromuro de ceterimonio se prepararon en dimetil-sulfóxido y la dilución final (1:50) en caldo RPMI para el llenado de las microplacas de 96 pozos, con 100 µL cada pozo.

El inóculo de cada aislamiento levaduriforme se preparó a partir del crecimiento de 24 horas a una concentración de  $1 \times 10^6$  conidios/mL en solución salina. Para los aislamientos de

dermatofitos del crecimiento de 7 días, a la concentración de  $1 \times 10^5$  conidios/mL en solución salina. De cada suspensión se realizó una dilución en caldo RPMI; 100 µL de las suspensiones se distribuyeron en los pozos de la microplaca. Las cepas control de calidad fueron *Candida parapsilosis* ATCC 29019 y *Candida krusei* ATCC 6258. Las microplacas se incubaron a 35 °C. Los resultados de la concentración mínima inhibitoria se compararon con los puntos de corte establecidos para algunos antifúngicos en el documento del CLSI.<sup>19,20</sup> Para el análisis estadístico se obtuvieron porcentajes, medias y la prueba exacta de Fisher de dos colas mediante el programa Prisma 60 para diferenciar el intertrigo y las especies causales (valor significativo  $p < 0.5$ ).

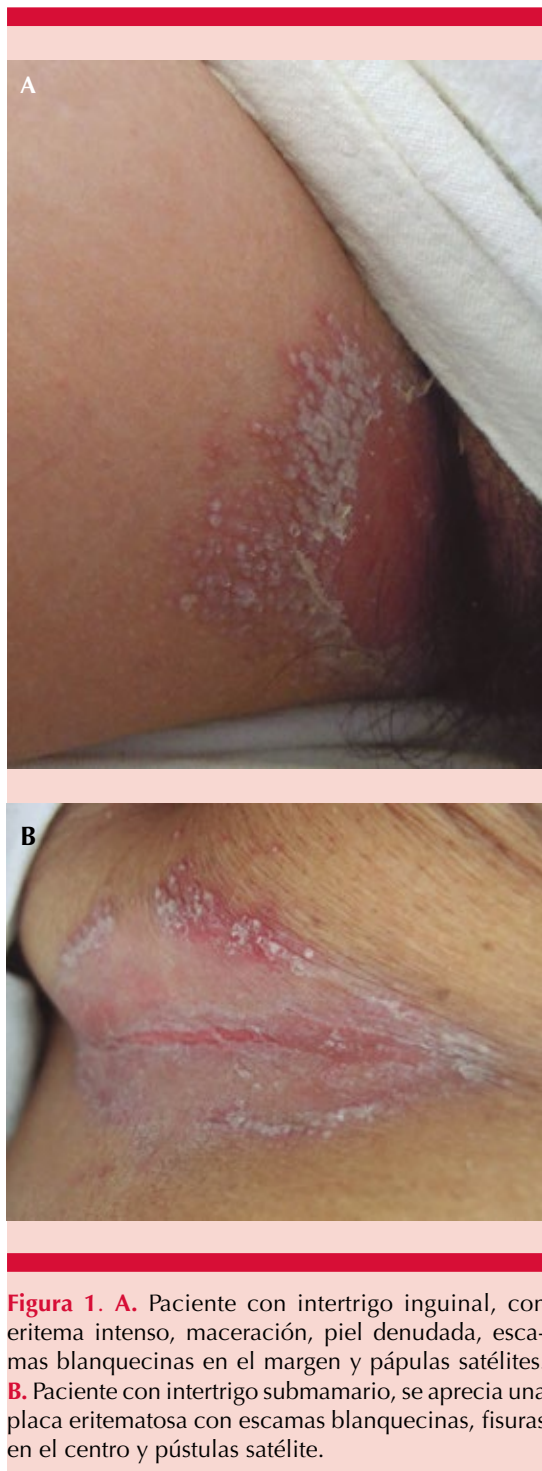
#### RESULTADOS

De 359 pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna en un periodo de un año por diversas enfermedades, 21 (5.8%) tuvieron intertrigo en diversos pliegues anatómicos. Doce eran mujeres; el intervalo de edad fue de 23 a 87 años con promedio de 62.7 años.

El intertrigo de origen fúngico se estableció en 14 pacientes, con predominio de intertrigo inguinal seguido del submamario. La localización fue la siguiente: inguinal (7), submamario (3), interglúteo (2), axilar (1), interdigital (2). Las manifestaciones cutáneas fueron diversas en extensión y gravedad (**Figura 1**). En un caso se observó afección de dos pliegues (interglúteo y axilar).

Los pacientes con intertrigo inguinal tenían más de dos factores de oportunidad, las combinaciones más comunes fueron diabetes mellitus tipo 2 y obesidad; diabetes mellitus tipo 2 y la aplicación de catéter Foley. Ocho de los 14 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tuvieron las dos asociaciones. **Cuadro 1**

De las 14 muestras procesadas se obtuvieron 16 aislamientos, el 81.3% correspondió a hongos



**Figura 1. A.** Paciente con intertrigo inguinal, con eritema intenso, maceración, piel denudada, escamas blanquecinas en el margen y pápulas satélites. **B.** Paciente con intertrigo submamario, se aprecia una placa eritematosa con escamas blanquecinas, fisuras en el centro y pústulas satélite.

levaduriformes y el 18.7% a dermatofitos. Ocho de los hongos levaduriformes se identificaron como *Candida albicans*, seguido de *Candida glabrata* en dos (**Figura 2**). De la muestra de un paciente con intertrigo inguinal (#12) se identificó en CHROMagar® *Candida* la asociación de dos especies levaduriformes, caracterizadas por colonias de aspecto rugoso, secas, de color azul-verdoso (*Trichosporon asahii*) y otras cremosas de color púrpura (*C. glabrata*; **Figura 3**). De los hongos filamentosos se aislaron 3 dermatofitos, que por pruebas fenotípicas y diferenciales se identificaron como *Trichophyton rubrum*, uno en asociación con *C. albicans*, aislado de intertrigo interdigital.

La **Figura 4** muestra la actividad de los cuatro fármacos sobre los aislamientos de *C. albicans* y *C. tropicalis* causantes de intertrigo. En general, la actividad de fluconazol, itraconazol y bromuro de cetrimonio en 15 de los 16 aislamientos fue alta con CMI de 0.03 a 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  con itraconazol; de 0.125 a 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  con fluconazol y con bromuro de cetrimonio de 0.03 a 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Uno de los aislamientos de *C. albicans* obtenido de un paciente con intertrigo inguinal (#07) mostró resistencia a itraconazol, amorolfina y fluconazol, con CMI de 16 a 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente. La amorolfina no mostró actividad contra seis de los aislamientos de *C. albicans* y en el aislamiento de *C. tropicalis* el valor de CMI fue  $\geq 16 \mu\text{g}/\text{mL}$ . Por el contrario, se encontró buena actividad contra uno de los aislamientos de *T. rubrum*, de *T. asahii* y de *C. albicans*, con valores de CMI de 0.03, 0.5 y 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectivamente.

## DISCUSIÓN

El intertrigo es una dermatosis que afecta a pacientes hospitalizados con diversas comorbilidades o factores de oportunidad, como

**Cuadro 1.** Relación entre la localización, comorbilidades y hongo causante de intertrigo

Núm. de paciente	Localización del intertrigo	Comorbilidades	Hongo causal
01	Submamario	Diabetes, hepatopatía crónica	<i>C. albicans</i>
02	Inguinal	Cáncer de colon, incontinencia urinaria	<i>C. albicans</i>
03	Inguinal	Catéter Foley, pancreatitis	<i>C. parapsilosis</i>
04	Inguinal	Diabetes, obesidad, catéter Foley	<i>C. glabrata</i>
05	Interdigital en los pies	Obesidad, celulitis en la pierna derecha	<i>T. rubrum</i>
06	Submamario	Obesidad, aplicación de esteroides	<i>C. albicans</i>
07	Inguinal	Incontinencia urinaria, inmovilidad secundaria a multiinfarto cerebral	<i>C. albicans</i>
08	Inguinal	Diabetes, psoriasis pustulosa, tratamiento con esteroides	<i>C. tropicalis</i>
09	Interdigital en los pies	Diabetes, obesidad, neuropatía periférica	<i>C. albicans</i> y <i>T. rubrum</i>
10	Submamario	Diabetes, obesidad	<i>C. albicans</i>
11	Inguinal	Diabetes, obesidad, catéter Foley, enfermedad renal crónica	<i>C. albicans</i>
12	Inguinal	Diabetes y catéter Foley	<i>C. glabrata</i> / <i>T. asahii</i> y <i>T. rubrum</i>
13	Interglúteo	Diabetes, obesidad	<i>T. rubrum</i>
14	Interglúteo y axilas	Catéter Foley, inmovilidad por secuela de meningoencefalitis	<i>C. albicans</i>

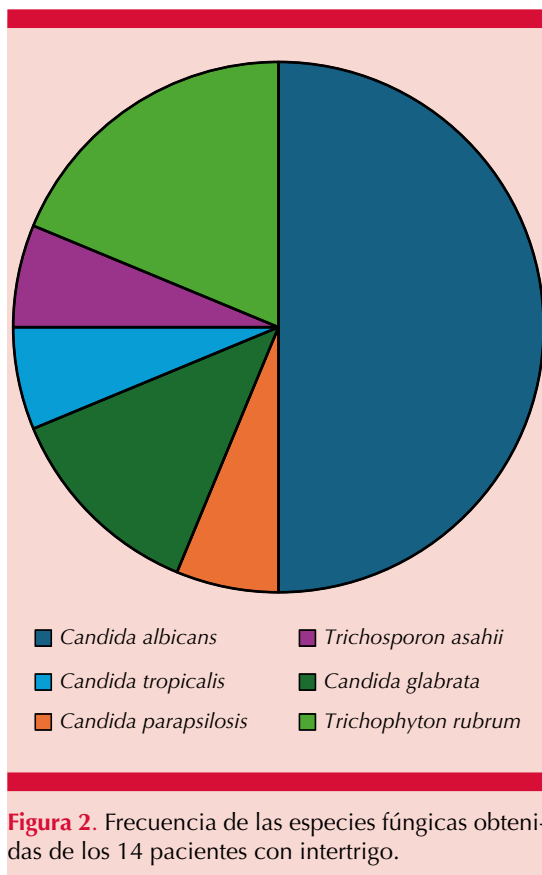
obesidad, diabetes mellitus descompensada, incontinencia urinaria, uso de catéter Foley y a pacientes sometidos a tratamiento prolongado con antibióticos de amplio espectro o esteroides, etc.<sup>1,2,7,21</sup> La prevalencia de intertrigo en pacientes hospitalizados es del 3 al 20%.<sup>22</sup> En este trabajo la frecuencia fue del 5.8% de la población estudiada con diversos factores de riesgo. Las dos principales comorbilidades asociadas con intertrigo fueron obesidad grado 2 y diabetes.

En los últimos años, la incidencia y prevalencia de la obesidad han aumentado y es una comorbilidad que se asocia con otras enfermedades, como diabetes y con intertrigo en el 3.2%.<sup>4</sup> Los pacientes con obesidad tienen aumento en la humedad y maceración cutánea, además de incremento en el número de pliegues de la piel y su profundidad; estos cambios generan mayor

colonización de la piel, lo que desencadena infecciones como el intertrigo por *Candida*.<sup>4,21</sup>

La relación del intertrigo con diabetes y obesidad se ha descrito en el 10 y 3.2% de los pacientes, respectivamente.<sup>23</sup> En la bibliografía se ha descrito que el pliegue submamario es el más afectado, principalmente en el sexo femenino. Al comparar estos hallazgos con los de este trabajo destaca que los tres principales factores de oportunidad fueron diabetes (53.3%), obesidad (40%) y el uso de catéter Foley (33.3%). No hubo diferencia significativa entre sexos, sólo un discreto predominio en el femenino. El pliegue más afectado fue el inguinal (46.7%), seguido del submamario (20%), similar a los reportes de otros autores.<sup>24,25</sup>

De los dos medios cromógenos probados, CHROMagar® *Candida* fue de utilidad para la



**Figura 2.** Frecuencia de las especies fúngicas obtenidas de los 14 pacientes con intertrigo.

identificación presuntiva de *C. albicans*, *C. tropicalis* y la asociación de especies, como lo han reportado otros autores.<sup>26</sup> En este estudio se identificaron presuntivamente 9 de las 15 levaduras aisladas en CHROMagar® *Candida*; en cambio, sobre Brillante *Candida*® sólo los aislamientos de *C. albicans* se identificaron porque las especies de *Candida* no *albicans* mostraron tonalidades de color muy parecido difícil de diferenciar; otros autores han observado una concordancia entre ambos medios de 0.67 a 0.80%.<sup>27</sup>

Los aislamientos fúngicos más comunes causantes de intertrigo han sido *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *Trichosporon* spp y *Trichophyton* spp.<sup>10</sup> Para algunos autores *C. albicans* es el principal agente causal;<sup>7,25</sup> sin embargo, otros han demostrado que el intertrigo en pacientes

ambulatorios es causado por *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* y *C. glabrata*.<sup>28</sup>

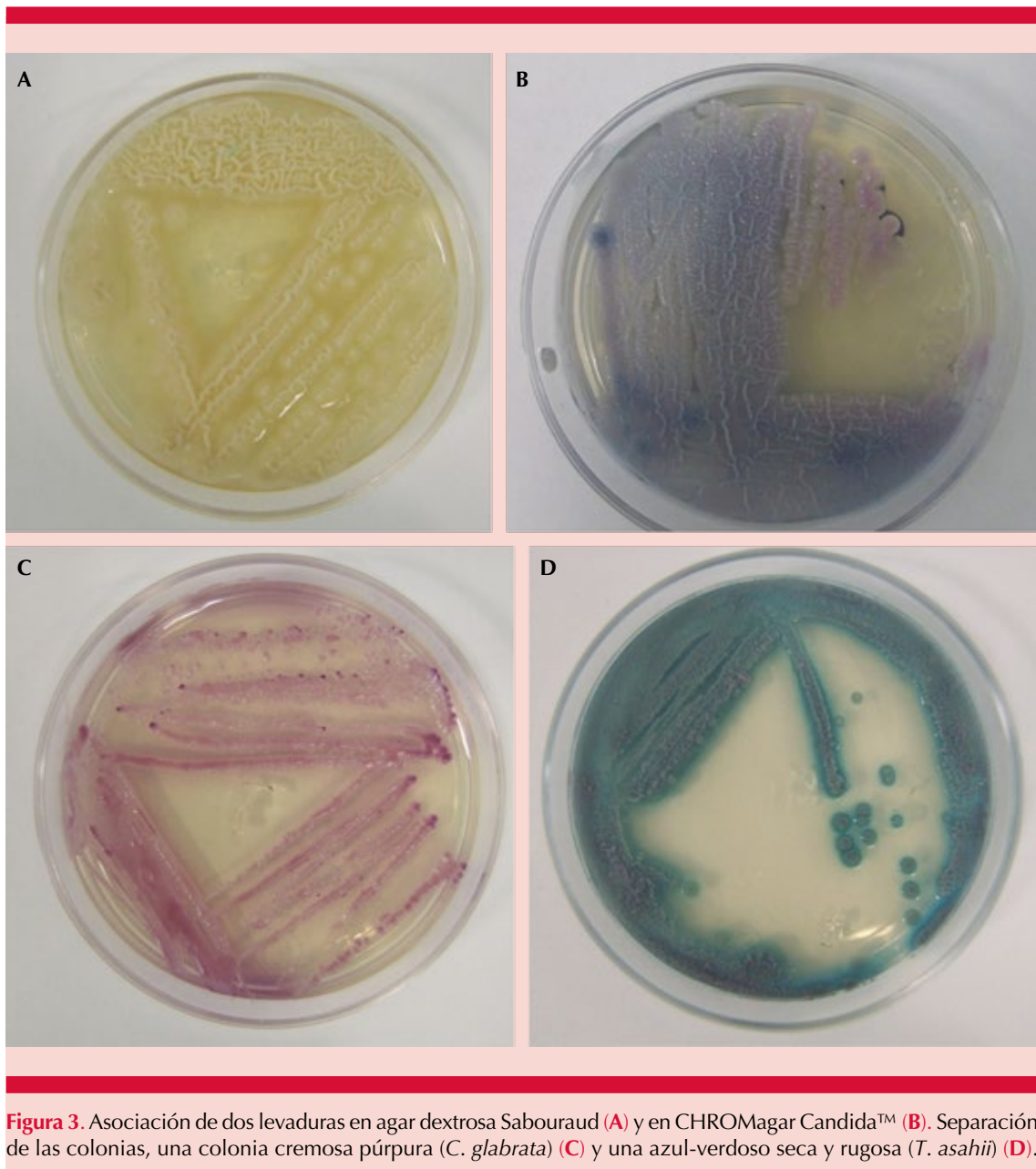
En 2009 Fajre describió como principales agentes causales a *T. rubrum* (63.3%), *T. mentragrophytes* (13.3%) y *C. albicans* (6.7%).<sup>28</sup> En cambio, en este estudio se identificaron diferentes especies fúngicas, de las que predominaron *C. albicans* y *C. glabrata*. En 5 casos *C. albicans* se aisló de intertrigo submamario y de ingle, hallazgo similar al de otros autores.<sup>4,7,24</sup> En este estudio el dermatofito causante de intertrigo interdigital fue *T. rubrum* obtenido de pacientes del sexo femenino, a diferencia del estudio de Bada y su grupo, quienes aislaron el mismo agente de pacientes del sexo masculino.<sup>9</sup>

Desde hace dos décadas se ha demostrado que el intertrigo interdigital causado por dermatofitos puede complicarse con bacterias resistentes a antimicrobianos.<sup>1,10</sup>

En general, para el tratamiento del intertrigo se han administrado múltiples fármacos con resultados variables.<sup>22</sup> Diversos estudios han mostrado la variabilidad en la actividad *in vitro* de los antifúngicos en el crecimiento de los hongos causantes de infección en el humano.<sup>20,29,30</sup> Li y su grupo<sup>30</sup> reportaron la actividad *in vitro* de la amorolfina en los hongos causantes de dermatomicosis. La concentración mínima inhibitoria mostrada frente a los dermatofitos varió de 0.01 a 0.08 µg/mL (*T. rubrum* de 0.4 µg/mL). En cambio, las concentraciones del antifúngico contra *C. parapsilosis* fueron de 0.5-16 µg/mL y en *C. albicans* las CMI más altas de 4-64 µg/mL.

En este trabajo la amorolfina mostró escasa actividad contra los aislamientos de *C. albicans* (CMI: 16 µg/mL), a diferencia de la buena actividad observada sobre los aislamientos de *T. rubrum* (CMI: 0.03). El 46.6% de los aislamientos mostraron sensibilidad a fluconazol e itraconazol en las concentraciones mínimas inhibitorias bajas (0.125 y 0.03 µg/mL, respectivamente).



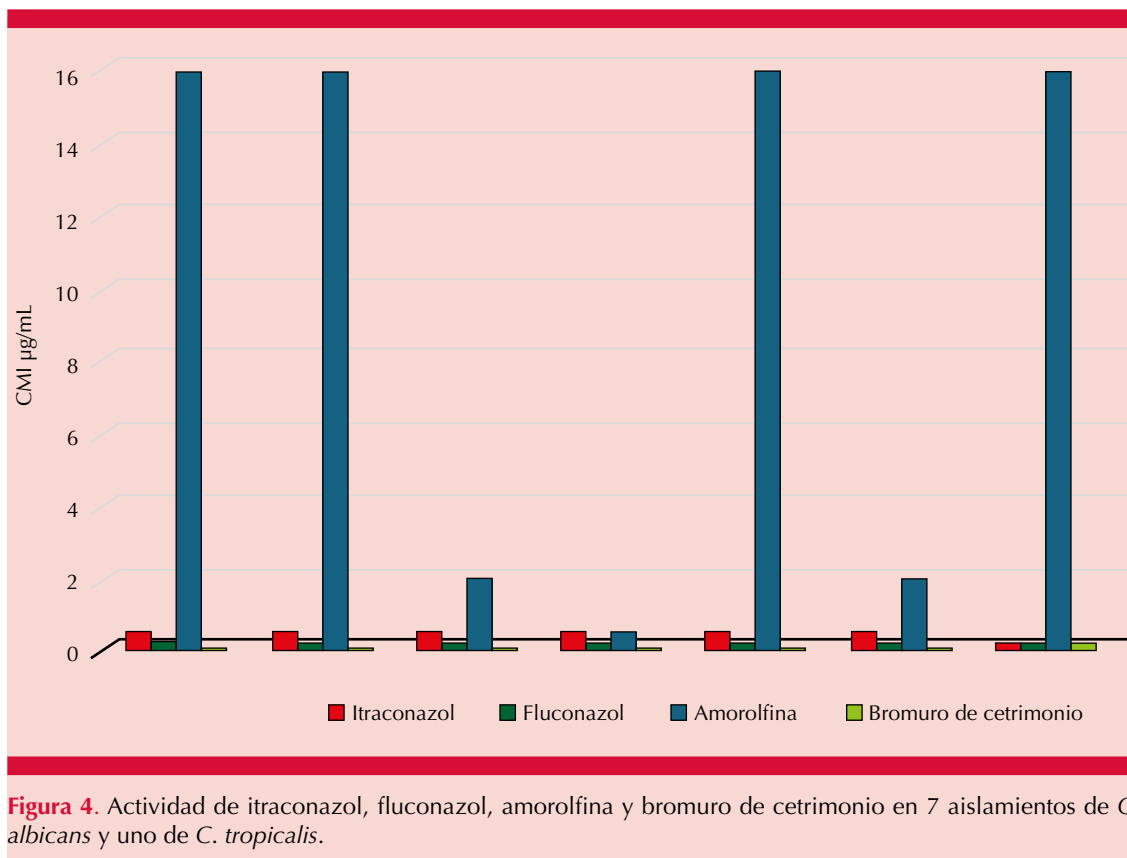


**Figura 3.** Asociación de dos levaduras en agar dextrosa Sabouraud (A) y en CHROMagar Candida™ (B). Separación de las colonias, una colonia cremosa púrpura (*C. glabrata*) (C) y una azul-verdoso seca y rugosa (*T. asahii*) (D).

Este último hallazgo lo han evidenciado otros investigadores.<sup>29</sup>

Por último, el bromuro de cetrimonio mostró buena actividad para inhibir el crecimiento de

los hongos levaduriformes y filamentosos (CMI entre 0.25 a 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; **Figura 2**). El mecanismo de acción del bromuro de cetrimonio no está bien definido. Se sabe que éste es un compuesto tensoactivo que reacciona con el grupo carboxilo



**Figura 4.** Actividad de itraconazol, fluconazol, amorolfina y bromuro de cetrimonio en 7 aislamientos de *C. albicans* y uno de *C. tropicalis*.

de los lípidos de la membrana celular provocando un intercambio catiónico que es letal para el patógeno.<sup>31,32</sup>

## CONCLUSIONES

Este trabajo muestra la importancia de la identificación de los agentes causales y de conocer el patrón de sensibilidad a los antifúngicos, para orientar exitosamente el tratamiento de los pacientes con intertrigo de origen fúngico.

## REFERENCIAS

- Janniger CK, Schwartz RA, Szepietowski JC, Reich A. Intertrigo and common secondary skin infections. *Am Fam Physician* 2005; 72 (5): 833-838.
- Wolf R, Oumeish O, Parish L. Intertriginous eruption. *Clin Dermatol* 2011; 29 (2): 173-179. doi: 10.1016/j.clindermatol.2010.09.009
- Madison KC. Barrier function on the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol* 2003; 121 (2): 231-241. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12359.x
- García Solís O, Medina Castillo D, de la Cruz López J, Huerta Alvarado S, Guadarrama Díaz I, Velázquez Canchola F, Espinobarros Trujillo D. Obesidad y dermatosis: estudio prospectivo y descriptivo en la clínica de consulta externa Alfredo del Mazo Vélez del ISSEMyM, Toluca. *Dermatol Rev Mex* 2010; 54 (1): 3-9.
- Boza JC, Trindade EN, Peruzzo J, Sachett L, Rech L, Cestari TF. Skin manifestation of obesity: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26 (10): 1220-1223. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04265.x
- Hube B, Hay R, Brasch J, Varaldi S, Schaller M. Dermatomyces et inflammation: l'équilibre adaptatif entre croissance, lésions et survie. *J Mycol Med* 2015; 25 (1): e44-e58. doi:10.1016/j.mycmed.2014.11.002
- Quiroz-Mejía R. Intertrigo candidiásico. *Dermatol Rev Mex* 2012; 56 (6): 399-403.
- Anane S, Chtourou O, Chedi A, Kaouech E, Belhadj S, Kallel K, et al. Intertrigo interorteil à *Fusarium solani*. *J Mycol Med* 2009; 19 (3): 200-202. doi.org/10.1016/j.mycmed.2009.06.001

9. Bada del Moral M, Arenas R. Intertrigo inguinal dermatofítico. Clínica y agentes causales en el puerto de Veracruz. *Dermatología CMQ* 2006; 4 (3): 163-168.
10. Lin JY, Shih YL, Ho HC. Foot bacterial intertrigo mimicking interdigital tinea pedis. *Chang Gung Med J* 2010; 34 (1): 44-49.
11. Martin ES, Elewski BE. Cutaneous fungal infections in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2002; 18 (1): 59-75. doi: 10.1016/s0749-0690(03)00034-x
12. Badia M, Serviá L, Casanova JM, Montserrat N, Vilanova J, Vicario E, et al. Classification of dermatological disorders in critical care patients: A prospective observational study. *J Crit Care* 2013; 28 (2): 220.e1-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.06.006
13. Güleç AT, Demirbilek M, Seçkin D, Can F, Saray Y, Sarifakioglu E, et al. Superficial fungal infections in 102 renal transplant recipients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (2): 187-92. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00861-2
14. Haria M, Bryson HM. Amorolfine. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in the treatment of onychomycosis and other superficial fungal infections. *Drugs* 1995; 49 (1): 103-120. doi.org/10.2165/00003495-199549010-00008
15. Aronson JK. Cetrimeronium bromide and cetrimide. Meyler's side effects of drugs. The international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 16th ed. 2016; 224. doi.org/10.1016/B978-0-444-53717-1.00469-8
16. Rimek D, Fehse B, Göpel P. Evaluation of Mueller-Hinton-agar as a simple medium for the germ tube production of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. *Mycoses* 2008; 51 (3): 205-208. doi.org/10.1111/j.1439-0507.2007.01469.x
17. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast: Approved standard, 3rd ed., CLSI document M27-A3. 2008.
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: Approved standard, 2nd ed., CLSI document M38-A2. 2008.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts: a CLSI supplement for global application, 2nd ed., M60. 2020.
20. Pfaller M, Diekema D, Procop G, Rinaldi M. Comparison of the Vitek 2 yeast susceptibility system with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of fluconazole and voriconazole against *Candida* spp., using new clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013; 77 (1): 37-40. doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.05.019
21. Kottner J, Everink I, van Haastregt J, Blume-Peytavi U, Schols J. Prevalence of intertrigo and associated factors: A secondary data analysis of four annual multicentre prevalence studies in the Netherlands. *Int J Nurs Studies* 2020; 104: 103437. doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.103437
22. Mistiaen P, Halm-Walters M. Prevention and treatment of intertrigo in large skin folds of adults: a systematic review. *BMC Nursing* 2010; 9 (1): 12;2-9.
23. Galdeano F, Zaccaria S, Parra V, Giannini M, Salomón S. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus y su importancia clínica. *Dermatol Argent* 2010; 16 (2): 117-121.
24. Castillo-Rangel JM, Alvarado-Benítez AM, Vega DC, Juárez-Durán ER, Arenas R. Intertrigo por *Candida* spp. de grandes pliegues. Informe de 45 casos. *Dermatología CMQ* 2022; 20 (1): 12-15.
25. Akoua VB, Kiki-Barro PCM, Konaté A, Kpongbo EA, Kondo FK, Bosson-Vanga H, et al. Aspects cliniques et étiologiques des intertrigos d'origine fongique à Abidjan (Côte d'Ivoire). *Pan Afr Med J* 2019; 12; 33: 198. doi: 10.11604/pamj.2019.33.198.19090
26. Hospenthal DR, Beckius ML, Floyd KL, Horvath LL, Murray CK. Presumptive identification of *Candida* species other than *C. albicans*, *C. krusei* and *C. tropicalis* with the chromogenic medium CHROMagar *Candida*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2006; 5 (1): 1-5. doi: 10.1186/1476-0711-5-1
27. Alfonso C, López M, Arechavala A, Perrone MC, Guelfand L, Bianchi M. Identificación presuntiva de *Candida* spp. y de otras levaduras de importancia clínica: utilidad de Brilliance *Candida* agar. *Rev Iberoam Micol* 2010; 27 (2): 90-93 doi:10.1016/j.riam.2010.01.008
28. Fajre X, Perez L, Pardo J, Dreyse J, Herane MI. Manifestaciones cutáneas de diabetes mellitus. *Rev Méd Chile* 2009; 137 (7): 894-899. dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000700005
29. Alburquerque C, Hermosilla G, Tapia C. Distribución y susceptibilidad a fluconazol de levaduras del género *Candida* aisladas en pacientes hospitalizados y ambulatorios. *Rev Chil Infect* 2009; 26 (5): 435-439.
30. Li RY, Wan Z, Wan AP, Shen YN, Lu CM, Li M, et al. In vitro susceptibility testing of amorolfina in pathogenic fungi isolated from dermatomycosis patients in China. *Mycoses* 2004; 47 (9-10): 402-406. doi: 10.1111/j.1439-0507.2004.01014.x
31. Vieira DB, Carmona-Ribeiro AM. Cationic lipids and surfactants as antifungal agents: mode of action. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58 (4): 760-7. doi: 10.1093/jac/dkl312
32. Jothi R, Sangavi R, Raja V, Kumar P, Pandian SK, Gowrishankar S. Alteration of cell membrane permeability by cetyltrimethylammonium chloride induces cell death in clinically important *Candida* species. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 20 (1): 27. doi: 10.3390/ijerph20010027

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9774>

# Queratólisis punctata: enfoque clínico y de diagnóstico. Actualización

## *Pitted keratolysis: clinical and diagnostic approach. An update.*

Ernesto Tirado Mondragón,<sup>1</sup> Jazmín Tejeda Olán,<sup>2</sup> Betsy López Gómez,<sup>3</sup> Javier Araiza<sup>2</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La queratólisis punctata es una infección bacteriana superficial crónica causada por diferentes bacterias grampositivas. La afección se limita al estrato córneo y se caracteriza por hiperhidrosis, lesiones tipo cráter de 1 a 7 mm y erosiones superficiales, maceración, prurito y sensación de ardor; afecta comúnmente las plantas.

**OBJETIVO:** Presentar un documento actualizado de la queratólisis punctata en cuanto a sus manifestaciones clínicas y tratamiento.

**METODOLOGÍA:** Estudio retrospectivo, descriptivo, en el que se hizo una búsqueda electrónica utilizando los términos: *Pitted keratolysis*, *Queratolysis sulcata*, *Pitted keratolysis diagnosis*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Dermatophilus* y *Micrococcus sedentarius* con la base de datos incluida en PubMed de 1965 a 2022.

**RESULTADOS:** Se analizaron 39 estudios con un total de 2176 pacientes, de los que más del 90% eran varones, por lo que la enfermedad parece tener un importante predominio masculino. La edad de mayor aparición se situó entre la segunda y la sexta décadas de la vida; la queratólisis punctata fue más frecuente en pacientes con algunos factores de riesgo de la enfermedad, entre ellos la hiperhidrosis, el uso de calzado oclusivo o ambientes con mayor humedad y maceración. Los antibióticos tópicos o sistémicos junto con los queratolíticos y las medidas que disminuyan la hiperhidrosis han sido la piedra angular del tratamiento contra la queratólisis punctata.

**CONCLUSIONES:** El diagnóstico de la enfermedad continúa siendo eminentemente clínico, puede apoyarse en los hallazgos dermatoscópicos y confirmarse mediante el estudio micológico.

**PALABRAS CLAVE:** Queratólisis punctata; *Corynebacterium*; *Actinomyces*; *Dermatophilus*; *Micrococcus sedentarius*.

### Abstract

**BACKGROUND:** *Keratolysis punctata* is a chronic superficial bacterial infection caused by different gram-positive bacteria. The condition is limited to the stratum corneum and is characterized by hyperhidrosis, crater-like lesions of 1 to 7 mm and superficial erosions, maceration, pruritus and burning sensation; it commonly affects the soles.

**OBJECTIVE:** To present an updated document on *keratolysis punctata* in terms of its clinical manifestations and treatment.

**METHODOLOGY:** Retrospective, descriptive study, in which an electronic search was carried out using the terms: *Pitted keratolysis*, *Keratolysis sulcata*, *Pitted keratolysis diagnosis*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Dermatophilus* and *Micrococcus sedentarius* with the database included in PubMed from 1965 to 2022.

**RESULTS:** Thirty-nine studies were analyzed with a total of 2176 patients, of which more than 90% were men, so the disease seems to have a significant male predominance. The age of greatest appearance was between the second and sixth decades of life. *Punctate keratolysis* was more frequent in patients with some risk factors for the

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

<sup>2</sup> Laboratorio de Micología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México.

<sup>3</sup> Residente de Medicina Interna. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

**Recibido:** febrero 2024

**Aceptado:** marzo 2024

### Correspondencia

Javier Araiza  
javier.araza55@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Tirado-Mondragón E, Tejeda-Olán J, López-Gómez B, Araiza J. Queratólisis punctata: enfoque clínico y de diagnóstico. Actualización. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (3): 325-332.

disease, including hyperhidrosis, the use of occlusive footwear or environments with greater humidity and maceration. Topical or systemic antibiotics along with keratolytics and measures to reduce hyperhidrosis have been the cornerstone of treatment against keratolysis punctata.

**CONCLUSIONS:** The diagnosis of the disease continues to be eminently clinical, it can be supported by dermoscopic findings and confirmed by mycological study.

**KEYWORDS:** Pitted keratolysis; Corynebacterium; Actinomyces; Dermatophilus; Micrococcus sedentarius.

## ANTECEDENTES

La queratólisis punctata es una infección bacteriana superficial crónica causada por diferentes bacterias grampositivas del género *Corynebacterium* spp, *Actinomyces* spp, *Dermatophilus* spp y *Micrococcus sedentarius*.<sup>1,2</sup> La afección se limita al estrato córneo y se caracteriza por hiperhidrosis, lesiones tipo cráter de 1 a 7 mm y erosiones superficiales, maceración, prurito y sensación de ardor; afecta comúnmente las plantas y excepcionalmente las palmas.<sup>3</sup>

Esta afección es más prevalente en hombres que en mujeres, principalmente campesinos, trabajadores, deportistas, estudiantes, cadetes militares, amas de casa y adolescentes que usan calzado oclusivo sin ventilación, lo que genera calor y un microambiente húmedo, lo que favorece la proliferación de estos microorganismos,<sup>4,5</sup> mismos que comparten la capacidad de producir enzimas queratolíticas que disuelven el estrato córneo, con la aparición de las características lesiones en forma de túnel o cráter. Los factores de riesgo asociados son la falta de higiene y la hiperhidrosis.<sup>6</sup>

Son pocos los estudios que describen las diferentes características de la manifestación clínica,

el diagnóstico y el tratamiento de la queratólisis punctata.<sup>3-6</sup> Aunque la queratólisis punctata es una infección bacteriana crónica no inflamatoria, indolente y probablemente infradiagnosticada de la piel, cuyo diagnóstico es clínico con topografía y morfología variables, no existe un consenso ni guías clínicas para su tratamiento.

El objetivo de esta revisión es presentar un documento actualizado de la queratólisis punctata en cuanto a sus manifestaciones clínicas y tratamiento.

## METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo, descriptivo, en el que se efectuó una búsqueda electrónica utilizando los términos: *Pitted keratolysis*, *Queratolysis sulcata*, *Pitted keratolysis diagnosis*, *Corynebacterium*, *Actinomyces*, *Dermatophilus* y *Micrococcus sedentarius*, utilizando la base de datos incluida en PubMed de 1965 a 2022.

## RESULTADOS

Se identificaron 100 citas. El motor de búsqueda también identificó 36<sup>7-42</sup> citas relacionadas con el tema. Entre las estrategias se eliminaron todos los trabajos duplicados, también se excluyeron

los que carecían de la información necesaria para el análisis en el resumen y estaban escritos en idiomas distintos al español o al inglés y las cartas al editor (58 artículos). De los 36<sup>7-42</sup> artículos analizados en esta revisión se incluyeron los que cumplían todos los criterios de elegibilidad para el análisis; descripción del cuadro clínico de la enfermedad, la topografía, la morfología y los síntomas asociados; fueron elegibles para el análisis mediante estadística simple descriptiva.

Son pocos los estudios que informan sobre la epidemiología de la queratólisis punctata, con algunas coincidencias en todas las publicaciones; en esta revisión se analizaron 30 estudios de los que 11 fueron series de casos, 12 artículos de revisión, 3 reportes de caso, 3 estudios de cohorte y un ensayo clínico fase 3, con un total de 2176 pacientes, de los que más del 90% eran varones; por tanto, la enfermedad parece tener un importante predominio masculino. La edad de mayor aparición se situó entre la segunda y la sexta décadas de la vida; la queratólisis punctata fue más frecuente en pacientes con algunos factores de riesgo de la enfermedad, entre ellos la hiperhidrosis, el uso de calzado oclusivo para realizar actividades laborales o ambientes con mayor humedad y maceración.<sup>3-43</sup>

## DISCUSIÓN

En cuanto a la causa de la queratólisis punctata, se ha encontrado que diversas bacterias gram-positivas son las causantes de la infección del estrato córneo y se relacionan principalmente con las especies *Corynebacterium* sp, *Kytococcus sedentarius*, *Dermatophilus congolensis* y *Bacillus thuringiensis*<sup>43</sup> en condiciones de ambientes cálidos y húmedos. Estos microorganismos son productores de enzimas que degradan la queratina, lo que permite su proliferación y crea su característica apariencia de hoyuelos, sumado a factores agravantes como el calor, la humedad y la hiperhidrosis que coinciden en todas las publicaciones revisadas.

Respecto a la manifestación clínica, al tratarse de una infección cutánea bacteriana superficial, la queratólisis punctata se limita al estrato córneo. La localización más frecuente fue la planta (36 estudios),<sup>7-42</sup> en zonas de presión como la región metatarsal, el talón o el borde lateral del pie, en la línea de Wallace en 34 de 36 estudios analizados, 11 estudios con descripción de afección en las palmas y las plantas; en estas publicaciones no se mencionó si había factores de riesgo o precipitantes para la manifestación en las manos.<sup>3,5,6,11,12,13,17,18,27,32,35,42</sup> Cuatro de los estudios describen afección en regiones interdigitales de los pies y otros pliegues.<sup>22,23,24,36</sup> **Figuras 1 y 2**

Los síntomas asociados con más frecuencia fueron la bromhidrosis y la hiperhidrosis plantar en el 92%. En 17 de 36 estudios se describe que los pacientes cursaron con dolor de tipo urente o dolor en bipedestación o para iniciar la marcha; el prurito leve se describe en 12 de 36 estudios. Todos los estudios describen la morfología de las lesiones como hoyuelos o cráteres de 1-3 mm de diámetro con áreas de maceración, erosiones o fisuras y con éstas pueden observarse de mejor manera las lesiones crateriformes.



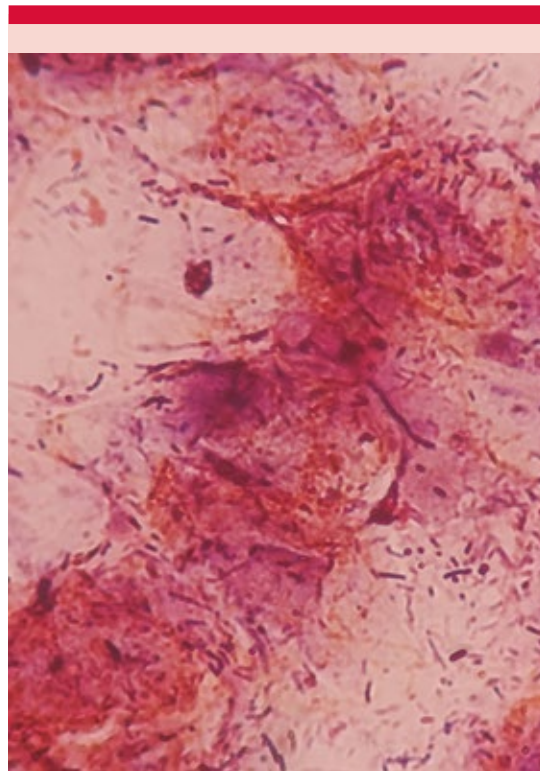
**Figura 1.** Panorámica de queratólisis punctata.



**Figura 2.** Hoyuelos o *pits* en acercamiento de queratólisis punctata.

El diagnóstico en todas las publicaciones es clínico y se integra por la topografía, la morfología, los síntomas asociados y la existencia de factores de riesgo en los pacientes con la enfermedad. El cultivo o el antibiograma no suelen estar indicados. Se recomienda practicar un examen micológico directo, consistente en realizar un raspado superficial de la base de las lesiones, con una navaja u hoja de bisturí estéril, con la finalidad de obtener escamas de la capa córnea, esta muestra se coloca entre el porta y el cubreobjetos con hidróxido de potasio al 10% y se observa al microscopio para descartar infecciones micóticas superficiales; de ser así, debe hacerse un cultivo para indicar el tratamiento específico. **Figura 3**

Lockwood y su grupo<sup>31</sup> describieron el caso de una mujer caucásica de 32 años con una afección de las plantas de los pies; la morfología reportada en la dermatoscopia era de múltiples lesiones con aspecto de hoyuelo de 2-3 mm poco profundas con arquitectura heterogénea que correspondían a una disolución aleatoria del estrato córneo por colonias bacterianas.<sup>31</sup>



**Figura 3.** Tinción de Gram de escama de queratólisis punctata, se observan filamentos grampositivos y formas cocoides (tinción de Gram, 100x).

En la actualidad no existe un consenso ni guías de tratamiento o distintos regímenes con mayor eficacia. La variabilidad en las publicaciones sobre el manejo de la queratólisis punctata es sustancial, particularmente en términos de alcance y rigor metodológico. Algunas recomendaciones son consistentes; sin embargo, la evidencia es limitada porque la mayor parte son informes de casos con una muestra reducida de pacientes. Existen varias opciones de tratamiento reportadas en la bibliografía.

#### Tratamientos con antibióticos tópicos

En 5 trabajos<sup>5,6,20,29,31</sup> se evaluó la administración de la eritromicina tópica al 2-4%; de estos es-

tudios 4 de ellos son reportes de casos<sup>5,20,29,31</sup> y sólo uno de ellos es una serie de casos, 6 en conjunto que suman 142 pacientes. El sitio afectado con más frecuencia corresponde a las plantas; la eficacia del tratamiento fue del 83 al 100% de los casos comunicados. La administración de mupirocina está descrita en dos reportes de casos<sup>35,44</sup> en los que se aplicó y demostró una eficacia del 100% a las 3 semanas y 10 días de tratamiento. El tratamiento con ácido fusídico se describe en el estudio de Papapaskevas en 2014<sup>33</sup> como crema al 2%, que logró eficacia del 100% a las 4 semanas.

#### Tratamientos combinados antibióticos tópicos y queratolíticos

Respecto a la administración de clindamicina tópica o clindamicina tópica y peróxido de benzoilo, se encontraron 8 trabajos<sup>1,4,30,35,38,39,43,45</sup> de los que 7<sup>1,30,35,38,43,45,46</sup> son reportes de casos y un ensayo clínico con distribución al azar;<sup>39</sup> la muestra de estos trabajos fue de 101 pacientes, de los que 89 pertenecen al ensayo clínico.<sup>39</sup> Entre los resultados obtenidos, se observó que se consigue eficacia del 100% a las 4 semanas; el ensayo clínico se dividió en 2 grupos, en uno se aplicó peróxido de benzoilo al 2.5% durante 2 semanas con respuesta del 69% y en el segundo grupo peróxido de benzoilo al 5% con eficacia del 63.8%.

#### Antibióticos orales

La administración de antibióticos sistémicos se describe en 5 reportes de casos<sup>3,14,47,48,49</sup> en los que se prescribió eritromicina y azitromicina con mayor frecuencia, obteniendo eficacia del 100% en los pacientes con la administración de eritromicina con esquemas de tratamiento desde 150 mg dos veces al día hasta una dosis de 500 mg cada 6 horas en combinación con eritromicina.

Los distintos tipos de tratamiento ofrecen una eficacia muy elevada a corto plazo. Las opciones

de tratamiento son bastante amplias y van desde la monoterapia hasta la terapia combinada, así como medidas para eliminar los factores de riesgo, como el cambio de calcetines frecuente, el uso de zapatos no oclusivos<sup>34</sup> y la disminución de la hiperhidrosis principalmente.

Esta revisión recoge muchos estudios, principalmente reportes de casos,<sup>1,10,15,19,24,27,29,31,34,35,38</sup> series de casos,<sup>5,7,9,12,14,16,20,22,26,32,36</sup> artículos de revisión,<sup>6,8,11,13,17,18,21,23,25,28,33,42</sup> de cohorte,<sup>37,38,40</sup> y sólo un ensayo clínico fase 3.<sup>41</sup>

Todas las publicaciones describen a la queratólisis punctata con un cuadro clínico similar, con topografía principal en 35 de 36 estudios en la zona de presión en las plantas;<sup>7-42</sup> 9 de 36 en las palmas y 4 de 36 en los pliegues interdigitales de los pies.<sup>22,23,24,40</sup>

La morfología típica se describe como una dermatosis localizada bilateral y con tendencia a la simetría, constituida por múltiples lesiones de aspecto de hoyuelo o crateriformes de 1-7 mm de diámetro en promedio, que pueden alternar con formación de placas de aspecto hiperqueratósico, con eritema variable, erosiones superficiales, algunas fisuras y maceración. Se acompaña de síntomas como bromhidrosis e hiperhidrosis en casi el 100% de los casos y variablemente los pacientes pueden cursar con prurito leve,<sup>5,6,18,20,22,29,31,35,36,39,40</sup> sensación urente o ardorosa en las plantas y dolor a la bipedestación y durante la marcha.<sup>3,5,6,7,9,12,18,20,22,26,28,35,36,40,42</sup>

Para el diagnóstico en ningún estudio se requirieron estudios complementarios, únicamente el cuadro clínico, los síntomas asociados y la existencia o no de factores de riesgo.

En este estudio se observó que el diagnóstico de la queratólisis punctata continúa estableciéndose por las manifestaciones clínicas de la enfermedad y los síntomas asociados; sólo una publicación hace referencia a los hallazgos



dermatoscópicos<sup>31</sup> presentes en la enfermedad que no suelen ser específicos.

## CONCLUSIONES

La queratólisis punctata es una afección frecuente a menudo infradiagnosticada, con predominio en varones jóvenes. Esta revisión concluye que el diagnóstico de la enfermedad continúa siendo eminentemente clínico, puede apoyarse de los hallazgos dermatoscópicos y confirmarse mediante el estudio micológico. Existen múltiples tratamientos variables con buena eficacia, lo más adecuado en primera instancia es eliminar los factores de riesgo de la enfermedad seguido de la administración de antibióticos tópicos y queratolíticos, Los antibióticos orales no muestran mayor eficacia o superioridad sobre los tratamientos con antibióticos tópicos solos o combinados con queratolíticos; por tanto, debido a los efectos adversos que pueden causar, estos esquemas son los menos prescritos.

## REFERENCIAS

1. Leung AK, Barankin B. Pitted keratolysis. *J Pediatr* 2015; 167 (5): 1165. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.07.056
2. Kontochristopoulos G, Sidiropoulou P, Tzanetakou VD, Gregoriou S, et al. Managing pitted keratolysis: consider topical glycopyrrolate. *Clin Exp Dermatol* 2019; 44 (6): 713-714. doi: 10.1111/ced.13851
3. Makhecha M, Dass S, Singh T, Rathod D, et al. Pitted keratolysis - a study of various clinical manifestations. *Int J Dermatol* 2017; 56 (11): 1154-1160. doi: 10.1111/ijd.13744
4. Balić A, Bukvić Z, Marinović B, Ledić Drvar D. Tatami mats: A source of pitted keratolysis in a martial arts athlete? *Acta Dermatovenerol Croat* 2018; 26 (1): 68-70.
5. Kaptanoglu AF, Yuksel O, Ozyurt S. Plantar pitted keratolysis: a study from non-risk groups. *Dermatol Reports* 2012; 4 (1): e4. doi: 10.4081/dr.2012.e4
6. Pranteda G, Carlesimo M, Pranteda G, Bottoni U, et al. Pitted keratolysis, erythromycin, and hyperhidrosis. *Dermatol Ther* 2014; 27 (2): 101-4. doi: 10.1111/dth.12064
7. Zaias N, taplin D, rebell G. Pitted keratolysis. *Arch Dermatol* 1965; 92: 151-4. doi: 10.1001/archderm.92.2.151
8. Gill KA Jr, Buckels LJ. Pitted keratolysis. *Arch Dermatol* 1968; 98 (1): 7-11.
9. Lamberg SI. Symptomatic pitted keratolysis. *Arch Dermatol* 1969; 100 (1): 10-1.
10. Rubel LR. Pitted keratolysis and *Dermatophilus congolensis*. *Arch Dermatol* 1972; 105 (4): 584-6.
11. Tilgen W. Pitted keratolysis (keratolysis plantare sulcatum). Ultrastructural study. *J Cutan Pathol* 1979; 6 (1): 18-30. doi: 10.1111/j.1600-0560.1979.tb00302.x
12. Narayani K, Gopinathan T, Lpe TP. Pitted keratolysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1981; 47 (3): 151-154.
13. Zaias N. Pitted and ringed keratolysis. A review and update. *J Am Acad Dermatol* 1982; 7 (6): 787-91. doi: 10.1016/s0190-9622(82)70162-8
14. Shelley WB, Shelley ED. Coexistent erythrasma, trichomycosis axillaris, and pitted keratolysis: an overlooked corynebacterial triad? *J Am Acad Dermatol* 1982; 7 (6): 752-7. doi: 10.1016/s0190-9622(82)80158-8
15. Sehgal VN, Ramesh V. Crateriform depression-an unusual clinical expression of pitted keratolysis. *Dermatologica* 1983; 166 (4): 209-11. doi: 10.1159/000249869
16. Eun HC, Park HB, Chun YH. Occupational pitted keratolysis. *Contact Dermatitis* 1985; 12 (2): 122. doi: 10.1111/j.1600-0536.1985.tb01075.x
17. Woodgyer AJ, Baxter M, Rush-Munro FM, Brown J, Kaplan W. Isolation of *dermatophilus congolensis* from two New Zealand cases of pitted keratolysis. *Australas J Dermatol* 1985; 26 (1): 29-35. doi: 10.1111/j.1440-0960.1985.tb01811.x
18. Nordstrom KM, McGinley KJ, Cappiello L, Leyden JJ, et al. Pitted keratolysis. The role of *Micrococcus sedentarius*. *Arch Dermatol* 1987; 123 (10): 1320-5. doi: 10.1001/archderm.123.10.1320
19. Gillum RL, Qadri SM, Al-Ahdal MN, Connor DH, Strano AJ. Pitted keratolysis: a manifestation of human dermatophilosis. *Dermatologica* 1988; 177 (5):305-8. doi: 10.1159/000248584
20. Shah AS, Kamino H, Prose NS. Painful, plaque-like, pitted keratolysis occurring in childhood. *Pediatr Dermatol* 1992; 9 (3): 251-4. doi: 10.1111/j.1525-1470.1992.tb00341.x
21. Ramsey ML. Pitted keratolysis. *Phys Sportsmed* 1996; 24 (10): 51-56. doi: 10.1080/00913847.1996.11948033
22. Takama H, Tamada Y, Yano K, Ikeya T. et al. Pitted keratolysis: clinical manifestations in 53 cases. *Br J Dermatol* 1997; 137 (2): 282-5. doi:10.1046/j.1365-2133.1997.18211899.x
23. Enta T. Dermacase. Pitted keratolysis. *Can Fam Physician* 1998; 44: 2387, 2396.
24. de Almeida HL Jr, de Castro LA, Rocha NE, Abrantes VL. Ultrastructure of pitted keratolysis. *Int J Dermatol* 2000; 39 (9): 698-701. doi: 10.1046/j.1365-4362.2000.00035.x
25. Longshaw CM, Wright JD, Farrell AM, Holland KT. *Kyococcus sedentarius*, the organism associated with pitted keratolysis, produces two keratin-degrading enzymes. *J Appl Microbiol* 2002; 93 (5): 810-6. doi: 10.1046/j.1365-2672.2002.01742.x
26. Tamura BM, Cucé LC, Souza RL, Levites J. Plantar hyperhidrosis and pitted keratolysis treated with botulinum toxin

- injection. *Dermatol Surg* 2004; 30 (12 Pt 2): 1510-4. doi: 10.1111/j.1524-4725.2004.30553.x
27. López-Cepeda LD, Alonzo L, Navarrete G. Hiperqueratosis acral focal asociada a queratolisis punteada [Focal acral hyperkeratosis associated with pitted keratolysis]. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96 (1): 37-9. doi: 10.1016/S0001-7310(05)73030-1
  28. Blaise G, Nikkels AF, Hermanns-Lê T, Piérard GE, et al. *Corynebacterium*-associated skin infections. *Int J Dermatol* 2008; 47 (9): 884-90. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03773.x
  29. Kennedy W. Case of the month. Pitted keratolysis. *JAAPA* 2008; 21 (2): 86. doi: 10.1097/01720610-200802000-00024
  30. Vlahovic TC, Dunn SP, Kemp K. The use of a clindamycin 1%-benzoyl peroxide 5% topical gel in the treatment of pitted keratolysis: a novel therapy. *Adv Skin Wound Care* 2009; 22 (12): 564-6. doi: 10.1097/01.ASW.0000363468.18117.fe
  31. Lockwood LL, Gehrke S, Navarini AA. Dermoscopy of pitted keratolysis. *Case Rep Dermatol* 2010; 2 (2): 146-148. doi: 10.1159/000319792
  32. Bristow IR, Lee YL. Pitted keratolysis: a clinical review. *J Am Podiatr Med Assoc* 2014; 104 (2): 177-82. doi: 10.7547/0003-0538-104.2.177
  33. Papaparaskevas J, Stathi A, Alexandrou-Athanassoulis H, A, Valari M, et al. Pitted keratolysis in an adolescent, diagnosed using conventional and molecular microbiology and successfully treated with fusidic acid. *Eur J Dermatol* 2014; 24 (4): 499-500. doi: 10.1684/ejd.2014.2376
  34. Fernández-Crehuet P, Ruiz-Villaverde R. Pitted keratolysis: an infective cause of foot odour. *CMAJ* 2015; 187 (7): 519. doi: 10.1503/cmaj.140809.
  35. De Almeida HL Jr, Siqueira RN, Meireles Rda S, Silva RM, y cols. Pitted keratolysis. *An Bras Dermatol* 2016; 91 (1): 106-8. doi: 10.1590/abd1806-4841.20164096
  36. Leeyaphan C, Bunyaratavej S, Taychakhoonavudh S, Kulthanan K, et al. Cost-effectiveness analysis and safety of erythromycin 4% gel and 4% chlorhexidine scrub for pitted keratolysis treatment. *J Dermatolog Treat* 2019; 30 (6): 627-629. doi: 10.1080/09546634.2018
  37. Sil A, Bhanja DB. Pitted keratolysis. *Indian Pediatr* 2020; 57 (9): 875.
  38. Leeyaphan C, Limphoka P, Kiratiwongwan R, Bunyaratavej S, et al. Randomized, controlled trial testing the effectiveness and safety of 2.5% and 5% benzoyl peroxide for the treatment of pitted keratolysis. *J Dermatolog Treat* 2021; 32 (7): 851-854. doi: 10.1080/09546634.2019.1708244
  39. Pattanaprichakul P, Kulthanan K, Bunyaratavej S, Leeyaphan C, et al. The Correlations between clinical features, dermoscopic and histopathological findings, and treatment outcomes of patients with pitted keratolysis. *Biomed Res Int* 2021; 3416643. doi: 10.1155/2021/3416643
  40. Oongsri P, Leeyaphan C, Limphoka P, Bunyaratavej S, et al. Effectiveness and safety of zinc oxide nanoparticle-coated socks compared to uncoated socks for the prevention of pitted keratolysis: a double-blinded, randomized, controlled trial study. *Int J Dermatol* 2021; 60 (7): 864-867. doi: 10.1111/ijd.15512
  41. Schweitzer B, Balázs VL, Molnár S, Schneider G, et al. Antibacterial effect of lemongrass (*Cymbopogon citratus*) against the aetiological agents of pitted keratolysis. *Molecules* 2022; 27 (4): 1423. doi: 10.3390/molecules27041423
  42. Singh G, Naik CL. Pitted keratolysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 213-5. doi: 10.4103/0378-6323.16250
  43. Burkhart CG. Pitted keratolysis: a new form of treatment. *Arch Dermatol* 1980; 116 (10): 1104.
  44. Schissel DJ, Aydelotte J, Keller R. Road rash with a rotten odor. *Mil Med* 1999; 164 (1): 65-7.
  45. Greywal T, Cohen PR. Pitted keratolysis: successful management with mupirocin 2% ointment monotherapy. *Dermatol Online J* 2015; 21 (8): 13030/qt6155v9wk
  46. Corral de la Calle M, Pérez- España L, Domínguez Hidalgo MI, Casado Jiménez M. Queratólisis plantar sulcatum [Keratosi plantar sulcatum]. *Aten Primaria* 2004; 33 (7): 407-8. doi: 10.1016/s0212-6567(04)78896-4
  47. Lee HJ, Roh KY, Ha SJ, Kim JW. Pitted keratolysis of the palm arising after herpes zoster. *Br J Dermatol* 1999; 140 (5): 974-5. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02845.x
  48. García CGR, Figueroa NYM, Arrese EJ. Queratólisis punctata emergente en los Andes Cusco-Perú. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34 (5): 223-228.
  49. Rho NK, Kim BJ. A corynebacterial triad: Prevalence of erythrasma and trichomycosis axillaris in soldiers with pitted keratolysis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (2 Suppl): S57-8. doi: 10.1016/j.jaad.2006.05.054

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 2024 a la siguiente dirección electrónica: [articulos@nietoeditores.com.mx](mailto:articulos@nietoeditores.com.mx)

**Cada evaluación debe ser personalizada y única.**

**Fecha límite de recepción de evaluaciones:** 15 de enero de 2025

## EVALUACIÓN

1. Un factor importante relacionado con la aparición de la queratólisis punctata es:
  - a) diabetes
  - b) tricomicosis
  - c) hiperhidrosis
  - d) eritema
2. De manera excepcional, además de los pies, la queratólisis punctata afecta:
  - a) las ingles
  - b) la cara
  - c) la piel cabelluda
  - d) las palmas
3. Los agentes causales de la queratólisis punctata tienen como característica común ser:
  - a) hongos filamentosos
  - b) grampositivos
  - c) levaduras
  - d) enterobacterias
4. El grupo afectado con más frecuencia por la queratólisis punctata es:
  - a) pacientes geriátricos
  - b) hombres
  - c) lactantes femeninas
  - d) mujeres diabéticas
5. La patogenia de la queratólisis punctata ocurre por:
  - a) enzimas proteolíticas bacterianas
  - b) presión podal en la bipedestación
  - c) hiperglucemia
  - d) toxinas fúngicas
6. La asociación más frecuente de la queratólisis punctata ocurre entre hiperhidrosis y...
  - a) tinea pedis
  - b) onicomosis
  - c) eccema
  - d) bromhidrosis
7. El diagnóstico de la queratólisis punctata es principalmente mediante:
  - a) cultivos
  - b) exámenes directos
  - c) clínica
  - d) luz de Wood
8. El tratamiento de elección contra la queratólisis punctata es:
  - a) antimicóticos sistémicos
  - b) antibióticos tópicos
  - c) queratolíticos
  - d) no hay consenso
9. Un género microbiano causante de queratólisis punctata es:
  - a) *Mycobacterium*
  - b) *Corynebacterium*
  - c) *Actinomyces*
  - d) *Micrococcus*
10. La fluorescencia presente en las lesiones de queratólisis punctata con luz de Wood es:
  - a) roja
  - b) amarillo-verdosa
  - c) azul
  - d) no hay fluorescencia

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9776>

# ¿Qué son los inhibidores de JAK-STAT? Un tratamiento prometedor contra el vitíligo

## *What are JAK-STAT inhibitors? A promising treatment of vitiligo.*

Marielva Castro González,<sup>1</sup> Abraham Benjamín Alfaro Sánchez,<sup>2</sup> Rebeca del Consuelo Rodríguez Cabral,<sup>3</sup> Esperanza Catalina Welsh Hernández,<sup>4</sup> Rogelio Ramón Pérez Rodríguez<sup>5</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** El vitíligo es una enfermedad autoinmunitaria despigmentante crónica en la que existe pérdida selectiva de melanocitos. Es la enfermedad despigmentante más frecuente y su importancia radica en la alteración en la calidad de vida que puede causar. Los fármacos inhibidores de JAK-STAT estudiados para el tratamiento del vitíligo son ruxolitinib y tofacitinib.

**OBJETIVO:** Realizar una revisión narrativa de la administración actual de los inhibidores de JAK para el tratamiento del vitíligo.

**METODOLOGÍA:** Se hizo una búsqueda bibliográfica en PubMed, SciELO y Google Académico, las palabras utilizadas fueron "JAK inhibitors" AND "vitiligo" AND "ruxolitinib" AND "tofacitinib", de septiembre de 2021 a enero de 2023.

**RESULTADOS:** El ruxolitinib es un inhibidor de JAK1 y 2 originalmente desarrollado para el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas, mientras que el tofacitinib es un inhibidor de JAK1 y 3 inicialmente aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide; con ambos medicamentos se ha observado repigmentación importante en pacientes que padecen vitíligo. Entre los efectos adversos del ruxolitinib destacan infecciones respiratorias, hematomas, infecciones urinarias, anemia y trombocitopenia. Su administración tópica puede dar lugar a irritación local y a reacciones acneiformes. De los efectos adversos del tofacitinib destacan las infecciones oportunistas, cefalea, hipertensión, dislipidemia, neutropenia y aumento de la creatinina sérica. El tratamiento concomitante con fototerapia ha mostrado potenciar sus efectos con mejores resultados.

**CONCLUSIONES:** Los resultados de los estudios actuales con estos medicamentos para el tratamiento del vitíligo son prometedores, por lo que representan una alternativa para los pacientes que hayan sido resistentes a otros tratamientos.

**PALABRAS CLAVE:** Vitíligo; inhibidores JAK; ruxolitinib; tofacitinib.

### Abstract

**BACKGROUND:** Vitiligo is a chronic depigmenting autoimmune disease, in which there is selective loss of melanocytes. It is considered the most common depigmentation disease, and its importance lies in the alteration in quality of life that it can cause. There are two JAK-STAT inhibitor drugs studied for the treatment of vitiligo: ruxolitinib and tofacitinib.

**OBJECTIVE:** To conduct a narrative review of the current use of JAK inhibitors for the treatment of vitiligo.

<sup>1</sup> Médico residente de Dermatología y Cirugía dermatológica.

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Profesor adjunto del Servicio de Dermatología.

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

<sup>4</sup> Dermatóloga, práctica privada. Centro de Especialidades Médicas, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>5</sup> Reumatólogo, práctica privada. Hospital Ángeles San Luis, San Luis Potosí, México.

**Recibido:** enero 2023

**Aceptado:** abril 2023

### Correspondencia

Rogelio Ramón Pérez Rodríguez

rogelio.pro@gmail.com

Esperanza Catalina Welsh Hernández

esperanzaw@gmail.com

### Este artículo debe citarse como:

Castro-González M, Alfaro-Sánchez AB, Rodríguez-Cabral RC, Welsh-Hernández EC, Pérez-Rodríguez RR. ¿Qué son los inhibidores de JAK-STAT? Un tratamiento prometedor contra el vitíligo. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 333-343.

**METHODOLOGY:** The bibliography search was carried out in PubMed, Scielo and Google Scholar, the words used were "JAK inhibitors" AND "vitiligo" AND "ruxolitinib" AND "tofacitinib" from September 2021 to January 2023.

**RESULTS:** Ruxolitinib is a JAK1 and 2 inhibitor originally developed for the treatment of myeloproliferative neoplasms, while tofacitinib is a JAK1 and 3 inhibitor initially approved for the treatment of rheumatoid arthritis; important repigmentation has been observed with both drugs in patients suffering from vitiligo. Among the adverse effects of ruxolitinib, respiratory infections, hematomas, urinary infections, anemia and thrombocytopenia stand out. Its topical administration can lead to local irritation and acneiform reactions. The adverse effects of tofacitinib include opportunistic infections, headache, hypertension, dyslipidemia, neutropenia, and increased serum creatinine. Concomitant management with phototherapy has been shown to enhance its effects, giving better results.

**CONCLUSIONS:** The results of current studies on the use of these medications for the treatment of vitiligo are promising, representing an alternative for those patients who have been resistant to other therapies.

**KEYWORDS:** Vitiligo; JAK inhibitors; Ruxolitinib; Tofacitinib.

## ANTECEDENTES

El vitiligo es una enfermedad autoinmunitaria, despigmentante, crónica y adquirida, en la que existe pérdida selectiva de melanocitos; esta enfermedad puede afectar la piel, el cabello y las mucosas.<sup>1,2</sup>

Es la enfermedad despigmentante más frecuente, con prevalencia del 0.5 al 2% de los individuos en todo el mundo; puede aparecer a cualquier edad, aunque la mayoría inicia con síntomas antes de los 20 años, y no tiene predilección por sexo.<sup>2,3</sup> México está entre los países con mayor incidencia de esta enfermedad (2.6-4%), tan solo precedido por India.<sup>4</sup>

Está demostrado en la bibliografía que el vitiligo no se trata únicamente de un problema cosmético, sino que representa un padecimiento de origen autoinmunitario con múltiples enfermedades asociadas; se ha demostrado que repercute

negativamente en la calidad de vida y en la economía de quienes la padecen.<sup>5,6,7</sup>

Se ha utilizado el índice de calidad de vida en Dermatología (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*) para medir el efecto de esta enfermedad y se ha comparado con el efecto que generan enfermedades como la psoriasis.<sup>7</sup>

Existen ciertas características que se han asociado con el deterioro en la calidad de vida, por ejemplo, afectación en áreas expuestas, así como en pacientes con fototipos cutáneos oscuros en comparación con fototipos claros,<sup>6</sup> lo que posiblemente se relacione con la visibilidad de las lesiones.

Se han descrito diversas modalidades de tratamiento contra esta enfermedad, desde las formas tópicas en las que destacan los corticosteroides, como clobetasol o mometasona, y los inhibidores de la calcineurina, como pimecrolimus

y tacrolimus. Además, se ha estudiado la administración sistémica de corticosteroides y otros inmunosupresores e inmunorreguladores; destacan también la fotoquimioterapia con psoraleno más radiación UVA (PUVA), la radiación UVB de banda estrecha (NBUVB) y la cirugía.<sup>8-11</sup>

Otra modalidad novedosa es la técnica de microagujas asociada con alguna de las anteriores.<sup>12</sup> A pesar de contar con un amplio arsenal terapéutico, una cantidad importante de pacientes deben suspender su tratamiento o no tienen acceso a éste por múltiples factores, como falta de respuesta terapéutica, efectos adversos, falta de disponibilidad o de recursos económicos.

Uno de los contribuyentes a la patogenia de múltiples dermatosis de carácter inflamatorio y autoinmunitario es la vía de señalización del transductor y activador de la transcripción de la cinasa Janus (JAK-STAT). Hace poco se reportó la administración de inhibidores de JAK (JAKi) de manera exitosa para el tratamiento de distintas dermatosis, como alopecia areata, dermatitis atópica, así como vitiligo; actualmente continúan estudios de seguridad y eficacia.<sup>13</sup>

Los JAKi que son estudiados para el tratamiento del vitiligo son ruxolitinib, un inhibidor de JAK1 y 2, y tofacitinib, inhibidor de JAK1 y JAK3, con resultados prometedores.<sup>14,15,16</sup>

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión narrativa de la administración actual de los inhibidores de JAK para el tratamiento del vitiligo.

## METODOLOGÍA

Se hizo la búsqueda bibliográfica en PubMed, SciELO y Google Académico; las palabras utilizadas fueron "JAK inhibitors" AND "vitiligo" AND "ruxolitinib" AND "tofacitinib", de septiembre de 2021 a enero de 2023.

## RESULTADOS

### Vía de la cinasa Janus y vitiligo

La vía de JAK/STAT depende de la transmisión de señales hacia el núcleo a través de un receptor transmembrana. Las proteínas JAK son cinasas intracelulares de tirosina (dominio catalítico) que fosforilan receptores específicos intracelulares y median la señalización a través de los receptores tipo 1 y 2 de citocinas.

Se conocen 4 tipos: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, mismas que son inhibidas en el dominio catalítico por los distintos JAKi, excepto por el deucravacitinib. JAK1 es importante para la señalización de receptores activados por la IL-6, IL-10, IL-11, IL-19, IL-20, IL-22, interferón (IFN) alfa, IFN beta, IFN gamma.

JAK1 puede formar heterodímeros con cualquiera de los otros miembros de la familia; JAK2 es importante para receptores de hormonas-citocinas como eritropoyetina, trombopoyetina, hormona de crecimiento, factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), IL-3 e IL-5. JAK2 puede hacer dímeros con JAK1, TYK2 o JAK2 dependiendo del receptor al que esté asociado.

JAK3 principalmente se expresa en células hematopoyéticas y es decisiva para la señalización de la cadena gamma de los receptores de IL-2, IL4, IL-7, IL-15 e IL21, que son fundamentales para la activación, función y proliferación. TYK2 facilita la señalización para IL-12, IL-23 e IFN tipo 1; TYK2 forma dímeros con JAK1 o JAK2 para facilitar su señalización. Las proteínas STAT de las que se conocen 7 tipos (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B y STAT6) son fosforiladas y activadas por las JAK, lo que provoca cambios estructurales que les permiten adoptar homo-heterodímeros que en su vía canónica estos dímeros son traslocados al núcleo para unirse a secuencias específicas en el ADN

e inducir transcripción de sus genes, en su mayor parte genes inflamatorios.<sup>17-22</sup>

En la patogenia del vitíligo está implicada una reacción de citotoxicidad mediada por las células T CD8+, específicas del antígeno de melanocito activadas, las cuales infiltran las áreas perilesionales de piel afectada por esta enfermedad. Se ha demostrado que por este mecanismo ocurre una apoptosis de melanocitos y queratinocitos suprabasales, que es específica para melanocitos y sin ellos no ocurre dicha reacción citotóxica.<sup>23</sup>

IFN- $\gamma$  media el reclutamiento de células T CD8+ a través del ligando de quimiocina del motivo C-X-C (CXCL) 9 y 10 de quimiocinas inducidas por IFN- $\gamma$ , vía de señalización regulada por JAK1 y 2. La despigmentación en el vitíligo está acompañada de la acumulación de células TCD8, pérdida de transcripción de tirosinasa y producción local de IFN- $\gamma$ , es así como la neutralización de este IFN- $\gamma$  previene la acumulación de T CD8 y, por ende, la despigmentación.<sup>15,24,25</sup>

Otra quimiocina que interviene en la patogenia de esta enfermedad es CXCL10, que es inducida por IFN- $\gamma$ , esta quimiocina está elevada en suero de los pacientes con vitíligo.<sup>26</sup>

### Ruxolitinib

Este fármaco fue desarrollado originalmente para el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas, con administración oral. Anteriormente se conocía como INCB018424 o INC424, su nombre químico es (R)-3-(4-(7H-pirrólo [2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo fosfato.<sup>27</sup>

Se trata de un JAKi 1 y 2 que se metaboliza principalmente por las enzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450 (CYP), seguido de contribuciones de otras enzimas CYP hepáticas.<sup>28</sup>

La administración de ruxolitinib no se limita al tratamiento del vitíligo y en el área de la Dermatología destaca su función como tratamiento contra la alopecia areata, que comparte patogenia similar en la que el IFN- $\gamma$  y células T CD8+ están implicados.

Existe el reporte en la bibliografía de un hombre de 35 años que participó en un ensayo clínico controlado para evaluar la eficacia de ruxolitinib como tratamiento contra la alopecia areata; el paciente tenía además vitíligo; inició el tratamiento con 20 mg de ruxolitinib vía oral 2 veces al día durante 20 semanas, con lo que se observó, además de crecimiento de cabello en placas alopécicas, la aparición de máculas pigmentadas en áreas previamente acrómicas por vitíligo; sin embargo, después de 12 semanas de la suspensión del fármaco el paciente tuvo regresión de áreas pigmentadas, a diferencia de crecimiento de cabello, que se mantuvo estable al seguimiento;<sup>29</sup> este reporte dio entrada al ruxolitinib como una herramienta para combatir al vitíligo.

Se publicó el ensayo fase 2 de la administración de ruxolitinib en crema como tratamiento del vitíligo; este estudio se llevó a cabo de junio de 2017 a marzo de 2018, en él se incluyeron 157 pacientes que se distribuyeron al azar en 5 grupos: los que recibieron placebo, ruxolitinib 0.15% una vez al día, ruxolitinib 0.5% una vez al día, ruxolitinib 1.5% una vez al día y ruxolitinib 1.5% dos veces al día. Se observó repigmentación significativa a la semana 52 de tratamiento; entre los eventos adversos el más común fue prurito en el sitio de aplicación, además de reacciones acneiformes; sin embargo, estos efectos ocurrieron en el grupo control y en los grupos de tratamiento. Cuatro pacientes mostraron eventos adversos graves en los grupos de tratamiento (hematoma subdural, convulsión, oclusión coronaria, acalasia esofágica); sin embargo, no se comprobó que el fármaco hubiera sido el agente causal.<sup>15</sup>

De manera reciente se publicaron dos ensayos controlados, doble ciego, de fase 3 con ruxolitinib crema al 1.5% en pacientes con vitiligo de Estados Unidos y Europa, con resultados favorables. En éste se incluyeron 674 pacientes, en los que se observó respuesta F-VASI75 a la semana 24 en un 29.8 y 30.9% de los participantes en el grupo de ruxolitinib comparado con el 7.4 y 11.4% del grupo control; entre los eventos adversos destacaron acné y prurito en el sitio de aplicación.<sup>30</sup>

### Tofacitinib

Este JAKi1 y 3 fue aprobado en Estados Unidos por la FDA en 2012 para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severa. La dosis indicada para el tratamiento de esa enfermedad reumatológica es de 5 mg vía oral dos veces al día, con esto alcanza una biodisponibilidad del 74%. Su concentración máxima en plasma se alcanza entre 0.5 y 1 hora. Tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 3 horas. Un 40% se une a proteínas, con aclaramiento de 22 a 24 L/hora. Predomina el metabolismo hepático con 70% del aclaramiento del fármaco, a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y CYP2C19 y la eliminación renal representa el 30%.<sup>31-34</sup>

En 2015 se reportó el caso de una paciente de la sexta década de la vida con afección por vitiligo en el tronco, la frente y las extremidades, que fue resistente al tratamiento tópico con esteroides e inhibidores de calcineurina, además de fototerapia, en quien se inició citrato de tofacitinib por vía oral a dosis de 5 mg cada 48 horas, con posterior aumento de la dosis a 5 mg al día. Al cabo de 2 meses se observó repigmentación importante en la paciente, sin efectos adversos aparentes.<sup>35</sup> Este reporte abrió paso al estudio del fármaco como tratamiento contra esta enfermedad.

Al igual que el fármaco descrito, ruxolitinib, el tofacitinib ha demostrado ser útil no sólo en el vitiligo, sino en otros padecimientos derma-

tológicos y no dermatológicos, entre los que destacan la alopecia areata y la dermatitis atópica.<sup>36</sup> Sin embargo, el estudio de su seguridad y eficacia en esas afecciones continúa en proceso y ha resultado prometedor.

Se ha descrito la necesidad de añadir a la terapia con este JAKi1/3 exposición a la luz solar o fototerapia-NBUVB a dosis baja para conseguir la repigmentación; se ha propuesto como explicación que el fármaco logra suprimir las células T (autoinmunidad), pero la exposición a la luz es necesaria para la estimulación de la regeneración de melanocitos. La monoterapia con tofacitinib parece ser suficiente para el mantenimiento de la pigmentación; sin embargo, hacen falta estudios controlados a largo plazo para corroborar esta teoría.<sup>37</sup>

Hay publicados diversos reportes de caso de la administración concomitante de fototerapia para alcanzar alivio significativo de las lesiones en pacientes con vitiligo; con respecto a lo mencionado, destaca el caso de una paciente de 40 años quien inició tratamiento con tofacitinib por vía oral para tratar su artritis reumatoide concomitante, quien obtuvo repigmentación a pesar de negar fototerapia o exposición solar, incluso se menciona que la paciente usaba fotoprotección intensa y negó exposición a radiación solar, lo que representa un hallazgo controvertido.<sup>38,39,40</sup>

### Efectos adversos

Se han descrito diversos efectos adversos de ruxolitinib, en su mayor parte leves; la aplicación tópica del fármaco se ha asociado con irritación local y reacciones acneiformes. La administración sistémica puede relacionarse con infecciones respiratorias superiores, aumento de peso, exacerbación de acné, hematomas, fatiga, infecciones de vías urinarias y furúnculos.

Las infecciones que se han descrito con mayor frecuencia asociadas con la administración de



este fármaco por vía oral son: herpes zoster, bronquitis e infecciones de vías urinarias; además de esto existen reportes de enfermedad por tuberculosis y reactivación de hepatitis B. El evento adverso más común descrito de su administración para tratar enfermedades hematológicas fue anemia y trombocitopenia, por lo que se recomienda practicar biometría hemática completa cada 15 días o mensualmente durante los primeros 2 a 3 meses de tratamiento, con ajuste de dosis basado en el examen clínico y estudios de laboratorios de cada paciente.<sup>41,42,43</sup>

En el ensayo clínico controlado fase 2 de ruxolitinib tópico la frecuencia de eventos adversos fue similar en el grupo control y en los grupos que recibieron ruxolitinib en crema a diferentes concentraciones, similares a los mencionados: acné, infecciones respiratorias superiores, infecciones de vías urinarias, prurito, cefalea, entre otros.

En cuanto a alteraciones en exámenes de laboratorio, se observaron cambios transitorios en las concentraciones de hemoglobina (HB) y plaquetas (PLT), sin salir de rangos de normalidad; a la semana 52 del estudio se observaron concentraciones de HB y PLT similares a las del inicio del mismo.<sup>15</sup> Estas alteraciones de laboratorio (anemia, trombocitopenia) se han descrito con la administración de este fármaco para otros fines.<sup>42</sup> No se cuenta con contraindicaciones establecidas; sin embargo, se aconseja ajuste de dosis en caso de enfermedad hepática o renal y está clasificado como categoría C del embarazo.<sup>44</sup>

Otro dato relevante es el reporte de eventos tromboembólicos con la administración de JAKi, al respecto se estudió ruxolitinib junto con otros JAKi por medio de la base de datos del sistema de notificación de eventos adversos (FAERS) de la FDA de Estados Unidos; se encontró significativamente elevada la tasa de informe de trombosis de la vena porta y trombosis en general con este fármaco.<sup>45,46,47</sup>

Entre los eventos adversos más comunes de tofacitinib están las infecciones oportunistas, diarrea, cefalea e hipertensión. Este fármaco puede ocasionar, además, dislipidemia, neutropenia, linfopenia, anemia, hepatitis y aumento de creatinina, por lo que se recomienda la vigilancia de lípidos, biometría hemática completa y pruebas de función hepática durante su administración.

También está contraindicado en pacientes que hayan reportado hipersensibilidad al mismo o a sus componentes, pacientes con enfermedad hepática severa, así como en embarazadas y durante la lactancia. Estos datos se obtuvieron de la administración oral del fármaco y con indicación diferente al vitíligo; aún hacen falta estudios prospectivos controlados que evalúen la eficacia y la seguridad en esta enfermedad.<sup>48,49</sup> **Cuadro 1**

**Interacciones farmacológicas y ajuste de dosis**

Resulta indispensable que, como médicos prescriptores de medicamentos, conozcamos

**Cuadro 1.** Efectos adversos de los inhibidores JAK

	Ruxolitinib	Tofacitinib
Vía oral	Infecciones respiratorias superiores Aumento de peso Acné Hematomas Fatiga Infecciones de vías urinarias Furúnculos	Infecciones oportunistas Cefalea Hipertensión
Vía tópica	Irritación local Acné	-
Exámenes de laboratorio	Anemia Trombocitopenia	Dislipidemia Neutropenia Linfopenia Anemia Alteración en las pruebas de función hepática Aumento de creatinina sérica

los fármacos que pueden alterar el metabolismo de lo que administramos. Ambos fármacos descritos en esta revisión tienen metabolismo principalmente hepático, de lo que destaca la participación del citocromo P450 enzima CYP3A4 y CYP2C9.<sup>50,51,52</sup>

Se sugiere precaución al administrar fluconazol en pacientes que reciben ruxolitinib por vía oral y cuando se administran de forma combinada debe ajustarse la dosis.<sup>50</sup> En pacientes con insuficiencia renal o hepática también se sugiere ajuste de dosis al estar en tratamiento con tofacitinib o ruxolitinib.<sup>44,45</sup>

A continuación, se hace referencia a algunos fármacos que interactúan con JAKi al inhibir la enzima CYP3A4.<sup>53</sup> **Cuadro 2**

**Asociación con fototerapia**

La fototerapia data de hace más de 3000 años, cuando Egipto e India fueron precursores en el uso de esta terapia contra el vitiligo, con aplicación e ingestión de extractos de plantas como *Psoralea corylifolia* en India y *Ammi majus* en Egipto.<sup>54</sup>

La fotoquimioterapia con PUVA, usada por vez primera en 1948, es un tratamiento efectivo, aunque con el riesgo de causar carcinomas cutáneos, como carcinoma espinocelular o melanoma maligno, por lo que NBUVB reemplazó a PUVA, y se convirtió en el tratamiento de elección con mayor seguridad y eficacia. Westerhof y Nieuweboer-Krobotova comenzaron a usarla en 1997.<sup>10,54,55,56</sup>

**Cuadro 2.** Fármacos que interactúan con inhibidores JAK

Fuerte inhibición de CYP3A4	Inhibición moderada de CYP3A4
Claritromicina	Fluconazol
Clotrimazol	Sertralina
Loperamida	Venlafaxina
Buprenorfina-naloxona	Paroxetina
	Lovastatina

Se recomienda el inicio temprano de la fototerapia en el vitiligo activo para detener la progresión de la enfermedad y en el vitiligo estable para mantenimiento.<sup>10</sup>

Nada y colaboradores publicaron un estudio en 2017 cuyo objetivo era medir las concentraciones de JAK1 mediante Western Blot en pacientes con vitiligo y psoriasis, antes y después del tratamiento con NBUVB; incluyeron un grupo de pacientes control, encontraron que las concentraciones de JAK1 eran significativamente más altas en pacientes con vitiligo que en el grupo control; además, después de 36 sesiones con NBUVB hubo una disminución estadísticamente significativa de JAK1 en estos pacientes.<sup>57</sup> Estos hallazgos apoyan la utilidad de terapias dirigidas con JAKi para el tratamiento del vitiligo.

Algunos reportes muestran el beneficio de la terapia tópica y oral con JAKi en la pigmentación de pacientes con vitiligo; se ha observado repigmentación específica en áreas fotoexpuestas o tratadas con NBUVB en pacientes que recibieron tofacitinib.<sup>10,13,58</sup> Por tanto, el efecto de los inhibidores de JAK es aún mejor al combinarse con fototerapia como la NBUVB.<sup>59,60,61</sup>

Existen teorías que intentan explicar cómo esta combinación de modalidades (fototerapia más inhibidores de JAK) potencia los resultados terapéuticos; la terapia UVB ha mostrado causar inmunosupresión y estimulación de melanocitos, aunado a que los JAKi inhiben la inflamación y la autoinmunidad, con lo que una dosis baja de NBUVB es eficaz para estimular los melanocitos.<sup>10,60</sup>

Por mencionar algunos ejemplos, está descrita la administración exitosa de esta combinación con tofacitinib a dosis de 5 mg vía oral al día asociado con NBUVB dos a tres veces por semana, con inicio de mejoría a partir de los 3 meses de tratamiento.<sup>38</sup> También se reportó una serie de

casos en la que se prescribió el mismo fármaco, pero por vía tópica al 2% dos veces al día en conjunto con NBUVB tres veces por semana durante un periodo de 3 meses aproximadamente, con excelentes resultados.<sup>62</sup> Los resultados del tofacitinib por vía oral son similares, en los que la aplicación de éste se ve beneficiada al sumarse NBUVB o exposición solar.<sup>37</sup>

Este tratamiento también ha mostrado ser útil en niños: existe el reporte de un niño de 4 años con daño facial por vitiligo en quien hubo nula respuesta a esteroides tópicos, por lo que se decidió iniciar con tofacitinib en crema al 2% dos veces al día y NBUVB tres veces a la semana; el inicio de la mejoría se observó en un lapso de 4 semanas, alcanzando repigmentación completa en 6 meses y sin efectos adversos.<sup>63</sup>

## CONCLUSIONES

Aunque los JAKi aún están en estudio para el tratamiento del vitiligo, los resultados observados han sido alentadores; se considera una terapia útil en los pacientes que no han respondido a otras formas de tratamiento.

Son dos los fármacos JAKi que se han prescrito con esta finalidad: ruxolitinib, un inhibidor de JAK1 y 2, y tofacitinib, inhibidor de JAK1 y 3, que están disponibles para su administración oral y tópica.

Destacan los excelentes resultados que se han observado cuando se administran de manera concomitante con fototerapia.

La administración local (tópica) resulta en menos efectos adversos, o al menos éstos se consideran de menor gravedad, y con excelentes resultados, aunque hacen falta estudios controlados que comparen tales vías de administración.

## REFERENCIAS

1. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15011. doi:10.1038/nrdp.2015.11
2. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A review. *Dermatology* 2020; 236 (6): 571-592. doi:10.1159/000506103
3. Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An update on pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18 (6): 733-744. doi:10.1007/s40257-017-0298-5
4. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73 (3): 149-156. doi:10.4103/0378-6323.32708
5. Ezzedine K, Sheth V, Rodrigues M, Eleftheriadou V, et al. Vitiligo is not a cosmetic disease. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (5): 883-885. doi:10.1016/j.jaad.2015.07.039
6. Amer AA, Gao XH. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. *Int J Dermatol* 2016; 55 (6): 608-614. doi:10.1111/ijd.13198
7. Radtke MA, Schäfer I, Gajur A, Langenbruch A, et al. Willingness-to-pay and quality of life in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2009; 161 (1): 134-139. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09091.x
8. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol* 2013; 168 (1): 5-19. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x
9. Roohaninasab M, Mansouri P, Seirafianpour F, Naeini AJ, et al. Therapeutic options and hot topics in vitiligo with special focus on pediatrics' vitiligo: A comprehensive review study. *Dermatol Ther* 2021; 34 (1): e14550. doi:10.1111/dth.14550
10. Zubair R, Hamzavi IH. Phototherapy for vitiligo. *Dermatol Clin* 2020; 38 (1): 55-62. doi:10.1016/j.det.2019.08.005
11. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, et al. Phototherapy for vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017; 153 (7): 666-674. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0002
12. Salloum A, Bazzi N, Maalouf D, Habre M. Microneedling in vitiligo: A systematic review. *Dermatol Ther* 2020; 33 (6): e14297. doi:10.1111/dth.14297
13. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (4): 736-744. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.005
14. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: A pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (10): 1110-1112. doi:10.1001/jamadermatol.2015.1520
15. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised,

- controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 396 (10244): 110-120. doi:10.1016/S0140-6736(20)30609-7
16. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol* 2016; 74 (2): 370-371. doi:10.1016/j.jaad.2015.09.073
  17. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009; 228 (1): 273-287. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x
  18. Reddy V, Cohen S. JAK Inhibitors: What is new? *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22 (9): 50. doi:10.1007/s11926-020-00931-6
  19. You H, Xu D, Zhao J, Li J, et al. JAK inhibitors: Prospects in connective tissue diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020; 59 (3): 334-351. doi:10.1007/s12016-020-08786-6
  20. Villarino AV, Gadina M, O'Shea JJ, Kanno Y. SnapShot: Jak-STAT signaling II. *Cell* 2020; 181 (7): 1696-1696.e1. doi:10.1016/j.cell.2020.04.052
  21. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol* 2017; 18 (4): 374-384. doi:10.1038/ni.3691
  22. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, et al The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 311-328. doi:10.1146/annurev-med-051113-024537
  23. van den Boorn JG, Konijnenberg D, DelleMijn TA, Wietze van der Veen JP, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009; 129 (9): 2220-2232. doi:10.1038/jid.2009.32
  24. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, et al. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- $\gamma$  for autoreactive CD8<sup>+</sup> T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol* 2012; 132 (7): 1869-1876. doi:10.1038/jid.2011.463
  25. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383 (6603): 787-793. doi:10.1038/383787a0
  26. Rashighi M, Harris JE. Interfering with the IFN- $\gamma$ /CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med* 2015; 3 (21): 343. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.36
  27. Becker H, Engelhardt M, von Bubnoff N, Wäsch. Ruxolitinib. Small molecules in oncology, recent results in cancer research. *Springer* 2014; 249-257. doi:10.1007/978-3-642-54490-3\_16
  28. Umehara K, Huth F, Jin Y, Schiller H, et al. Drug-drug interaction (DDI) assessments of ruxolitinib, a dual substrate of CYP3A4 and CYP2C9, using a verified physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model to support regulatory submissions. *Drug Metab Pers Ther* 2019; 34 (2): /j/dmdi.2019.34.issue-2/dmpt-2018-0042/dmpt-2018-0042.xml. doi:10.1515/dmpt-2018-0042
  29. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol* 2016; 74 (2): 370-371. doi:10.1016/j.jaad.2015.09.073
  30. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, et al. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med* 2022; 387 (16): 1445-1455. doi:10.1056/NEJMoa2118828
  31. Vyas D, O'Dell KM, Bandy JL, Boyce EG. Tofacitinib: The first janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2013; 47 (11): 1524-1531. doi:10.1177/1060028013512790
  32. Guo X, Li W, Li Q, Chen Y, et al. Tofacitinib is a mechanism-based inactivator of cytochrome P450 3A4. *Chem Res Toxicol* 2019; 32 (9):1791-1800. doi:10.1021/acs.chemrestox.9b00141
  33. Krishnaswami S, Chow V, Boy M, Wang C, et al. Pharmacokinetics of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in patients with impaired renal function and end-stage renal disease. *J Clin Pharmacol* 2014; 54 (1): 46-52. doi:10.1002/jcph.178
  34. Traynor K. FDA approves tofacitinib for rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69 (24): 2120. doi:10.2146/news120088
  35. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: A pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (10): 1110-1112. doi:10.1001/jama-dermatol.2015.1520
  36. Montilla AM, Gómez-García F, Gómez-Arias PJ, Gay-Mimbrera J, et al. Scoping review on the use of drugs targeting JAK/STAT pathway in atopic dermatitis, vitiligo, and alopecia areata. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019; 9 (4): 655-683. doi:10.1007/s13555-019-00329-y
  37. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, et al. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77 (4): 675-682.e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.05.043
  38. Kim SR, Heaton H, Liu LY, King BA. Rapid repigmentation of vitiligo using tofacitinib plus low-dose, narrowband UV-B phototherapy. *JAMA Dermatol* 2018; 154 (3): 370-371. doi:10.1001/jamadermatol.2017.5778
  39. Olamiju B, Craiglow BG. Tofacitinib cream plus narrowband ultraviolet B phototherapy for segmental vitiligo in a child. *Pediatr Dermatol* 2020; 37 (4): 754-755. doi:10.1111/pde.14159
  40. Komnitski M, Komnitski A, Komnitski Junior A, Silva de Castro CC. Partial repigmentation of vitiligo with tofacitinib, without exposure to ultraviolet radiation. *An Bras Dermatol* 2020; 95 (4): 473-476. doi:10.1016/j.abd.2019.08.032
  41. Wu J, Smogorzewski J. Off-label studies on ruxolitinib in dermatology: a review. *J Dermatolog Treat* 2022; 33 (2): 606-612. doi:10.1080/09546634.2020.1773385
  42. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366 (9): 799-807. doi:10.1056/NEJMoa1110557 807

43. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2018; 93 (3): 339-347. doi:10.1002/ajh.24976
44. JAKAFI (Ruxolitinib) Label. Full prescribing information. Nov 2011. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/202192lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202192lbl.pdf)
45. Verden A, Dimbil M, Kyle R, Overstreet B, et al. Analysis of spontaneous postmarket case reports submitted to the FDA regarding thromboembolic adverse events and JAK inhibitors. *Drug Saf* 2018; 41 (4): 357-361. doi:10.1007/s40264-017-0622-2
46. Setyawan J, Azimi N, Strand V, Yarur A, et al. Reporting of thromboembolic events with JAK inhibitors: Analysis of the FAERS database 2010-2019. *Drug Saf* 2021; 44 (8): 889-897. doi:10.1007/s40264-021-01082-y
47. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (1): 71-87. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218398
48. Vu M, Heyes C, Robertson SJ, Varigos GA, et al. Oral tofacitinib: a promising treatment in atopic dermatitis, alopecia areata and vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42 (8): 942-944. doi:10.1111/ced.13290
49. Xeljanz product monograph. Canada: Pfizer, 2015. [http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201511/Xeljanz\\_PM\\_E.pdf](http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201511/Xeljanz_PM_E.pdf)
50. Ko Y, Malone DC, Skrepnek GH, Armstrong EP, et al. Prescribers' knowledge of and sources of information for potential drug-drug interactions: a postal survey of US prescribers. *Drug Saf* 2008; 31 (6): 525-536. doi:10.2165/00002018-200831060-00007
51. Umehara K, Huth F, Jin Y, Schiller H, et al. Drug-drug interaction (DDI) assessments of ruxolitinib, a dual substrate of CYP3A4 and CYP2C9, using a verified physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model to support regulatory submissions. *Drug Metab Pers Ther* 2019; 34 (2): /j/dmdi.2019.34.issue-2/dmpt-2018-0042/dmpt-2018-0042.xml. doi:10.1515/dmpt-2018-0042
52. Krishnaswami S, Chow V, Boy M, Wang C, et al. Pharmacokinetics of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in patients with impaired renal function and end-stage renal disease. *J Clin Pharmacol* 2014; 54 (1): 46-52. doi:10.1002/jcph.178
53. Walton A, Paik J, Quebe A, Kannowski CL, et al. Frequency of prescription claims for drugs that may interact with janus kinase inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in the US. *Rheumatol Ther* 2021; 8 (1): 599-607. doi:10.1007/s40744-020-00275-8
54. Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27 (5): 261-277. doi:10.1111/j.1600-0781.2011.00606.x
55. Khanna U, Khandpur S. What is new in narrow-band ultraviolet-B therapy for vitiligo? *Indian Dermatol Online J* 2019; 10 (3): 234-243. doi:10.4103/idoj.IDOJ\_310\_18
56. Shenoi SD, Prabhu S; Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis and vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80 (6): 497-504. doi:10.4103/0378-6323.144143
57. Nada HR, El Sharkawy DA, Elmasry MF, Rashed LA, et al. Expression of Janus Kinase 1 in vitiligo & psoriasis before and after narrow band UVB: a case-control study. *Arch Dermatol Res* 2018; 310 (1): 39-46. doi:10.1007/s00403-017-1792-6
58. Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Abdat R, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (6): 1054-1060. e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.049
59. Joshipura D, Plotnikova N, Goldminz A, Deverapalli S, et al. Importance of light in the treatment of vitiligo with JAK-inhibitors. *J Dermatolog Treat* 2018; 29 (1): 98-99. doi:10.1080/09546634.2017.1339013
60. Urso B. Jak-inhibitors and UV-B: Potential combined therapy for vitiligo. *Dermatol Ther* 2017; 30 (5): 10.1111/dth.12531. doi:10.1111/dth.12531
61. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2022; 33 (1): 173-177. doi:10.1080/09546634.2020.1735615
62. McKesey J, Pandya AG. A pilot study of 2% tofacitinib cream with narrowband ultraviolet B for the treatment of facial vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2019; 81 (2): 646-648. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.032
63. Olamiju B, Craiglow BG. Tofacitinib cream plus narrowband ultraviolet B phototherapy for segmental vitiligo in a child. *Pediatr Dermatol* 2020; 37 (4): 754-755. doi:10.1111/pde.14159

## EVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el mecanismo de acción del ruxolitinib para el tratamiento del vitiligo?
  - a) es un inhibidor de JAK1 y 2
  - b) es un inhibidor de JAK1 y 3
  - c) es un inhibidor de JAK2 y 3
  - d) es un inhibidor de JAK3 y 4
2. ¿Cuál es el mecanismo de acción del tofacitinib para el tratamiento del vitiligo?
  - a) es un inhibidor de JAK1 y 2

- b) es un inhibidor de JAK1 y 3
  - c) es un inhibidor de JAK2 y 3
  - d) es un inhibidor de JAK3 y 4
3. ¿Cuál de las siguientes quimioquinas, que es regulada por JAK1 y 2, media el reclutamiento de células T CD8 contribuyendo en la patogenia del vitiligo?
    - a) TNF alfa
    - b) IL-2, IL-3 e IL-5
    - c) TNF beta e IL-10
    - d) IFN- $\gamma$
  4. Además del vitiligo ¿en qué otro padecimiento dermatológico se ha evidenciado la utilidad de ruxolitinib?
    - a) dermatitis de contacto crónica
    - b) eritrodermia
    - c) dermatitis seborreica
    - d) alopecia areata
  5. Además del vitiligo ¿en qué otro padecimiento dermatológico se ha evidenciado la utilidad de tofacitinib?
    - a) dermatitis de contacto aguda y crónica
    - b) eritrodermia y necrólisis epidérmica tóxica
    - c) alopecia areata y dermatitis atópica
    - d) dermatitis seborreica y pitiriasis rosada
  6. ¿Cuáles son las infecciones que se han descrito con mayor frecuencia asociadas con la administración de ruxolitinib por vía sistémica?
    - a) herpes zoster y bronquitis
    - b) infecciones del sistema nervioso central
    - c) infecciones de aparato genital femenino
    - d) escabiasis y pediculosis
  7. ¿Cuáles de los siguientes estudios de laboratorio se recomienda practicar durante la administración de tofacitinib?
    - a) examen general de orina y urocultivo
    - b) telerradiografía de tórax, biometría hemática y velocidad de sedimentación globular
    - c) perfil de lípidos, biometría hemática y pruebas de función hepática
    - d) examen general de orina y proteína C reactiva
  8. ¿Cuál de los siguientes tratamientos ha demostrado utilidad cuando se prescribe de manera concomitante con inhibidores de JAK contra el vitiligo?
    - a) criocirugía
    - b) fototerapia
    - c) electrofulguración
    - d) inyección intralesional de esteroides
  9. ¿Cuáles de los siguientes son efectos adversos del ruxolitinib por vía sistémica?
    - a) irritación ocular y acné
    - b) aumento de creatinina sérica y dislipidemia
    - c) anemia y trombocitopenia
    - d) ninguno de los anteriores
  10. ¿Cuál de los siguientes fármacos son metabolizados por CYP3A4 y por tanto interactúan con los inhibidores de JAK?
    - a) paracetamol y atorvastatina
    - b) claritromicina y clotrimazol
    - c) duloxetina y sertralina
    - d) amoxicilina y eritromicina

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9777>

## Psoriasis: una mirada actual a su patogenia y biomarcadores

### *Psoriasis: a current look at its pathogenesis and biomarkers.*

Paula A Aristizabal, Margarita María Velásquez Lopera

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica multisistémica cuyo principal órgano blanco es la piel. Afecta alrededor del 2% de la población mundial. En los últimos años se ha despertado un creciente interés por biomarcadores que ayuden en el proceso diagnóstico, pronóstico y terapéutico, entre los que resaltan el alelo *HLA-C\*06:02* como apoyo para elegir entre algunas opciones de tratamiento.

**OBJETIVO:** Presentar un panorama global de la patogénesis de la psoriasis, así como algunos de los biomarcadores que se perfilan en la actualidad como los más válidos en la práctica clínica.

**METODOLOGÍA:** Revisión narrativa de la bibliografía efectuada de diciembre de 1992 a octubre de 2021 en las bases de datos de Medline a través del buscador PubMed con los términos MeSH "psoriasis", "etiology" y "biomarker", y Google Scholar con los términos "psoriasis", "psoriasis vulgar", "patogenia", "biomarcador" y "biomarcadores".

**RESULTADOS:** La psoriasis se caracteriza por una activación anormal de los queratinocitos epidérmicos, neovascularización aberrante y desregulación de la función de las células del sistema inmunológico. En la psoriasis se han investigado múltiples biomarcadores que pueden agruparse en genéticos, epigenéticos, séricos y tisulares.

**CONCLUSIONES:** En biomarcadores en psoriasis y medicina individualizada el panorama es amplio; sin embargo, éstos están en etapa de identificación y aún falta su validación en cohortes más grandes y multicéntricas para ser llevados al uso amplio en la práctica clínica diaria.

**PALABRAS CLAVE:** Psoriasis; biomarcador; epigenética; antígenos HLA-C; factor de crecimiento endotelial vascular; factor de crecimiento transformante beta; óxido nítrico.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Psoriasis is a multisystem chronic inflammatory disease whose main target organ is the skin; affects about 2% of the world population. There has been a growing interest in biomarkers to improve diagnostic, prognostic, and therapeutic process. Biomarkers has been studied, among these, HLA-C\*06:02 allele stands out as support for choice among therapeutic options.

**OBJECTIVE:** To present a global overview of the pathogenesis of psoriasis, as well as some of the biomarkers that are currently emerging as the most valid in clinical practice.

**METHODOLOGY:** Narrative review of the literature carried out from December 1992 to October 2021 in the Medline databases through the PubMed search engine with the MeSH terms "psoriasis", "etiology" and "biomarker", and Google Scholar with the terms "psoriasis", "psoriasis vulgaris", "pathogenesis", "biomarker" and "biomarkers".

**RESULTS:** Psoriasis is characterized by abnormal activation of epidermal keratinocytes, aberrant neovascularization, and deregulation of immune system cell function. Multiple biomarkers have been investigated in psoriasis that can be grouped into genetic, epigenetic, serum and tissue.

Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM. Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Hospital San Vicente Fundación Medellín, Colombia.

**Recibido:** febrero 2023

**Aceptado:** febrero 2023

#### Correspondencia

Paula A Aristizabal  
paula.aristizabal@udea.edu.co

#### Este artículo debe citarse como:

Aristizabal PA, Velásquez-Lopera MM. Psoriasis: una mirada actual a su patogenia y biomarcadores. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 344-357.

**CONCLUSIONS:** *In biomarkers in psoriasis and individualized medicine the panorama is broad; however, these are in the identification stage and their validation in larger and multicenter cohorts is still missing to be brought to wide use in daily clinical practice.*

**KEYWORDS:** *Psoriasis; Biomarker; Epigenomics; HLA-C antigens; Vascular endothelial growth factor; Transforming growth factor beta; Nitric oxide.*

## ANTECEDENTES

La psoriasis es una enfermedad multisistémica crónica, inmunomediada, cuyo órgano blanco primario es la piel.<sup>1,2</sup> Su frecuencia es variable en las distintas zonas geográficas, se calcula que alrededor del 2% de la población mundial está afectada.<sup>3,4</sup> En Latinoamérica se desconoce la carga de la enfermedad, se ha estimado una prevalencia del 2.1% y algunos países como Cuba la han reportado como causa del 6% de las consultas dermatológicas.<sup>5</sup> En Colombia también hay datos epidemiológicos escasos, pero se ha descrito como motivo del 2 al 3% de las consultas dermatológicas<sup>6,7</sup> y una prevalencia del 2.8%.<sup>8,9</sup> Afecta a hombres y mujeres por igual con dos picos de manifestación entre 20 y 30 años y entre 50 y 60 años.

En su heterogeneidad clínica, la forma más frecuente es la psoriasis en placas que representa, incluso, el 80% de los casos. Otras son la psoriasis en gotas, psoriasis pustulosa y psoriasis eritrodérmica. El 33% de los pacientes puede tener artritis psoriásica, en la mayoría de los casos posterior al inicio de las manifestaciones cutáneas y cuya gravedad no se relaciona directamente con la magnitud de la afectación de la piel.<sup>1,10</sup> Implica mayor riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular;<sup>1,2</sup> los estudios recientes demuestran aumento del riesgo de hasta un 113% de diabetes mellitus, un

49% de hipertensión arterial, el 70% de infarto de miocardio y el 57% de accidente cerebrovascular en pacientes con psoriasis grave.<sup>11,12,13</sup>

La comprensión de la patogénesis y la identificación temprana de biomarcadores pueden ayudar en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con esta afección, además de ser clave para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. El objetivo de esta revisión es presentar un panorama global de la patogénesis y avances a la comprensión de la psoriasis, así como algunos de los biomarcadores que se perfilan en la actualidad como los más válidos en la práctica clínica.

## METODOLOGÍA

Revisión narrativa de la bibliografía efectuada de diciembre de 1992 a octubre de 2021 en las bases de datos de Medline a través del buscador PubMed con los términos MeSH "psoriasis", "etiology" y "biomarker", y Google Scholar con los términos "psoriasis", "psoriasis vulgar", "patogenia", "biomarcador" y "biomarcadores". Al revisar los títulos de 200 artículos se seleccionaron 60 para revisar el resumen, de éstos se excluyeron 8 cuyo objetivo no estaba acorde con este trabajo; finalmente se incluyeron 52 capítulos de libro, artículos originales y revisiones de tema. Para complementar la discusión se buscó adicionalmente bibliografía latinoamericana sobre epidemiología.



## RESULTADOS

### Patogenia

La psoriasis se caracteriza por una activación anormal de los queratinocitos epidérmicos, neovascularización aberrante y desregulación de la función de las células del sistema inmunológico. Es una enfermedad poligénica en la que intervienen factores genéticos que aumentan la susceptibilidad del individuo, factores ambientales que usualmente actúan como desencadenantes y factores inmunitarios que median la inflamación y el daño tisular.

### Factores genéticos

Mediante estudios de asociación del genoma completo se han identificado 15 segmentos genéticos de susceptibilidad de psoriasis (*PSORS*). En *PSORS-1* se localiza el locus de susceptibilidad más estrechamente asociado con psoriasis, que es el alelo del antígeno leucocitario humano (*HLA*)-*C\*06:02* que incrementa hasta 20 veces el riesgo de padecer la enfermedad.<sup>14</sup> Posteriormente se describieron variantes en el gen aminopeptidasa 1 del retículo endoplásmico (*ERAP-1*) ubicado fuera de *PSORS-1* que actúan sinérgicamente aumentando el riesgo en portadores del alelo *HLA-C\*06:02*,<sup>15</sup> así como variantes alélicas de genes relacionados con el eje interleucina (IL)-23/IL-17, inducción de interferón tipo I (IFN-I), la vía de señalización del factor nuclear  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) y genes pertenecientes al complejo de diferenciación epidérmica.<sup>16</sup>

La mayor parte de estos genes de susceptibilidad están implicados en procesos inmunológicos e inflamatorios. De forma interesante, hay variantes alélicas como el alelo *IL23R 381Gln* del gen que codifica para el receptor de la IL-23, confieren protección contra enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante y psoriasis, en las que la vía de IL-23 es reguladora de la inflamación autoinmunitaria.<sup>16</sup>

### Factores ambientales

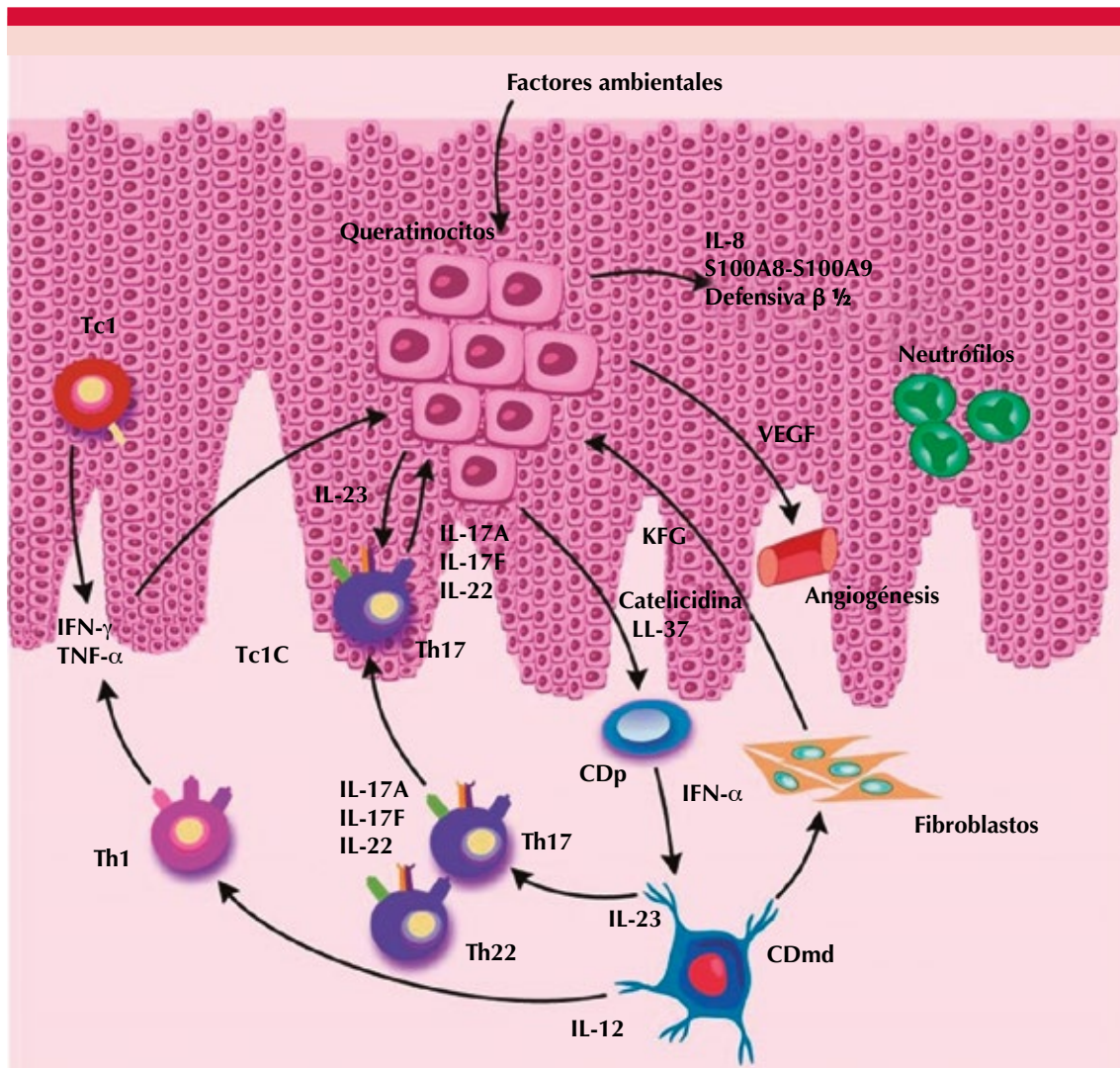
Entre los factores desencadenantes están las infecciones por estreptococo y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), estados endocrinos como hipocalcemia, obesidad y embarazo, medicamentos como imiquimod, litio, interferón, betabloqueadores y antimaláricos, la suspensión rápida de corticosteroides sistémicos, tabaquismo, alcohol, estrés emocional y traumatismos como tatuajes y heridas quirúrgicas.<sup>1,2,16</sup>

### Factores inmunológicos (Figura 1)

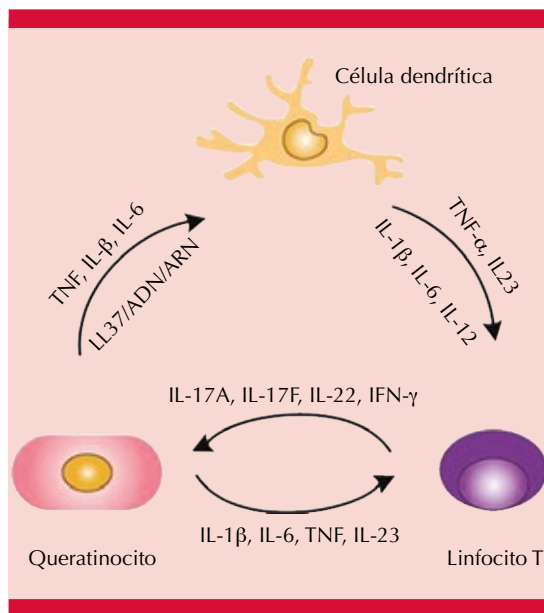
*Fase de iniciación:* la exposición a factores ambientales lleva a la liberación de ADN y ARN por queratinocitos, éstos forman complejos con la catelicidina LL-37 que son reconocidos por los receptores tipo Toll (TLR) 7 y 9 en las células dendríticas plasmocitoides (CDp), lo que induce la liberación de IFN- $\alpha$ <sup>17,18</sup> que, junto con el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$  e IL-6 secretados por los queratinocitos, activan a las células dendríticas mieloides dérmicas (CDmd), las que a su vez liberan TNF- $\alpha$ , IL-12 e IL-23 y migran a los ganglios linfáticos para presentar los antígenos a los linfocitos T (LT) vírgenes.<sup>19</sup>

*Fase de progresión:* la activación de los linfocitos T vírgenes en un microambiente con IL-12 e IL-23 promueve diferenciación hacia linfocitos T CD4+ cooperadores (Th) tipos Th1, Th17, Th22 y linfocitos T CD8+ citotóxicos (Tc). Los linfocitos T infiltran la dermis y liberan localmente TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17A, IL-17F e IL-22; los últimos hallazgos apuntan a que estos linfocitos T efectores residentes en la dermis son responsables del mantenimiento de la placa psoriásica. El TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$  amplifican la cascada inflamatoria activando más queratinocitos y CDmd.

La IL-17A promueve en los queratinocitos la liberación de péptidos antimicrobianos, citocinas y quimiocinas que reclutan neutrófilos y linfocitos T, especialmente del tipo Th17 (**Figura 2**),



**Figura 1.** Inmunopatogénesis de la psoriasis. La formación de complejos de catelicidina LL37 y ácidos nucleicos propios (ADN y ARN) activan las células dendríticas plasmocitoides (CDp) que liberan IFN- $\alpha$  estimulando las células dendríticas dérmicas (CDmd) que en respuesta producen IL-12 e IL-23, migran a los ganglios linfáticos y presentan antígenos a linfocitos T vírgenes promoviendo su diferenciación hacia Th1, Th17 y Th22. Los linfocitos infiltran la dermis y liberan citocinas tipos Th1 (IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ) y Th17 (IL-17A, IL-17F, IL-22) que estimulan a los queratinocitos los que a su vez liberan péptidos antimicrobianos (S100A8, S100A9, defensina  $\beta$  1/2), quimioquinas que reclutan neutrófilos y más linfocitos T y factores proangiogénicos (VEGF) que promueven la neovascularización. Los linfocitos T de memoria, CD4 y CD8, residentes en la piel, promueven el mantenimiento de la enfermedad. Todo este microambiente inflamatorio favorece la proliferación epidérmica, al igual que lo hace el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) liberado por fibroblastos.  
Fuente: original de los autores.



**Figura 2.** Comunicación entre células epidérmicas y células del sistema inmunitario. Los complejos catelicidina LL37/ADN/ARN formados por productos liberados por queratinocitos estimulan las células dendríticas induciendo la producción de citocinas proinflamatorias, IL-12 e IL-23 promoviendo la diferenciación de los linfocitos T hacia un perfil Th1 y Th17 productores de IFN- $\gamma$  y de IL-17A, IL-17F e IL-22, respectivamente, que a su vez estimulan a queratinocitos induciendo mayor liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6), esto amplifica la estimulación de células dendríticas y linfocitos T. Fuente: original de los autores.

mientras que la IL-22 altera la diferenciación de los queratinocitos y contribuye a la hiperplasia epidérmica.<sup>20,21</sup> También hay liberación por parte de los queratinocitos de factores que promueven la angiogénesis como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los linfocitos T citotóxicos infiltran la dermis y también expresan ligandos que les permite posicionarse a la epidermis donde ejercen su efecto citotóxico y allí liberan TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-17A e IL-22. La quimiocina CCL19 promueve la agrupación de linfocitos T alrededor de los vasos sanguíneos.<sup>22</sup>

Si bien el eje IL-23/Th17 es el principal reconocido a la fecha, las respuestas Th1 también participan en la inflamación. Otras poblaciones de linfocitos implicadas en la amplificación del ambiente Th1 y Th17 son los linfocitos T  $\gamma\delta$  que, reclutados tempranamente en lugares de inflamación, inician la producción de IL-17A por estimulación de IL-23. El subtipo V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 produce TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  y citocinas Th1.<sup>23</sup>

Por otro lado, las células linfoides innatas tipo 3 (ILC-3) residentes son fuente de IL-17A e IL-22 y constitutivamente IL-23R. Las células T residentes en la piel y otros tejidos, tanto CD4 como CD8, se relacionan con el mantenimiento de la enfermedad.<sup>24</sup> Las células T asesinas naturales invariantes (iNKT) son capaces de reconocer glicolípidos en moléculas CDd1 de queratinocitos, activando la producción de TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ .<sup>22</sup>

### Biomarcadores

Un biomarcador es una característica que es evaluada y medida de forma objetiva como indicador de un proceso biológico, un proceso patológico o una respuesta a una intervención terapéutica. En la práctica clínica puede usarse para el diagnóstico, la estadificación o el pronóstico de una enfermedad, en la predicción o la vigilancia de la respuesta a una intervención terapéutica, incluso puede identificar subtipos de enfermedad que respondan a intervenciones terapéuticas diferentes, lo que permite ofrecer medicina personalizada.<sup>25</sup>

Los biomarcadores posibilitan entender mejor el proceso patogénico de una enfermedad e identificar blancos terapéuticos potenciales, por ejemplo, en psoriasis han ayudado al desarrollo y el uso clínico de terapias biológicas.<sup>26,27</sup> En esta enfermedad se han investigado múltiples biomarcadores que pueden agruparse en biomarcadores genéticos, epigenéticos, séricos y tisulares. **Cuadro 1**

**Cuadro 1.** Biomarcadores en psoriasis

Biomarcador	Referencias
<b>Biomarcadores genéticos</b>	
<i>HLA-C*06:02</i>	28-31
<i>TNFAIP3</i>	32
<b>Biomarcadores epigenéticos</b>	
miR-146 <sup>a</sup>	36
miR-125b	36
miR-21	37
miR-193b-3p	38
<b>Biomarcadores séricos</b>	
PCR	39-41
VEGF	42, 43, 47, 49
TGF-β	48, 49
hBD-2	50, 51
Proteínas S100	52
Citocinas	53-56
SCCA2	57
Estrés oxidativo	58
<b>Biomarcadores tisulares</b>	
K6, K16	59-62
Conexina 30	63
Proteínas antiapoptóticas	64, 65
p53	66
Ki67	67

HLA: antígeno leucocítico humano; *TNFAIP3*: proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa; miR: microARN; PCR: proteína C reactiva; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; TGF-β: factor de crecimiento transformador β; hBD-2: beta defensina humana 2; SCCA2: antígeno del carcinoma de células escamosas 2.

### Biomarcadores genéticos

El alelo *HLA-C\*06:02* es la variante alélica con asociación de susceptibilidad más fuerte para psoriasis. Este alelo también se ha usado en la caracterización fenotípica de la psoriasis no pustulosa, diferenciando la psoriasis de tipo I con aparición más temprana y más grave en individuos con antecedente familiar, existencia del alelo *HLA-C\*06:02*, precipitada por infección de

las vías respiratorias superiores y manifestada como psoriasis en gotas, y la psoriasis de tipo II con manifestación más tardía y de menor gravedad en individuos sin antecedente familiar, sin el *HLA-C\*06:02*, sin relación con infección de las vías respiratorias superiores y manifestada en forma de psoriasis en placas con frecuente afectación de las uñas y las articulaciones;<sup>28,29</sup> sin embargo, esta diferenciación no es ampliamente aceptada por la superposición frecuente de ambos fenotipos.<sup>1,27</sup>

Se ha estudiado el efecto del alelo *HLA-C\*06:02* en la respuesta diferencial a las terapias biológicas prescritas con más frecuencia. Dand y colaboradores, en un estudio observacional retrospectivo, incluyeron 1326 pacientes con psoriasis moderada a grave que recibieron tratamiento con adalimumab (anti-TNF-α) o con ustekinumab (anti-IL-12/IL-23); evaluaron la existencia de *HLA-C\*06:02* y la respuesta al tratamiento según el Índice de Severidad del Área de Psoriasis (PASI) a 3, 6 y 12 meses; encontraron que en el grupo con *HLA-C\*06:02* negativo había mayor proporción de pacientes que alcanzaba el PASI90 (reducción del 90% del PASI inicial) en el tratamiento con adalimumab en comparación con el tratamiento con ustekinumab, efecto que no se observó en el grupo de pacientes con *HLA-C\*06:02* positivo, en el que hubo menor tendencia a alcanzar el PASI90 en el tratamiento con adalimumab en comparación con el tratamiento con ustekinumab. Por lo anterior sugieren que el estado de *HLA-C\*06:02* es un biomarcador predictor de respuesta que podría ayudar en la elección entre estas dos estrategias terapéuticas.<sup>30</sup>

En un metanálisis de 8 estudios que incluyó 1027 pacientes con psoriasis en placas en tratamiento con ustekinumab se evaluó la existencia del *HLA-C\*06:02* y la respuesta clínica a 3 y 6 meses; se encontró mayor proporción de pacientes que alcanzaron el PASI75 (reducción del 75% del PASI inicial) en el grupo de pacien-

tes con *HLA-C\*06:02* positivo con respecto al grupo con *HLA-C\*06:02* negativo, lo que evidencia una respuesta diferencial al tratamiento con ustekinumab basada en la existencia del *HLA-C\*06:02*.<sup>31</sup>

También se ha evaluado el efecto de variantes en otros genes de susceptibilidad de psoriasis en la respuesta diferencial a tratamientos biológicos, polimorfismos de nucleótido único en el gen proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa (*TNFAIP3*) que están relacionados con buena respuesta al tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$ , como adalimumab, etanercept e infliximab.<sup>32</sup>

#### **Biomarcadores epigenéticos**

*Metilación del ADN:* la metilación es una adición enzimática de un grupo metilo al carbono 5 de la citosina, en mamíferos la mayor parte de estas metilaciones están presentes en los dinucleótidos CpG (citosina-guanidina); esta modificación enzimática produce un cambio conformacional que se correlaciona con disminución en la expresión génica.<sup>33</sup> Roberson y colaboradores investigaron por primera vez la metilación global de CpG en psoriasis, demostrando más de 1000 sitios de metilación de CpG que difieren entre la piel normal y la piel de lesiones psoriásicas, y que estos cambios revierten después del tratamiento con agentes anti-TNF.<sup>34</sup>

Los estudios posteriores han encontrado que estos lugares de metilación diferenciados en piel lesional están enriquecidos en los segmentos genéticos de susceptibilidad de psoriasis (*PSORS*), lo que sugiere que los cambios epigenéticos regulan la expresión de genes clave en la patogénesis de la enfermedad; además, los cambios en la metilación del ADN pueden guiar procesos histopatológicos, por ejemplo, los cambios en la metilación de genes relacionados con la quimiotaxis de neutrófilos guían la formación de microabscesos de Munro, pequeños cúmulos

de neutrófilos en la epidermis, una característica distintiva de esta enfermedad.<sup>35</sup>

*MicroARN (miR):* son ARN cortos no codificantes que permiten la regulación postranscripcional de la expresión génica uniéndose a la región no traducida 3' del ARN mensajero e inhibiendo su traducción; se ha establecido una expresión desregulada de estos miRs en la psoriasis. Hay sobreexpresión de miR-146A que está implicado en la respuesta inmunitaria innata y la vía de señalización del TNF- $\alpha$ , igualmente hay un aumento de la expresión de miR-125b que también está implicado en la vía de señalización de TNF- $\alpha$ .<sup>36</sup>

En otro estudio se identificó la relación de la sobreexpresión miR-21 con la supresión de la apoptosis en los linfocitos T activados presentes en lesiones psoriásicas.<sup>37</sup> Huang y su grupo evidenciaron que la disminución en la expresión del miR-193b-3p con la subsecuente sobreexpresión de ERBB4 en los queratinocitos de pacientes con psoriasis lleva al aumento de proliferación, liberación de factores inflamatorios y activación de vías del transductor de señal y activador de la transcripción (STAT)-3 y NF $\kappa$ B, lo que sugiere a este microARN como blanco terapéutico potencial en esta enfermedad.<sup>38</sup>

#### **Biomarcadores séricos**

*Proteína C reactiva (PCR) y otros marcadores de inflamación inespecíficos:* Rocha-Pereira y colaboradores evaluaron la respuesta inflamatoria en pacientes con psoriasis y en controles sanos mediante la determinación de las concentraciones de PCR, eritrosedimentación, fibrinógeno, haptoglobina, proteínas C3 y C4; encontraron que todos los marcadores eran mayores en los pacientes con psoriasis con respecto a los controles, además, que las concentraciones de PCR eran más altas en pacientes con enfermedad activa que en sujetos con enfermedad inactiva.<sup>39</sup>

Posteriormente otros autores señalaron la correlación del aumento de la PCR con la gravedad de la enfermedad evaluada por PASI y el descenso de la PCR durante el tratamiento, lo que refleja la disminución de la inflamación sistémica.<sup>40,41</sup> Con base en lo anterior la PCR podría usarse como biomarcador de gravedad y en el seguimiento de los pacientes durante el tratamiento.

*Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF):* es un factor de crecimiento proangiogénico relacionado con el aumento de la vascularización dérmica en la lesión psoriásica;<sup>1,16</sup> se han descrito concentraciones séricas aumentadas en los pacientes con psoriasis, correlación con el PASI y disminución del VEGF sérico después del tratamiento.<sup>42,43</sup>

Asimismo, se ha reportado alivio de las lesiones psoriásicas en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales anti-VEGF por otra indicación.<sup>44,45</sup> Un estudio efectuado en un modelo murino de psoriasis mostró que el bloqueo de factor de crecimiento endotelial A (VEGF-A) con un anticuerpo monoclonal disminuyó la proliferación epidérmica, el tamaño de los vasos dérmicos y la existencia de células inflamatorias en la dermis.<sup>46</sup> En otro estudio llevado a cabo en modelos murinos de psoriasis, el tratamiento dirigido con factor de crecimiento endotelial C (VEGF-C) promueve la linfogénesis, el drenaje linfático y la disminución de la infiltración de linfocitos T en la dermis, favoreciendo la regulación de la inflamación presente en las lesiones cutáneas.<sup>47</sup> Lo anterior sugiere que el VEGF podría ser un blanco terapéutico prometedor en psoriasis.

*Factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$ ):* es una citocina liberada por queratinocitos y fibroblastos en la placa psoriásica que está implicada con la reorganización del tejido y la acumulación de matriz extracelular; se han demostrado concentraciones séricas aumentadas en pacientes con psoriasis y correlación con la gravedad de la enfermedad evaluada por PASI.<sup>48</sup>

En un estudio con 58 pacientes y 22 controles se evaluaron las concentraciones séricas de VEGF, TGF- $\beta$  y óxido nítrico, así como la gravedad por PASI; se encontraron concentraciones aumentadas de todos los marcadores en pacientes con respecto a controles y una correlación significativa entre las concentraciones de VEGF y TGF- $\beta$  con la gravedad, lo que sugiere su utilidad como marcadores de gravedad.<sup>49</sup>

*Beta defensina humana 2 (hBD-2):* es un péptido antimicrobiano producido por queratinocitos; la expresión de estas sustancias está aumentada en la psoriasis en relación con la baja tasa de infecciones en estos pacientes. En varios estudios se ha demostrado niveles séricos de hBD-2 aumentados en pacientes con psoriasis con respecto a personas sanas y su correlación con la gravedad por PASI.<sup>27,50</sup>

Jin y colaboradores evaluaron en 18 pacientes con psoriasis las concentraciones séricas de hBD-2 en respuesta al tratamiento con tofacitinib (inhibidor de JAK) comparado con placebo; encontraron disminución de las concentraciones séricas de hBD-2 durante el tratamiento en comparación con el grupo placebo y correlación de éstas con la gravedad por PASI, con lo que los autores concluyeron que las concentraciones séricas de hBD-2 pueden usarse como biomarcador de respuesta al tratamiento y para diferenciar pacientes con psoriasis leve a moderada de psoriasis grave.<sup>51</sup>

*Proteínas S100:* son un grupo de proteínas de bajo peso molecular producidas por los queratinocitos que tienen actividad proinflamatoria, antimicrobiana y quimioatrayente; parecen tener mayor expresión en dermatosis inflamatorias como la psoriasis.<sup>16</sup> Un estudio que evaluó las concentraciones séricas de S100A7, S100A8, S100A9 y S100A12, la gravedad de la enfermedad por PASI y la respuesta al tratamiento con etanercept (agente anti-TNF) en pacientes con psoriasis encontró concentraciones aumentadas

de todas las proteínas en comparación con los controles, pero sólo las concentraciones séricas de S100A12 tuvieron una correlación significativa con la gravedad por PASI y disminución con el tratamiento; debido a esto los autores proponen que entre las proteínas S100 las concentraciones séricas de S100A12 tienen la relación más estrecha con la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.<sup>52</sup>

*Citocinas:* múltiples estudios han demostrado concentraciones séricas elevadas de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$  e IL-17 en pacientes con psoriasis, algunos de ellos muestran correlación con la gravedad de la enfermedad, como la IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$  e IL-17.<sup>53,54,55</sup>

Un estudio reciente que incluyó 50 pacientes con psoriasis en el que se evaluaron las concentraciones séricas de 25 citocinas, la gravedad por PASI y la afección de la calidad de vida por el Índice de Calidad de Vida (DLQI) antes y después de iniciar tratamiento con alguna terapia biológica (adalimumab, infliximab, ustekinumab o secukinumab), encontró que las concentraciones de IL-17A se correlacionaban con la gravedad por PASI y que un aumento en las concentraciones de IL-2 se vinculaba con disminución de la gravedad por PASI y mejoría en la calidad de vida por DLQI durante el tratamiento, lo que sugiere que estas 2 citocinas son potenciales biomarcadores para vigilar la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.<sup>56</sup>

*Antígeno del carcinoma de células escamosas 2 (SCCA2):* es una proteína inhibidora de quimiotripsina que se ha usado como biomarcador en el carcinoma de células escamosas avanzado de cabeza y cuello, pulmón, esófago, cuello uterino y faringe; también se ha encontrado expresión aumentada en dermatosis inflamatorias, como la psoriasis y la dermatitis atópica.

Watanabe y colaboradores llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo con 123 pacientes

con psoriasis en tratamiento con monoterapia o terapia combinada con fármacos convencionales o biológicos y 25 controles sanos; evaluaron las concentraciones séricas de SCCA2, expresión tisular de SCC2 y gravedad evaluada por PASI, y encontraron que las concentraciones séricas de SCCA2 eran mayores en pacientes con psoriasis y que se correlacionaban bien con expresión tisular de SCCA2 y con gravedad por PASI; además, estas concentraciones disminuían con el tratamiento, por lo que concluyeron que las concentraciones elevadas del SCCA2 se asociaban con la gravedad de la enfermedad y su disminución con respuesta al tratamiento.<sup>57</sup>

*Estrés oxidativo:* son productos del desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes y su aumento puede mediar la relación entre la psoriasis y la enfermedad cardiovascular. Bacchetti y su grupo evidenciaron alteración del perfil de lípidos y aumento de la peroxidación lipídica en pacientes con psoriasis con respecto a sujetos sanos, y la normalización de estas alteraciones después del tratamiento con etanercept.<sup>58</sup>

En otro estudio se midieron las concentraciones de óxido nítrico (ON), malonaldehído (MDA) y 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) en orina de pacientes con psoriasis y dermatitis atópica; encontraron que en pacientes con psoriasis estaban significativamente aumentadas las concentraciones urinarias de ON y 8-OHdG y que éstas tenían correlación con la gravedad.<sup>59</sup>

### **Biomarcadores tisulares**

*Queratinas:* son las principales proteínas estructurales en la epidermis, a medida que el queratinocito transita por las capas de la epidermis cambia el patrón de expresión de estas proteínas, en la capa basal hay expresión de K5 y K14 y en las capas suprabasales de K1 y K10, K6 y K16 se producen normalmente en el folículo piloso y en el lecho ungueal y no se encuentra en la epidermis interfolicular. En la psoriasis, K1

y K10, que son marcadores de diferenciación terminal, son reemplazadas por K6 y K16, que son marcadores de hiperproliferación, incluso en estadios preclínicos de la enfermedad.<sup>60,61</sup> Franssen y su grupo evaluaron la expresión de queratinas en pacientes con psoriasis y encontraron correlación entre la expresión de K10 y estados leves de la enfermedad y entre la K16 y estados moderados a graves de la enfermedad; además, evidenciaron que el tratamiento aumentaba la expresión de K10 y disminuía la expresión de K6 en estados leves, moderados y graves.<sup>62</sup>

*Conexinas:* son proteínas de membrana que forman las uniones tipo GAP, canales que permiten la comunicación entre célula y célula mediante el paso de moléculas de bajo peso molecular como iones y segundos mensajeros; las conexinas presentes normalmente en la epidermis son la 43 y la 26; en trastornos que implican hiperproliferación epidérmica como la psoriasis se ha descrito un aumento en la expresión de la conexina 30.<sup>63</sup>

*Proteínas antiapoptóticas:* en la psoriasis hay un estado de hiperproliferación epidérmica, uno de los mecanismos implicados es la disminución del proceso de apoptosis normal de los queratinocitos; a nivel tisular se ha identificado expresión aumentada de múltiples proteínas que inhiben las señales proapoptóticas, como Bcl-2, Bcl-X y la proteína de choque térmico 90 (HSP90).<sup>64,65</sup>

*Proteínas relacionadas con proliferación celular:* p53 es una proteína que cumple una función reguladora en la proliferación celular; en un estudio se evidenció expresión aumentada en la epidermis de lesiones psoriásicas, los autores concluyeron que este aumento era una reacción para intentar controlar el estado de hiperproliferación epidérmica en esta entidad.<sup>66</sup> Asimismo, otros marcadores de proliferación celular como el Ki65 se han encontrado aumentados en la epidermis de lesiones psoriásicas con la subsiguiente disminución después del tratamiento.<sup>67</sup>

## CONCLUSIONES

La psoriasis es una enfermedad compleja, en cuya patogenia intervienen factores genéticos ambientales e inmunológicos; el descubrimiento de estos factores y de sus interacciones continúa en construcción. A medida que se han realizado estudios encaminados al mejor entendimiento de la génesis y la progresión de la enfermedad, se han identificado marcadores biológicos que pueden contribuir al proceso de diagnóstico, estadificación y pronóstico de la enfermedad, así como apoyar la elección entre la amplia gama de intervenciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

En biomarcadores en psoriasis y medicina individualizada el panorama es amplio, es importante tener presente que éstos están en etapa de identificación y aún falta su validación en cohortes más grandes y multicéntricas para ser llevados al uso amplio en la práctica clínica diaria. La validez deberá tener en cuenta el contexto poblacional, epidemiológico e inmunogenético.

## REFERENCIAS

1. Van de Kerkhof PCM, Nestle FO. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (editores) Dermatología. Cuarta edición. España: Elsevier; 2019: 138-60.
2. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med 2009; 361 (5): 496-509. Doi: 10.1056/NEJMra0804595
3. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and management of psoriasis and associated comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol 2013; 133 (2): 377-85. Doi: 10.1038/jid.2012.339
4. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM, et al. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. BMJ 2020; 369: m1590. Doi: 10.1136/bmj.m1590
5. Hernández-Vásquez A, Molinari L, Larrea N, Ciapponi A. Psoriasis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31 (12): 1991-8. Doi: 10.1111/jdv.14393
6. Castro-Ayarza J, Casadiego E, Medina E. Descripción de los pacientes con diagnóstico de psoriasis en un centro der-



- matológico de referencia de Bogotá, Colombia. *Dermatol Rev Mex* 2017; 61 (4): 283-91.
7. González C, Castro LA, De la Cruz G, Arenas CM, Beltran A, Santos AM. Caracterización epidemiológica de la psoriasis en el Hospital Militar Central. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol* 2019; 17 (1): 11-7.
  8. Ortega-Hernández Á, Restrepo-López N, Rosero YS, Úsuga-Úsuga F, Correa-Londoño LA, Marín-Agudelo ND, et al. Características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de pacientes con psoriasis y factores asociados con las formas vulgar y pustulosa. *Dermatol Rev Mex* 2018; 62 (3): 193-205.
  9. Úsuga-Úsuga F. Situación epidemiológica de la psoriasis en Colombia. *Rev Colomb Reumatol* 2021; S0121812321001560. Doi: 10.1016/j.rcreu.2021.09.004
  10. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014; 4 (8): a015354. Doi: 10.1101/cshperspect.a015354
  11. Khalid U, Hansen PR, Gislason GH, Lindhardsen J, Kristensen SL, Winther SA, et al. Psoriasis and new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (8): 2402-7. Doi: 10.2337/dc12-2330
  12. 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
  13. 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): 433-42; discussion 442-443. Doi: 10.1161/JAHA.113.000062
  14. Mallon E, Bunker CB, Newson R. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol* 1999; 113 (4): 693-5. Doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00724.x
  15. Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, Allen MH, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* 2010; 42 (11): 985-90. Doi: 10.1038/ng.694
  16. Perera GK, Di Meglio P, Nestle FO. Psoriasis. *Annu Rev Pathol* 2012; 7: 385-422. Doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-132448
  17. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007; 449 (7162): 564-9. Doi: 10.1038/nature06116
  18. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med* 2009; 206 (9): 1983-94. Doi: 10.1084/jem.20090480
  19. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5 (9): 699-711. Doi: 10.1038/nri1689
  20. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129 (6): 1339-50. Doi: 10.1038/jid.2009.59
  21. Ramírez LC, Velásquez MM. Aspectos de la IL-17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis: un nuevo blanco terapéutico. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatológica* 2015; 23 (1): 61-8.
  22. Sierra CG, Velásquez MM. Psoriasis: revisión del tema con énfasis en la inmunopatogénesis. *Iatreia* 2009; 22 (3): 272-283.
  23. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, Hundhausen C, Lacy KE, Ali N, et al. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing V $\gamma$ 9V $\delta$ 2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2011; 187 (5): 2783-93. Doi: 10.4049/jimmunol.1100804
  24. Villanova F, Flutter B, Tosi I, Grys K, Sreeneebus H, Perera GK, et al. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014; 134 (4): 984-91. Doi: 10.1038/jid.2013.477
  25. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69 (3): 89-95. Doi: 10.1067/mcp.2001.113989
  26. Villanova F, Di Meglio P, Nestle FO. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 Suppl 2: ii104-110. Doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203037
  27. Tampa M, Sarbu MI, Mitran MI, Mitran CI, Matei C, Georgescu SR. The pathophysiological mechanisms and the quest for biomarkers in psoriasis, a stress-related skin disease. *Dis Markers* 2018; 2018: 5823684. Doi: 10.1155/2018/5823684
  28. Christophers E, Henseler T. Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Semin Dermatol* 1992; 11 (4): 261-6.
  29. Gudjónsson JE, Kárason A, Antonsdóttir AA, Rúnarsdóttir EH, Gulcher JR, Stefánsson K, et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with Psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *J Invest Dermatol* 2002; 118 (2): 362-5. Doi: 10.1046/j.0022-202x.2001.01656.x
  30. Dand N, Duckworth M, Baudry D, Russell A, Curtis CJ, Lee SH, et al. HLA-C\*06:02 genotype is a predictive biomarker of biologic treatment response in psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143 (6): 2120-30. Doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.038
  31. van Vugt LJ, van den Reek JMPA, Hannink G, Coenen MJH, de Jong EMGJ. Association of HLA-C\*06:02 status with differential response to ustekinumab in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2019; 155 (6): 708-15. Doi: 10.1001/jamadermatol.2019.0098
  32. Tejasvi T, Stuart PE, Chandran V, Voorhees JJ, Gladman DD, Rahman P, et al. TNFAIP3 gene polymorphisms are associated with response to TNF blockade in psoriasis. *J*

- Invest Dermatol 2012; 132 (3 Pt 1): 593-600. Doi: 10.1038/jid.2011.376
33. Rodríguez Dorantes M, Téllez Ascencio N, Cerbón MA, López M, Cervantes A. Metilación del ADN: un fenómeno epigenético de importancia médica. *Rev Investig Clínica* 2004; 56 (1): 56-71.
  34. Roberson EDO, Liu Y, Ryan C, Joyce CE, Duan S, Cao L, et al. A subset of methylated CpG sites differentiate psoriatic from normal skin. *J Invest Dermatol* 2012; 132 (3 Pt 1): 583-92. Doi: 10.1038/jid.2011.348
  35. Chandra A, Senapati S, Roy S, Chatterjee G, Chatterjee R. Epigenome-wide DNA methylation regulates cardinal pathological features of psoriasis. *Clin Epigenetics* 2018; 10 (1): 108. Doi: 10.1186/s13148-018-0541-9
  36. Sonkoly E, Ståhle M, Pivarcsi A. MicroRNAs: novel regulators in skin inflammation. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33 (3): 312-5. Doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02804.x
  37. Meisgen F, Xu N, Wei T, Janson PC, Obad S, Broom O, et al. MiR-21 is up-regulated in psoriasis and suppresses T cell apoptosis. *Exp Dermatol* 2012; 21 (4): 312-4. Doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01462.x
  38. Huang C, Zhong W, Ren X, Huang X, Li Z, Chen C, et al. MiR-193b-3p-ERBB4 axis regulates psoriasis pathogenesis via modulating cellular proliferation and inflammatory-mediator production of keratinocytes. *Cell Death Dis* 2021; 12 (11): 963. Doi: 10.1038/s41419-021-04230-5
  39. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150 (5): 917-28. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05984.x
  40. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV* 2010; 24 (7): 789-96. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03527.x
  41. Tamer F, Avci E. Serum C-reactive protein to albumin ratio as a novel inflammation biomarker in psoriasis patients treated with adalimumab, ustekinumab, infliximab, and secukinumab: a retrospective study. *Croat Med J* 2020; 61 (4): 333-7. Doi: 10.3325/cmj.2020.61.333
  42. Flisiak I, Zaniewski P, Rogalska-Taranta M, Chodyncka B. Effect of psoriasis therapy on VEGF and its soluble receptors serum concentrations. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV* 2012; 26 (3): 302-7. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04053.x
  43. Chen HQ, Li X, Tang R. Effects of narrow band ultraviolet B on serum levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in patients with psoriasis. *Am J Ther* 2016; 23 (3): e655-662. Doi: 10.1097/MJT.0000000000000330
  44. Akman A, Yilmaz E, Mutlu H, Ozdogan M. Complete remission of psoriasis following bevacizumab therapy for colon cancer. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34 (5): e202-204. Doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02991.x
  45. Datta-Mitra A, Riar NK, Raychaudhuri SP. Remission of psoriasis and psoriatic arthritis during bevacizumab therapy for renal cell cancer. *Indian J Dermatol* 2014; 59 (6): 632. Doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02991.x
  46. Schonthaler HB, Huggenberger R, Wculek SK, Detmar M, Wagner EF. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (50): 21264-9. Doi: 10.1073/pnas.0907550106
  47. Schwager S, Renner S, Hemmerle T, Karaman S, Proulx ST, Fetz R, et al. Antibody-mediated delivery of VEGF-C potently reduces chronic skin inflammation. *JCI Insight* 2018; 3 (23): 124850. Doi: 10.1172/jci.insight.124850
  48. Flisiak I, Porebski P, Flisiak R, Chodyncka B. Plasma transforming growth factor  $\beta$ , as a biomarker of psoriasis activity and treatment efficacy. *Biomarkers* 2003; 8 (5): 437-43. Doi: 10.1080/13547500310001599061
  49. Meki AMA, Al-Shobaili H. Serum vascular endothelial growth factor, transforming growth factor  $\beta$ 1, and nitric oxide levels in patients with psoriasis vulgaris: Their correlation to disease severity. *J Clin Lab Anal* 2014; 28 (6): 496-501. Doi: 10.1002/jcla.21717
  50. Jansen PAM, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ, Kamsteeg M, Tjabringa GS, de Jongh GJ, et al. Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. *PLoS One* 2009; 4 (3): e4725. Doi: 10.1371/journal.pone.0004725
  51. Jin T, Sun Z, Chen X, Wang Y, Li R, Ji S, et al. Serum human beta-defensin-2 is a possible biomarker for monitoring response to JAK inhibitor in psoriasis patients. *Dermatol Basel Switz* 2017; 233 (2-3): 164-9. Doi: 10.1159/000475809
  52. Wilsman-Theis D, Wagenpfeil J, Holzinger D, Roth J, Koch S, Schnautz S, et al. Among the S100 proteins, S100A12 is the most significant marker for psoriasis disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol J EADV* 2016; 30 (7): 1165-70. Doi: 10.1111/jdv.13269
  53. Pietrzak A, Leciewicz-Torun B, Chodorowska G, Rolinski J. Interleukin-18 levels in the plasma of psoriatic patients correlate with the extent of skin lesions and the PASI score. *Acta Derm Venereol* 2003; 83 (4): 262-5. Doi: 10.1080/00015550310016508
  54. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005; 2005 (5): 273-9. Doi: 10.1155/MI.2005.273
  55. Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Kowal M, Raczkiewicz D, Krasowska D, Chodorowska G. IL-17A in the psoriatic patients' serum and plaque scales as potential marker of the diseases severity and obesity. *Mediators Inflamm* 2020; 2020: 7420823. Doi: 10.1155/2020/7420823
  56. Solberg SM, Sandvik LF, Eidsheim M, Jonsson R, Bryceson YT, Appel S. Serum cytokine measurements and biological

- therapy of psoriasis - Prospects for personalized treatment? *Scand J Immunol* 2018; 88 (6): e12725. Doi: 10.1111/sji.12725
57. Watanabe Y, Yamaguchi Y, Komitsu N, Ohta S, Azuma Y, Izuhara K, et al. Elevation of serum squamous cell carcinoma antigen 2 in patients with psoriasis: associations with disease severity and response to the treatment. *Br J Dermatol* 2016; 174 (6): 1327-36. Doi: 10.1111/bjd.14426
  58. Bacchetti T, Campanati A, Ferretti G, Simonetti O, Liberati G, Offidani AM. Oxidative stress and psoriasis: the effect of antitumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitor treatment. *Br J Dermatol* 2013; 168 (5): 984-9. Doi: 10.1111/bjd.12144
  59. Nakai K, Yoneda K, Maeda R, Munehiro A, Fujita N, Yokoi I, et al. Urinary biomarker of oxidative stress in patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV* 2009; 23 (12): 1405-8. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03327.x
  60. Mommers JM, van Rossum MM, van Erp PE, van De Kerkhof PC. Changes in keratin 6 and keratin 10 (co-) expression in lesional and symptomless skin of spreading psoriasis. *Dermatol Basel Switz* 2000; 201 (1): 15-20. Doi: 10.1159/000018422
  61. Bhawan J, Bansal C, Whren K, Schwertschlag U, IL-11 Psoriasis Study Group. K16 expression in uninvolved psoriatic skin: a possible marker of pre-clinical psoriasis. *J Cutan Pathol* 2004; 31 (7): 471-6. Doi: 10.1111/j.0303-6987.2004.0220.x
  62. Franssen MEJ, Boezeman JBM, Van De Kerkhof PCM, Van Erp PEJ. Monitoring hyperproliferative disorders in human skin: flow cytometry of changing cytokeratin expression. *Cytometry B Clin Cytom* 2004; 57 (1): 32-9. Doi: 10.1002/cyto.b.10069
  63. Lemaître G, Sivan V, Lamartine J, Cosset JM, Cavelier-Balloy B, Salomon D, et al. Connexin 30, a new marker of hyperproliferative epidermis. *Br J Dermatol* 2006; 155 (4): 844-6. Doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07439.x
  64. Koçak M, Bozdoğan O, Erkek E, Atasoy P, Birol A. Examination of Bcl-2, Bcl-X and bax protein expression in psoriasis. *Int J Dermatol* 2003; 42 (10): 789-93. Doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01821.x
  65. Kakeda M, Arock M, Schlapbach C, Yawalkar N. Increased expression of heat shock protein 90 in keratinocytes and mast cells in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (4): 683-690.e1. Doi: 10.1016/j.jaad.2013.12.002
  66. Baran W, Szepietowski JC, Szybejko-Machaj G. Expression of p53 protein in psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2005; 14 (3): 79-83.
  67. Abdou AG, Maraee AH, Eltahmoudy M, El-Aziz RA. Immunohistochemical expression of GLUT-1 and Ki-67 in chronic plaque psoriasis. *Am J Dermatopathol* 2013; 35 (7): 731-7. Doi: 10.1097/DAD.0b013e3182819da6

## EVALUACIÓN

1. ¿Cuál de los siguientes órganos se encuentra afectado en la psoriasis?
  - a) piel y uñas
  - b) articulaciones
  - c) es una enfermedad inflamatoria sistémica con riesgo cardiovascular aumentado
  - d) todas son correctas
2. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre la epidemiología de la psoriasis es incorrecta?
  - a) afección variable en distintas poblaciones, en general afecta cerca del 2% de la población mundial
  - b) afecta a hombres y mujeres por igual
  - c) es más frecuente en las primeras décadas de la vida
  - d) tiene una manifestación bimodal entre 20 y 30 años y entre 50 y 60 años
3. ¿Cuál es la forma clínica más frecuente de la psoriasis?
  - a) artropatía psoriásica aislada
  - b) psoriasis en gotas
  - c) psoriasis en placas
  - d) psoriasis pustulosa
4. Los siguientes son factores implicados en la patogenia multifactorial de la psoriasis, excepto:
  - a) activación anormal de los queratinocitos epidérmicos
  - b) destrucción y reducción de la cantidad de queratinocitos

- c) neovascularización aberrante
  - d) interrupción de la función de las células del sistema inmunológico
5. Respecto a los factores genéticos implicados en la patogenia de la psoriasis puede decirse:
- a) no son relevantes para la aparición de la enfermedad
  - b) la psoriasis tiene un patrón de herencia autosómica recesiva
  - c) se han identificado múltiples variantes alélicas que aumentan la susceptibilidad individual de padecer la enfermedad
  - d) la mayor parte de los genes identificados no se asocian con funciones del sistema inmunitario
6. De los factores ambientales implicados en la patogenia de la psoriasis puede decirse:
- a) actúan como desencadenantes en la fase de iniciación y en las exacerbaciones de la psoriasis
  - b) no son importantes para la aparición de la enfermedad
  - c) no se conocen hasta el momento
  - d) solamente se ha logrado identificar la infección por estreptococo del grupo A
7. Se ha identificado como uno de los ejes centrales para el mantenimiento de la enfermedad y ha tratado de inhibirse con diferentes terapias biológicas:
- a) eje IL-23/IL-17
  - b) la vía del interferón gamma
  - c) eje de la IL-4
  - d) ninguna de las anteriores
8. Con respecto a los biomarcadores todo es cierto, excepto:
- a) características que pueden evaluarse y medirse de forma objetiva como indicador de un proceso biológico o patológico
  - b) ayudan en el diagnóstico, la estadificación o el pronóstico de una enfermedad
  - c) permiten identificar subtipos de enfermedad que respondan a intervenciones terapéuticas diferentes, lo que posibilita ofrecer medicina personalizada
  - d) sólo pueden evaluarse en tejido, lo que limita su uso
9. ¿Cuál es el biomarcador genético que más se perfila para uso clínico en la guía de elección entre terapias biológicas?
- a) *HLA-C\*06:02*
  - b) *TNFAIP3*
  - c) *PSORS1*
  - d) miR-125b
10. En cuanto al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como biomarcador en psoriasis puede decirse:
- a) en la actualidad los anticuerpos monoclonales contra el VEGF están en uso clínico para el tratamiento de la psoriasis
  - b) se han descrito concentraciones séricas aumentadas en los pacientes con psoriasis, correlación con el PASI y disminución del VEGF sérico después del tratamiento
  - c) hay una relación inversamente proporcional entre las concentraciones séricas y la gravedad de la enfermedad
  - d) hasta ahora no se ha estudiado como blanco potencial para el tratamiento de la psoriasis

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9778>

## La literatura como instrumento pedagógico en la enseñanza de la Dermatología

---

### *Literature as a pedagogical instrument in the teaching of Dermatology.*

Víctor Otero Marrugo

Con el propósito de hacer la práctica médica más terrenal, las humanidades médicas fueron introducidas en el decenio de 1960 como reacción a la deshumanización que trajo la puesta en práctica de los ensayos clínicos, formando parte de lo que se denominó “bioética y humanidades”, en la que también se incluyeron la Filosofía, la Historia y la Literatura.<sup>1</sup>

Para la Medicina existen dos puntos de las humanidades que son decisivos: la compasión y la dignidad humana. De ahí la importancia de la actitud del médico en la relación con el enfermo, puesto que se fundamenta en el bagaje humanista del mismo, lo que redundaría en una mejor comprensión e interrelación con su semejante que se encuentra en un estado de necesidad.

La lectura es imprescindible en la formación de una persona como médico y más aún el hábito de la lectura. Desafortunadamente, los datos al respecto para los colombianos no son los mejores. El índice de lectura es de 2.7 libros (Forbes, 2020) a 5.1 (DANE, 2023) por año.

Estos precedentes constituyen un reto para quienes se dedican a la docencia en el área de las ciencias de la salud porque deben lidiar con

Dermatólogo, Facultad de Medicina, Universidad del Sinú, Montería, Colombia.

**Recibido:** febrero 2024

**Aceptado:** febrero 2024

**Correspondencia**

Víctor Otero Marrugo  
voteromarrugo@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Otero-Marrugo V. La literatura como instrumento pedagógico en la enseñanza de la Dermatología. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 358-361.

---

<sup>1</sup> Sánchez M. El humanismo y la enseñanza de las humanidades médicas. Educ Med 2017; 18 (3): 212-218. <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2017.03.001>

los obstáculos que han debido ser enfrentados años antes, pero no ha sido así, de tal forma que toca, sobre la marcha, tratar de llenar ese vacío antes de finalizar el periodo de estudios.

Queremos entonces proponer una estrategia que permita iniciar o incentivar el ánimo por la lectura y de paso por la literatura, a sabiendas de lo enriquecedora que es ésta en el campo de las humanidades, pero, a la vez, entablar una conexión con la práctica médica de forma tal que se abra un pasaje que permita transcurrir paralelamente en un sendero más humano y amoroso al momento de ejercerla.

Podemos usar para nuestro propósito diferentes géneros literarios, como el cuento, microcuentos, microrrelatos, poesía, aforismos, etc.

Iniciamos con dos microrrelatos de la argentina Ana María Shua:

#### *Náufragos*

*¡Arriad el foque!, ordena el capitán. ¡Arriad el foque!, repite el segundo. ¡Orzad a estribor!, grita el capitán. ¡Orzad a estribor!, repite el segundo. ¡Cuidado con el bauprés!, grita el capitán. ¡El bauprés!, repite el segundo. ¡Abatid el palo de mesana!, grita el capitán. ¡El palo de mesana!, repite el segundo. Entretanto la tormenta arrecia y los marineros corremos de un lado para a otro de la cubierta, desconcertados. Si no encontramos pronto un diccionario, nos vamos a pique sin remedio.*

Sea éste un buen ejemplo para ilustrar la importancia de tener pleno conocimiento de la terminología médica para cuando nos comuniquemos con los colegas, ya sea en la interrelación diaria en hospitales o al momento de dictar una charla o conferencia. De igual manera, para cuando nos corresponda hablarle al paciente en cuyo caso se proscibiría este

lenguaje y recurriría a uno más sencillo que no incluya esa terminología.

*Filtro de amor* por Ana María Shua:

*Para hacerse querer, machacar en un mortero de plomo diez ojos de murciélago y una cabeza de mamba fresca hasta reducirlas a una pasta. Incorporar lentamente quince dientes de ajo crudo y disolver en bencina. Cuando la persona amada beba este filtro, le crecerá de inmediato el labio superior hasta colgar por debajo de la barbilla, sus ojos perderán color, adquiriendo un aspecto protuberante, la nariz se le achatará a la manera de los cerdos, la columna vertebral, combada, formará una joroba, las articulaciones de las manos le quedarán rígidas y deformes, se le ennegrecerán los dientes y se enamorará perdidamente de usted.*

Aquí podríamos colegir dos enseñanzas: existen medicamentos con muchos efectos secundarios, por lo que hay que informar y seleccionar bien al paciente, insistiéndole en los beneficios al correr ese riesgo y un llamado de atención para ejemplificar las posibles consecuencias de la automedicación.

*Traspaso de los sueños* de Ramón Gómez de la Serna:

*De pronto dejó de tener pesadillas y se sintió aliviado, pues habían llegado ya a ser una proyección obsedante que provoca una obsesión en las paredes de su alcoba.*

*Descansado y tranquilo en su sillón de lectura, el criado le anunció que quería verlo el señor de arriba. Como para la visita de un vecino no debe haber dilaciones que valgan, lo hizo pasar y escuchó su incumbencia:*

*—Vengo porque me ha traspasado usted sus sueños.*

—¿Y en qué lo ha podido notar?

—Como vecinos antiguos que somos, sé sus costumbres, sus manías y sobre todo sé su nombre, el nombre titular de los sueños que me agobian a mí, que no solía soñar... Aparecen paisajes, señoras, niños con los que nunca tuve que ver...

—Pero ¿cómo ha podido pasar eso?

—Indudablemente como los sueños suben hacia arriba como el humo, han ascendido a mi alcoba, que está encima de la suya...

—¿Y qué cree usted que podemos hacer?

—Pues cambiar de piso por unos días y ver si se vuelven a usted sus sueños...

*Le pareció justo, cambiaron, y a los pocos días los sueños habían vuelto a su legítimo dueño.*

La importancia de concertar con el paciente la posibilidad del tratamiento, buscando lograr la mejor empatía y colaboración para lograr mejores resultados.

*El juramento del cautivo (de Las mil y una noches):*

*El genio dijo al pescador que lo había sacado de la botella de cobre amarillo:*

*Soy uno de los genios heréticos y me rebelé contra Salomón, hijo de David (¡que sobre los dos haya paz!).*

*Fui derrotado; Salomón hijo de David me ordenó que abrazara la fe de Dios y que obedeciera sus órdenes. Rehusé; el Rey me encerró en ese recipiente de cobre y estampó en la tapa el nombre muy alto, y ordenó a los genios sumisos que me arrojaran en el centro del mar. Dije en mi corazón: a quien me dé la libertad lo enriqueceré para siempre. Pero un siglo entero pasó y nadie*

*me dio la libertad. Entonces dije en mi corazón: a quien me dé la libertad le revelaré todas las artes mágicas de la tierra.*

*Pero cuatrocientos años pasaron y seguía en el fondo del mar. Dije entonces: a quien me dé la libertad yo le otorgaré tres deseos. Pero novecientos años pasaron. Entonces, desesperado, juré por el Nombre Muy Alto: a quien me dé la libertad yo lo mataré.*

*Prepárate a morir, ¡Oh mi salvador!*

La relevancia de iniciar los tratamientos a tiempo o en el momento más oportuno del padecimiento.

*La buena buena conciencia por Augusto Monterroso:*

*En el centro de la selva existió hace mucho una extravagante familia de plantas carnívoras que, con el paso del tiempo, llegaron a adquirir conciencia de su extraña costumbre, principalmente por las constantes murmuraciones que el buen Céfiro les traía de todos los rumbos de la ciudad.*

*Sensibles a la crítica, poco a poco fueron cobrando repugnancia a la carne, hasta que llegó el momento en que no sólo la repudiaron en el sentido figurado, o sea el sexual, sino que por último se negaron a comerla, asqueadas a tal grado que su simple vista les producía náuseas. Entonces decidieron volverse vegetarianas.*

*A partir de ese día, se comen únicamente unas a otras y viven tranquilas, olvidadas de su infame pasado.*

En ocasiones las decisiones pueden parecer las mejores, pero a la larga resultan contraproducentes. Es bueno recordar la máxima médica de, ante todo, no hacer más daño que el que ya propicia la enfermedad.

*El adivino por Jorge Luis Borges:*

*En Sumatra alguien quiere doctorarse de adivino. El brujo examinador le pregunta si será reprobado o si pasará. El candidato responde que será reprobado...*

Cuando nuestra equivocación es a favor del paciente. Predecimos un tiempo determinado de mejoría o recuperación total y ésta se da antes de lo predicho.

*“Cuando escuches el ruido de los cascos, piensa en caballos, no en cebras”.*

Para recalcar que siempre es mejor pensar en los diagnósticos más frecuentes que en una enfermedad menos común. Hay más probabilidad de que así sea.

*Ingenuo* por Carlos Monsiváis:

*—Y fuera de esto, señora Lincoln, ¿disfrutó usted de la pieza?*

La prudencia es una cualidad que no debemos olvidar. La vamos a necesitar en muchas situaciones de nuestro ejercicio.

*Confesión del vampiro inmunodeficiente* de Antonio Muñoz Molina:

*Al comprobar que el crucifijo era inútil, esgrimió ante mí, también en vano, un certificado médico.*

Es necesario analizar la información con que contamos para llegar a sabias conclusiones. Igualmente, este microcuento da pie a muchos puntos de vistas sobre un mismo problema.

Proverbio chino:

*El sabio puede sentarse en un hormiguero, pero sólo el necio se queda sentado en él.*

No te arriesgues si no tienes la experiencia suficiente.

También la poesía, en la que concisamente se resaltan características importantes de una dermatosis, nos permite recurrir a la memoria para

acordarnos de ella, como en este ejemplo de mi colega Adolfo Gómez Agámez:

*Cromomycosis*

*Cromomycosis alguien la llamó*

*Cromoblasto otro le agregó*

*de Fonseca la señaló alguno*

*y de primero Pedroso la vio.*

*Placa verrugosa es su forma*

*mas se puede confundir,*

*pigmentados son los hongos*

*que la pueden producir.*

*Redondos y pigmentados*

*en la dermis has de hallar*

*como monedas de cobre*

*a los cuerpos de Medlar.*

*Anfotericina se ha usado*

*sistémica e intralesional*

*sin el problema acabar.*

*Otros emplean los azólicos,*

*también la criocirugía y suman*

*los antibióticos si se llegare a infectar.*

Finalmente, estos dos últimos se prestan mucho para una comprensión de lectura.

*Telegrama* de Marco Denevi:

*La operación resultó bien. Tu padre ya no existe.*

*Telegrama* de Juan José Arreola:

*En el hospital. Resultado de análisis. Es niño y benigno.*

Sin duda estos mismos ejemplos se prestan para otras interpretaciones que irían aflorando cada vez que se expongan a diferentes grupos de estudiantes, de la misma manera que hay muchísimas figuras literarias que servirían para más ejercicios de este tipo.



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9779>

## Manifestación atípica de herpes zoster en una paciente con pénfigo vulgar

### *Atypical presentation of herpes zoster in a patient with pemphigus vulgaris.*

Martha Alicia Aceves Villalvazo,<sup>1</sup> Mariana G Ungson García,<sup>2</sup> Miroslava Villarreal Contreras,<sup>3</sup> Andrés A Briseño Hernández,<sup>4</sup> Cristina Conde Ortiz<sup>5</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El herpes zoster se produce cuando el virus de la varicela zoster se reactiva de su estado latente en la raíz dorsal o en los ganglios de los nervios craneales y se disemina a través del nervio aferente hasta la piel. Las manifestaciones atípicas representan desafíos diagnósticos, mismas que parecen ser más frecuentes en individuos inmunosuprimidos. La complicación más frecuente es la neuralgia posherpética y la más grave la diseminación visceral. El tratamiento debe incluir antivirales, debe considerarse tratamiento intrahospitalario en pacientes complicados y analgesia adecuada.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 28 años, con diagnóstico de pénfigo vulgar en tratamiento con corticosteroide y respuesta parcial, en quien aparecieron vesículas y ampollas en el miembro pélvico izquierdo acompañadas de dolor intenso que tras 4 meses de evolución imposibilitó la deambulación; a pesar de múltiples ajustes del tratamiento inmunosupresor, con intención de controlar la enfermedad de base, no tuvo mejoría. Se reevaluó el caso, se realizaron exámenes complementarios y se estableció el diagnóstico de herpes zoster con sobreinfección bacteriana y pénfigo vulgar en control.

**CONCLUSIONES:** Se ha reportado mayor riesgo de infección por virus varicela zoster en pacientes con manejo inmunosupresor a base de glucocorticoides. Este tratamiento es pilar en múltiples enfermedades y resulta difícil conseguir el equilibrio adecuado en el que la dosis permita al organismo la capacidad de combatir infecciones.

**PALABRAS CLAVE:** Virus varicela zoster; herpes zoster; pénfigo vulgar; inmunosupresión.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Herpes zoster occurs when the varicella zoster virus reactivates from its latent state in dorsal root or cranial nerve ganglia and spreads via the afferent nerve to the skin. Atypical presentations can represent diagnostic challenges, which appear to be more common in immunosuppressed individuals. The most frequent complication is postherpetic neuralgia and the most serious is visceral dissemination. Treatment should include antivirals, considering in-hospital management in complicated patients and analgesia.

**CLINICAL CASE:** A 28-year-old female patient diagnosed with pemphigus vulgaris treated with corticosteroids with partial response, with subsequent appearance of vesicles and blisters on the left pelvic limb accompanied by intense pain that after four months made impossible to walk. Despite multiple adjustments to the immunosuppressive treatment, in order to control the underlying disease, patient did not have improvement. The case was re-evaluated, complementary tests were carried out and the diagnosis of herpes zoster with bacterial superinfection and control pemphigus vulgaris was established.

**CONCLUSIONS:** An increased risk of varicella zoster virus infection has been reported in patients under glucocorticoid based immunosuppressive management. This type of treatment is the base against multiple diseases and it is difficult to achieve the right balance where the dose allows the body the ability to fight infections.

**KEYWORDS:** Varicella zoster virus; Herpes zoster; Pemphigus vulgaris; Immunosuppression.

<sup>1</sup> Dermatóloga.

<sup>2</sup> Médico residente de tercer año de Dermatología.

<sup>3</sup> Médico residente de primer año de Dermatología.

<sup>4</sup> Patólogo.

<sup>5</sup> Médico residente de segundo año de Dermatología.

Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, Zapopan, Jalisco, México.

**Recibido:** octubre 2021

**Aceptado:** diciembre 2021

#### Correspondencia

Cristina Conde Ortiz  
crisconde114@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Aceves-Villalvazo MA, Ungson-García MG, Villarreal-Contreras M, Briseño-Hernández AA, Conde-Ortiz C. Manifestación atípica de herpes zoster en una paciente con pénfigo vulgar. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 362-365.

## ANTECEDENTES

El virus varicela zoster de la familia *herpesviridae* puede causar dos afecciones clínicas distintas, la primera es una forma exantemática por viremia aguda y la segunda como reactivación caracterizada por una erupción vesicular y dolorosa sobre un dermatoma, conocida como herpes zoster.<sup>1</sup>

El herpes zoster afecta los ganglios de la raíz sensorial y se disemina ortodrómicamente desde el ganglio hasta el tejido diana inervado (piel, córnea, conducto auditivo, etc.); se acompaña de dolor o prurito de intensidad variable que pueden preceder la manifestación cutánea. Inicia con una fase macular eritematosa seguida de una fase vesículo-papular con posterior formación de costra y cicatrización. De forma habitual afecta un solo dermatoma, son afectados con mayor frecuencia los torácicos (45%), los cervicales (23%) y el trigémino (15%); suele ser de curso benigno y de alivio espontáneo.<sup>1-4</sup>

En pacientes inmunosuprimidos, como receptores de trasplante, oncológicos, que padecen VIH y con tratamientos inmunosupresores, el curso puede ser prolongado o atípico; se ha asociado con enfermedad diseminada (3 o más dermatomas) y afección oftálmica; también es más frecuente la neuralgia posherpética y puede causar complicaciones potencialmente mortales, como encefalitis, mielitis, ictus y requerir tratamiento intrahospitalario.<sup>4,5,6</sup>

El diagnóstico del herpes zoster es clínico, en casos atípicos puede ser un reto y precisa confirmación. La prueba de elección es el PCR para detección de ADN viral y frotis de Tzanck en lesiones cutáneas.<sup>7,8</sup>

El tratamiento es con antivirales en las primeras 72 horas de evolución y el control del dolor. En casos severos se recomiendan antivirales sistémicos.<sup>9,10</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 28 años de edad, originaria y residente de Santa Cruz de las Flores, Jalisco, México, de ocupación docente. Refirió el diagnóstico de pénfigo vulgar 6 meses previos a la consulta, diagnosticado por un dermatólogo externo y confirmado mediante histopatología, con predominio en la piel cabelluda y afección de las mucosas. Recibió tratamiento con prednisona a dosis de 60 mg al día, con lo que mostró respuesta parcial. Sin embargo, a los 4 meses de evolución aparecieron vesículas y ampollas localizadas en la pierna izquierda acompañadas de dolor intenso; tras considerarse actividad de la enfermedad de base por su médico tratante, se aumentó la dosis de prednisona a 120 mg al día y azatioprina 150 mg al día. Al no observar mejoría, con aumento en la cantidad de lesiones y exacerbación del dolor con EVA 10/10 que imposibilitaba la deambulacion, la paciente decidió acudir al servicio de Dermatología de nuestro hospital.

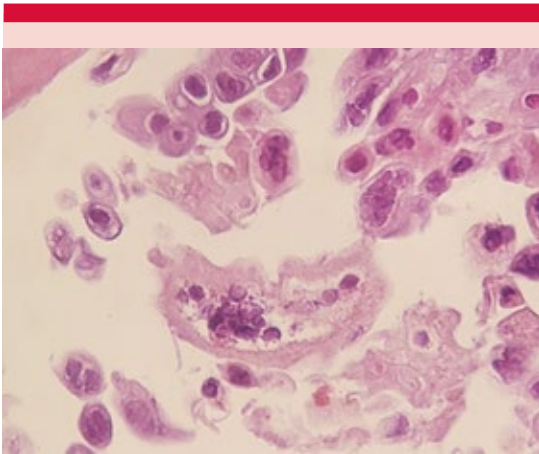
Acudió a consulta en silla de ruedas y a la exploración física se observaron dos dermatosis, la primera localizada en la cara, constituida por múltiples pápulas y pústulas milimétricas de base eritematosa, y la segunda localizada en la extremidad inferior izquierda que afectaba la cara externa del muslo, la pierna y el dorso del pie, constituida por incontables vesículas de base necrótica, algunas con costra sanguínea, que confluían hasta formar grandes úlceras; todas seguían un trayecto lineal y había eritema perilesional y exudado purulento de las úlceras (**Figura 1**). Esta dermatosis se acompañaba de dolor intenso que imposibilitaba la deambulacion. El resto de la piel y los anexos, incluidas las mucosas, sin alteraciones.

Tras la prueba de Tzanck y toma de biopsia en sacabocado de una vesícula se observaron células gigantes multinucleadas en el primero y en la histopatología una vesícula intraepidérmica con



**Figura 1.** Miembro pélvico izquierdo con vesículas y ampollas rotas de base eritematosa y necrótica que confluyen formando úlceras, algunas cubiertas de costra sanguínea y melicéricas que siguen trayecto lineal.

degeneración balonizante de queratinocitos y células gigantes multinucleadas (**Figura 2**). Con base en la clínica y los hallazgos histológicos se confirmó el diagnóstico de herpes zoster con sobreinfección bacteriana. Otros diagnósticos de la paciente fueron una reacción acneiforme en la cara y pénfigo vulgar en control.



**Figura 2.** A la histopatología con tinción de hematoxilina-eosina (60X) se observa degeneración balonizante de queratinocitos, marginación de cromatina y células gigantes multinucleadas, datos compatibles con infección por herpes virus.

En cuanto al tratamiento, se inició descenso gradual del esteroide, la paciente continuó con azatioprina (50 mg vía oral cada 12 horas), se agregó antiviral (aciclovir 800 mg vía oral cada 5 horas), tratamiento antibiótico con levofloxacin y manejo de la neuralgia con pregabalina (75 mg vía oral cada 24 horas). Al mes de seguimiento las lesiones iniciales se encontraban en fase de curación, sin infección, no se identificó reactivación del pénfigo y la paciente refirió notable disminución del dolor con reanudación de sus actividades cotidianas.

**Figura 3**



**Figura 3.** Paciente tras un mes de tratamiento, únicamente con máculas hiperpigmentadas posinflamatorias.

## DISCUSIÓN

Se ha estimado que alrededor del 95% de la población occidental ha estado expuesta al virus varicela zoster, lo que la predispone a herpes zoster en el futuro. En Estados Unidos se diagnostican más de un millón de casos nuevos al año y uno de cada tres tendrá reactivación o padecer  neuralgia posherpética.<sup>2,10</sup>

Los principales factores de riesgo informados del herpes zoster son el aumento de la edad y la inmunosupresión; en pacientes con inmunosupresión se han descrito casos de mayor gravedad y aumento de complicaciones; sin embargo, las estimaciones del riesgo de herpes zoster por inmunosupresión no han sido bien caracterizadas, pero se ha reportado mayor que en la población general.<sup>5</sup>

La inmunidad celular y específica resulta esencial contra la aparición del herpes zoster, lo que ha propuesto un aumento en la incidencia secundaria a terapias con inmunosupresores.<sup>2,3</sup>

Se ha reportado aumento del riesgo de 1.5 a 2.5 veces de herpes zoster en pacientes que reciben tratamiento con glucocorticoide; este riesgo aumenta con la dosis administrada. Los datos sobre los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales son más controvertidos, algunos fármacos han demostrado asociación. Un estudio mostró riesgos relativos de 1.4 con leflunomida, 2 con azatioprina y 4.2 con ciclofosfamida.<sup>11</sup>

En este caso se consideró actividad del pénfigo vulgar ante la aparición de lesiones en el miembro inferior, por lo que se indicó incremento del manejo inmunosupresor, lo que acrecentó el proceso infeccioso viral causal. El tratamiento inmunosupresor resulta decisivo para prevenir actividad del pénfigo y es difícil conseguir el equilibrio en el que la dosis permita al organismo la capacidad de combatir infecciones.

Las manifestaciones clínicas atípicas pueden plantear desafíos diagnósticos y terapéuticos. Un alto nivel de sospecha y el historial clínico completo son necesarios para establecer el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado, así como para prevenir posibles complicaciones.<sup>3,4</sup>

El tratamiento antiviral sistémico en casos severos es eficaz para acortar el periodo de diseminación y el manejo del dolor es obligatorio.<sup>3,4,10</sup>

## REFERENCIAS

- Galetta KM, Gilden D. Zeroing in on zoster: A tale of many disorders produced by one virus. *J Neurol Sci* 2015; 358 (1-2): 38-45. doi: 10.1016/j.jns.2015.10.004
- Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018; 84 (3): 251-262. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL\_1021\_16
- Schmader K. Herpes zoster. *Ann Intern Med* 2018; 169 (3): ITC19-ITC31. doi: 10.7326/AITC201808070
- Alhayyas M, Chaudhry M, Berdouk S. An atypical presentation of multidermatomal herpes zoster: a case report. *Int J Emerg Med* 2020; 13 (1): 58. doi: 10.1186/s12245-020-00325-6
- McKay SL, Guo A, Pergam SA, Dooling K. Herpes zoster risk in immunocompromised adults in the United States: A systematic review. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (7): e125-e134. doi: 10.1093/cid/ciz1090
- Dayan RR, Peleg R. Herpes zoster - typical and atypical presentations. *Postgrad Med* 2017; 129 (6): 567-571. doi: 10.1080/00325481.2017.1335574
- O'Connor KM, Paauw DS. Herpes zoster. *Med Clin North Am* 2013; 97 (4): 503-22, ix. doi: 10.1016/j.mcna.2013.02.002
- Wantavornprasert K, Chottawornsak N, Hurst CP, Asawanonda P, et al. A quicker Tzanck smear with methylene blue stain for diagnosis of herpesvirus skin infections: A comparative study of Giemsa stain. *Jpn J Infect Dis* 2019; 72 (6): 432-434. doi: 10.7883/yoken.JIID.2019.236
- Gan EY, Tian EA, Tey HL. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14 (2): 77-85. doi: 10.1007/s40257-013-0011-2
- Lewis DJ, Schlichte MJ, Dao H Jr. Atypical disseminated herpes zoster: management guidelines in immunocompromised patients. *Cutis* 2017; 100 (5):321; 324-330.
- Tran CT, Ducancelle A, Masson C, Lunel-Fabiani F. Herpes zoster: Risk and prevention during immunomodulating therapy. *Joint Bone Spine* 2017; 84 (1): 21-27. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.04.001

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9780>

## Morfea panesclerótica en adultos, un simulador de esclerosis sistémica difusa

### *Pansclerotic morphea in adults, a mimicker of diffuse systemic sclerosis.*

María Paula Díaz Mestre,<sup>1,2</sup> Linda Navarrete Motta,<sup>1,3</sup> Laura Andrea Gómez García,<sup>1,2</sup> Marcela C Rodríguez R,<sup>4</sup> Juan M Gutiérrez,<sup>1,3</sup> María Claudia Díaz,<sup>1,2</sup> Daniel G Fernández Ávila,<sup>1,2</sup> Santiago Bernal Macías<sup>1,3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La morfea panesclerótica es una afección inusual, más frecuente en niños, con pocas descripciones de casos de inicio en la adultez. Este subtipo de morfea se caracteriza por esclerosis extensa de forma primaria en la piel que afecta tejido más allá de la dermis, genera gran morbilidad en los pacientes al ponerlos en riesgo de dolores intensos, contracturas musculares y limitación en los arcos de movilidad. Debido a su gran componente esclerótico, el diagnóstico diferencial más importante es la esclerosis sistémica difusa; sin embargo, la morfea panesclerótica difiere en la ausencia de esclerodactilia, fenómeno de Raynaud y daño de órganos internos.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 34 años con morfea panesclerótica quien manifestó progresión rápida e importante de daño en la piel, por lo que requirió administración de corticosteroide oral y tópico de alta potencia con inicio de inmunomodulador con metotrexato vía oral para disminuir su progresión, lo que hizo pensar inicialmente en el diagnóstico de esclerosis sistémica difusa.

**CONCLUSIONES:** Si bien la morfea panesclerótica es inusual en población adulta, es un diagnóstico diferencial que requiere un abordaje clínico riguroso que excluye causas más frecuentes para de esta manera prevenir el daño y la limitación ocasionada por la rápida afectación que puede ocasionar secuelas a largo plazo.

**PALABRAS CLAVE:** Morfea; esclerosis sistémica; Colombia.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Pansclerotic morphea is an unusual entity, more frequent in children, with few descriptions of adult-onset cases. This subtype of morphea is characterized by extensive sclerosis primarily in the skin compromising tissue beyond the dermis, generating great morbidity in patients by putting them at risk of intense pain, muscle contractures and limitation in the arches of mobility. Due to its large sclerotic component, the most important differential diagnosis is diffuse systemic sclerosis; however, pansclerotic morphea differs in the absence of sclerodactyly, Raynaud's phenomenon and involvement of internal organs.

**CLINICAL CASE:** A 34-year-old female patient with pansclerotic morphea who presented rapid and important progression of skin involvement, requiring high potency topical and oral corticosteroids with initiation of an immunomodulator with oral methotrexate to slow its progression, which initially led to the diagnosis of diffuse systemic sclerosis.

**CONCLUSIONS:** Although pansclerotic morphea is unusual in the adult population, it is a differential diagnosis that requires a rigorous clinical approach, excluding more frequent causes and, in this way, prevent the damage and limitation caused by the rapid commitment that can cause long term sequelae.

**KEYWORDS:** Morphea; Systemic sclerosis; Colombia.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.  
<sup>2</sup> Unidad de Dermatología.  
<sup>3</sup> Unidad de Reumatología.  
Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia  
<sup>4</sup> Dermatología, Javesalud IPS, Bogotá, Colombia.

**Recibido:** octubre 2022

**Aceptado:** enero 2023

#### Correspondencia

Linda Navarrete Motta  
le\_navarrete@javeriana.edu.co  
linda030392@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Díaz-Mestre MP, Navarrete-Motta L, Gómez-García LA, Rodríguez RMC, Gutiérrez JM, Díaz MC, Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S. Morfea panesclerótica en adultos, un simulador de esclerosis sistémica difusa. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 366-371.

## ANTECEDENTES

La esclerodermia localizada o morfea es una enfermedad inflamatoria que ocasiona esclerosis de la piel y en ocasiones puede extenderse a los tejidos blandos subyacentes. Ésta se diferencia de la esclerosis sistémica en que no se observa esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, anomalías en los capilares ni afectación de órganos internos.<sup>1</sup> Algunas de las variedades pueden ocasionar alteraciones funcionales o cosméticas permanentes, afectación en la calidad de vida y deterioro funcional en casos más graves.<sup>2</sup>

La morfea es una enfermedad poco frecuente cuya incidencia varía entre 0.34 y 2.7 casos por 100,000 habitantes/año; es más frecuente en las mujeres de origen caucásico con una relación mujer:hombre de 2.4 a 4.2:1.<sup>1</sup> Se han descrito múltiples sistemas clasificatorios basados en las características clínicas de la enfermedad. Los criterios de Padua propuestos en 2004 son unos de los más utilizados en la clasificación de los pacientes; incluye los siguientes cinco subtipos de morfea: circunscrita (superficial y profunda), lineal (tronco, extremidades y cabeza), generalizada, panesclerótica y mixta.<sup>3,4</sup>

El subtipo panesclerótico es una variedad rara, inusual, muy agresiva y mutilante,<sup>1</sup> más frecuente en niños, que se caracteriza por afectar tejido más allá de la dermis, como el músculo, el tendón y el hueso.<sup>1</sup> Genera gran morbilidad en los pacientes al ponerlos en riesgo de contracturas musculares, dolores intensos y limitación en los arcos de movilidad.<sup>4,5</sup> Se comunica un inusual caso de morfea panesclerótica en una paciente adulta que generó discusión en cuanto al diagnóstico diferencial de esclerosis sistémica difusa debido a su importante progresión en la piel.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 34 años, mestiza, que llegó al servicio de urgencias con dolor tipo quemazón

de intensidad progresiva máxima 9/10 en los miembros inferiores, que afectaba la región infrapoplíteica y ocasionaba dificultad para la marcha, por lo que se pensó que la paciente podría cursar con fascitis, pero ante los hallazgos en la piel se requirió el grupo de Reumatología por sospechar que la paciente cursaba con esclerosis sistémica difusa.

Tenía como antecedente diagnóstico de morfea circunscrita en placas desde 2019, confirmado por histología que estaba en seguimiento ambulatorio por Dermatología. Las placas de morfea comenzaron en el año del diagnóstico con la aparición de cinco placas escleróticas ubicadas en el muslo izquierdo, la cadera derecha, la mama izquierda, la fosa poplíteica derecha y la región dorso-lumbar, por lo que había recibido tratamiento con corticosteroide sistémico oral a dosis de 1 mg/kg al día hasta descenso progresivo durante un mes, corticosteroide tópico de alta potencia y 36 sesiones de fototerapia con radiación ultravioleta A1 (UVA-1), con alivio parcial determinado por disminución de la coloración parda. Sin embargo, cuatro meses antes de consultar a urgencias habían surgido nuevas placas pardas extensas en los miembros superiores e inferiores, que rápidamente se tornaron escleróticas, generando intenso dolor en las extremidades, así como pérdida funcional y limitación para la marcha, por lo que finalmente, ante el mal control analgésico, decidió consultar al servicio de urgencias del Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Cuando fue valorada se evidenciaron las cinco placas originales de coloración parda, escleróticas, de bordes regulares y bien definidos, pero adicionalmente se encontraron extensas placas pardas esclerosadas y atróficas, mal definidas, que dificultaban el plegamiento de la piel, que afectaba los antebrazos, el dorso de las manos y de los pies y las piernas, sin afectar los dedos de las manos y los pies, que se propagaban de proximal a distal. **Figura 1**



**Figura 1.** **A.** Placa esclerótica brillante que dificulta el plegamiento de la piel y no afecta los dedos. **B.** Extensas placas pardas escleróticas y atróficas que no afectan los dedos. **C y D.** Placas pardas y escleróticas bien definidas.

Al interrogatorio y al examen físico no había indicios que hicieran pensar en esclerosis sistémica, como fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, úlceras ungueales o cambios capilares del lecho ungueal. Los resultados de los exámenes paraclínicos mostraron anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos contra antígenos extractables del núcleo, anti-centrómero y anti-topoisomerasa 1 negativos. Por lo anterior, se consideró el diagnóstico de morfea panesclerótica y se inició tratamiento con prednisolona a dosis de 1 mg/kg al día, previa desparasitación, corticosteroide tópico de alta potencia tipo clobetazol, metotrexato 15 mg a la semana vía oral, y suplencia de ácido fólico, con lo que se obtuvo alivio clínico rápido determinado por la disminución del dolor y mejoría en la funcionalidad, lo que permitió dar egreso a la paciente.

Se solicitó, además, resonancia magnética nuclear de miembros superiores e inferiores para evaluar la severidad del daño de estructuras profundas y se entregaron órdenes para seguimiento ambulatorio por parte de Dermatología y Reumatología con exámenes paraclínicos de extensión que la paciente no ha realizado porque está fuera del país por condiciones laborales. Sin embargo, se ha dado seguimiento por parte de Reumatología vía teleconsulta, en el que la paciente ha manifestado alivio notable de las lesiones, sin progresión de las mismas, con adecuado control del dolor, gracias a lo cual ha podido continuar con sus labores profesionales y viajes de tipo laboral.

## DISCUSIÓN

La morfea panesclerótica es un subtipo de morfea extremadamente rara, agresiva y en oca-

siones mutilante, que se caracteriza por afectar tejido más allá de la dermis (músculo, tendón y hueso).<sup>1</sup> Sin bien la morfea panesclerótica es más común en niños, con evolución rápida y tórpida, se han descrito casos de inicio en la vida adulta.<sup>1</sup> Se manifiesta clínicamente con extensas placas escleróticas y atróficas profundas que se expanden centrífuga y circunferencialmente, y típicamente no afecta los dedos de las manos y los pies.<sup>6,7</sup>

El gran daño esclerótico genera una morbilidad significativa en estos pacientes, poniéndolos en riesgo de úlceras cutáneas de difícil manejo, transformación maligna a carcinoma escamocelular y afectación profunda con dolor y limitación funcional severa, lo que a su vez conlleva un importante deterioro funcional.<sup>8</sup> En el caso de la paciente el daño funcional de extensas placas escleróticas, atróficas y dolorosas la llevó a hospitalizarse para recibir tratamiento sistémico.

Por la extensa afectación de la piel esta enfermedad puede confundirse con la esclerosis sistémica difusa o limitada, discusión generada al establecer el diagnóstico de la paciente, debido a que las manifestaciones clínicas que se evidencian en la esclerosis sistémica incluyen, por ejemplo, el daño acral con edema (*puffy fingers*) y esclerodactilia, con tendencia a extenderse hacia proximal. Por el contrario, la morfea panesclerótica tiende a no afectar los dedos e inicia con placas individuales, que se propagan de proximal a distal.<sup>6</sup> Asimismo, las características típicas de la esclerosis sistémica, como fenómeno de Raynaud, cambios en los capilares periungueales y afectación de órganos internos, están generalmente ausentes en la morfea.<sup>3,5</sup>

En un estudio de corte transversal realizado por Kim y su grupo se reportaron algunos hallazgos que imitan los de la esclerosis sistémica, pero se consideraron secundarios al daño por mor-

fea. Por ejemplo, la afectación profunda en los miembros superiores es capaz de generar edema en los dedos y afectación vascular que lleva a necrosis digital. Las lesiones en la piel del cuello y el tórax también pueden causar disfagia y daño pulmonar restrictivo secundario.<sup>6,8</sup>

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se encuentran positivos en un 23-68% de los pacientes con cualquier subtipo de morfea, más comúnmente en el patrón moteado. Su positividad se ha asociado con predicción de daño muscular y articular, así como con alto riesgo de recaída posterior al tratamiento. Los anticuerpos generalmente positivos en esclerosis sistémica, como los anti-topoisomerasa-1 y anti-centrómero, rara vez son positivos en la morfea, con porcentajes que varían entre el 1 y el 15%.<sup>9</sup>

El tratamiento se ha considerado un reto debido a las variaciones y manifestación de la enfermedad, ya que a la fecha no existe un medicamento patrón de referencia realmente eficaz y universal.<sup>1</sup> La elección del tratamiento dependerá de tres pilares principales: la evidencia de actividad clínica de la enfermedad, la profundidad de la lesión y la extensión de la enfermedad.<sup>2</sup> El tratamiento debe iniciarse de manera oportuna para disminuir el riesgo de deformidad y limitación de la movilidad,<sup>5</sup> especialmente en variantes con daño profundo, como el caso de la paciente. No hay un consenso en el tratamiento de la morfea y existen diferentes estrategias terapéuticas.<sup>5</sup>

Los medicamentos tópicos se prefieren para tratar formas superficiales y limitadas, entre éstos se han descrito los corticosteroides tópicos de alta potencia, tacrolimus, imiquimod y calcipotriol.<sup>5,10,11</sup> Los tratamientos sistémicos se prescriben en casos de lesiones con potencial incapacidad funcional, rápidamente progresivas o generalizadas, como en la morfea panesclerótica.<sup>10</sup> Los más administrados y con mayor evidencia inclu-



yen inmunosupresores, como el metotrexato, corticosteroides sistémicos y fototerapia con radiación ultravioleta A1 (UVA-1).<sup>11</sup> En varios estudios observacionales el metotrexato ha demostrado ser eficaz en combinación con corticosteroides sistémicos.<sup>11</sup>

No hay un consenso respecto a la dosis y duración del tratamiento con metotrexato, se han descrito dosis de 15 a 25 mg/semana y mantener la terapia durante uno a dos años, en combinación con glucocorticoides sistémicos en la terapia de inducción.<sup>2</sup> Entre las opciones de fototerapia, la radiación ultravioleta A1 (UVA-1) a altas dosis es probablemente la opción más efectiva, debido a su capacidad para penetrar hasta la dermis, afectando los fibroblastos, disminuyendo la síntesis de colágeno, con aumento de las colagenasas y apoptosis de linfocitos, lo que genera un efecto antifibrótico y antiinflamatorio.<sup>11,12</sup> Otras terapias sistémicas que se han descrito incluyen la ciclosporina, micofenolato, hidroxicloiquina, infliximab, tocilizumab y abatacept.<sup>1,3</sup>

Aunque en muchas ocasiones se ha considerado a la morfea una enfermedad de curso benigno, ésta tiende a progresar dejando secuelas importantes con discapacidad funcional y estética en la mayoría de las personas que la padecen. Por ende, es de vital importancia el diagnóstico temprano para iniciar el tratamiento de manera oportuna con vigilancia estricta que repercuta en el curso natural de la enfermedad.<sup>2,3</sup>

En la paciente del caso, debido a la evolución rápida, progresiva y con limitación funcional, se consideró inicio de glucocorticoide oral y tópico, además de tratamiento inmunomodulador con metotrexato con evolución adecuada de las lesiones, alivio del dolor y aumento en los rangos de movimiento. En la bibliografía se han reportado tratamientos similares al de la paciente del caso con resultados exitosos, como

en la comunicación de Singh y su grupo.<sup>12</sup> Asimismo, en un estudio clínico piloto prospectivo, se administraron pulsos de metilprednisolona y metotrexato a dosis bajas (15 mg a la semana vía oral) en pacientes con morfea severa con resultados satisfactorios.<sup>13</sup>

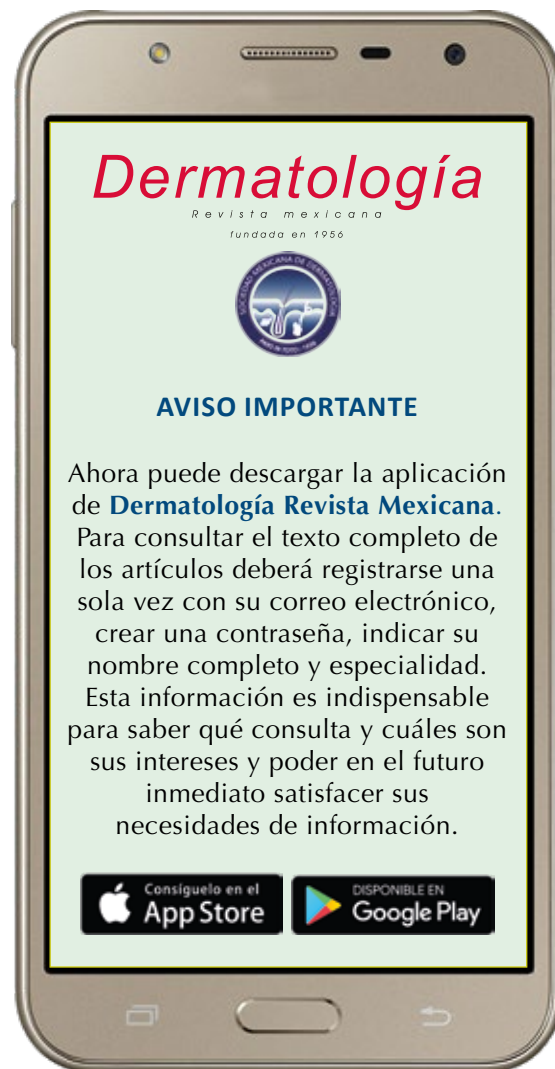
## CONCLUSIONES

La morfea pansclerótica, si bien es inusual en población adulta, es un diagnóstico diferencial que requiere un abordaje clínico riguroso, excluyendo causas más frecuentes y, de esta manera, lograr prevenir el daño y limitación que pueden ocasionar secuelas a largo plazo.

## REFERENCIAS

1. Bielsa Marsol I. Update on the classification and treatment of localized scleroderma. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 654-66. doi:10.1016/j.adengl.2012.10.012
2. Florez-Pollack S, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: Current concepts. *Clin Dermatol* 2018; 36: 475-86. doi:10.1016/j.clindermatol.2018.04.005
3. Prasad S, Zhu JL, Schollaert-Fitch K, Torok KS, Jacobe HT. An evaluation of the performance of current morphea subtype classifications. *JAMA Dermatol* 2021; 157: 1-8. doi:10.1001/jamadermatol.2020.5809
4. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 606-13. doi:10.1097/01.bor.0000245727.40630.c3
5. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 62-73. doi:10.1590/abd1806-4841.20152890
6. Kim A, Marinkovich N, Vasquez R, Jacobe HT. Clinical features of patients with morphea and the pansclerotic subtype: a cross-sectional study from the morphea in adults and children cohort. *J Rheumatol* 2014; 41: 106-12. doi:10.3899/jrheum.130029
7. Ventéjou S, Schwieger-Briel A, Nicolai R, et al. Case report: Pansclerotic morphea-clinical features, differential diagnoses and modern treatment concepts. *Front Immunol* 2021; 12: 656407. doi:10.3389/fimmu.2021.656407
8. Maragh SH, Davis MD, Bruce AJ, Nelson AM. Disabling pansclerotic morphea: clinical presentation in two adults. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53 (2 Suppl 1): S115-S119. doi:10.1016/j.jaad.2004.10.881
9. Khatri S, Torok KS, Mirizio E, Liu C, et al. Autoantibodies in morphea: An update. *Front Immunol* 2019; 10: 1487. doi:10.3389/fimmu.2019.01487

10. Rodríguez-Salgado P, García-Romero MT. Morfea: revisión práctica de su diagnóstico, clasificación y tratamiento. *Gac Med Mex* 2019; 155: 522-31. doi:10.24875/GMM.18004288
11. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 231-44. doi:10.1016/j.jaad.2010.05.046
12. Singh A, Singhal K, Choudhary S, Bisati S, et al. Adult-onset unilateral disabling pansclerotic morphea. *Indian J Dermatol* 2014; 59: 316. doi:10.4103/0019-5154.131459
13. Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Rotterdam S, et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma [published correction appears in *Arch Dermatol* 2005 Sep; 141 (9): 1091]. *Arch Dermatol* 2005; 141: 847-52. doi:10.1001/archderm.141.7.847



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9781>

## Carcinoma basocelular vulvar, una manifestación inusual

### *Vulvar basal cell carcinoma, an unusual presentation.*

Abner Bladimir Baquedano Ordoñez,<sup>1</sup> Katia Aguilar Gutiérrez,<sup>2</sup> Kathya Chinchilla Castañeda<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El carcinoma basocelular es un tumor de piel que se origina de la transformación neoplásica de las células basales de la epidermis. Su prevalencia varía según el sitio anatómico y se distribuye frecuentemente en áreas fotoexpuestas, mientras que los que surgen en áreas no expuestas al sol son muy poco frecuentes. Los carcinomas basocelulares de la zona vulvar son extremadamente raros, representan aproximadamente el 0.05% de todos los carcinomas basocelulares de la piel. Su causa no se conoce por completo. La apariencia clínica puede ser de un nódulo, pólipo, úlcera o área hiper o hipopigmentada. En la mayoría de los casos cursa de forma asintomática, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento oportuno.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 58 años, hipertensa controlada; quien tenía una neoformación nodular, localizada en la región genital en el labio mayor derecho, asintomática, de 1 cm de diámetro, de color negruzco, bordes definidos, superficie ulcerada y sin adenopatías subyacentes. La biopsia por escisión reportó hallazgos compatibles con carcinoma basocelular sólido pigmentado.

**CONCLUSIONES:** El carcinoma basocelular tiene una manifestación clínica variada y poco precisa, lo que dificulta el diagnóstico y el tratamiento temprano ante los múltiples diagnósticos diferenciales que tiene; por ello, el análisis histopatológico de la lesión es la piedra angular para su diagnóstico, la escisión quirúrgica con márgenes limpios del tejido es el tratamiento de elección. En general, tiene buen pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma basocelular; neoplasia vulvar; tumor de piel.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Basal cell carcinoma is a skin tumor that arises from neoplastic transformation of the basal cells of the epidermis. Its prevalence varies according to the anatomical site and is frequently distributed in photoexposed areas, while those arising in non-sun-exposed areas are very rare. Basal cell carcinomas of the vulvar area are extremely rare, they account for about 0.05% of all skin basal cell carcinomas. Its etiology is not completely known. The clinical appearance may be that of a nodule, polyp, ulcer or hyper- or hypopigmented area. In most cases it presents asymptotically, which delays diagnosis and timely treatment.

**CLINICAL CASE:** A 58-year-old female patient, with high blood pressure in control, who presented a nodular neoformation, located in the genital region, in the right labia majora, asymptomatic, 1 cm in diameter, blackish color, defined edges, ulcerated surface and no underlying lymphadenopathy. The excisional biopsy reported findings compatible with solid pigmented basal cell carcinoma.

**CONCLUSIONS:** Basal cell carcinoma has a varied and imprecise clinical presentation, which hinders an early diagnosis and approach due to the multiple differential diagnoses that it has, thus, the histopathological analysis of the lesion is the cornerstone for its diagnosis and surgical excision with clean margins of the tissue is the treatment of choice. In general, it has a good prognosis.

**KEYWORDS:** Basal cell carcinoma; Vulvar neoplasms; Skin tumor.

<sup>1</sup> Médico interno de pregrado.

<sup>2</sup> Dermatóloga egresada del posgrado de Dermatología.

<sup>3</sup> Unidad de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH), Tegucigalpa, Honduras.

**Recibido:** octubre 2022

**Aceptado:** enero 2023

#### Correspondencia

Abner Baquedano  
abnerbaquedano@yahoo.es

#### Este artículo debe citarse como:

Baquedano-Ordoñez AB, Aguilar-Gutiérrez K, Chinchilla-Castañeda K. Carcinoma basocelular vulvar, una manifestación inusual. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 372-376.

## ANTECEDENTES

El carcinoma basocelular es un tumor de la piel que se origina de la transformación neoplásica de las células localizadas en la capa basal de la epidermis y los anexos.<sup>1,2,3</sup> Es la neoplasia maligna más común en humanos, es responsable de aproximadamente el 60% de todos los carcinomas de la piel; se distribuye frecuentemente en las áreas expuestas al sol de la siguiente manera: cara y cuello, 63%; tronco, 26%; miembros superiores, 3%; miembros inferiores, 5%.<sup>1</sup> La exposición a la luz ultravioleta es un factor etiológico importante de los carcinomas basocelulares<sup>4,5</sup> y, por tanto, los carcinomas basocelulares que surgen de áreas no fotoexpuestas son muy raros. Una de estas presentaciones poco frecuentes corresponde al carcinoma basocelular vulvar.<sup>1,6,7</sup>

Dentro de la vulva las áreas afectadas en orden de frecuencia son los labios mayores, los labios menores, el clítoris, el monte de Venus y el área periuretral.<sup>1,8,9,10</sup>

Fue descrito por Temesvary en 1926 y desde entonces se han comunicado pocos casos en la bibliografía.<sup>1,10</sup> En la región vulvar el carcinoma basocelular es infrecuente, representa aproximadamente el 0.05% de todos los carcinomas basocelulares y menos del 5% de las malignidades vulvares.<sup>11-14</sup>

La apariencia clínica puede ser de un nódulo, pólipo, úlcera o área hiper o hipopigmentada.<sup>9</sup> El tamaño medio de la tumoración en el momento diagnóstico es de 2 cm, con intervalo entre 1 y 5 cm. La mayoría de los casos cursa de forma asintomática, lo que retrasa el diagnóstico.<sup>4</sup>

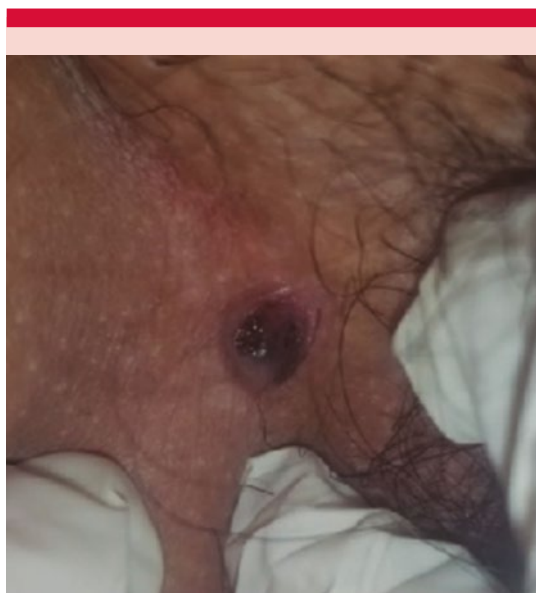
Este artículo describe un caso de carcinoma basocelular vulvar, mismo que debemos considerar entre los diferentes diagnósticos diferenciales de las enfermedades vulvares, tomando siempre una biopsia a todas las lesiones que se

consideren sospechosas, incluso si el carcinoma basocelular en estas regiones es inusual.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 58 años de edad, hipertensa controlada, procedente del oriente de Honduras, quien consultó por padecer una dermatosis localizada en la región genital, en el labio mayor derecho, asintomática, de la que desconocía el tiempo de evolución. En el examen físico se observó una neoformación nodular de aproximadamente 1 cm de diámetro, de consistencia firme, de color negruzco, con bordes definidos y de superficie ulcerada (**Figura 1**), sin adenopatías subyacentes.

La biopsia por escisión arrojó los siguientes diagnósticos diferenciales: melanoma, carcinoma basocelular pigmentado y angioqueratoma. El estudio histológico de la dermis evidenció masas y cordones de células basaloides, que mostraron



**Figura 1.** Carcinoma basocelular vulvar. Nódulo de aproximadamente 1 cm de diámetro, de color negruzco con bordes bien definidos y superficie ulcerada.

núcleos basófilos grandes y redondos, con escaso citoplasma que contenía pigmento melánico; las células formaban una palizada en la periferia de las masas y el fenómeno de retracción del estroma a su alrededor, con bordes quirúrgicos libres, hallazgos compatibles con carcinoma basocelular sólido pigmentado (**Figura 2**). Se dio cita de control; sin embargo, la paciente no acudió a su seguimiento.

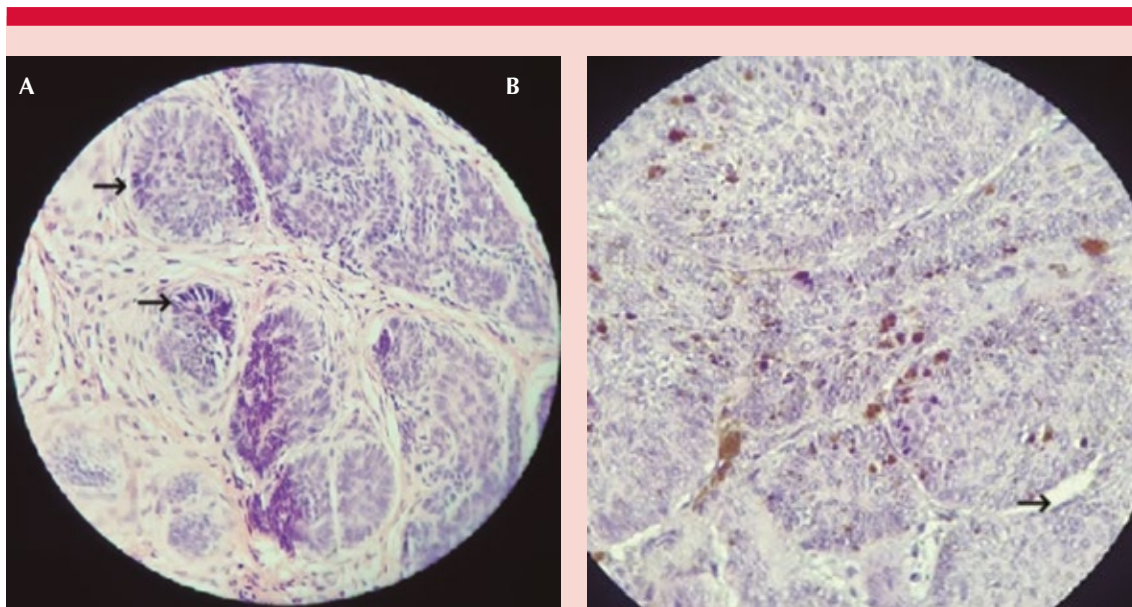
## DISCUSIÓN

La causa del carcinoma basocelular vulvar no es completamente conocida; sin embargo, su hallazgo se asocia con la exposición crónica a radiación ultravioleta, edad mayor de 58 años, la exposición a tóxicos como el arsénico, la radioterapia previa, la irritación crónica (como la que puede ocurrir en la vulvovaginitis crónica), la inmunosupresión, el síndrome de los

nevus basocelulares, el xeroderma pigmentoso, el antecedente de sífilis, traumatismos, factores hormonales y en muy pocas ocasiones con lesiones premalignas, como el liquen escleroso atrófico.<sup>15-18</sup>

La edad media al diagnóstico de carcinoma basocelular vulvar es de 70 años;<sup>3</sup> el caso descrito difiere porque la paciente estaba en la sexta década de la vida; es más frecuente en mujeres posmenopáusicas caucásicas que en la raza negra.<sup>4</sup> La localización más común es en el labio mayor,<sup>3</sup> aunque también suele aparecer en los labios menores, el clítoris y el área periuretral.<sup>1,8,10,19,20</sup> En la paciente del caso esto coincide porque la ubicación anatómica era en el labio mayor derecho.

El carcinoma basocelular vulvar se manifiesta clínicamente como una placa o nódulo con o



**Figura 2.** Biopsia de piel, H&E 40X. **A.** En la dermis superficial y media se observa una proliferación constituida por masas y cordones de células basaloideas, que muestran núcleos basófilos grandes y redondos con escaso citoplasma, así como células que forman una palizada en la periferia de las masas. **B.** Fenómeno de retracción del estroma a su alrededor.

sin pigmentación que genera ocasionalmente síntomas inespecíficos.<sup>11</sup> Los síntomas iniciales son prurito, ardor, dolor o grados variables de hemorragia,<sup>4</sup> rara vez inicia como una tumoración elevada, nodular o papilomatosa, cubierta de telangiectasias y borde perlado.<sup>1,4</sup> Aproximadamente el 60% de los carcinomas basocelulares vulvares son de subtipo nodular.<sup>3</sup> El 28% de los casos se manifiesta como una lesión ulcerada y pigmentada en el 3%.<sup>4</sup>

A pesar de sus síntomas, suele haber un intervalo largo (pocos meses hasta varios años) desde el inicio de la manifestación clínica hasta que las pacientes acuden a la consulta médica;<sup>1</sup> esto probablemente debido a la dificultad de inspección por la localización de las lesiones.

El diagnóstico temprano es importante y debe establecerse por medio de evaluación histopatológica de muestras obtenidas por biopsia de todas las lesiones vulvares persistentes.<sup>1,10</sup> La histopatología es similar a la de un carcinoma basocelular de otras localizaciones,<sup>3,8</sup> se observan células basaloides, con núcleos grandes e intensamente basofílicos, habitualmente agrupados en nidos, rodeados por un estroma reactivo. Las células de la periferia se disponen característicamente en empalizada,<sup>1</sup> lo que coincidió con los resultados obtenidos en el análisis histopatológico de la biopsia.

Algunos diagnósticos diferenciales son: el carcinoma epidermoide, que es el tumor más frecuente en esta área y ocasiona metástasis. El carcinoma verrugoso (condiloma gigante de Buschke-Lowenstein), de lento crecimiento, bien diferenciado, asociado en un 27% con el VPH, con alta tasa de recurrencia a pesar de los tratamientos (30-50%). El melanoma del aparato genital femenino, que comprende del 2 al 4% de todos los melanomas y el 10% de las neoplasias vulvares, aparece a la edad de 50 a 60 años, se localiza más frecuentemente en los labios menores (80%), en los mayores (13%) y en el

clítoris (7%). La enfermedad de Paget extramamaria usualmente se manifiesta como una placa única, eritematosa, exudativa, de límites netos; afecta a personas mayores de 70 años, suele adoptar un aspecto blanquecino aterciopelado y se asocia hasta en 50% de los casos con un carcinoma genitourinario o rectal adyacente. El liquen plano vulvar, que se encuentra en el 51% de las mujeres con enfermedad cutánea, frecuente entre la cuarta y sexta décadas de la vida y puede ser causa de una vulvovaginitis persistente. Además, se han considerado otras lesiones como eccemas, psoriasis, intertrigo y otros tumores anexiales como posibles diagnósticos diferenciales.<sup>1</sup>

El tratamiento habitual de los carcinomas basocelulares es la escisión amplia;<sup>7,19,17</sup> la tasa de recurrencia a 5 años después de una escisión amplia de carcinoma basocelular, con márgenes de escisión claros, es del 3 al 14%. Se han descrito tasas, incluso, del 10 al 20% de recurrencia local después de la escisión local completa, quizá debido a márgenes quirúrgicos inadecuados.<sup>8</sup> Sin embargo, en general, se prefiere la escisión quirúrgica a la cirugía micrográfica de Mohs.<sup>19</sup> En nuestro medio no se cuenta con las condiciones para la realización de la cirugía micrográfica de Mohs como un método quirúrgico terapéutico, por ende, se llevó a cabo una escisión amplia de la lesión, asegurándonos de que los bordes estuvieran libres de la lesión tumoral.

Los potenciales factores de riesgo de metástasis pueden ser: el gran tamaño, incluida la manifestación tardía, daño profundo y formas histológicas agresivas, aunque éstas son poco frecuentes.<sup>6</sup> El índice de metástasis es raro, aproximadamente del 0.0028% de los casos y éstas ocurren en la gran mayoría de los casos en los ganglios regionales.<sup>2</sup>

Esta lesión neoplásica tiene un excelente pronóstico,<sup>1,4,20</sup> con mortalidad muy baja, alrededor del 0.05%.<sup>4</sup> Sin embargo, su moderada tasa de

recaída local (25%) demanda seguimientos estrictos de forma periódica.<sup>1</sup>

## CONCLUSIONES

El carcinoma basocelular de la vulva es una neoplasia maligna de crecimiento lento, poco frecuente, localmente destructivo, que rara vez causa metástasis. Se ha relacionado con múltiples factores; sin embargo, su causa no está completamente esclarecida. Su manifestación clínica es variada y poco precisa, lo que dificulta el diagnóstico; la escisión quirúrgica con márgenes libres es el tratamiento de elección. En general, tiene buen pronóstico.

## REFERENCIAS

- García E, Rangel CM, Torres SA, Díaz JA. Carcinoma basocelular de vulva: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Derm* 2019; 15 (4): 286-289.
- Bordel Gómez MT, Sánchez Estella J, Cardeñoso Álvarez E, Santos Durán JC, et al. Carcinoma basocelular vulvar: una rara localización del cáncer de piel más frecuente. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97 (6): 415-416. doi: 10.1016/S0001-7310(06)73433-0
- Arciniegas EM, Magliano J, Bazzano C. Carcinomas cutáneos genitales tratados con cirugía micrográfica de Mohs. *Ginecol Obstet Méx* 2021; 89 (1): 71-76. doi: 10.24245/gom.v89i1.4186
- Martín Moya M del M, Amaya Navarro F, Berenguel Ibáñez M del M, Carrillo Lopera A, et al. Carcinoma basocelular de vulva. *Prog Obstet Ginecol* 2014; 57 (1): 33-36. doi: 10.1016/j.pog.2013.05.003
- Gibson GE, Ahmed I. Perianal and genital basal cell carcinoma: A clinicopathologic review of 51 cases. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45 (1): 68-71. doi: 10.1067/mjd.2001.114588
- Thakur S, Gupta M, Dhatwalia A. Rare case of basal cell carcinoma of genital area: Diagnosis and treatment. *Indian J Case Reports* 2019; 5 (6): 594-596. doi: 10.32677/IJCR.2019.v05.i06.031
- Mulvany NJ, Rayoo M, Allen DG. Basal cell carcinoma of the vulva: a case series. *Pathology* 2012; 44 (6): 528-533. doi: 10.1097/PAT.0b013e328357a001
- Renati S, Henderson C, Aluko A, Burgin S. Basal cell carcinoma of the vulva: a case report and systematic review of the literature. *Int J Dermatol* 2019; 58 (8): 892-902. doi: 10.1111/ijd.14307
- Sáez García MA, Barcala Vázquez L, Chao Crecente M, Soguero García ML, et al. Carcinoma basocelular de la vulva. Descripción de dos casos y revisión de la literatura. *Actas Dermosifiliogr* 2001; 92 (4): 164-6. doi: 10.1016/S0001-7310(01)76457-5
- Arias Beatón Ernesto, Arias Beatón Martha Beatriz, Tellería León Yoryana Elena. Carcinoma basocelular invasivo de vulva en una adulta. *MEDISAN* 2016; 20 (9): 2137-2143.
- Kolbach M, Andrighetta C, Majerson D y González S. Carcinoma basocelular vulvar: revisión de la literatura a propósito de un caso. *Rev Chilena Dermatol* 2011; 27 (3): 327-330.
- Rodríguez VG, De la Fuente García A, Torres MA, Flores MG, et al. Could cryosurgery be an alternative treatment for basal cell carcinoma of the vulva? *Indian Dermatol Online J* 2014; 5 (2): 160-163. doi: 10.4103/2229-5178.131089
- Cinotti E, Tonini G, Perrot JL, Habougit C, et al. Dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of two cases of vulvar basal cell carcinoma. *Dermatol Pract Concept* 2018; 8 (1): 68-71. doi: 10.5826/dpc.0801a17
- Watson G, Kelly D, Prior L, Stanley E, MacEneaney O, Walsh T, et al. An unusual case of basal cell carcinoma of the vulva with lung metastases. *Gynecol Oncol Rep* 2016; 18: 32-35. doi: 10.1016/j.gore.2016.10.005
- Bulur I, Boyuk E, Saracoglu ZN, Arik D. Perianal basal cell carcinoma. *Case Rep Dermatol* 2015; 7 (1): 25-28. doi: 10.1159/000380847
- Fleury AC, Junkins-Hopkins JM, Diaz-Montes T. Vulvar basal cell carcinoma in a 20-year-old: Case report and review of the literature. *Gynecol Oncol Case Rep* 2011; 2 (1): 26-27. doi: 10.1016/j.gynor.2011.11.005
- Mulayim N, Foster Silver D, Tolgay Ocal I, Babalola E. Vulvar basal cell carcinoma: two unusual presentations and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2002; 85 (3): 532-537. doi: 10.1006/gyno.2001.6582
- de Giorgi V, Salvini C, Massi D, Raspollini MR, Carli P. Vulvar basal cell carcinoma: retrospective study and review of literature. *Gynecol Oncol* 2005; 97 (1): 192-194. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.12.008
- Park J, Cho YS, Song KH, Lee JS, et al. Carcinoma de células basales en el área púbica: informe de un caso y revisión de 19 casos coreanos de BCC de áreas no expuestas al sol. *Ann Dermatol* 2011; 23 (3): 405-408. doi: 10.5021/ad.2011.23.3.405
- Piura B, Rabinovich A, Dgani R. Basal cell carcinoma of the vulva. *J Surg Oncol* 1999; 70 (3): 172-176. doi: 10.1002/(SICI)1096-9098(199903)70:3<172::AID-JSO5>3.0.CO;2-I

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9782>

## Liquen nítido generalizado con queratodermia: una variante infrecuente

### *Generalized lichen nitidus with keratoderma: A rare variant.*

Leydi Yohana Gallego Vidales,<sup>1</sup> Martha Cecilia Valbuena Mesa<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El liquen nítido es una dermatosis infrecuente y especialmente prevalente en la población pediátrica, aunque también afecta a adultos. Se caracteriza por pápulas de superficie lisa o umbilicada con localización en las extremidades, el tronco y los genitales. Sin embargo, exhibe diversas manifestaciones clínicas que pueden variar de acuerdo con la localización y el subtipo, lo que hace que su diagnóstico en estos casos sea un reto para el dermatólogo.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 60 años con cuadro de 9 meses de evolución consistente en la aparición de pequeñas pápulas eritematosas traslúcidas de superficie queratósica, que tendían a generalizarse, pruriginosas y algunas purpúricas, asociadas con afectación palmo-plantar de tipo queratodermia. El estudio de la biopsia de una de las lesiones ubicadas en el antebrazo izquierdo fue compatible con liquen nítido. Con los hallazgos clínicos e histopatológicos se estableció el diagnóstico de liquen nítido generalizado.

**CONCLUSIONES:** Es importante conocer las variedades clínicas de esta dermatosis, especialmente la forma generalizada. En estos casos la identificación de lesiones típicas de liquen nítido en algunos segmentos corporales, el daño centro-palmar y los hallazgos histológicos son fundamentales.

**PALABRAS CLAVE:** Queratodermia palmoplantar; liquen nítido; adultos.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Lichen nitidus is an infrequent dermatosis and especially prevalent in the pediatric population, although it also affects adults. It is typically characterized by papules with a smooth or umbilicated surface located on the extremities, trunk, and genitals. However, it exhibits various clinical manifestations that may vary according to location and subtype, making its diagnosis in these cases a challenge for the dermatologist.

**CLINICAL CASE:** A 60-year-old female patient with a 9-month history of generalized, pruritic and some purpuric lesions, associated with keratoderma-type palmoplantar involvement. A biopsy was taken from one of the lesions located on the left forearm, compatible with generalized lichen nitidus.

**CONCLUSIONS:** It is important to know the clinical varieties of this dermatosis, especially the generalized form. In these cases, the identification of typical lichen nitidus lesions in some body segments, central palmar involvement, and histological findings are key.

**KEYWORDS:** Palmoplantar keratoderma; Lichen nitidus; Adults.

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

<sup>2</sup> Dermatóloga. Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta ESE. Instructor adjunto. Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, DC, Colombia.

**Recibido:** julio 2022

**Aceptado:** enero 2023

#### Correspondencia

Leydi Yohana Gallego Vidales  
gavi1595@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Gallego-Vidales LY, Valbuena-Mesa MC. Liquen nítido generalizado con queratodermia: una variante infrecuente. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 377-383.



## ANTECEDENTES

El liquen nítido es una dermatosis inflamatoria crónica e infrecuente con diversas variantes clínicas, cuya causa se desconoce.<sup>1</sup> Afecta principalmente a la población infantil y adultos jóvenes y se caracteriza por pápulas de superficie lisa o algunas con umbilicación central ubicadas en las extremidades, el tronco y los genitales.<sup>2</sup> Sin embargo, estos hallazgos pueden variar de acuerdo con la localización y el subtipo de liquen nítido, lo que hace más difícil su diagnóstico.<sup>3</sup> Se comunica un caso de liquen nítido generalizado, asociado con lesiones purpúricas y afectación palmo-plantar.

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 60 años, quien consultó por padecer un cuadro clínico de 9 meses de evolución de lesiones descamativas, permanentes y ocasionalmente pruriginosas en las manos y los pies; cuatro meses después las lesiones de las manos se tornaron eritematosas, engrosadas y muy pruriginosas, además, aparecieron nuevas lesiones en los antebrazos, la región submamaria, preesternal, la cara interna de los muslos y los pliegues poplíteos.

En el examen físico se observaron en el dorso de las manos y los pies incontables pequeñas pápulas eritematosas traslúcidas de superficie queratósica, algunas eritemato-violáceas e incluso purpúricas. En las palmas se observaron lesiones similares que confluían formando placas eritematosas que se extendían al tercio proximal de la cara anterior de los antebrazos y que a la dermatoscopia mostraron escamas blanquecinas lineales discontinuas por depresiones de forma oval con escamas en su periferia.

En las plantas había placas queratósicas formadas por la confluencia de pápulas queratósicas con extensión hacia las caras laterales de las plantas. En los antebrazos, la región submamaria, la

región inguinal bilateral, el tórax posterior y las axilas tenía varias pápulas pequeñas ligeramente eritematosas, algunas violáceas y queratósicas (**Figura 1**). A la dermatoscopia se observaron áreas blanquecinas con una periferia pardo-eritematosa. **Figura 2**

Se tomó biopsia de piel en la región anterior del tercio distal del antebrazo izquierdo que evidenció discreta atrofia epidérmica, así como un infiltrado linfocitario de carácter nodular que adoptaba un componente granulomatoso con algunas células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño y de tipo Langhans rodeado por las crestas adyacentes, compatible con liquen nítido. **Figura 3A**

Otra biopsia de piel de la planta derecha mostró hiperqueratosis con hiperplasia irregular de la epidermis, papilomatosis, hipergranulosis y adelgazamiento de la epidermis sobre las papilas dérmicas compatible con queratodermia adquirida. **Figura 3B**

Con los hallazgos clínicos e histopatológicos se estableció el diagnóstico de liquen nítido generalizado y se indicó tratamiento con fototerapia UVB de banda estrecha o PUVA-terapia en su país de residencia. No obstante, la paciente era inmigrante con dificultades para el acceso a tales terapias en su país de residencia u otros tratamientos, por tal motivo no continuó seguimiento médico ni inició ningún manejo posterior al diagnóstico con persistencia de las lesiones descritas.

## DISCUSIÓN

La causa del liquen nítido aún no se ha definido claramente, algunos autores consideran que se debe a una respuesta inmunológica alterada y otros que es una variante del liquen plano, ya que se han descrito casos de liquen nítido que progresaron a liquen plano o que muestran coexistencia de estas dos dermatosis.<sup>1,4</sup> No obstante,

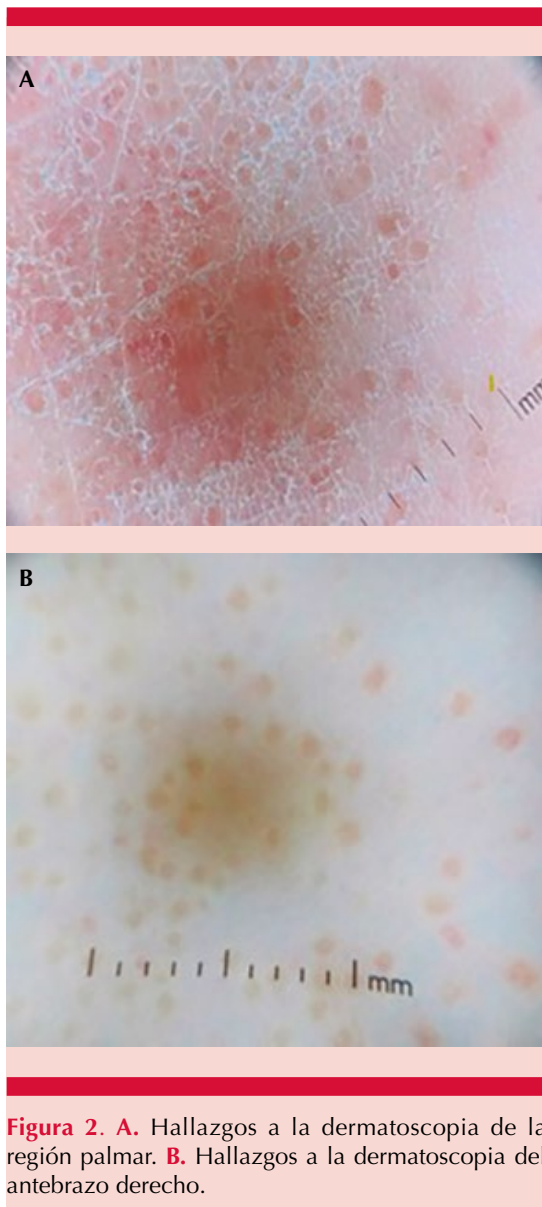


**Figura 1.** A. En la región centro-palmar se evidencia una placa eritematosa y queratósica que se extendía a la cara anterior de la muñeca. B, C y D. En la cara anterior del antebrazo derecho, el dorso del primer dedo de la mano derecha y el dorso del pie se observan incontables pequeñas pápulas eritemato-violáceas y pápulas traslúcidas de superficie queratósica. E. En la planta derecha se observa una extensa placa blanco-amarillenta queratósica.

las diferencias en la histología y la inmunohistoquímica han puesto en duda esta hipótesis.<sup>4,5</sup> La existencia de casos de liquen nítido en hermanos indica una posible predisposición genética.<sup>6</sup>

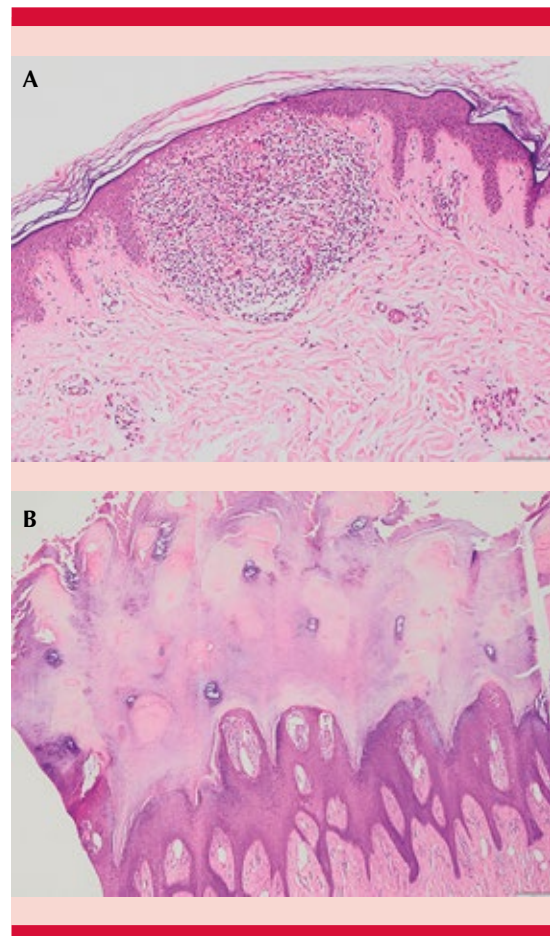
Se han descrito diversas variantes clínicas del liquen nítido de acuerdo con su manifestación (vesiculosa, purpúrica, lineal, folicular, actínica y perforante) y su localización (palmo-plantar y generalizada).<sup>7</sup> La forma generalizada es la más infrecuente y se ha asociado con el síndrome de

Down, la enfermedad de Niemann Pick, la artritis crónica juvenil, la enfermedad de Crohn y el síndrome de Russell-Silver.<sup>1,8-12</sup> Se distingue por daño extenso, especialmente en la cara anterior de los antebrazos, el pliegue submamario y las superficies flexoras, de pequeñas pápulas generalmente eucrómicas, algunas pueden confluir y en ocasiones formar placas con tonalidades amarillentas, pardas o eritemato-violáceas, raramente pruriginosas, que simulan un abanico de enfermedades.<sup>10,13</sup> **Cuadro 1**



**Figura 2. A.** Hallazgos a la dermatoscopia de la región palmar. **B.** Hallazgos a la dermatoscopia del antebrazo derecho.

También puede afectar la región acral, donde puede observarse queratodermia,<sup>14</sup> pápulas con depresiones centrales cubiertas con escamas blanquecinas, pápulas de coloración violácea<sup>14,15</sup> y lesiones difíciles de diferenciar de un eccema dishidrótico,<sup>16</sup> además de un característico hallazgo de lesiones en la región centro-palmar.<sup>17</sup> En la bibliografía existen muy



**Figura 3. A.** Hematoxilina-eosina (4x). Hallazgos histopatológicos de las lesiones del antebrazo izquierdo. Discreta atrofia epidérmica y configuración de conglomerado celular por un infiltrado linfohistiocitario de carácter nodular que adopta un componente granulomatoso con algunas células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño y de tipo Langhans rodeado por las crestas interpapilares adyacentes, que adoptan la imagen en garra. **B.** Hematoxilina-eosina (10x). Hallazgos histopatológicos de la planta del pie derecho. Hiperqueratosis con hiperplasia irregular de la epidermis, papilomatosis, hipergranulosis y adelgazamiento de la epidermis sobre las papilas dérmicas.

pocos casos reportados de liquen nítido generalizado con afectación acral (**Cuadro 2**)<sup>13,14,18-23</sup> y hasta el momento ninguno de estos tenía, además, lesiones purpúricas, por lo que llama

**Cuadro 1.** Diagnósticos diferenciales del liquen plano palmo-plantar y del liquen plano en otras localizaciones no acrales

En el área palmo-plantar	En otras localizaciones
Enfermedad de Darier	Queratosis pilar
Queratodermias adquiridas	Liquen espinuloso
Ecceema dishidrótico	Liquen escleroso en gotas
Nevo Poroqueratósico del ostium y el ducto dérmico eccrino	Liquen escrofuloso
Síndrome del carcinoma nevoide de células basales	Dermatosis purpúrica pigmentada
Liquen plano palmo-plantar	Liquen plano
Pitiriasis rubra pilaris	Liquen estriado
	Sarcoidosis papulosa
	Dermatitis liquenoide friccional

**Cuadro 2.** Reportes de liquen nítido generalizado con afectación palmo-plantar

Referencia	Año	Paciente	Prurito	Hallazgos palmo-plantares
Barber <sup>18</sup>	1925	Mujer	*	Placas de apariencia eccematosa con vesículas profundas en las palmas
Pinkus y Shair <sup>19</sup>	1952	Hombre de 13 años	Sí, leve	Placas hiperqueratósicas
Wall <sup>20</sup>	1985	Mujer de 49 años	Sí, intenso	Eritrodermia exfoliativa con afectación de las palmas y las plantas
Munro <sup>14</sup>	1993	Hombre de 56 años	No	Hiperqueratosis palmar bilateral asociada con eritema local y fisuras, con marcado daño en las eminencias tenares
Scheler M <sup>13</sup>	2007	Mujer de 51 años	Sí	Hiperqueratosis palmo-plantar, además de fisuras
Do <sup>21</sup>	2007	Hombre de 28 años	No	Múltiples pápulas de 1 a 2 mm en las palmas
Synakiewicz <sup>22</sup>	2016	Mujer de 34 años	No	Hiperqueratosis palmar asociada con múltiples pápulas brillantes de 1 a 2 mm sin lesiones plantares
Kataria <sup>23</sup>	2019	Hombre de 12 años	Sí, leve	Placas coalescentes y ásperas en la región central de las palmas

\* no reportado.

la atención el caso de la paciente que manifestó estos tres hallazgos simultáneamente.

La dermatoscopia es una herramienta de fácil acceso y útil para sospechar el diagnóstico; sin embargo, los patrones encontrados pueden variar por factores externos, como el traumatismo o por otras condiciones, como el grado de hiperqueratosis.<sup>24</sup>

Los hallazgos dermatoscópicos del liquen plano palmo-plantar son pérdida de dermatoglifos y,

como se evidenció en este caso, son características las escamas lineales interrumpidas por depresiones centrales rodeadas de una escama blanquecina fina, mientras que en las lesiones más típicas de liquen plano en otras localizaciones corporales se observan depresiones centrales o áreas blanquecinas con crestas radiales a la periferia y periferia marronácea, además de eritema difuso.<sup>24,25,26</sup>

Por otro lado, debido a la diversidad de las manifestaciones clínicas del liquen plano, la

histopatología es de gran ayuda para confirmar el diagnóstico. En ésta se evidencia expansión de las papilas dérmicas debido a un infiltrado circunscrito ubicado en la dermis, compuesto por linfocitos, histiocitos epitelioides y algunas células gigantes multinucleadas, que además está rodeado por crestas papilares hiperplásicas provocando una configuración peculiar en forma de bola y garra.<sup>17,26</sup> Asimismo, pueden encontrarse áreas de atrofia epidérmica e hiperqueratosis y paraqueratosis focal.<sup>14</sup>

A diferencia del curso clínico del liquen plano que tiende al alivio espontáneo, los casos de manifestación generalizada pueden ser crónicos y es necesario iniciar tratamiento farmacológico.<sup>2,27</sup> Entre las opciones de tratamiento están los inhibidores de la calcineurina, retinoides orales, corticosteroides tópicos de alta potencia, astemizol, fototerapia UVB de banda estrecha y PUVA-terapia.<sup>17,27,28,29</sup>

Hay casos reportados que se curaron con la exposición a la luz solar, lo que puede ser una alternativa para pacientes en quienes no es posible dar fototerapia.<sup>29,30</sup> Las lesiones acrales en la mayoría de los casos son resistentes al tratamiento.<sup>21</sup>

## CONCLUSIONES

Es importante conocer las variedades clínicas del liquen plano, especialmente la forma generalizada, que es un reto diagnóstico para el dermatólogo. En estos casos la identificación de lesiones típicas de liquen plano en algunos segmentos corporales, la afectación centro-palmar y los hallazgos histológicos son fundamentales.

## REFERENCIAS

1. Celasco A, Lequio M, Santamarina M, Hernández M, Soliani A, Abeldaño A, Néstor Chouela E. Lichen nitidus. Presentación de dos casos, uno de ellos generalizado. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110: e13-6. doi: 10.5546/aap. 2012.e13
2. Schwartz C, Goodman MB. Lichen Nitidus. 2021. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
3. Khandpur S, Kathuria SD, Gupta R, Singh MK, Sharma VK. Hyperkeratotic pitted plaques on the palms and soles. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010; 76: 52-5. doi: 10.4103/0378-6323.58680
4. Al-Mutairi N, Hassanein A, Nour-Eldin O, Arun J. Generalized lichen nitidus. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 158-60. doi: 10.1111/j.1525-1470.2005.22215. x
5. Kawakami T, Soma Y. Generalized lichen nitidus appearing subsequent to lichen planus. *J Dermatol* 1995; 22: 434-7. doi: 10.1111/j.1346-8138. 1995.tb03419. x
6. Leung AK, Ng J. Generalized lichen nitidus in identical twins. *Case Rep Dermatol Med* 2012; 2012: 982084. doi: 10.1155/2012/982084
7. Chen W, Schramm M, Zouboulis CC. Generalized lichen nitidus. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 630-1. doi: 10.1016/s0190-9622(97)70255-x
8. Doğan S, Memis P, Ersoy-Evans S, Gokoz O, Tavil B, Çetin M. Generalized lichen nitidus associated with neurofibromatosis type 1 and juvenile myelomonocytic leukemia. *Int J Dermatol* 2016; 55: e592-4. doi: 10.1111/ijd.13084
9. Botelho LF, Magalhães JP, Ogawa MM, Enokihara MM, Cestari Sda C. Generalized Lichen nitidus associated with Down's syndrome: case report. *An Bras Dermatol* 2012; 87: 466-8. doi: 10.1590/s0365-05962012000300018
10. Manzarbeitia F, Borbujo J, Calvo JP, Zamora E, Jara M, Rosanes R. Liquen nitidus generalizado. Presentación de 3 casos. *Atención Primaria* 1997; 19: 214-5.
11. Taniguchi S, Chanoki M, Hamada T. Recurrent generalized lichen nitidus associated with amenorrhea. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 224-5. doi: 10.2340/0001555574224225
12. Peterson JA, Dowdle TS, Boothe WD, Austin BA, Stetson CL. Generalized lichen nitidus in a 6-year-old girl with Down syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2021; 35: 70-2. doi: 10.1080/08998280.2021.1960131
13. Scheler M, Proelss J, Bräuninger W, Bieber T, Wenzel J. Generalized lichen nitidus with involvement of the palms following interferon alpha treatment. *Dermatology* 2007; 215: 236-9. doi: 10.1159/000106582
14. Munro CS, Cox NH, Marks JM, Natarajan S. Lichen nitidus presenting as palmoplantar hyperkeratosis and nail dystrophy. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 381-3. doi: 10.1111/j.1365-2230. 1993.tb02225. x
15. Coulson IH, Marsden RA, Cook MG. Purpuric palmar lichen nitidus- an unusual though distinctive eruption. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13: 347-9. doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1988.tb00721.x
16. Jayasree P, Kaliyadan F, Ashique KT. Dermatoscopia para el diagnóstico de liquen nitido palmar. *Actas Dermosifiliogr* 2022; 113: T819-20. doi: 10.1016/j.ad.2022.01.042
17. Park SH, Kim SW, Noh TW, Hong KC, Kang YS, Lee UH, et al. A case of palmar lichen nitidus presenting as a clinical

- feature of pompholyx. *Ann Dermatol* 2010; 22: 235-7. doi: 10.5021/ad.2010.22.2.235
18. Barber HW. Case of generalized lichen nitidus. *Proc R Soc Med* 1925;18 (Dermatol Sect): 51.
  19. Pinkus H, Shair HM. Koebner phenomenon in lichen nitidus; report of two cases. *AMA Arch Derm Syphilol* 1952; 65: 82-7. doi: 10.1001/archderm.1952.01530200086012
  20. Wall LM, Heenan PJ, Papadimitriou JM. Generalized lichen nitidus: a case report. *Australas J Dermatol* 1985; 26: 36-40. doi: 10.1111/j.1440-0960.1985.tb01812.x
  21. Do MO, Kim MJ, Kim SH, Myung KB, Choi YW. Generalized lichen nitidus successfully treated with narrow-band UVB phototherapy: two cases report. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 163-6. doi: 10.3346/jkms.2007.22.1.163
  22. Synakiewicz J, Polańska A, Bowszyc-Dmochowska M, Żaba RW, Adamski Z, Reich A, et al. Generalized lichen nitidus: a case report and review of the literature. *Postepy Dermatol Alergol* 2016; 33: 488-90. doi: 10.5114/ada.2016.63890
  23. Kataria V, Singal A, Arora VK. Lichen nitidus associated with onychodystrophy and response to therapy: Report of two cases. *Skin Appendage Disord* 2019; 5: 158-61. doi: 10.1159/000493534
  24. Qian G, Wang H, Wu J, Meng Z, Xiao C. Different dermoscopic patterns of palmoplantar and nonpalmoplantar lichen nitidus. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: e101-3. doi: 10.1016/j.jaad.2015.06.024
  25. Jakhar D, Grover C, Kaur I, Sharma S. Dermatoscopic features of lichen nitidus. *Pediatr Dermatol* 2018; 35: 866-7. doi: 10.1111/pde.13576
  26. Durusu İN, Güler D, Gürel G, Yalçın GŞ. A very rare localization of a rare disease: palmar lichen nitidus. *An Bras Dermatol* 2022; 97: 96-8. doi: 10.1016/j.abd.2021.03.009
  27. García Morán JI, Jarabo García MT. Liquen nítido generalizado: a propósito de un caso. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2013; 15: 137-9. Doi: <https://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000200006>
  28. Ocampo J, Torné R. Generalized lichen nitidus. Report of two cases treated with astemizol. *Int J Dermatol* 1989; 28: 49-51. doi: 10.1111/j.1365-4362.1989.tb01313.x
  29. Arizaga AT, Gaughan MD, Bang RH. Generalized lichen nitidus. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27: 115-7. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.00971.x
  30. Berman H, Truong A, Cheng CE. Pediatric generalized lichen nitidus treated with natural sunlight therapy. *Pediatr Dermatol* 2019; 36: 690-2. doi: 10.1111/pde.13915

### 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](http://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 2019 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.

Contacto con las doctoras Guadalupe Chávez López y Guadalupe Estrada Chávez.

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9783>

## Tricotilomanía asociada con trastorno de ansiedad generalizada

### *Trichotillomania associated with generalized anxiety disorder.*

Génesis Velázquez Blanco,<sup>1</sup> Karen Abisai Rivera Batista<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El DSM-V define a la tricotilomanía como la acción de arrancarse el pelo de forma recurrente, lo que da lugar a su pérdida, así como intentos repetidos de disminuir o dejar de arrancar el pelo. Causa malestar significativo o deterioro en áreas importantes del funcionamiento. Forma parte del espectro obsesivo-compulsivo. El área afectada con más frecuencia es la piel cabelluda, las cejas, las pestañas y el pelo púbico. La prevalencia es del 0.6 al 1% de la población mundial.

**CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 51 años, quien tenía síntomas de ansiedad desde hacía 11 años. Cuatro años antes se agregó el arrancamiento de cabello de predominio nocturno, que se intensificaba con factores estresantes internos. A la exploración física se observó una dermatosis localizada en la piel cabelluda, en la región frontoparietal, caracterizada por una placa de alopecia con circunferencia irregular y diámetro aproximado de 10 cm. Se diagnosticó alopecia neuromecánica secundaria a tricotilomanía.

**CONCLUSIONES:** En varias psicopatologías el arrancamiento de cabello puede ser un síntoma, por lo que es importante el estudio psiquiátrico para evaluar las comorbilidades y clasificar el síntoma de arrancamiento de cabello dentro del cuadro clínico. Al igual que otras dermatosis de origen psíquico, el diagnóstico de tricotilomanía no implica que estos pacientes deban tratarse sólo por el psiquiatra. El servicio de Dermatología juega un papel importante en el trastorno por arrancamiento de cabello.

**PALABRAS CLAVE:** Tricotilomanía; trastorno por arrancamiento de cabello; ansiedad; alopecia; Dermatología; Psiquiatría.

#### Abstract

**BACKGROUND:** *Trichotillomania is defined by the DSM-5 as a disorder in which the patient pulls out their hair on a consistent basis, whether it be hair from the scalp, eyebrows, or any other region of their body. It causes significant functional impairment. This disorder is considered among the compulsive obsessive disorders. The areas most frequently affected are scalp, eyebrows, eye lashes and pubic hair. Lifetime prevalence is estimated between 0.6-1%.*

**CLINICAL CASE:** *A 51-year-old female patient, who had presented symptoms of anxiety for the past 11 years. In the past 4 years symptoms had worsen progressively with compulsive night hair pulling which intensified after social stressors. At external inspection at the frontoparietal area of the scalp we found a localized alopecia with an irregular circumference of approximately 10 cm in diameter, so secondary neuromechanical alopecia was diagnosed.*

**CONCLUSIONS:** *In several psychopathologies, hair pulling can be a symptom, so a psychiatric consult is very important to evaluate comorbidities and classify the symptom of hair pulling within the clinical picture. Like other dermatoses of psychic origin, the diagnosis of trichotillomania does not imply that these patients should be treated only by the psychiatrist. The Dermatology service plays an important role in hair pulling disorder.*

**KEYWORDS:** *Trichotillomania; Hair pulling disorder; Anxiety; Alopecia; Dermatology; Psychiatry.*

<sup>1</sup> Médico residente de cuarto año de Psiquiatría.

<sup>2</sup> Médico residente de primer año de Psiquiatría. Instituto Veracruzano de Salud Mental Dr. Rafael Velasco Fernández, Xalapa, Veracruz, México.

**Recibido:** septiembre 2022

**Aceptado:** enero 2023

#### Correspondencia

Génesis Velázquez Blanco  
geneblanc29@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Velázquez-Blanco G, Rivera-Batista KA. Tricotilomanía asociada con trastorno de ansiedad generalizada. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 384-387.

## ANTECEDENTES

El DSM-V define a la tricotilomanía como la acción de arrancarse el pelo de forma recurrente, lo que da lugar a su pérdida, así como intentos repetidos de disminuir o dejar de arrancar el pelo. Arrancarse el pelo causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. El hecho de arrancarse el pelo o la pérdida del mismo no puede atribuirse a otra afección médica (por ejemplo, un padecimiento dermatológico) y no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental. Forma parte del espectro obsesivo-compulsivo.<sup>1</sup>

La reconoció por primera vez el médico griego Hipócrates. En 1889 el dermatólogo francés Francois Henri Hallopeau describió sus características y dio nombre a esta afección.<sup>2</sup>

Al igual que otras dermatosis de origen psíquico, el diagnóstico de tricotilomanía no implica que estos pacientes deban tratarse sólo por el psiquiatra, pues la ubicación nosológica de esta enfermedad para los dermatólogos estaría entre las “manifestaciones cutáneas de trastornos psiquiátricos o psicodermatosis verdaderas”, junto con escoriaciones neuróticas y dermatitis artefacta.<sup>3</sup>

El área afectada con más frecuencia es la piel cabelluda, seguida de las cejas, las pestañas y el pelo púbico.<sup>4</sup>

La prevalencia no se ha estudiado en la población general, está subestimada debido a la negación y falta de búsqueda de ayuda por parte de los pacientes,<sup>5</sup> pero parece afectar de 0.6 al 1% de la población mundial.<sup>6</sup>

Los episodios de tracción del cabello ocurren en sesiones prolongadas o en sesiones cortas que duran unos pocos segundos o minutos; esto puede ocurrir en dos diferentes episodios

identificados: focalizados o en forma sedentaria/contemplativa.<sup>7</sup> La forma focalizada es habitual que ocurra en periodos de tensión aumentada, estrés emocional o con emociones negativas, pero también puede ocurrir durante actividades sedentarias, como ver televisión, leyendo, acostado en la cama, manejando y estudiando. En estas actividades se aprecian las sesiones de arrancamiento de cabello más prolongadas y contemplativas. Muchas veces el paciente no extrae directamente el cabello, sino que pasa varias horas enrollándolo en el dedo para después arrancarlo.<sup>8</sup>

El arrancamiento del pelo puede ser un síntoma de varios padecimientos: hábito temporal leve, trastornos del control de impulsos, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de la personalidad –como limítrofe e histriónico–, trastorno dismórfico corporal, retraso mental, esquizofrenia y depresión.<sup>9</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 51 años, negó antecedentes hereditarios y personales patológicos de importancia. Tenía espectro de la ansiedad desde la edad de 40 años, caracterizado por preocupación constante, fácil irritabilidad, fatiga, inquietud, alteraciones en el sueño y dificultad para quedarse con la mente en blanco.

Inició su padecimiento actual hacía 4 años, comenzó a arrancarse el cabello diariamente por las noches sin ingerirlo, lo que coincidió en esa época con la aparición esporádica de episodios de pánico conformados por palpitaciones, opresión torácica y sensación de muerte fulminante. El arrancamiento se hacía de forma impulsiva, la paciente mencionó que es una sensación que está fuera de su control y le provoca frustración; sin embargo, obtiene alivio al hacerlo. A la exploración física se observó una dermatosis localizada en la piel cabelluda, en la región frontoparietal caracterizada por una placa de



alopecia con circunferencia irregular y diámetro aproximado de 10 cm. **Figura 1**

Los estudios de laboratorio, como biométrica hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, perfil tiroideo y examen general de orina, no mostraron alteraciones. Se aplicó el Inventario de Ansiedad de Beck en el que se obtuvo puntuación de 20, lo que indica ansiedad moderada. Se estableció el diagnóstico de alopecia neuromecánica secundaria a tricotilomanía.

Se prescribió tratamiento farmacológico con inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y antihistamínico. Se derivó al servicio de Psicología para recibir terapia cognitivo-conductual y a la consulta externa de Dermatología.

## DISCUSIÓN

La tricotilomanía es una afección poco frecuente en adultos, aunque con mayor prevalencia en el sexo femenino,<sup>6</sup> lo que coincide con el sexo de nuestro caso, pero no con el grupo de edad, ya que la paciente del caso comunicado inició su padecimiento en la quinta década de la vida sin episodios previos de arrancamiento de cabello.

Algunos pacientes, como la descrita en este reporte, tienden a jalarse el pelo en diversos sitios, el más frecuente es la cabeza, sobre todo en regiones parietotemporales, habitualmente de forma simétrica.<sup>4</sup> La paciente arrancaba cabello de diversas áreas de la región frontoparietal, por lo que la distribución del cabello terminó siendo irregular en esa zona.

El impulso por tirar del cabello contribuye al aumento en intensidad de los síntomas ansiosos, lo que agrava el cuadro clínico del trastorno de ansiedad generalizada. En varias psicopatologías el arrancamiento de cabello puede ser un síntoma, por lo que es importante el estudio psiquiátrico para evaluar las comorbilidades y clasificar el síntoma dentro del cuadro clínico.<sup>9</sup>



**Figura 1.** Placa de alopecia en la región frontoparietal.

En este caso se establecieron dos diagnósticos psiquiátricos y uno dermatológico.

## CONCLUSIONES

Es primordial la presencia de estas dos especialidades en hospitales generales para el manejo conjunto de este tipo de pacientes que necesitan el acceso a un segundo o tercer nivel de atención que cuente con las herramientas necesarias para proporcionar un servicio integral.

## REFERENCIAS

1. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.
2. Hallopeau F. Alopecie par grattage (trichomanie ou trichotillomanie). *Ann Dermatol Syphilgr* 1989; 10: 440-6.
3. Rodríguez A, García MC. Tricotilomanía. En *Dermatología psiquiátrica*. Vol. 1, Barcelona, Glosa, 2008: 47-62.
4. Mazuecos J, Rodríguez-Pichardo A, Camacho F. Pubic trichotillomania in an adult man. *Br J Dermatol* 2001; 145(6): 1034-1035. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2001.04484.x>
5. Siddappa K. Trichotillomania. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:63-68.
6. Piquero-Casals J, La Rotta-Higuera E, Piquero-Casals V, Hernández-Pérez R, et al. Tricotilomanía: Presentación de tres casos y revisión de pruebas diagnósticas. *Invest Clin* 2007; 48 (3): 359-366.
7. Grant JE, Potenza MN. Compulsive aspects of impulse-control disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2006; 29 (2): 539-551. doi: 10.1016/j.psc.2006.02.002
8. Bruce TO, Barwick LW, Wright HH. Diagnosis and management of trichotillomania in children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2005; 7 (6): 365-376. doi: 10.2165/00148581-200507060-00005
9. Hautmann G, Hercogova J, Lotti T. Trichotillomania. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46 (6): 807-826. doi: 10.1067/mjd.2002.122749

### 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/drm/bmu.v68i3.9784>

## Carcinoma ecrico siringoide: una enfermedad inusual

### *Syringoid eccrine carcinoma: An unusual disease.*

Alejandra Jaramillo Arboleda,<sup>1</sup> María J Sánchez Zapata,<sup>1</sup> Cynthia Delgado Soto,<sup>3</sup> Catalina Santa Vélez,<sup>4</sup> Juan Pablo Ospina Gómez,<sup>5</sup> Adriana Motta<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El carcinoma ecrico siringoide es una neoplasia anexial maligna extremadamente rara derivada de las glándulas sudoríparas ecricas, de patogenia desconocida. En términos clínicos se manifiesta como una placa o neoformación de aspecto nodular, de color rosado, de crecimiento lento, indolente, mal definida, predominantemente en la cabeza y el cuello; sin embargo, se han descrito otras localizaciones menos frecuentes como las mamas, los muslos, las plantas y ahora en el antebrazo, localización no descrita previamente en la bibliografía.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 60 años, natural y residente de Medellín, Colombia, quien manifestó un carcinoma ecrico siringoide en el antebrazo izquierdo, confirmado por estudio histopatológico e inmunohistoquímica. Recibió tratamiento con resección local amplia y márgenes de seguridad sin mostrar recurrencia en un periodo de seguimiento de 8 meses.

**CONCLUSIONES:** El diagnóstico del carcinoma ecrico siringoide se basa en los hallazgos histopatológicos asociados con la inmunohistoquímica característica y estudios de extensión para descartar metástasis locoregionales o a distancia, como el adenocarcinoma visceral con metástasis cutánea, lo que es de vital importancia porque tiene profundas implicaciones para el pronóstico del paciente y el tratamiento posterior. La resección local amplia con márgenes de seguridad es el tratamiento de elección con bajas tasas de recurrencia al seguimiento.

**PALABRAS CLAVE:** Neoplasia de las glándulas sudoríparas; carcinoma; antebrazo.

#### Abstract

**BACKGROUND:** *Syringoid eccrine carcinoma is an extremely rare malignant adnexal neoplasm derived from eccrine sweat glands, of unknown pathogenesis. Clinically, it presents as a slow-growing, indolent, poorly defined, pink plaque or nodule, predominantly in the head and neck; however, other less frequent locations have been described, such as the breasts, thighs, soles and now in the forearm, a location not previously described in the literature.*

**CLINICAL CASE:** *A 60-year-old male patient, from Medellín, Colombia, who presented a syringoid eccrine carcinoma in his left forearm, diagnosis was confirmed by biopsy and immunohistochemistry; patient was treated with wide local excision with safety margins without showing recurrence in a follow-up period of 8 months.*

**CONCLUSIONS:** *The diagnosis of syringoid eccrine carcinoma is based on histopathological findings associated with characteristic immunohistochemistry and extension studies to rule out locoregional or distant metastases, such as visceral adenocarcinoma with cutaneous metastasis, which is of vital importance because it has profound implications for the prognosis of the patient and subsequent therapy. Wide local resection with safety margins is the treatment of choice with low recurrence rates during follow-up.*

**KEYWORDS:** *Sweat gland neoplasms; Carcinoma; Forearm.*

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

<sup>2</sup> Dermatóloga. Jefa del programa de Dermatología. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Residente de tercer año de Patología.

<sup>4</sup> Dermatóloga oncóloga. Docente de Dermatología.

<sup>5</sup> Dermatopatólogo. Centro de Investigaciones en Dermatología (CIDERM), Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

**Recibido:** septiembre 2022

**Aceptado:** enero 2023

#### Correspondencia

Alejandra Jaramillo Arboleda  
aljaramillo16@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Jaramillo-Arboleda A, Sánchez-Zapata MJ, Delgado-Soto C, Santa-Vélez C, Ospina-Gómez JP, Motta A. Carcinoma ecrico siringoide: una enfermedad inusual. *Dermatol Rev Mex* 2024; 68 (3): 388-392.

## ANTECEDENTES

El carcinoma ecrino siringoide es una neoplasia anexial maligna extremadamente rara derivada de las glándulas sudoríparas ecrinas, de patogenia desconocida. En términos clínicos se manifiesta como una placa o nódulo rosado de crecimiento lento, indolente, mal definido, predominantemente en la cabeza y el cuello; sin embargo, se han descrito otras localizaciones menos frecuentes, como las mamas, los muslos, las plantas y ahora en el antebrazo, localización no descrita previamente en la bibliografía.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años de edad, residente de la ciudad de Medellín, Colombia, con hipertensión arterial en tratamiento con losartán sin otros antecedentes de importancia, quien fue remitido al servicio de Dermatología oncológica por la aparición de una lesión en el antebrazo izquierdo de dos meses de evolución, de crecimiento progresivo, sin ningún síntoma asociado. Al examen físico se observó un tumor con cicatriz central de biopsia en el antebrazo izquierdo con una placa infiltrada eritematosa residual, sin cadenas ganglionares palpables.

### Figura 1

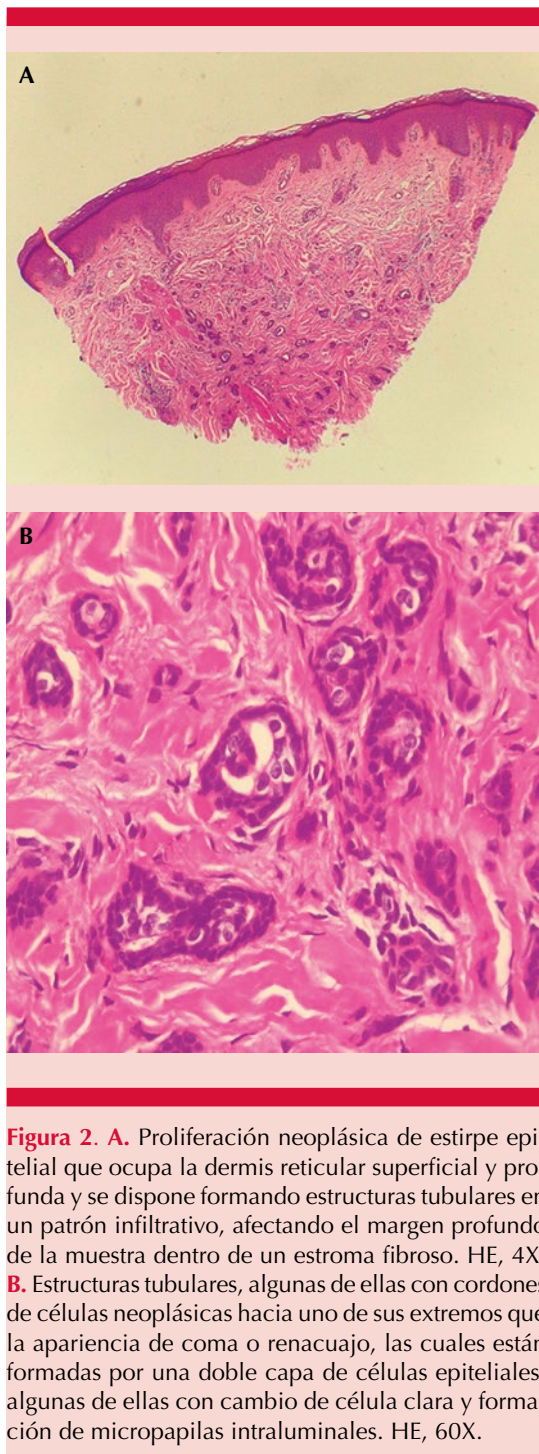
Al estudio histopatológico se evidenció la proliferación neoplásica dérmica de estructuras tubulares, algunas de ellas con cordones de células hacia uno de sus extremos que daba la apariencia de coma o renacuajo, formadas por una doble capa de células epiteliales, con cambio a célula clara y formación de micropapilas intraluminales. Se encontró estroma tumoral fibroso. **Figura 2**

La inmunohistoquímica fue positiva para CK (AE1/AE3), CK5/6, CK7, CK19, CK17, CK14, EMA, ACE policlonal, CA 19.9, S100 y Ki67 con índice de proliferación celular del 20% (**Figura 3**). Con los hallazgos anteriores se consideró



**Figura 1. A.** Tumor con cicatriz central de biopsia en el antebrazo izquierdo con una placa infiltrada eritematosa residual. **B.** Resección local amplia con márgenes de 1 cm.

inicialmente lesión cutánea por adenocarcinoma metastásico de posible origen biliar o pancreático, por lo que se le solicitó una resonancia



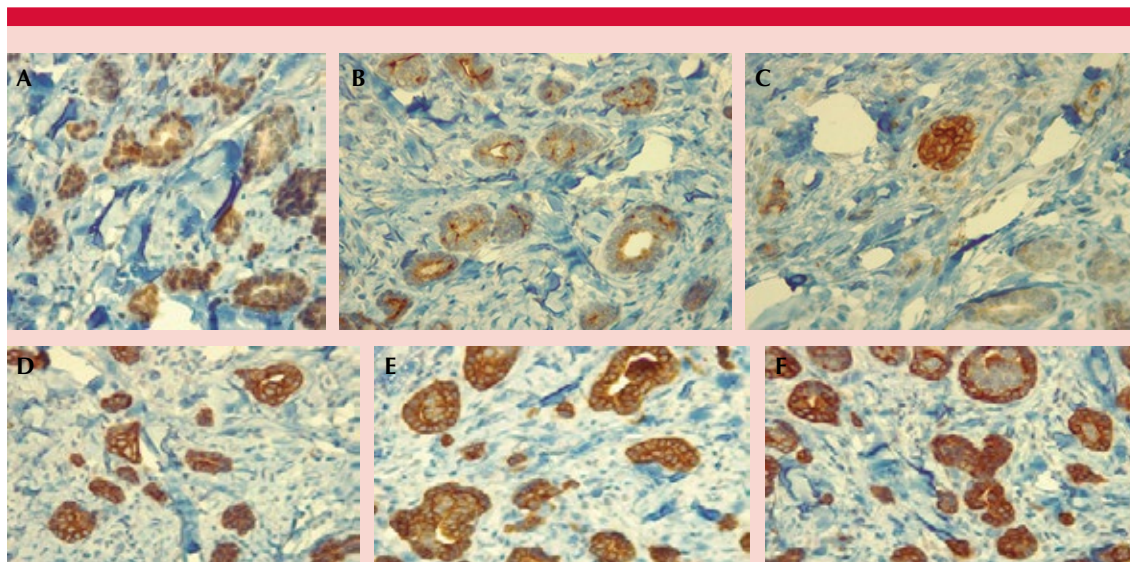
magnética nuclear de abdomen contrastada y tomografía computada por emisión de positrones que descartaron afectación neoplásica en el hígado, las vías biliares y el páncreas y metástasis a distancia, respectivamente. Con estos hallazgos se consideró una lesión compatible con carcinoma ecrico siringoide, por lo que se hizo una resección local amplia de la lesión con márgenes de 1 cm que resultaron negativos y se hizo reconstrucción con injerto de piel total obtenido de la región inguinal con lo que el paciente tuvo adecuada evolución, con seguimiento a 2 y 6 meses, sin evidencia de recaída tumoral.

## DISCUSIÓN

El carcinoma ecrico siringoide, también llamado tumor de células basales con diferenciación ecrica, siringoma maligno o carcinoma de glándulas sudoríparas con características siringomatosas,<sup>1,2</sup> es un tumor anexial maligno, localmente agresivo, e infrecuente que representa menos del 0.01% de los carcinomas anexiales.<sup>1,2,3</sup> El nombre del carcinoma ecrico siringoide se debe a su diferenciación ecrica, es decir, su derivación de las glándulas sudoríparas y las características histológicas que comparte con un siringoma.<sup>1,2,3</sup>

Se caracteriza por ser más prevalente entre la cuarta y séptima década de la vida, sin predilección por el sexo y su incidencia y prevalencia se desconocen.<sup>4</sup>

Su clínica es inespecífica, pero generalmente se manifiesta como una placa o nódulo rosado de crecimiento lento, indolente, mal definido, predominantemente en la cabeza y el cuello, pero se ha descrito también en las mamas, los muslos, las plantas y ahora, por primera vez, en el antebrazo. Tiene un curso clínico indolente, pero localmente agresivo con invasión perineural y de tejidos profundos, así como tendencia



**Figura 3.** Inmunohistoquímica. **A.** Proteína S-100. Positividad nuclear y citoplasmática focal. **B.** EMA. Positividad luminal en las estructuras tubulares neoplásicas. **C.** ACEp. Positividad focal. **D, E y F.** CK7, CK19 y CK 5/6. Positividad fuerte, difusa, en el citoplasma de las células neoplásicas.

a la recurrencia después de la resección total; aunque las metástasis a distancia son raras pueden ocurrir predominantemente a los ganglios linfáticos regionales y posteriormente al hueso. Debido a su baja incidencia, datos clínicos inespecíficos y en su mayor parte asintomáticos, suelen pasar inadvertidos.<sup>2,5</sup>

El diagnóstico de los tumores anexiales puede establecerse con base en la coloración de hematoxilina y eosina de una biopsia adecuada y paneles de inmunohistoquímica. En términos histológicos, recuerda a un siringoma al mostrar estructuras ductales, quísticas y en forma de renacuajo; sin embargo, se diferencia de este mismo porque muestra un estroma desmoplásico, mayor atipia celular, mitosis e invasión perineural, además de un comportamiento infiltrante. El inmunofenotipo de carcinoma ecrino siringoide es inespecífico; sin embargo, la expresión de citoqueratinas y el antígeno carcinoembrionario (ACE) son generalmente positivos

en células tumorales, también se han reportado otros antígenos, como el antígeno epitelial de membrana (EMA), S100, Ber-EP4, receptores de estrógeno y progesterona en el carcinoma ecrino siringoide;<sup>4,5</sup> los primeros cuatro fueron positivos en el caso.

Entre los diagnósticos diferenciales a considerar está el carcinoma basocelular, que carece de diferenciación ductal y muestra ACE negativo;<sup>6</sup> el carcinoma quístico adenoide cutáneo primario, que muestra nidos de células basaloides, crecimiento cribiforme característico en forma de tamiz y producción de mucina; sin embargo, el inmunofenotipo es similar al del carcinoma ecrino siringoide;<sup>7</sup> el carcinoma anexial microquístico, que muestra diferenciación ecrina y folicular, con células basaloides que forman quistes llenos de queratina, que no están presentes en el carcinoma ecrino siringoide o, como en el caso comunicado, el adenocarcinoma visceral con metástasis cutánea, que tiene un perfil de

inmunohistoquímica bastante parecido al del carcinoma ecrico siringoide, pero en los estudios de extensión existe metástasis a distancia, a diferencia de lo que ocurre en el carcinoma ecrico siringoide.

Por lo anterior, aunque la distinción entre una neoplasia anexial cutánea primaria y una metástasis cutánea es difícil, siempre se debe propender a descartarla, porque tiene profundas implicaciones para el pronóstico del paciente y la terapia posterior. De tal suerte que debe considerarse siempre esta opción como un riesgo latente y, por consiguiente, practicar estudios de extensión completos, acompañados de estudios histológicos y paneles de inmunohistoquímica correlacionados con la clínica del paciente que descarten este diagnóstico diferencial.<sup>5,8,9,10</sup>

El tratamiento consiste principalmente en la escisión quirúrgica mediante cirugía de Mohs o resección local amplia con márgenes entre 0.5 y 1 cm, basados en los criterios del carcinoma escamocelular usados también en los tumores anexiales, seguida de una reparación con colgajo o injerto de piel para corregir el defecto de la herida.<sup>1,2,5</sup> La tasa de recurrencia al seguimiento de uno o dos años es baja según lo reportado en la bibliografía. La quimioterapia y la radioterapia se han prescrito para tratar las lesiones metastásicas.<sup>5</sup>

## CONCLUSIONES

El carcinoma ecrico siringoide es un tumor anexial maligno infrecuente, derivado de las glándulas sudoríparas y localmente agresivo. Se caracteriza por un curso indolente y con tendencia a la recurrencia, pero las metástasis a distancia son poco frecuentes. El diagnóstico se basa en los hallazgos histopatológicos asociados con la inmunohistoquímica característica y estudios de extensión para descartar metástasis localregionales o a distancia. Al ser clínicamente

parecido a otros tumores cutáneos, existe una variedad de diagnósticos diferenciales a considerar; sin embargo, el adenocarcinoma visceral con metástasis cutánea es de vital importancia porque tiene profundas implicaciones para el pronóstico del paciente y la terapia posterior. La resección local amplia con márgenes de seguridad es el tratamiento de elección con bajas tasas de recurrencia al seguimiento.

## REFERENCIAS

1. Zhang J, Liu X, Zheng M, Yin J, Xing W. Case report: Dermoscopic, high-frequency ultrasound, contrast-enhanced ultrasound appearances and special treatment of a patient with syringoid eccrine carcinoma on the chest. *Front Oncol* 2021; 11: 717581. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.717581>
2. Pereira MA, Pantaleão L, Rochael M. Syringoid eccrine carcinoma in the abdominal wall: a rare case report and literature review. *Am J Case Reports* 2019; 20: 1896-1901. <https://doi.org/10.12659/AJCR.919444>
3. Kaseb H, Babiker HM. Eccrine carcinoma. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
4. Won YY, Suh DW, Lew BL, Sim WY. Syringoid eccrine carcinoma of the thigh. *Ann Dermatol* 2017; 29 (6): 786-789. doi:10.5021/ad.2017.29.6.786
5. Sidiropoulos M, Sade S, Al-Habeeb A, Ghazarian D. Syringoid eccrine carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of four cases. *J Clin Pathol* 2011; 64 (9): 788-792. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200069>
6. Ohnishi T, Kaneko S, Egi M, et al. Syringoid eccrine carcinoma: report of a case with immunohistochemical analysis of cytokeratin expression. *Am J Dermatopathol* 2002; 24 (5): 409-413. <https://doi.org/10.1097/00000372-200210000-00007>
7. Hoang MP, Dresser KA, Kapur P, High WA, et al. Microcystic adnexal carcinoma: an immunohistochemical reappraisal. *Mod Pathol* 2008; 21 (2): 178-185. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3801000>
8. Wach F, Hein R, Kuhn A, Landthaler M, Krieg T, Eckert F. Immunohistochemical demonstration of myoepithelial cells in sweat gland carcinomas. *Br J Dermatol* 1994; 130 (4): 432-437. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb03374>
9. Cotton D, Abenzoza P, Ackerman AB. Neoplasms with eccrine differentiation. Lea & Febiger, Philadelphia. *J Pathol* 1991; 164 (1): 89-91. <https://doi.org/10.1002/path.1711640116>
10. Danialan R, Mutyambizi K, Aung P, Prieto VG, Ivan D. Challenges in the diagnosis of cutaneous adnexal tumours. *J Clin Pathol* 2015; 68 (12): 992-1002. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203228>

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9785>

## Carcinoma epidermoide metastásico

### *Metastatic squamous cell carcinoma.*

Andrea Flores Franco,<sup>1</sup> Berenice Monserratt Pérez Aldrete,<sup>4</sup> Bernardino Ordoñez Rodríguez,<sup>2</sup> Candelario de Jesús Soberanes Cerino<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** El carcinoma de células escamosas cutáneo representa el 20% de las neoplasias malignas de la piel en todo el mundo, con tasas de metástasis estimadas en un 5% y supervivencia específica de la enfermedad a 5 años superior al 90%.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 55 años, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, inició su padecimiento hacía 2 años con una lesión papular en la cara posterior del brazo derecho, dolorosa, con aumento de tamaño y sangrado. A la exploración física se observó una dermatosis que afectaba la cara anterior del antebrazo derecho, localizada y asimétrica, constituida por una neoformación ulcerada de aproximadamente 10 x 8 cm, de bordes bien definidos y superficie con zonas necróticas y hemorrágicas, de evolución crónica. Se evidenció adenopatía cervical bilateral y adenopatía axilar de 10 cm de diámetro. El análisis de la biopsia de piel estableció el diagnóstico de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, invasor. La biopsia de ganglio linfático reportó metástasis de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado con estadificación T3 N3 M0, estadio IV (AJCC8). El paciente tuvo deterioro rápido, por lo que falleció.

**CONCLUSIONES:** Aproximadamente el 90% de las metástasis aparecen en los 2 años posteriores al diagnóstico, por lo que es de suma importancia reconocer las características de los carcinomas epidermoides de alto riesgo y tratarlos adecuadamente antes de que haya afectación sistémica.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma de células escamosas; neoplasias malignas; metástasis.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Cutaneous squamous cell carcinoma accounts for 20% of skin malignancies worldwide, with estimated metastasis rates of 5% and a 5-year disease-specific survival greater than 90%.

**CLINICAL CASE:** A 55-year-old male patient, with a history of type 2 diabetes mellitus, began suffering 2 years ago with a painful papular lesion on the back of the right arm, with an increase in size and bleeding. At examination it was observed a localized and asymmetric dermatosis that affected the anterior face of the right forearm, consisting of an ulcerated neoformation of approximately 10 x 8 cm, well-defined edges and surface with necrotic and hemorrhagic areas, of chronic evolution. Bilateral cervical adenopathy and axillary adenopathy of 10 cm in diameter were evident. A skin biopsy was performed with a diagnosis of invasive, moderately differentiated squamous cell carcinoma. In addition, lymph node biopsy with metastasis of moderately differentiated squamous cell carcinoma. T3 N3 M0, stage IV (AJCC8) was staged. Patient had rapid deterioration so he died.

**CONCLUSIONS:** Approximately 90% of metastases appear within 2 years after diagnosis, so it is extremely important to recognize the characteristics of high-risk squamous cell carcinomas and adequately address them before there is systemic involvement.

**KEYWORDS:** Squamous cell carcinoma; Skin malignancies; Metastasis.

<sup>1</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Infectología.

<sup>3</sup> Médico adscrito al servicio de Patología.

Hospital Regional de Alta Especialidad Dr. Gustavo A Rovirosa Pérez, Villahermosa, Tabasco, México.

<sup>4</sup> Médico adscrito, Instituto Dermatológico de Jalisco Dr. José Barba Rubio, Zapopan, Jalisco, México.

**Recibido:** enero 2023

**Aceptado:** febrero 2023

#### Correspondencia

Andrea Flores Franco  
andreafranco@live.com

#### Este artículo debe citarse como:

Flores-Franco A, Pérez-Aldrete BM, Ordoñez-Rodríguez B, Soberanes-Cerino CJ. Carcinoma epidermoide metastásico. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 393-397.



## ANTECEDENTES

El carcinoma de células escamosas cutáneo es uno de los cánceres más comunes junto con el carcinoma de células basales; estos cánceres de linaje de queratinocitos epidérmicos a menudo se conocen como cáncer de piel no melanoma, o más específicamente, carcinoma de queratinocitos.<sup>1</sup>

El carcinoma de células escamosas cutáneo es el segundo cáncer más frecuente en los seres humanos y su incidencia sigue en aumento. Aunque el carcinoma de células escamosas cutáneo generalmente muestra un comportamiento clínico benigno, puede ser localmente invasivo y metastásico.<sup>2</sup> Se manifiesta como una placa escamosa roja, normalmente en áreas expuestas al sol; las lesiones son típicamente solitarias.<sup>3</sup>

El diagnóstico se establece mediante una biopsia de la piel lo suficientemente profunda como para comentar sobre la profundidad de la invasión, la invasión perineural o linfovascular, la diferenciación y la conexión a la epidermis superante.<sup>3</sup>

En general, no se requieren imágenes a menos que el cuadro clínico sugiera afectación de nervios, músculos o huesos de gran calibre, de ganglios linfáticos o ante características de alto riesgo. Cuando está indicada la tomografía computada con contraste es útil para la evaluación del daño de ganglios linfáticos, tejidos blandos o huesos. Se prefiere la resonancia magnética para evaluar la invasión perineural o la extensión orbitaria e intracraneal.<sup>3</sup>

El carcinoma de células escamosas cutáneo tiene una alta carga mutacional con un promedio de 50 mutaciones por ADN de megabase. Esto es, incluso, más que la carga mutacional promedio en el melanoma maligno.<sup>4</sup>

Las mutaciones de ADN causadas por la UVR en los cánceres de piel incluyen la inactivación de

los genes supresores de tumores (p53, CDKN2A y PTCH) o la activación de protooncogenes, estos genes son reguladores del ciclo celular y, cuando se alteran, son capaces de inducir efectos tumorigénicos. La acumulación de mutaciones implica en última instancia varias vías de señalización, que median la sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico.<sup>4</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 55 años, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, inició su padecimiento actual hacía 2 años con una lesión papular en la cara posterior del brazo derecho, dolorosa de tipo urente, con aumento de tamaño y sangrado. Cuatro meses antes de la consulta el paciente tuvo aumento de volumen en la región axilar derecha, astenia, adinamia, pérdida de peso de 10 kg en 2 meses. Previo al ingreso inició con fiebre de 39 °C sin predominio de horario, tos con expectoración y disnea de medianos esfuerzos.

A la exploración física se observó una dermatosis que afectaba la cara anterior del antebrazo derecho, localizada y asimétrica, constituida por una neoformación ulcerada de aproximadamente 10 x 8 cm, de bordes bien definidos y superficie con zonas necróticas y hemorrágicas, de evolución crónica. **Figura 1**

En el resto de la exploración se evidenció adenopatía cervical bilateral y adenopatía axilar de 10 cm de diámetro, de bordes bien definidos, móvil, no dolorosa a la palpación.

En los campos pulmonares había disminución de murmullo vesicular, así como crépitos bilaterales.

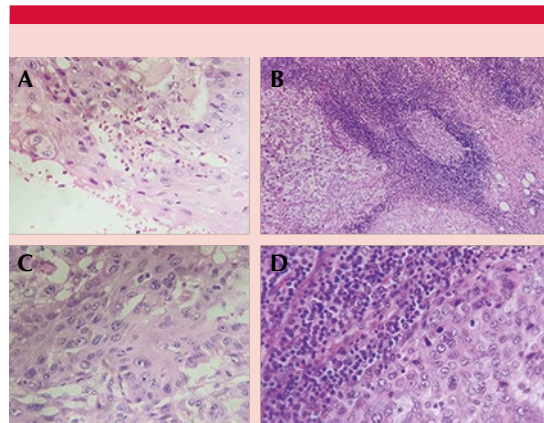
Los estudios de laboratorio revelaron anemia microcítica, normocrómica, con leucocitosis a expensas de neutrofilia, PCR de 17.4 y procalcitonina mayor de 2 mg/dL, el resto sin alteraciones. La tomografía axial computada



**Figura 1.** Dermatitis que afecta la cara anterior del antebrazo derecho, localizada y asimétrica, constituida por una neoformación ulcerada de aproximadamente 10 x 8 cm, de bordes bien definidos y superficie con zonas necróticas y hemorrágicas, de evolución crónica.

simple de tórax evidenció un proceso neumónico y hallazgos que sugirieron conglomerado ganglionar axilar derecho probablemente abscedado, sin descartar extensión de un proceso neoformativo.

El análisis de la biopsia de piel arrojó el diagnóstico de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, invasor y con necrosis coagulativa extensa. La biopsia de ganglio linfático reveló metástasis de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado (**Figura 2**); estadificación T3 N3 M0, estadio IV (AJCC8). El paciente tuvo



**Figura 2. A y B.** Cordones tumorales de células escamosas con pleomorfismo nuclear y disqueratosis. **C y D.** Ganglio linfático con cordones tumorales de células espinosas.

deterioro del cuadro respiratorio, por lo que falleció.

## DISCUSIÓN

Aunque más del 90% de los carcinomas de células escamosas cutáneas muestran un comportamiento relativamente inofensivo, también hay un grupo de pacientes que padecen carcinoma de células escamosas cutáneo avanzado, que incluye el localmente avanzado y el metastásico.<sup>4</sup>

Los carcinomas de células escamosas cutáneos localmente avanzados tienen una progresión localmente avanzada (tumores grandes o que han penetrado profundamente los tejidos, músculos o nervios subyacentes) y ya no son aptos para cirugía o radioterapia.<sup>4</sup>

Los carcinomas de células escamosas cutáneos metastásicos son tumores que se han extendido más allá de la ubicación original a la piel adyacente, los ganglios linfáticos u otros órganos; el riesgo de metástasis del carcinoma de células escamosas cutáneo varía entre el 0.1 y el 9.9%

en la población inmunocompetente, con un 2.8 % de probabilidad de morir debido a esta enfermedad.<sup>4</sup>

La mayor parte de los carcinomas de células escamosas cutáneos son de bajo riesgo; sin embargo, el de alto riesgo puede tener una tasa metastásica de hasta el 37%.<sup>4</sup>

Los pacientes cuyos tumores primarios muestran un bajo grado histológico de diferenciación tienen más probabilidades de padecer metástasis a distancia.<sup>5</sup>

Alrededor del 90% de las metástasis de carcinoma de células escamosas cutáneo aparecen en los 2 años posteriores al diagnóstico inicial y más del 66% de los pacientes que sufren metástasis de carcinoma de células escamosas cutáneo mueren debido a ésta o a metástasis nodales localmente invasivas.<sup>4</sup>

Los sitios de metástasis a distancia incluyen: el pulmón (81%), el esqueleto axial (19%), la glándula suprarrenal (12%) y el riñón (8%).<sup>5</sup>

Brunner y su grupo informaron una disminución de la supervivencia a 5 años en los pacientes diagnosticados con enfermedad en estadio IV debido a metástasis a distancia en comparación con los que tenían enfermedad nodal, lo que justifica una estratificación de riesgo adicional y el tratamiento de la enfermedad metastásica distante.<sup>5</sup>

Los factores de alto riesgo de metástasis del carcinoma de células escamosas cutáneo son: espesor de Breslow mayor de 2 mm, invasión más allá de la grasa subcutánea, invasión perineural, diámetro mayor de 20 mm, mala diferenciación, inmunosupresión, ubicación en el labio, la oreja o la sien.<sup>4</sup>

Las directrices más recientes de la Asociación Británica de Dermatólogos recomiendan la

caracterización de los factores de riesgo de metástasis a distancia con el objetivo de detectar la enfermedad oligometastásica antes, reducir la carga tumoral y prevenir la morbilidad y mortalidad específicas de la enfermedad.<sup>5</sup>

En la actualidad, la palpación de ganglios linfáticos, la ecografía, la tomografía computada, la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones son métodos utilizados con frecuencia para la detección de metástasis, ya que la morbilidad y mortalidad significativas de los pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo avanzado ponen de relieve la necesidad urgente de identificar temprano el carcinoma de células escamosas cutáneo de alto riesgo.<sup>4</sup>

Se han desarrollado múltiples sistemas de clasificación tumoral en los que se determinan varios criterios que conllevan mayor riesgo de metástasis regionales o a distancia.

Clasificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC8):

- T1: menor o igual a 2 cm en el mayor diámetro.
- T2: 2-4 cm en el mayor diámetro.
- T3: tumor mayor de 4 cm en mayor diámetro o invasión ósea menor o invasión perineural o invasión profunda.
- T4a: tumor con invasión de hueso cortical grueso, la médula o ambos
- T4b: tumor con invasión ósea del cráneo, afectación del foramen de la base del cráneo o ambas.

El valor predictivo positivo del AJCC8 para un resultado desfavorable sigue siendo sólo del 17%. Para mejorar la identificación de pacientes con carcinoma de células escamosas cutáneo primario con alto riesgo de enfermedad me-

tastásica se desarrolló una prueba de perfil de expresión de 40 genes (40-GEP); es un predictor independiente de resultados y mejora la predicción del riesgo con sistemas de estadificación, lo que apoya su posible uso clínico junto con los criterios estándar de estadificación y tratamiento del paciente.<sup>6</sup>

El tratamiento patrón de referencia es la resección tumoral con un margen de 6 mm o más en enfermedades de alto riesgo o 10 mm o más en enfermedades de muy alto riesgo, disección metastática de ganglios linfáticos y radioterapia posterior con consideración de la quimioterapia coadyuvante.<sup>5</sup>

La gran ventaja de la cirugía de Mohs sobre la escisión quirúrgica tradicional es que puede evaluarse el 100% de los márgenes quirúrgicos, lo que resulta en tasas de recurrencia más bajas (3 vs 8% durante un período de seguimiento de 5 años, respectivamente). Cuando no es posible realizar una reescisión en caso de márgenes estrechos, puede considerarse la radioterapia coadyuvante.<sup>4</sup>

El carcinoma de células escamosas cutáneo localmente avanzado y metastásico requiere otros tratamientos que deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario.

Las opciones de tratamiento disponibles incluyen quimioterapia (como cisplatino), terapia dirigida con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (es decir, cetuximab) y anticuerpos anti-PD-1 (cemiplimab, pembrolizumab, nivolumab).<sup>4</sup>

El cemiplimab es el primer tratamiento sistémico aprobado por la FDA contra el carcinoma de células escamosas cutáneo avanzado y metastásico. Los anticuerpos anti-PD-1 muestran resultados prometedores con tasas de respuesta

de hasta el 50% en el carcinoma de células escamosas cutáneo localmente avanzado y en el metastásico, con evidencia emergente de respuestas duraderas.<sup>4</sup>

## CONCLUSIONES

El paciente del caso acudió para recibir atención médica con un diagnóstico tardío, por tanto, sin recibir el tratamiento adecuado, lo que condicionó el avance de su padecimiento hasta convertirse en una lesión de alto riesgo con metástasis ganglionar; además, al ser un paciente inmunosuprimido, adquirió infecciones que causaron su muerte, por lo que se sugiere buscar factores de alto riesgo para disminuir las complicaciones como la metástasis y ofrecer un tratamiento temprano para aumentar la supervivencia de estos pacientes.

## REFERENCIAS

1. Bander TS, Nehal KS, Lee EH. Cutaneous squamous cell carcinoma: Updates in staging and management. *Dermatol Clin* 2019; 37 (3): 241-251. doi: 10.1016/j.det.2019.03.009
2. Corchado-Cobos R, García-Sancha N, González-Sarmiento R, Pérez-Losada J, Cañueto J. Carcinoma de células escamosas cutáneas: de la biología a la terapia. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (8): 2956. doi: 10.3390/ijms21082956
3. Waldman A, Schmults C. Cutaneous squamous cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; 33 (1): 1-12. doi:10.1016/j.hoc.2018.08.001
4. De Jong E, Lammerts M, Genders R, Bouwes Bavinck J. Update of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022; 36: 6-10. <https://doi.org/10.1111/jdv.17728>
5. Stefanovic N, Fitzmaurice CJ, Ormond P, Irvine AD, Barry RB. Risk factors for distant metastasis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2022; 187 (3): 435-436. doi: 10.1111/bjd.21250
6. Wysong A, Newman JG, Covington KR, Kurley SJ, Ibrahim SF, et al. Validation of a 40-gene expression profile test to predict metastatic risk in localized high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84 (2): 361-369. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.088. Erratum in: *J Am Acad Dermatol* 2021; 84 (6): 1796.

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9786>

## Histoplasmosis cutánea. Comunicación de caso en un paciente con VIH

### *Cutaneous histoplasmosis. A case report in an HIV patient.*

Diego Osmany Chamba Pineda,<sup>1</sup> Dinorah Elizabeth Paz Luna,<sup>1</sup> Amara Hazel Solorio Rivera,<sup>2</sup> Astrid Michelle López Barradas,<sup>2</sup> Vanessa Paredes Solís<sup>3</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La histoplasmosis es una micosis profunda que afecta múltiples órganos, entre ellos la piel y la médula ósea.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 36 años con diagnóstico de VIH e histoplasmosis cutánea, que se manifestó como una dermatosis diseminada en el cuello, el tronco, las extremidades superiores e inferiores, caracterizada por neoformaciones de aspecto papular de 1 a 3 mm de diámetro, algunas umbilicadas, eritematosas e hiperpigmentadas color marrón claro. Se estableció el diagnóstico por medio de biopsia de piel. Tuvo buena respuesta al tratamiento con anfotericina B y posteriormente con itraconazol, así como terapia antirretroviral.

**CONCLUSIONES:** La histoplasmosis es una micosis oportunista frecuente en pacientes con infección por VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que suele iniciar de forma inespecífica y posteriormente puede manifestarse como una variante diseminada. Las lesiones cutáneas muestran una morfología heterogénea, como pápulas umbilicadas, nódulos, placas vegetantes o máculas. La anfotericina B y el itraconazol son el tratamiento de primera línea.

**PALABRAS CLAVE:** Histoplasmosis; *Histoplasma capsulatum*; VIH; SIDA.

#### Abstract

**BACKGROUND:** Histoplasmosis is a deep mycosis that affects multiple organs, including the skin and bone marrow.

**CLINICAL CASE:** A 36-year-old male patient diagnosed with HIV and cutaneous histoplasmosis, which manifested as a disseminated dermatosis on the neck, upper and lower extremities, characterized by papular neoformations of 1-3 mm in diameter, some of them umbilicated, erythematous and hyperpigmented, light brown in color. He had a good response to treatment with amphotericin B and later with itraconazole, as well as antiretroviral therapy.

**CONCLUSIONS:** Histoplasmosis is a common opportunistic mycosis in patients with HIV infection and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), which usually starts nonspecifically and may subsequently presents as a disseminated variant. The skin lesions show a heterogeneous morphology, such as umbilicated papules, nodules, vegetating plaques and/or macules. Amphotericin B and itraconazole are first-line treatments.

**KEYWORDS:** Histoplasmosis; *Histoplasma capsulatum*; HIV; AIDS.

<sup>1</sup> Residente de segundo año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico pasante del Servicio Social.

<sup>3</sup> Médica adscrita al Departamento de Dermatología. Hospital General Dr. Miguel Silva, Morelia, Michoacán, México.

**Recibido:** febrero 2023

**Aceptado:** febrero 2023

#### Correspondencia

Amara Hazel Solorio Rivera  
amarahazel@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Chamba-Pineda DO, Paz-Luna DE, Solorio-Rivera AH, López-Barradas AM, Paredes-Solís V. Histoplasmosis cutánea. Comunicación de caso en un paciente con VIH. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 398-403.

## ANTECEDENTES

La histoplasmosis es una micosis profunda producida por un hongo denominado *Histoplasma capsulatum*, endémico de América del Norte y del Sur. Afecta a múltiples órganos, incluida la piel y la médula ósea; las manifestaciones iniciales son inespecíficas. La infección resulta por exposición pasiva al hongo, que está presente en suelos enriquecidos con excretas de aves y murciélagos; tal exposición suele ocurrir como resultado de los aerosoles producidos durante actividades ocupacionales.<sup>1,2</sup>

Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 6:1, puede ocurrir en todas las edades; sin embargo, su manifestación clínica es más severa en niños, personas mayores y en pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia, especialmente en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha tenido un efecto importante en la epidemiología de la forma diseminada de la enfermedad con incidencia global de coinfección del 0.9%, pudiendo llegar a ocurrir hasta en un 27% en zonas endémicas.<sup>3</sup>

Este artículo comunica el caso de un paciente con VIH quien manifestó histoplasmosis cutánea.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 36 años, originario de Ario de Rosales, Michoacán, México, de oficio campesino, con convivencia con animales de granja (pájaros australianos) y consumo de productos lácteos no pasteurizados. Tenía el antecedente de viaje a Estados Unidos hacía 10 años aproximadamente, cruzando el Río Bravo; donde se dedicó a labores en el campo. Presentó esquema de vacunación aparentemente completo, con dos dosis de vacuna contra SARS-CoV-2, marca Sinovac y Cansino. Sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Entre sus ante-

cedentes patológicos destacó tabaquismo desde los 18 años de edad con 18 paquetes/año, negó otras toxicomanías. Inició vida sexual a los 28 años, una sola pareja heterosexual.

Inició su padecimiento cuatro meses previos a su atención con fiebre de hasta 40 °C sin predominio de horario, en ocasiones persistente durante todo el día, diaforesis profusa, astenia, adinamia, mareo, disminución de la fuerza de ambos miembros inferiores, dolor abdominal tipo cólico localizado en el hipocondrio derecho e hiporexia marcada con pérdida de peso no intencionada de aproximadamente 15 kg en una semana; se le prescribió ceftriaxona y complejo B. Una semana después del inicio de los síntomas notó lesiones pruriginosas en la piel.

A la exploración física se observó una dermatosis diseminada al cuello, la región anterior y posterior del tórax, así como en las extremidades superiores e inferiores; del cuello afectaba la parte anterior extendiéndose al tronco (**Figura 1**). Del tronco afectaba el tórax en sus caras anterior y posterior y el abdomen; de las extremidades superiores afectaba los brazos, los antebrazos, la cara palmar y el dorso de las manos incluidos los dedos (**Figura 2A**), así como las extremidades pélvicas en los muslos, las piernas y el dorso de los pies (**Figura 2B**). La dermatosis se caracterizaba por neoformaciones de aspecto papular de 1 a 3 mm de diámetro, algunas umbilicadas, eritematosas e hiperpigmentadas de color marrón claro.

El panel viral reportó anticuerpos anti-VIH: reactivo, para hepatitis B y C fue no reactivo, así como para el perfil TORCH. El VDRL se reportó negativo. La biometría hemática reportó pancitopenia con conteo total de leucocitos de  $12.1 \times 10^3$  cél/ $\mu$ L, neutrófilos  $68 \times 10^3$  cél/ $\mu$ L, linfocitos  $16 \times 10^3$  cél/ $\mu$ L; hemoglobina de 6.4 mg/dL, con anemia normocítica normocrómica, plaquetas 97,000 y deshidrogenasa láctica de 4437 U/L. El ultrasonido de hígado y vías biliares fue

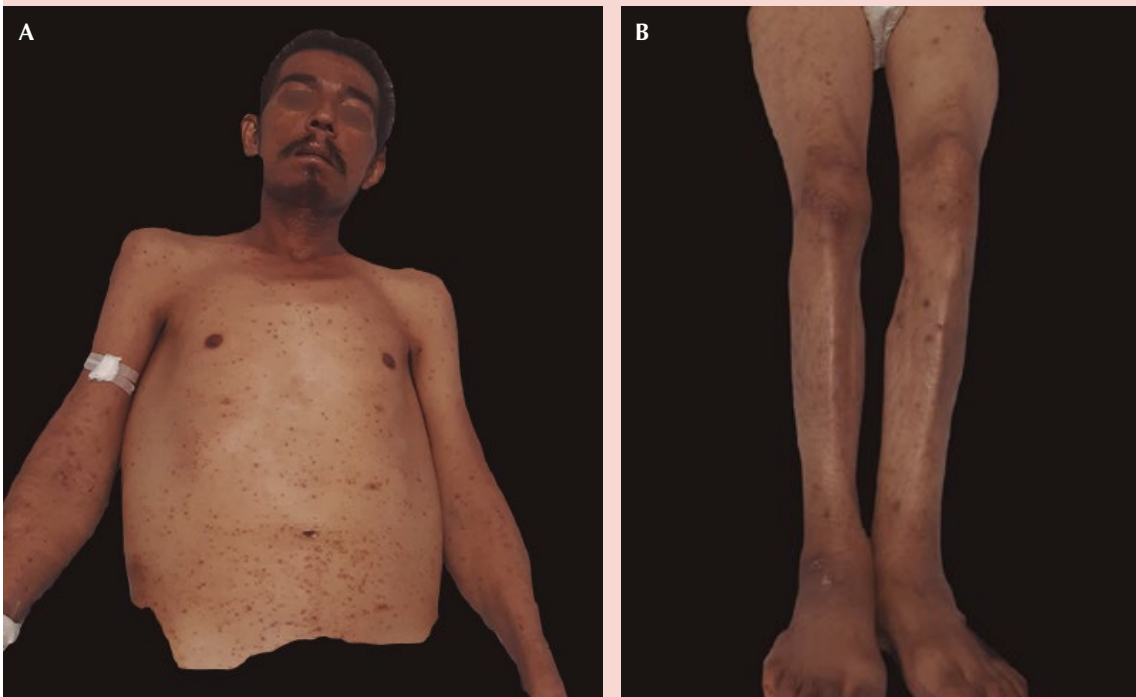


**Figura 1.** Neoformaciones de aspecto papular, del color de la piel, hiperpigmentadas y eritematosas, de 1 a 3 mm de diámetro, algunas umbilicadas en parte anterior del cuello y el tronco.

compatible con hepatoesplenomegalia. No se determinó la carga viral ni el conteo de CD4. La tomografía axial computada de tórax, tomada el 11 de octubre de 2022, evidenció derrame pleural bilateral y zona de consolidación basal en el hemitórax derecho.

Por sospecha de histoplasmosis pulmonar fue valorado por el servicio de Infectología que solicitó mielocultivo con resultado positivo para *Streptococcus*.

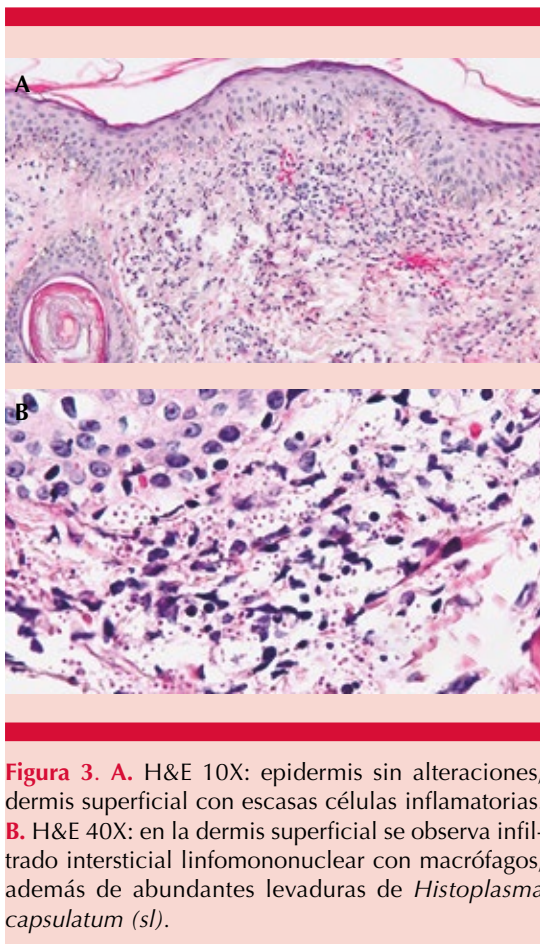
Debido al cuadro clínico de la dermatosis se decidió toma de biopsia de piel con posibilidad diagnóstica de histoplasmosis cutánea. La biopsia de piel reportó epidermis y anexos cutáneos sin alteraciones (**Figura 3A**). A mayor aumento, en el intersticio de la dermis superficial se observaron escasas células inflamatorias



**Figura 2. A.** Lesiones de aspecto papular y manchas eritematosas e hiperpigmentadas en las extremidades superiores, el tórax anterior y el abdomen. **B.** Manchas hiperpigmentadas de aspecto residual en los miembros inferiores.

mononucleares acompañadas de macrófagos, asimismo, se encontraron abundantes levaduras de *Histoplasma capsulatum* (sl). **Figura 3B**

Con los datos clínicos e histopatológicos, se estableció el diagnóstico de histoplasmosis cutánea en un paciente con VIH. Se inició tratamiento con anfotericina B intravenosa durante 15 días con respuesta favorable al tratamiento y alivio de las lesiones dérmicas. El paciente tuvo buena respuesta a la terapéutica, por lo que fue egresado con tratamiento ambulatorio con itraconazol a dosis de 200 mg cada 12 horas vía oral y a los dos días posteriores a su alta se inició tratamiento antirretroviral con bictegravir, emtricitabina y tenofovir.



**Figura 3. A.** H&E 10X: epidermis sin alteraciones, dermis superficial con escasas células inflamatorias. **B.** H&E 40X: en la dermis superficial se observa infiltrado intersticial linfomononuclear con macrófagos, además de abundantes levaduras de *Histoplasma capsulatum* (sl).

## DISCUSIÓN

La histoplasmosis es una de las micosis sistémicas más comunes en México. Se han reportado tasas altas del 27 al 40% de histoplasmosis diseminada en algunos países de Latinoamérica, sobre todo en pacientes con SIDA.<sup>4</sup>

La histoplasmosis es una enfermedad causada por el hongo *Histoplasma capsulatum* que se encuentra en suelos contaminados por excretas de pájaros y guano de murciélagos. De forma primaria causa infección pulmonar por inhalación de fragmentos de microconidias del suelo.

Posterior a la inhalación, las microconidias son fagocitadas y se convierten en levaduras intracelulares, la forma patológica para el organismo. Puede propagarse secundariamente a otros órganos, especialmente a aquéllos con sistema reticuloendotelial. En pacientes con VIH puede observarse la variedad clínica llamada histoplasmosis diseminada progresiva, sobre todo en casos de VIH sin tratamiento antirretroviral (ARV).<sup>3,5</sup> El desequilibrio de la inmunidad celular en pacientes con VIH y conteo de CD4 menor de 150 células/μL causa infecciones severas y diseminadas de *H. capsulatum*.<sup>6</sup>

Tras la inhalación de microconidias, el 90% permanece asintomático o cursa con síntomas inespecíficos. La manifestación clínica depende de múltiples factores, como la edad, el grado de inmunosupresión y el tamaño del inóculo.<sup>7</sup> El curso clínico incluye fiebre, fatiga, pérdida de peso, disnea y diarrea. A la exploración física se encuentra linfadenopatía, hepatomegalia o esplenomegalia con lesiones dermatológicas. A excepción de la diarrea, todas estas manifestaciones clínicas se observaron en el paciente del caso.<sup>8</sup>

La mayor parte de las lesiones cutáneas o mucosas se observan en formas diseminadas progresivas de la histoplasmosis.<sup>9</sup> La manifesta-



ción más común son pápulas de 2 a 4 mm de diámetro, ulceradas en el vértice cubiertas de costra serohemática. Otras lesiones observadas son pápulas moluscoideas, nódulos y úlceras de morfología diversa.<sup>2</sup>

Los estudios de laboratorio incluyen pancitopenia, aumento de transaminasas y de lactato deshidrogenasa (DHL). La radiografía de tórax incluye infiltrados difusos, pero puede ser normal.<sup>8</sup>

El patrón de referencia para el diagnóstico se basa en estudios de laboratorio, incluidos los cultivos y el reporte histopatológico. Otras alternativas incluyen detección de anticuerpos contra antígenos de *Histoplasma*, detección de antígenos circulantes de *Histoplasma* en orina, suero o lavado broncoalveolar y detección de ADN fúngico.<sup>3</sup> En la histopatología se observan células de levadura consistentes con *H. capsulatum*; las levaduras suelen ser intracelulares y se reconocen por su forma ovoide en tinciones como plata metenamina de Gomori o ácido peryódico de Schiff.<sup>10</sup> En el caso clínico comentado el diagnóstico se estableció por histopatología. El aislamiento en médula ósea confirma el diagnóstico.<sup>11</sup>

El diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas y mucosas de las formas agudas y subagudas de la histoplasmosis diseminada debe incluir la tuberculosis, criptococosis, infecciones diseminadas por virus del herpes simple o molusco contagioso.<sup>2</sup>

En el estudio efectuado por Pérez Lazo, la edad media de aparición fue de 36.7 años, con datos clínicos de fiebre y adenopatías. El tratamiento antirretroviral se inició 2 semanas después del tratamiento antifúngico. Estos datos son similares a lo reportado en el caso comunicado.<sup>12</sup>

La anfotericina B liposomal es la primera línea de tratamiento para pacientes con enfermedad grave hasta que su estado clínico mejore, normalmente

en una a dos semanas. Posteriormente el itraconazol es el tratamiento de mantenimiento. La terapia de mantenimiento con itraconazol debe administrarse al menos durante un año y debe suspenderse cuando el conteo de CD4 aumente a  $\geq 150$  células/ $\mu$ L. La terapia antirretroviral mejora la tasa de respuesta al tratamiento antifúngico en pacientes con SIDA e histoplasmosis.<sup>13</sup>

El pronóstico varía con diferentes formas clínicas. En general, la respuesta al tratamiento es buena, según Negroni más del 70% de los casos de histoplasmosis asociados con VIH/SIDA responden bien a los tratamientos antifúngicos; de igual manera, el paciente del caso tuvo buena respuesta al tratamiento.<sup>2</sup>

## CONCLUSIONES

La histoplasmosis es una micosis oportunista frecuente en pacientes con infección por VIH y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que suele iniciar de forma inespecífica y posteriormente puede manifestarse como una variante diseminada. Las manifestaciones cutáneas muestran una morfología heterogénea, como pápulas umbilicadas, nódulos, placas vegetantes o máculas, por lo que el dermatólogo desempeña un papel importante para contribuir al diagnóstico e inicio tempranos del tratamiento; actualmente la anfotericina B y el itraconazol constituyen el tratamiento de primera línea.

## REFERENCIAS

1. Myint T, Anderson AM, Sanchez A, Farabi A, et al. Histoplasmosis in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS): Multicenter study of outcomes and factors associated with relapse. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93 (1): 11-8. <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000000016>
2. Negroni R, Manifestaciones cutáneo-mucosas de la histoplasmosis diseminada (histoplasmosis clásica o histoplasmosis capsulati). *Dermatología Argentina* 2008; 14 (2): 104-112.
3. Caceres DH, Knuth M, Derado G, Lindsley MD. Diagnosis of progressive disseminated histoplasmosis in advanced

- HIV: A meta-analysis of assay analytical performance. *J Fungi (Basel)* 2019; 5 (3): 76. <http://dx.doi.org/10.3390/jof5030076>
4. Flores-Franco RA, Gómez-Díaz A, de Jesús Fernández-Alonso A. Chronic progressive disseminated histoplasmosis in a Mexican cockfighter. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 92 (1): 4-5. doi: 10.4269/ajtmh.14-0086
  5. Horwath MC, Fecher RA, Deepe GS Jr. Histoplasma capsulatum, lung infection and immunity. *Future Microbiol* 2015; 10 (6): 967-75. doi: 10.2217/fmb.15.25
  6. Adenis AA, Aznar C, Couppié P. Histoplasmosis in HIV-infected patients: A review of new developments and remaining gaps. *Curr Trop Med Rep* 2014; 1 (2): 119-128. doi: 10.1007/s40475-014-0017-8
  7. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (6): 1367-1376. doi: 10.1093/cid/ciz1008
  8. Araúz AB, Papineni P. Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2021; 35 (2): 471-491. doi: 10.1016/j.idc.2021.03.011
  9. Negroni R, Kushwaha RK, Guarro J. Clinical spectrum and treatment of classic histoplasmosis. *Revista Iberoam Micolog* 2000; 17.
  10. Azar MM, Hage CA. Laboratory diagnostics for histoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2017; 55 (6): 1612-1620. doi: 10.1128/JCM.02430-16
  11. Pan American Health Organization, World Health Organization. Guidelines for diagnosing and managing disseminated histoplasmosis among people living with HIV. 2020. <https://doi.org/10.37774/9789275122488>
  12. Pérez-Lazo G, Maquera-Afaray J, Mejía CR, Castillo R. Histoplasmosis diseminada e infección por VIH: serie de casos en un hospital peruano [Disseminated histoplasmosis and HIV infection: Case series in a Peruvian hospital]. *Rev Chilena Infectol* 2017; 34 (4): 365-369. doi: 10.4067/s0716-10182017000400365
  13. McKinsey DS. Treatment and prevention of histoplasmosis in adults living with HIV. *J Fungi (Basel)* 2021; 7 (6): 429. doi: 10.3390/jof7060429

### 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.

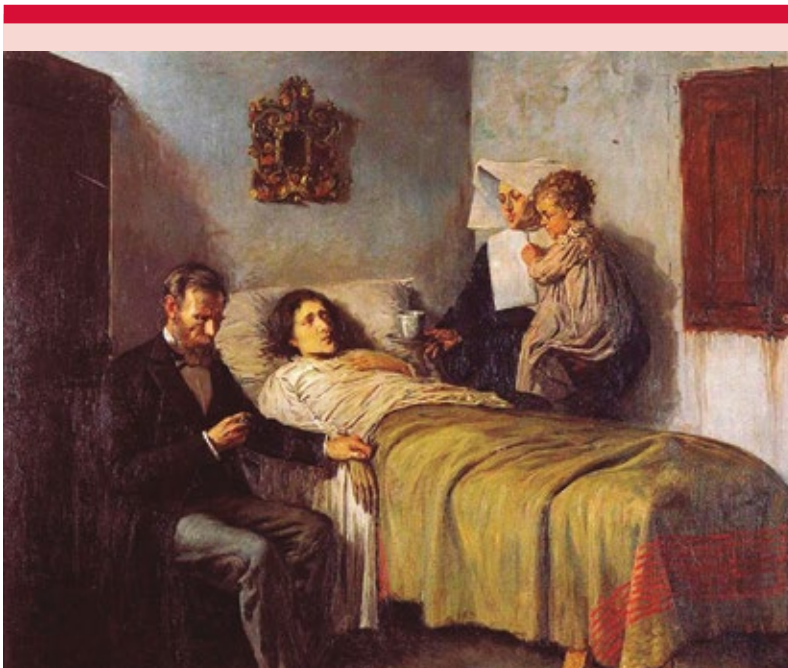


<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.8317>

## Ciencia y caridad

### *Science and charity.*

Pablo Campos Macías



**Figura 1.** *Ciencia y caridad*, pintura al óleo realizada por Pablo Ruiz Picasso en 1897 en Barcelona, mide 197 x 249.5 cm; actualmente forma parte de la colección permanente del Museo Picasso de Barcelona. El médico y la religiosa, atendiendo y acompañando a una enferma, brindándole apoyo y consuelo.

Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de Guanajuato. Dermatólogo, Hospital Aranda de la Parra, León, Guanajuato, México.

**Recibido:** noviembre 2023

**Aceptado:** diciembre 2023

**Correspondencia**

Pablo Campos Macías  
camposdoctor@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Campos-Macías P. Ciencia y caridad. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 404-407.

*Ciencia y caridad ... Pablo Picasso,  
en su juventud, plasma la esencia  
de la vocación médica*

*Ciencia y caridad* es una pintura al óleo realizada por Pablo Ruiz Picasso en 1897 en Barcelona, mide 197 x 249.5 cm; actualmente forma parte de la colección permanente del Museo Picasso de Barcelona (**Figura 1**). Se trata de una de las obras más representativas de la etapa de formación del artista; la pintó a la edad de 16 años.

La escena se desarrolla en una habitación de aspecto muy humilde, lúgubre, poco iluminada, la ventana permanece cerrada y la decoración es sobria, prácticamente desnuda; un cuadro cuelga de la pared, excesivamente elaborado, su marco contrasta con la sencillez del habitáculo. Al centro yace una mujer postrada en una cama, cubierta con una colcha amarillo verdosa, su rostro caquéctico, pálido, evidencia lo avanzado de su enfermedad; su mirada traduce la tristeza de presentir el final de su camino, sus manos se muestran adelgazadas. A su izquierda una monja, representación de la vocación de muchas órdenes religiosas de dar atención a los enfermos, en su brazo izquierdo sostiene a una niña, que se aferra con la mano izquierda a su pecho, seguramente sintiendo una gran angustia al ver la dolorosa imagen de su madre; la mano derecha de la religiosa, extendida, ofrece a la mujer una taza.

En primer plano, a su derecha, la imagen de un médico, elegantemente vestido, su mano izquierda toma el pulso de la mujer, la derecha aprisiona un reloj de mano con el que registra la frecuencia de las pulsaciones. Picasso plasma a la perfección el ambiente recargado de la estancia que invita al descanso y el recogimiento a través de una luz tenue y una gama cromática oscura en la que destaca sobremanera la palidez de la enferma. Algunos analistas resaltan la importancia que el artista da a las manos de los personajes, manos de hombre, mujer, niño, que

en su postura reflejan el momento emocional del personaje.

En 1896 Picasso había recibido muy buenas críticas por su obra *La Primera Comunión*, presentada en la tercera exposición de Bellas Artes e Industrias Artísticas de Barcelona. Este hecho animó a su padre a alquilar un taller para su hijo en el número 4 de la calle de la Plata del Barrio de la Ribera, cerca de la residencia familiar en la calle Mercè. En este taller fue donde pintaría *Ciencia y caridad*.

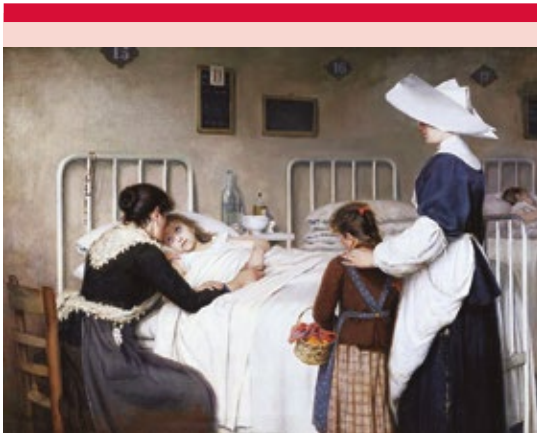
En su obra Picasso representa en la figura del médico a su padre, José Ruiz Blasco, la enferma y el niño son dos personajes humildes del barrio, contratados como modelos, y la religiosa una amistad que porta el hábito prestado por una monja amiga de la familia, representando el socorro asistencial.

*Ciencia y caridad* es el segundo de tres cuadros creados por Picasso en este periodo que trata sobre la enfermedad; los otros se titulan *La mujer enferma* (1894) y *Últimos momentos* (1899).

Se cree que se inspiró en la obra *La visita de la madre* de Enrique Paternina, 1892 (**Figura 2**), y en *Una sala del hospital durante la visita del médico jefe*, del sevillano Luis Jiménez Aranda, 1889. **Figura 3**

Para preparar la obra, Picasso hizo varios apuntes previos y bocetos. El Museo Picasso conserva 6 de estos bocetos que son expuestos de forma rotativa en la colección permanente.

La composición de la obra, de grandes dimensiones, sigue una estructura clásica, donde todos los personajes están dispuestos de manera que el espectador centre la atención en la enferma; pero es en la representación del médico en donde Picasso plasma la conjunción de ciencia y caridad, principios fundamentales del ser médico en esa época. Se observa la cercanía de la relación



**Figura 2.** *La visita de la madre de Enrique Paternina, Museo del Prado, Madrid, España.*



**Figura 3.** *Una sala del hospital durante la visita del médico jefe del sevillano Luis Jiménez Aranda, Museo del Prado, Madrid, España.*

médico-paciente, el hombre de ciencia sentado a un lado de la enferma, tomando su mano.

El médico, hasta esa época, trabajaba de forma independiente, era el protagonista único y central del servicio de salud, existían algunas boticas que complementaban su función y

algunas instituciones hospitalarias, cuyo papel era más de caridad, de acompañar al enfermo en su sufrimiento y a bien morir; el médico era parte del engranaje funcional de cada familia y el tratante de las mismas por varias generaciones, era frecuente encontrarlo caminando por las calles, portando un maletín en la mano que contenía su armamento diagnóstico: un estetoscopio, una lámpara, quizá un estuche metálico con jeringas de cristal y varias agujas, que nunca tendrían una fecha de caducidad, y un recetario; se le veía detenerse y tocar a una puerta, entrar a una casa que seguramente le era familiar por sus visitas previas y entrar a una habitación para atender a un enfermo, a su lado la familia, que depositaba en él toda su confianza, sintiéndolo otro integrante más.

Sin embargo, la práctica de la Medicina no escapa a los patrones de comportamiento de la sociedad en las diferentes etapas de su historia y a finales del siglo XIX, con el surgimiento del capitalismo industrial, los profesionistas, hasta entonces liberales, asumieron el papel de profesionistas asalariados.

En el siglo XX, con el crecimiento demográfico y como respuesta a la demanda tan alta de servicios, surgió la Medicina institucional oficial, con beneficios indudables, pero con consultorios carentes de la calidez que ofrecía el recinto del médico de la familia, cuyo rostro desaparecía para dar cabida al de personajes en un principio desconocidos para el enfermo y frecuentemente cambiantes.

Por último, transitamos por la época posmoderna, época en la que los medios masivos de comunicación y la industria del consumo se convierten en centro de poder y el ejercicio de la medicina no es ajeno a estos patrones de conducta, modificando en forma significativa lo que durante muchos siglos fue la esencia de su ejercicio.

Los economistas y políticos, ante el comportamiento del sistema financiero y sus crisis, han planteado la modificación de los sistemas de salud vigentes, de tal forma que el cuidado de la salud se ha “industrializado” y los hospitales y clínicas funcionan bajo los mismos patrones de las fábricas modernas.

Con este tipo de esquemas el concepto de médico, con todo lo que ha significado a través de la historia, desaparece para aparecer ante la sociedad del siglo XXI como solo un *proveedor*, y el concepto de paciente es sustituido por el de *consumidor*, términos que claramente traducen el papel del médico en el sistema de salud actual, el deterioro al que hemos llevado la práctica de la Medicina, de ser un servicio primordialmente humanista a una mera transacción comercial.

Aquellos maletines, de conformación muy clásica, compañeros inseparables de los médicos, ya han desaparecido, afortunadamente aún podemos identificar médicos cuya práctica traduce la esencia de su vocación, “ser para los demás”, claridad de que su misión no tiene límites: “Curar a veces, aliviar a menudo, consolar siempre”, médicos, que como bien dice el Dr. Gregorio Marañón, “tienen la conciencia cierta de que hasta donde no llega el saber, llega siempre el amor”, son esos médicos los que debemos rescatar y llevar como paradigmas a seguir a los profesionistas de la salud en formación, que los estudiantes de medicina conozcan, observen y analicen la pintura de Sir Luke Fildes, *El Doctor* (1891) y la de Picasso, *Ciencia y caridad* (1897) para que a su egreso luchan por rescatar la imagen del médico del siglo XIX, hoy muy deteriorada, y obtener de los enfermos, no solo

una retribución económica, muy legítima, sino también respeto y afecto.

Una vez que Picasso terminó la pintura, en donde se conjuntan la ciencia y caridad en los personajes del médico y la religiosa, se presentó en la Exposición General de Bellas Artes de 1897 en Madrid, en la que obtuvo una mención honorífica y posteriormente en la Exposición Provincial de Málaga del mismo año recibió la medalla de oro. Cuando terminó la muestra la obra permaneció en Málaga, en el domicilio de Salvador Ruiz Blasco, tío de Picasso, hasta que éste murió en 1918 y su viuda la envió a Barcelona, donde estuvo colgada en el domicilio de la familia Vilató Ruiz en el Paseo de Gracia hasta que el artista la donó al museo, junto con otras obras.

Es una obra de la época juvenil del artista, vinculada con el realismo social, última que pintó relacionada con la estética academicista. Pocos años después Picasso implementó el cubismo, que rompió con el último estatuto renacentista a principios del siglo XX y dejó atrás las pinturas relacionadas con el realismo de su etapa de formación como artista.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hartzband P, Groopman J. The new language of medicine. *N Engl J Med* 2011; 365: 15. DOI: 10.1056/NEJMp1107278
2. Campos P. El nuevo lenguaje de la medicina industrializada. El médico como proveedor y el paciente como consumidor. *Dermatología CMQ* 2012; 10 (3): 163-167.
3. Vargas A, Campos P. El médico de Sir Luque Filldes. *Dermatol Rev Med* 2017; 61 (4): 343-344.
4. Campos P. El terrible pecado de no tener una pluma y una hoja de papel a la mano. A propósito de la primera dermatóloga de México: Dra. Enriqueta Montes de Oca. *Dermatol Rev Med* 2022; 63 (3): 313-321. <https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i3.7772>

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9787>

Sección realizada por residentes de Dermatología, pasantes y diplomados en Micología.

**Awad N, Hetzel JD, Bhupalam V, Nestor MS. Stasis dermatitis: pathophysiology, current treatment paradigms, and the use of the flavonoid diosmin (*Dermatitis por estasis: fisiopatología, paradigmas en los tratamientos actuales y la administración de diosmina*). J Clin Aesthet Dermatol 2024; 17 (1): 15-23.**

La dermatitis por estasis (DE) es una manifestación cutánea de la insuficiencia venosa crónica (IVC). Se estima una prevalencia del 6 al 7% de personas con dermatitis por estasis que se caracteriza por placas eritematosas, con escama y bordes mal definidos, acompañadas de hiperpigmentación y edema tisular. La localización más frecuente es en los miembros inferiores (pierna, pie o rodilla). Se acompaña de síntomas como prurito, parestesias, dolor y calambres. La lipodermatoesclerosis, las úlceras venosas y la dermatitis por estasis son parte del espectro de manifestaciones cutáneas de la insuficiencia venosa crónica. La fisiopatología de las manifestaciones cutáneas de la insuficiencia venosa crónica se basa en dos principales procesos: la disfunción venosa y la inflamación crónica. La fisiología de la circulación venosa depende de la contracción de los músculos de la pantorrilla para impulsar la sangre mientras que las válvulas venosas se encargan de la direccionalidad del flujo. Las alteraciones en la funcionalidad de las válvulas producen hipertensión y aumento de la permeabilidad vascular, provocando edema y activación de células inflamatorias. La perpetuación del estado proinflamatorio causa disfunción endotelial, remodelación vascular, cambios en

la matriz extracelular y alteraciones en la barrera cutánea, como fibrosis e hiperpigmentación. La remodelación cutánea es producto del aumento en la expresión de metaloproteinasas, lo que disminuye la tensión cutánea y la hace susceptible a la formación de úlceras. Las principales estrategias para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica son medias compresivas y elevación de las piernas; sin embargo, ambas medidas han demostrado poco apego por parte de los pacientes y, por ende, escasos resultados. Las intervenciones invasivas como la escleroterapia, ablación y flebectomía tienen resultados exitosos en la reducción de los síntomas, pero altas tasas de recurrencia y complicaciones. Los tratamientos para acelerar los tiempos de cicatrización en úlceras venosas incluyen gasas impregnadas con óxido de cinc y vendas elásticas multicapa. Las líneas de tratamiento actuales se enfocan en aliviar los síntomas, pero no son intervenciones curativas. La diosmina es un flavonoide que se ha estudiado como tratamiento contra la insuficiencia venosa crónica. Varios estudios con distribución al azar han demostrado que no tiene efectos tóxicos, disminuye significativamente la progresión de la insuficiencia venosa crónica y mejora la cicatrización de las úlceras. Este flavonoide también disminuye la adhesión leucocitaria y extravasación de leucocitos. Por tanto, este tratamiento actúa en los dos principales procesos fisiopatológicos de la insuficiencia venosa crónica: inflamación y alteraciones vasculares. Awad y su grupo llevaron a cabo una revisión de la bibliografía en la que se incluyeron 7 estudios que evaluaron distintos

parámetros en la administración de la diosmina. Se concluyó que este fármaco es efectivo para mejorar la cicatrización de úlceras, con tasas del 32 al 83.8%. Demostró reducción en el tiempo de cicatrización de aproximadamente 5 semanas. También fue capaz de disminuir el área de superficie de la úlcera y reducir la recurrencia con tasas del 26.7 y 59.1% a los 12 meses. La diosmina resultó ser efectiva para la reducción del 4.6% en la circunferencia de la pantorrilla con 8 semanas de tratamiento. La evaluación subjetiva de los síntomas se llevó a cabo con la Escala Visual Análoga, tomando en cuenta: edema, dolor, sensación de hinchazón, inquietud en las piernas y cambios en la piel. Los resultados demostraron que la diosmina es mejor que el placebo para aliviar los síntomas de la insuficiencia venosa crónica. También se aplicaron cuestionarios sobre la calidad de vida que concluyeron mejoría progresiva. El papel de los flavonoides se ha estudiado en otras enfermedades dermatológicas, como la esclerosis sistémica en la que se evidenció mejoría en el grosor de la piel; en la rosácea disminuye el eritema y en la hiperpigmentación posinflamatoria reduce la pigmentación. Con base en los resultados de los diferentes estudios efectuados, se recomienda iniciar la diosmina oral en los pacientes con insuficiencia venosa crónica sintomática, así como en los pacientes en etapas avanzadas con úlceras, ya que hay beneficios significativos con el tratamiento con flavonoides.

*Mariana Herrera Ocampo*

**Merola J, Parish L, Guenther L, Lynde C, Lacour J, Staubach P, et.al. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate-to-severe genital psoriasis: Results from DISCREET, a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial (Eficacia y seguridad de apremilast en pacientes con psoriasis genital moderada a grave: resultados de DISCREET, ensayo de fase 3 con distribución al azar, doble**

**ciego y controlado con placebo). J Am Acad Dermatol 2024; 90 (3): 485-493. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.10.020>.**

**Introducción:** la psoriasis genital afecta hasta un 63% de los adultos con psoriasis en algún momento de su vida. Los signos y síntomas comunes son: prurito, dolor, molestias, ardor, enrojecimiento, descamación y grietas; pueden causar vergüenza, disfunción sexual, depresión y una calidad de vida significativamente más baja. Los pacientes con una calidad de vida significativamente afectada debido a la psoriasis o psoriasis en áreas especiales (incluida la genital, la piel cabelluda, las uñas, las áreas palmo-plantares y ubicaciones visibles) pueden requerir tratamiento sistémico como el apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, inmunomodulador oral, que ha demostrado su eficacia y está aprobado por la FDA para tratar la psoriasis en todos los niveles de gravedad de la enfermedad. El objetivo de este artículo fue evaluar la eficacia y seguridad de apremilast a dosis de 30 mg dos veces al día en pacientes con psoriasis genital.

**Material y métodos:** DISCREET, un ensayo de fase 3 controlado con placebo, distribuyó al azar a pacientes con psoriasis genital moderada a grave (clasificados por área de superficie corporal afectada menor o mayor del 10%) para recibir apremilast o placebo durante un periodo de 16 semanas, seguido de un periodo de extensión con apremilast. Se presentan los resultados de la semana 16.

**Resultados:** los pacientes fueron asignados al azar a apremilast (n = 143) o placebo (n = 146). En la semana 16, el 39.6 y el 19.5% de los pacientes tratados con apremilast y placebo, respectivamente, lograron una respuesta modificada en la Evaluación Global Estática del Médico de la Genitalia, la diferencia de tratamiento fue significativa (20.1%, p = 0.0003). Se observó alivio de los signos y síntomas genitales y del daño cutáneo y mejoría en la calidad de vida.



Los eventos adversos emergentes del tratamiento más comunes fueron diarrea, dolor de cabeza, náuseas y nasofaringitis.

**Discusión:** se observaron diferencias de tratamiento consistentes en la semana 4, con mayor proporción de pacientes que recibieron apremilast experimentando respuestas modificadas en la Evaluación Global Estática del Médico de la Genitalia (PGA) y en la Escala Numérica de Severidad de la Genitalia (GPI-NRS) en comparación con los que recibieron placebo. Más del doble de la proporción de pacientes que recibieron apremilast *versus* placebo tuvieron una respuesta modificada en la psoriasis genital en la semana 16, y más de una cuarta parte de los pacientes tratados con apremilast alcanzaron una puntuación de 0, lo que indica el aclaramiento de lesiones en la piel del área genital. A pesar de una amplia gama de opciones terapéuticas contra la psoriasis, pocos tratamientos se han estudiado específicamente en pacientes con psoriasis genital. El apremilast ha demostrado eficacia en otras áreas especiales, como la piel cabelluda, las uñas y las áreas palmoplantares. DISCREET es el primer ensayo doble ciego, controlado con placebo, diseñado y potenciado para estudiar un tratamiento sistémico oral en pacientes con psoriasis genital. Los resultados de DISCREET muestran que el apremilast, un agente oral aprobado en todas las severidades de la psoriasis, es una opción de tratamiento prometedor y única para pacientes con psoriasis genital moderada a grave.

**Conclusiones:** el apremilast redujo significativamente la psoriasis genital, incluidos los síntomas relacionados: prurito, dolor, molestias, escozor, ardor, enrojecimiento, descamación y grietas. Mejoró la calidad de vida de los pacientes con psoriasis genital moderada a grave que estaban inadecuadamente controlados o eran intolerantes a tratamientos tópicos.

Carla Figueroa Basurto

Yang J, Fan G, Tan F, Kong HM, et al. The role and safety of UVA and UVB in UV-induced skin erythema (*El papel y la seguridad de los rayos UVA y UVB en el eritema cutáneo inducido por los rayos UV*). *Front Med* 2023; 10: 1163697. doi: 10.3389/fmed.2023.1163697.

**Introducción:** la luz ultravioleta es un agente mutagénico; una exposición prolongada a la luz solar causa fotoenvejecimiento y cáncer de piel. La luz ultravioleta tiene una longitud de onda entre 100 y 400 nm; según su longitud puede causar daño en la piel mediante diferentes mecanismos. La energía producida por estos rayos disminuye si aumenta la longitud de onda; por lo que la luz ultravioleta se divide en UVA con longitud de 320 a 400 nm, se distingue por una alta capacidad de penetración en la piel que llega hasta el tejido subcutáneo. La de tipo B (UVB) tiene longitud de 280 a 320 nm, por lo que su capacidad de penetración en la piel es débil, causando daños en la epidermis y la dermis superficial; debido a su longitud, tiene mayor efecto dañino en la epidermis en comparación con los rayos UVA. La luz ultravioleta tipo C (UVC) tiene longitud de 100 a 280 nm. La radiación ultravioleta causa de forma característica eritema que se manifiesta con enrojecimiento visible de la piel, como consecuencia del aumento del volumen sanguíneo de los vasos dérmicos superficiales y profundos; puede generar edema y acumulación de glóbulos blancos como respuesta a la inflamación generada. Algunos estudios informan que la radiación ultravioleta, principalmente la de tipo UVB, puede provocar aumento en el flujo sanguíneo local. De forma clínica la dosis mínima de eritema es la dosis mínima o el tiempo más corto en el que el eritema se hace visible en la piel 24 horas después de la exposición; se utiliza para evaluar la sensibilidad de la piel a la radiación ultravioleta. En la práctica, se utilizan rayos UVA y UVB de forma conjunta para la inducción de eritema cutáneo, se considera que los rayos UVA tienen un papel importante en la pigmentación. La tomografía de

coherencia óptica es una técnica de diagnóstico no invasiva, puede usarse para proporcionar una imagen en vivo de los microvasos de la piel, ya que tiene la capacidad de visualizar la morfología y medir los vasos sanguíneos, así como la velocidad de movimiento de células sanguíneas y el flujo microvascular.

**Métodos:** se incluyeron 124 sujetos, 55 hombres y 69 mujeres de 20 a 59 años; todos tenían piel clasificación III de Fitzpatrick; se utilizó un simulador solar, como herramienta de medición se usó la tomografía de coherencia óptica. En este estudio se utilizó UVB más UVA en conjunto y UVB de forma independiente para producir eritema; se detectaron cambios en el flujo sanguíneo, así como algunas variantes. Se eligió piel de ambos lados de la columna en la espalda, se seleccionaron dos áreas de irradiación con dosis mínima de eritema, se sometieron a radiación UVB de forma independiente o en combinación de UVA más UVB, se trató de reflejar la misma proporción de luz, como la que observa a lo largo de las horas del día.

**Resultados:** el pico de flujo sanguíneo, el flujo sanguíneo total, así como la profundidad máxima del flujo fueron mayores en las áreas irradiadas con UVB y la combinación de UVA más UVB comparadas con el área de control sin irradiación; se observó que la profundidad máxima del flujo sanguíneo y el pico de flujo sanguíneo fueron mayores en las áreas expuestas a UVB en comparación con la combinación de UVA y UVB, pero no hubo diferencias notorias en la perfusión sanguínea total. Con la misma energía el eritema generado por la combinación de UVA y UVB fue más débil que el generado por radiación UVB de forma independiente.

**Conclusiones:** la intensidad del eritema inducido por UVA más UVB tiende a ser más débil al observado con el uso de UVB, por lo que esta combinación puede ser más segura para reducir el grado de lesión cutánea en compa-

ración con la radiación UVB sola; en caso de requerir luz ultravioleta para la inducción de eritema el uso de UVA más UVB como fuente de luz sugiere ser la opción más adecuada porque puede reducir la inflamación de la piel, el pico de flujo sanguíneo local y disminuir el eritema cutáneo, por tanto, reduce el daño en la piel.

*Elizabeth Hernández Aguilar*

**Caldito EG, Kaul S, Caldito NG, Piette W, Mehta S. Erythromelalgia. Part I: Pathogenesis, clinical features, evaluation, and complications (Eritromelalgia. Parte 1: patogénesis, características clínicas, evaluación y complicaciones). J Am Acad Dermatol 2024; 90 (3): 453-462. doi: 10.1016/j.jaad.2023.02.071.**

**Introducción:** la eritromelalgia es una enfermedad rara, poco conocida y entendida, caracterizada por episodios de aumento de temperatura, eritema y sensación de ardor que afecta las extremidades distales. Los ataques son desencadenados por ejercicio o calor y se alivian con temperaturas bajas. Representa un reto diagnóstico por el poco conocimiento de esta afección.

**Clasificación:** según su causa se clasifica en primaria: por mutaciones genéticas en genes de neuronas simpáticas y nociceptivas, secundaria: por una enfermedad subyacente o medicamentos e idiopática: sin una causa identificable.

**Epidemiología:** es una enfermedad poco frecuente que afecta a personas de todas las edades. Predominan los casos en mujeres, con relación 1:2.8.

**Incidencia:** es un síndrome poco común, con pocos estudios epidemiológicos. La prevalencia estimada es de 2-15 casos por 100,000 personas. La incidencia es de 0.25 a 1.3 por cada 100,000 pacientes por año.

**Causas:** la eritromelalgia primaria es causada por una mutación en el gen SCN9A, puede ser por herencia autosómica dominante o *de novo*. El gen SCN9A codifica el canal Nav 1.7 de sodio dependiente de voltaje que participa en la señalización del dolor. Principalmente se localiza en neuronas nociceptivas localizadas en la raíz dorsal de los ganglios. También se encuentra en neuronas simpáticas, olfatorias, mecanorreceptores y en terminaciones nerviosas libres de la epidermis. La eritromelalgia secundaria se ha asociado con una gran variedad de medicamentos y enfermedades; las más comunes son los síndromes mieloproliferativos, como policitemia vera y trombocitopenia esencial. También se ha asociado con enfermedades de tejido conectivo, como dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.

**Fisiopatología:** es poco entendida porque hay escasos estudios. La principal hipótesis plantea una combinación de disfunciones vasculares y neuronales. La disfunción neuronal consiste en que la mutación en los canales Nav 1.7 aumenta la función de las neuronas nociceptivas localizadas en la raíz dorsal de los ganglios; lo que provoca hiperexcitabilidad neuronal y disminuye el umbral del dolor. En cambio, la disfunción en las neuronas simpáticas provoca hipoexcitabilidad, que impide la vasoconstricción causando eritema e hipertermia. El daño a las fibras colinérgicas resulta en hipohidrosis o anhidrosis. La disfunción vascular consiste en que las conexiones arteriovenosas están constantemente permeables, lo que incrementa la temperatura corporal y disminuye el flujo nutricional desde los capilares superficiales a los profundos, causando hipoxia y dolor.

**Manifestaciones clínicas:** generalmente se manifiesta como episodios de dolor tipo urente, eritema y calor en las extremidades distales, sobre todo los pies. Se alivia con el frío y se exacerba con el ejercicio y el aumento de la temperatura. Los ataques suelen comenzar con prurito que progresa a dolor urente severo.

**Variantes:** en raras ocasiones la tríada clásica de eritema, calor y dolor afecta la cara, que puede confundirse con rosácea o eritema malar.

**Diagnóstico:** el diagnóstico de eritromelalgia es clínico, no hay pruebas confirmatorias. Debido a que es una enfermedad poco común, el diagnóstico suele retrasarse 5 años desde su aparición. Thompson y su grupo proponen los siguientes criterios diagnósticos para ayudar en el reconocimiento: 1) dolor urente intermitente o persistente que afecta regiones acrales; 2) eritema en las zonas con dolor; 3) aumento de la temperatura en la piel afectada; 4) síntomas desencadenados por calor, ejercicio o uso del área afectada; 5) alivio de los síntomas con enfriamiento.

**Abordaje:** es importante solicitar una biometría hemática para descartar síndromes mieloproliferativos y policitemia vera. También se recomienda referir a los pacientes a consejería genética. Los hallazgos histopatológicos son limitados, por lo que no es necesario tomar una biopsia de piel.

**Complicaciones:** para aliviar los síntomas de la eritromelalgia los pacientes suelen sumergir el miembro afectado en agua fría. Si se sumerge el miembro por mucho tiempo puede provocar lesión por frío. La eritromelalgia es una vasculopatía que se manifiesta con edema local, dolor y parestesia. En casos severos, puede progresar a necrosis, ulceración crónica e infección de tejidos blandos.

Mariana Herrera Ocampo

Caldito EG, Caldito NG, Kaul S, Piette W, Mehta S. Erythromelalgia. Part II: Differential diagnoses and management (*Eritromelalgia. Parte II: diagnóstico diferencial y tratamiento*). *J Am Acad Dermatol* 2024; 90 (3): 465-474. doi: 10.1016/j.jaad.2023.02.070.

Una gran cantidad de afecciones médicas pueden imitar la eritromelalgia al causar eritema, aumento de la temperatura y dolor. Los diagnósticos diferenciales son:

*Trastorno de dolor extremo paroxístico:* es una mutación del gen SCN9A presente en la infancia, caracterizado por eritema y dolor episódico en la parte inferior del cuerpo desencadenado por la defecación, el frío, las emociones y la ingesta de comida.

*Síndrome de dolor regional complejo:* dolor crónico continuo que generalmente afecta una extremidad distal en respuesta adaptativa a una lesión, por ejemplo, traumatismo, lesión vascular, con desproporción en gravedad y duración respecto al traumatismo inicial, clínicamente con signos locales inflamatorios.

*Enfermedad de Fabry:* es una afección asociada con la deficiencia de la enzima  $\alpha$ -galactosidasa A, prevalente en las primeras dos décadas de la vida; se manifiesta clínicamente con dolor episódico de tipo urente en las manos y los pies en ausencia de eritema y calor.

*Fenómeno de Raynaud:* son episodios vasoespásticos que afectan los dedos y los pies después de la exposición al frío o al estrés emocional. En términos clínicos se manifiesta con palidez delimitada, dolor y decoloración cianótica que llega hasta la necrosis y se alivia con recalentamiento de la piel, contrario a la eritromelalgia, que se desencadena por el calor y el frío conduce al alivio de los síntomas.

*Rubor facial:* es un eritema causado por vasodilatación transitorio o constante y con el tiempo los episodios pueden provocar eritema fijo y telangiectasias.

*Síndrome de oído rojo:* son episodios en población adulta y pediátrica, clínicamente se manifiestan con dolor de tipo urente, eritema

unilateral o bilateral, desencadenado por factores como calor, ejercicio y comida. Se asocia con afecciones neurológicas como neuralgia del trigémino. Al igual que en la eritromelalgia, los pacientes obtienen alivio enfriándose.

*Síndrome de escroto rojo:* es una afección crónica, se manifiesta clínicamente con eritema bien delimitado en el escroto, dolor de tipo urente e hiperalgesia. No responde a antifúngicos ni a esteroides tópicos.

En la actualidad no existe un tratamiento curativo y las intervenciones se centran en el control del dolor y en la reducción de la frecuencia de las exacerbaciones. Deben evitarse los desencadenantes para disminuir la frecuencia de los brotes. El tratamiento puede proporcionarse con técnicas de enfriamiento con agua y ventilador dirigido a la zona afectada. Pueden administrarse tratamientos tópicos (en monoterapia o en terapia combinada) con lidocaína, geles compuestos de amitriptilina o midodrina aplicados varias veces al día. Los medicamentos recomendados para tratar la eritromelalgia primaria son los que se dirigen a canales de sodio dependientes de voltaje, como mexiletina, e inhibidores de canales de sodio, como carbamazepina. En la eritromelalgia secundaria puede administrarse aspirina para lograr el alivio rápido de los síntomas en casos asociados con trastornos mieloproliferativos, deben tenerse en cuenta los efectos secundarios, como úlceras o sangrado. Los medicamentos intravenosos se reservan para casos graves de eritromelalgia limitada o pacientes hospitalizados; los vasodilatadores como prostaglandinas (E1), prostaciclina (iloprost) y el nitroprusiato de sodio pueden aliviar los síntomas. La lidocaína intravenosa seguida de mexiletina oral ha demostrado ser eficaz en algunos casos. En casos intratables pueden considerarse intervenciones quirúrgicas o mínimamente invasivas, como bloqueos epidurales con bupivacaína. Las terapias psico-

lógicas, como la terapia cognitivo-conductual, rehabilitación del dolor, biorretroalimentación y la hipnoterapia son opciones de tratamiento poco convencionales que pueden resultar útiles porque los pacientes pueden sufrir ansiedad o depresión. Se recomienda un enfoque interdisciplinario con un plan de atención integrado que deberá incluir dermatólogos, neurólogos y especialistas en dolor.

*María Fernanda Figueroa Hernández*

**Martora F, Ascierio PA, Scalvenzi M, Palla M, et al. Tirbanibulin ointment to manage recurrence of superficial basal cell carcinoma of the face: case report. (Ungüento de tirbanibulina para el tratamiento del carcinoma basocelular en la cara: comunicación de un caso) Clin Exp Dermatol 2023; 48: 1184-6. <https://doi.org/10.1093/ced/llad334>.**

**Introducción:** el carcinoma basocelular es el cáncer de piel más frecuente en adultos mayores de 50 años. El principal factor carcinogénico es la exposición a la luz ultravioleta. Se han descrito varios tipos de carcinoma basocelular, desde nodulares o superficiales con buen pronóstico hasta esclerodermiformes o invasores que son de difícil tratamiento. El tratamiento estándar contra el carcinoma basocelular es quirúrgico. La escisión y cirugía de Mohs se practican según las características del tumor (tamaño, recurrencia, sitio). Aunque se considera el tratamiento patrón de referencia, los estudios recientes describen una tasa de recurrencia del 12.2% a 10 años con cirugía escisional y del 4.4% con cirugía de Mohs; por lo que es importante considerar nuevas alternativas. Las guías recientes recomiendan la administración de tópicos como imiquimod y fluorouracilo; sin embargo, se relacionan con mayores reacciones locales, como erosiones y úlceras, por lo que hay poco apego al tratamiento. Se ha visto que la tirbanibulina tiene pocos efectos adversos y alta eficacia.

**Material y métodos:** se comunica el caso de una mujer de 64 años con carcinoma basocelular recurrente situado en la región subocular izquierda que se trató quirúrgicamente hacía 4 meses. A la dermatoscopia se observó ulceración focal y telangiectasias arboriformes. La paciente rechazó un nuevo tratamiento quirúrgico, tópico (con imiquimod) y la terapia fotodinámica por miedo a efectos adversos. Se propuso el tratamiento con ungüento de tirbanibulina a la paciente, el cual aceptó. Se utilizó el mismo esquema que el de queratosis actínica (una vez al día durante 5 días).

**Resultados:** luego de 8 semanas se valoró a la paciente quien no reportó efectos adversos. La lesión se redujo considerablemente en tamaño. La dermatoscopia mostró reducción en la ulceración y telangiectasias. Al evaluar los resultados se dejó el mismo esquema a la paciente y se citó en 8 semanas para revaloración, en la que se consideró que la lesión había desaparecido, lo que se confirmó en un seguimiento 6 meses después.

**Discusión:** el ungüento de tirbanibulina al 1% es un agente antiproliferativo sintético aprobado por la FDA en 2020 para el tratamiento de queratosis actínica en un área de 25 cm<sup>2</sup> como tratamiento tópico diario durante 5 días; ha demostrado pocas reacciones locales y alta tolerabilidad. Sólo se había descrito un caso en la bibliografía en el que el paciente fue tratado con tirbanibulina contra el carcinoma basocelular recurrente situado en la oreja con buenos resultados; sin embargo, los autores mencionaron que se dio crioterapia antes del tratamiento. En el caso de esta paciente no hubo un tratamiento previo. El carcinoma basocelular de bajo riesgo (menor de 2 cm de diámetro) debe tratarse con escisión estándar con 3-4 mm de margen periférico. En cuanto al carcinoma basocelular de alto riesgo (mayor de 2 cm) debe hacerse escisión con 5-10 mm de margen periférico. Los márgenes quirúrgicos se reducen en áreas como la cara y

la piel cabelluda para evitar escisiones grandes y reducir el efecto estético, lo que aumenta la tasa de recurrencia y algunos pacientes con carcinoma basocelular recurrente se niegan a tener nuevas intervenciones quirúrgicas. Por lo que se considera importante encontrar nuevas alternativas para el tratamiento del carcinoma basocelular.

**Conclusión:** el ungüento de tirbanibulina puede ser una alternativa para el tratamiento del carcinoma basocelular. Es necesario efectuar más estudios con una gran cantidad de pacientes para establecer el papel de la tirbanibulina en el tratamiento del carcinoma basocelular recurrente.

Sofía Dolores Guzmán Ballesteros

**Taudorf EH, Jensen MB, Bouazzi D, Sand C, Thomsen SF, Jemec GBE, Saunte DML. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor treatment of acne fulminans - a clinical and literature review (*Inhibidores del factor de crecimiento tumoral alfa en el tratamiento del acné fulminans*). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2024; 22 (1): 23-27. <https://doi.org/10.1111/ddg.15234>.**

**Introducción:** el acné fulminante es una enfermedad poco frecuente de la piel que causa morbilidad prolongada y cicatrices en pacientes. El acné leve a menudo precede a una aparición repentina de acné fulminante con erosiones, úlceras y nódulos hemorrágicos acompañado de síntomas sistémicos como fiebre, fatiga, dolor de huesos y articulaciones y leucocitosis. La terapia de primera línea es prednisolona e isotretinoína, de ser necesario se combina con antibiótico y tratamiento tópico. En bibliografía previa se ha demostrado la eficacia del factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ .

**Método:** se revisaron registros de casos de acné fulminante tratados con terapia anti-TNF- $\alpha$  de dos centros dermatológicos. En febrero de 2022 dos investigadores independientes buscaron en

bases de datos: acné fulminante y los inhibidores de TNF- $\alpha$ : etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab.

**Resultados:** en este artículo se exponen casos clínicos en los que se describen las lesiones de pacientes con diagnóstico de acné fulminante, el esquema de tratamiento administrado y la curación del caso, así como algunos efectos adversos que ocurrieron. Las lesiones más frecuentes fueron brotes abruptos de acné, nódulos hemorrágicos y úlceras, y los síntomas concomitantes fueron artralgias, fiebre y pérdida de peso. En tres casos, el cultivo mostró *S. aureus*, *C. acnes*, *Prevotella* spp, *Porphyromonas* spp, *Actinomucetes* spp y *S. agalactiae*.

**Tratamiento:** las terapias anti-TNF- $\alpha$  duraron, en promedio, 7 meses y la mayoría de los pacientes recibieron dosis estándar de regímenes de psoriasis, mientras que sólo 4 recibieron régimen de inducción y dos con doble dosis. La mejoría cutánea inició aproximadamente en un mes en la mitad de los pacientes y la mitad logró la remisión.

**Discusión:** con el estudio de 15 casos clínicos tratados con anti-TNF- $\alpha$  se demostró alivio o la remisión de los síntomas del acné fulminante. La isotretinoína es un factor desencadenante bien conocido del acné fulminante y se sugiere que induce la inflamación al aumentar la cantidad y la hipersensibilidad hacia *C. acnes*. En consecuencia, en 10 de cada 15 casos, la isotretinoína probablemente causó el acné fulminante. La bibliografía señala que el acné fulminante puede tratarse con prednisolona e isotretinoína. Si los tratamientos establecidos fallan, los inhibidores de TNF- $\alpha$  podrían considerarse antes, debido a la posible reproducibilidad de respuestas al tratamiento rápidas y efectivas con un perfil de seguridad favorable. Existe cierto apoyo teórico para las terapias anti-TNF- $\alpha$  en el acné fulminante porque los marcadores inflamatorios incluyen TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IFN- $\gamma$ .

La histopatología del acné fulminante parece estar impulsada principalmente por granulocitos neutrófilos, y los inhibidores del TNF- $\alpha$  han demostrado eficacia en el tratamiento de otras dermatosis neutrofílicas. Dirigirse a la vía de la IL-17 también trata con éxito enfermedades inflamatorias como la psoriasis y la hidrosadenitis supurativa. Las limitaciones incluyen la falta de ensayos controlados con distribución al azar que son difíciles de efectuar debido a la rareza del acné fulminante. Además, la falta de definiciones concisas del acné fulminante y síndromes afiliados, así como la heterogeneidad de los informes de casos existentes, complican la extracción de conocimientos. Se prescribieron diversos regímenes de dosificación y los tratamientos concomitantes pueden haber contribuido, en parte, a la eficacia.

**Conclusión:** el tratamiento anti-TNF- $\alpha$  puede aliviar los síntomas cutáneos y sistémicos del acné fulminante si fallan la prednisolona y la isotretinoína de primera línea.

*Jimena Pérez Rubio*

**Lindso P, Riss P, Thorlacius L, Sigsgaard V, et al. Intense pulsed light treatment for hidradenitis suppurativa: a within-person randomized controlled trial (Tratamiento con luz pulsada intensa contra la hidradenitis suppurativa: ensayo clínico con distribución al azar en la misma persona). Eur J Dermatol 2020; 30 (6): 723-729. <https://doi.org/10.1684/ejd.2020.3920>.**

**Introducción:** la hidradenitis suppurativa es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica que afecta las áreas intertriginosas, como las axilas y las ingles. Los enfoques experimentales de tratamiento incluyen terapias basadas en la luz; es decir, láseres y luz pulsada intensa. Ésta se basa en la irradiación filtrada de una fuente de luz pulsada, policromática, no coherente y de espectro amplio, que puede emitir luz en un rango de longitudes de onda de 390 a 1200 nm.

El principio de fototermólisis selectiva consiste en dirigir la irradiación hacia el folículo piloso, que se convierte en calor localmente después de ser absorbido por cromóforos específicos. Los pelos pigmentados se dirigen a una longitud de onda de alrededor de 420-500 nm; la melanina absorbe la luz y el calor provoca la necrosis del folículo piloso. El estudio tuvo como objetivo evaluar el efecto de la eliminación del vello asistida por luz pulsada intensa como tratamiento contra la hidradenitis suppurativa leve a moderada.

**Material y métodos:** se llevó a cabo un ensayo clínico con distribución al azar, simple ciego, con pacientes en la etapa I-II de Hurley. Los pacientes con enfermedad simétrica se asignaron al azar para recibir tratamiento unilateral mensual en la axila o la ingle. El lado contralateral sirvió como control interno. No se permitieron modalidades de tratamiento concomitantes contra la hidradenitis suppurativa durante todo el estudio. La eficacia se evaluó utilizando la Respuesta Clínica de Hidradenitis Suppurativa (HiSCR), la puntuación modificada de Sartorius (MSS) y los resultados informados por los pacientes.

**Resultados:** un total de 20 pacientes participaron en este ensayo clínico. De éstos, 17 se incluyeron en el análisis. Todos los pacientes tenían tipo de piel Fitzpatrick II y 16/17 (94%) eran mujeres; la mediana de la edad fue de 35 (27-50) años. La mayoría de los pacientes se clasificaron como estadio I de Hurley, es decir, la región del cuerpo primariamente afectada fue la ingle. La Respuesta Clínica de Hidradenitis Suppurativa no mostró diferencias significativas entre el lado de la intervención (8/12) y el lado de control (4/10) [ $p = 0.467$ ]. Sin embargo, hubo una reducción significativa en la puntuación regional de MSS en el lado de la intervención, con una puntuación mediana que disminuyó de 8.5 (RIC: 6.3-13.5) a 4.5 (RIC: 1.8-8.0) después del tratamiento ( $p = 0.006$ ) y una reducción insignificante en la puntuación en el lado de control: de 6.0 (RIC:

4.5-8.3) a 5.0 (RIC: 2.5-9.0) después del tratamiento ( $p = 0.492$ ).

**Discusión:** el punto principal de este estudio fue ver la cantidad de pacientes que lograron la Respuesta Clínica de Hidradenitis Supurativa después de seis meses de tratamiento. Ésta se utiliza para evaluar la eficacia del tratamiento en el control de las manifestaciones inflamatorias de la hidradenitis supurativa. Aunque el recuento de lesiones es notoriamente difícil en la hidradenitis supurativa, los datos sugieren que es más preciso en enfermedades más leves. Por tanto, la eficacia del tratamiento puede evaluarse mejor utilizando la puntuación modificada de Sartorius en esta cohorte con enfermedad más leve, ya que esta puntuación también se utiliza para evaluar otros signos de inflamación, es decir, las pápulas y pústulas. Los participantes con respuestas positivas globales al tratamiento con luz pulsada intensa generalmente tenían un IMC medio más bajo que los que no respondieron.

**Conclusión:** se observó una reducción significativa del 47% en la puntuación modificada de Sartorius en el área tratada (8.5 al inicio y 4.5 al final), así como una reducción del 59% en el prurito (29.0 al inicio y 12.0 al final), pero no se observó una reducción significativa en el lado de control, evaluado después de seis meses de tratamiento. El estudio sugiere, por tanto, que la luz pulsada intensa es un tratamiento efectivo contra la hidradenitis supurativa leve a moderada.

Carla Figueroa Basurto

**Snast I, Kaftory R, Lapidoth M, Levi A. Paradoxical hypertrichosis associated with laser and light therapy for hair removal: A systematic review and meta-analysis (*Hipertrichosis paradójica asociada con la terapia láser y de luz pulsada intensa para la eliminación del vello: revisión sistemática y metanálisis*). Am J Clin Dermatol 2021; 22 (5): 616-624. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00611-w>.**

**Introducción:** en los últimos 25 años, diversos láseres y sistemas de luz pulsada intensa se han utilizado cada vez más para la eliminación del vello y hoy día constituyen los procedimientos cosméticos más practicados. La eliminación del vello mediante láseres y luz pulsada intensa se considera un procedimiento seguro. Los efectos adversos son poco comunes y principalmente incluyen despigmentación y cicatrización como resultado de daño dérmico y subcutáneo. Debido a la relevancia clínica de este tema, los objetivos de esta revisión sistemática y metanálisis fueron determinar la prevalencia de la hipertrichosis paradójica y explorar si las modalidades de tratamiento específicas o características del paciente se asocian con su ocurrencia.

**Material y métodos:** se realizó una revisión sistemática y un metanálisis de estudios que evaluaron la eliminación del vello mediante láseres o luz pulsada intensa. El resultado principal fue la prevalencia de la hipertrichosis paradójica. Se utilizaron meta-regresión y análisis de subgrupos para investigar las asociaciones entre la modalidad de tratamiento, las características de los pacientes y la hipertrichosis paradójica.

**Resultados:** se incluyeron 9733 pacientes en dos ensayos clínicos con distribución al azar y 20 estudios de cohorte (3 prospectivos y 17 retrospectivos). El láser alejandrita se evaluó en 13 estudios, la luz pulsada intensa en 10 estudios y los láseres de diodo (800 y 810 nm) y neodimio-dopado con itrio y aluminio granate, cada uno en tres estudios. La prevalencia acumulada de hipertrichosis paradójica fue del 3%. La hipertrichosis paradójica se asoció con una ubicación anatómica en la cara o el cuello y ocurrió solo en el 0.08% de los casos fuera de la cara y el cuello. La modalidad de tratamiento y el intervalo entre tratamientos no tuvieron efecto en la tasa de hipertrichosis paradójica. No hubo datos suficientes para determinar la asociación entre el sexo y el tipo de piel con la hipertrichosis paradójica. En tres de cada cuatro estudios, la



hipertrichosis paradójica se redujo gradualmente con la terapia continua.

**Discusión:** la prevalencia de la hipertrichosis paradójica varió significativamente entre los estudios, en un rango del 0 al 62%. La prevalencia de la hipertrichosis paradójica fue baja en la mayor parte de los ensayos y ocho estudios informaron que ninguno de sus pacientes experimentó hipertrichosis paradójica. Un hallazgo importante fue que, mientras el 4% de los pacientes tratados en la ubicación facial-cuello experimentaron hipertrichosis paradójica, este fenómeno fue extremadamente raro en ubicaciones no faciales (prevalencia del 0.08%). Un tema importante es el tratamiento de la enfermedad. Varios investigadores han propuesto la continuación de los tratamientos en áreas con hipertrichosis paradójica, ya que encontraron que el vello inducido respondió al tratamiento de la misma manera que otros folículos pilosos. En este estudio, tres de cada cuatro estudios que informaron sobre la continuación del tratamiento observaron una respuesta gradual. Willey y su grupo sugirieron medidas preventivas, como mantener el área de tratamiento fría con paquetes fríos, así como tratar a los pacientes con dos aplicaciones del láser, o alternativamente dar un solo tratamiento con una aplicación y repetir un segundo tratamiento de una sola aplicación después de una semana; sin embargo, estas medidas no se evaluaron en un estudio prospectivo. Según un ensayo clínico con distribución al azar de Alijanpour y Aliakbarpour, recortar en lugar de afeitar los vellos antes de la terapia con láser-luz pulsada intensa también puede servir como medida preventiva. En los últimos 4 años, los tres estudios que evaluaron el láser de alejandrita informaron que ninguno de sus pacientes experimentó hipertrichosis paradójica. Por tanto, es posible que, con el avance de la tecnología y mayor experiencia y conciencia de la hipertrichosis paradójica, su ocurrencia disminuirá.

**Conclusión:** la hipertrichosis paradójica ocurre en aproximadamente el 4% de los pacientes sometidos a la eliminación del vello facial con láseres o luz pulsada intensa. El tipo de dispositivo-modalidad no es un factor contribuyente. Continuar los tratamientos en áreas con hipertrichosis paradójica puede ser la terapéutica más apropiada.

*Carla Figueroa Basurto*

**Bar-Ilan E, Bar J, Baniel A, Slodownik D, et al. Intralesional human papillomavirus vaccine for the treatment of recalcitrant cutaneous warts (Vacuna intralesional de papillomavirus para el tratamiento de verrugas vulgares resistentes). J Dermatol 2023; 50 (11): 1373-1380. doi: 10.1111/1346-8138.16905.**

**Introducción:** actualmente existen múltiples modalidades terapéuticas para destruir y remover las verrugas vulgares causadas por el virus del papiloma humano (VPH), ya sea de forma mecánica o induciendo una respuesta inmunitaria citotóxica contra las células infectadas. Las tasas de recurrencia y de verrugas resistentes son altas a pesar de esta amplia gama terapéutica y, además, se asocian con malestar personal y estrés psicológico. Recientemente se observó que la inyección intralesional de las vacunas bivalentes contra VPH tiene resultados prometedores en el tratamiento de las verrugas resistentes. En este estudio se evaluó la efectividad clínica y el perfil de seguridad de la aplicación intralesional de la vacuna noavalente contra VPH en pacientes sin otras comorbilidades y en pacientes inmunodeprimidos.

**Metodología:** en este estudio retrospectivo de series de casos, a 20 pacientes se les aplicó 0.1 mL de la vacuna noavalente contra VPH en verrugas cutáneas existentes; esto se repitió cada dos semanas hasta el alivio completo de las lesiones con un máximo de 6 sesiones. Se utilizó la escala

*Physician Global Assessment* (PGA) para evaluar la respuesta y también una escala subjetiva para el paciente llamada *Patient's Global Impression of Change* (PGIC). Se reportaron todos los efectos adversos por un periodo de seguimiento de 7.1 meses en promedio.

**Resultados:** se incluyeron 13 adultos y 7 niños con lesiones resistentes en las palmas y las plantas, con promedio de duración de 5 y 2.7 años, respectivamente. Un paciente tenía un trastorno linfoproliferativo autoinmunitario y otro una mutación autosómica recesiva DOCK8. La mayoría había recibido crioterapia, 5-fluorouracilo, soluciones de ácido salicílico, láser de dióxido de carbono, curetaje o electrodisecación. Doce pacientes mostraron una respuesta completa según la escala PGA (puntaje de 0), 5 una respuesta excelente (puntaje de 1-1.5) y 3 una respuesta moderada o escasa (puntaje  $\geq 2$ ). En la evaluación subjetiva con la escala PGIC, 13 reportaron la mejoría más alta (puntaje de 7). Se realizó una regresión lineal de multivariable y se encontró que el tratamiento previo con láser se asoció con menor mejoría según la escala PGA, mientras que la edad avanzada se asoció con mayor mejoría.

**Discusión:** las vacunas contra VPH contienen partículas de la proteína de cápside L1 de cada subtipo de virus. La vacuna nonavalente protege contra los serotipos 16, 18, 6, 11, 31, 33, 45, 52 y 58. Existe homología entre las proteínas de cápside L1 de los subtipos 1-4 (causantes de las verrugas vulgares) y las de los encontrados en la vacuna, lo que posiblemente puede resultar en una respuesta de inmunidad cruzada. Se ha encontrado que la aplicación intralesional

de vacunas de VPH en verrugas vulgares genera mejor respuesta en comparación con su aplicación sistémica (muscular), además, se ha observado que a largo plazo existe menor tasa de recurrencia con este tipo de aplicación. Se cree que la curación de las verrugas cutáneas por este método se debe a una respuesta Th1 que incrementa las concentraciones de IL-2 e IFN-gamma, lo que activa células citotóxicas y *natural killer*, que permiten erradicar las lesiones locales y a distancia. Además, se cree que el traumatismo provocado por la aplicación puede inducir una respuesta inmunológica. La aplicación intralesional de la vacuna nonavalente en este estudio, así como los reportes de otro estudio similar con la vacuna bivalente, demuestran un alivio completo en alrededor de 10 a 13 semanas, que es menor que el tiempo requerido con la aplicación muscular. El sexo, tamaño, cantidad, localización y duración de las verrugas no parece afectar la respuesta a este tratamiento. El único efecto adverso encontrado fue dolor temporal en el sitio de inyección. Las limitaciones del estudio fueron la cantidad reducida de participantes y su naturaleza retrospectiva. Se necesita un estudio prospectivo, doble ciego, controlado que compare la vacunación intralesional e intramuscular, así como las tres vacunas disponibles contra el VPH, para establecer el valor terapéutico de este enfoque y el mejor régimen de tratamiento.

**Conclusión:** la aplicación intralesional de la vacuna nonavalente contra VPH debe considerarse una potencial medida terapéutica de las verrugas vulgares resistentes por VPH.

Jorge Alberto Cortez Vila

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9788>

## Hombre de 60 años con erupción pruriginosa de larga evolución en las piernas: epidermólisis ampollosa distrófica

*A 60-year-old man with a long-standing itchy rash in legs: Dystrophic epidermolysis bullosa.*

Laura Andrea Sinuco Rueda,<sup>1</sup> Camilo Andrés Morales Cardona<sup>2</sup>

### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 60 años, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia e hiperplasia prostática, quien tenía lesiones permanentes y muy pruriginosas en los miembros inferiores desde su juventud. Le habían tomado dos biopsias previas que fueron interpretadas como liquen plano, por lo que recibió diferentes tratamientos con corticosteroides tópicos e intralesionales, sin mejoría. Además, refirió que su padre, dos de sus hermanos y su hijo mayor tenían lesiones similares.

En ambos miembros inferiores tenía incontables pápulas eritematosas de color pardo, infiltradas, algunas de superficie aplanada y con descamación blanquecina, otras excoriadas y con costras hemáticas (**Figura 1A y B**). También se observaron cicatrices atróficas en las rodillas y en los codos, además de distrofia en algunas uñas de los pies. Con el dermatoscopio se evidenciaron escasas ampollas tensas y quistes de millium (**Figura 1C**). No había lesiones en las mucosas.

<sup>1</sup> Residente de Dermatología, Unisantas, Bogotá, DC, Colombia.

<sup>2</sup> Dermatólogo, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, ESE Bogotá, DC, Colombia.

**Recibido:** mayo 2023

**Aceptado:** mayo 2023

#### Correspondencia

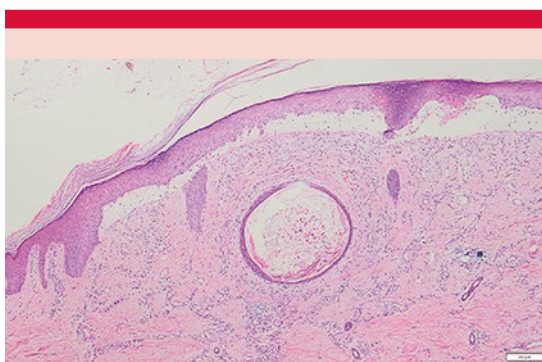
Laura Andrea Sinuco Rueda  
lauarsinucor@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:**  
Sinuco-Rueda LA, Morales-Cardona CA. Hombre de 60 años con erupción pruriginosa de larga evolución en las piernas: epidermólisis ampollosa distrófica. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 420-423.



**Figura 1. A y B.** Incontables pápulas eritematosas, otras pardas, infiltradas, algunas de superficie aplanada y con descamación blanquecina, otras excoriadas y con costras hemáticas en los miembros inferiores. **C.** Ampolla tensa con quistes de millium en su interior, vista con el dermatoscopio.

El estudio de la biopsia de piel reportó epidermis con formación de ampolla subepidérmica, con escasa inflamación linfocitaria y material proteináceo en su luz (**Figura 2**). Dermis de aspecto reparativo con neovascularización y proliferación fibroblástica. Se identificaron algunos ductos ecrinos dilatados y quistes foliculares. Las tinciones de PAS y Fite-Faraco fueron negativas para microorganismos micóticos y bacilos



**Figura 2.** Histopatología, tinción HE 40X. Epidermis con formación de ampolla subepidérmica, con escasa inflamación linfocitaria y material proteináceo en su luz. Dermis de aspecto reparativo con neovascularización y proliferación fibroblástica. Se identifican algunos ductos ecrinos dilatados y quistes foliculares.

ácido-alcohol resistentes, respectivamente. La correlación clínico-patológica permitió confirmar el diagnóstico de epidermólisis ampollosa distrófica.

## DISCUSIÓN

La epidermólisis ampollosa distrófica es una rara genodermatosis causada por una alteración en el gen que codifica para el colágeno tipo VII (COL7A1), con un espectro variable de manifestaciones clínicas.<sup>1</sup> Esta alteración genera un déficit total o parcial del colágeno tipo VII y las fibras de anclaje, lo que se manifiesta como fragilidad cutánea y formación de ampollas subepidérmicas.<sup>2,3,4</sup>

Para clasificar la enfermedad se ha tenido en cuenta su patrón de herencia, que puede ser autosómico dominante o recesivo.<sup>2</sup> El subtipo dominante muestra menos ampollas y se divide en la variante hiperplásica o de Cockayne-Touraine y en la albo-papuloide o de Pasini, en las que el traumatismo favorece la aparición de ampollas y cicatrices atróficas sobre las áreas extensoras.<sup>3,5</sup> Las pápulas blanquecinas o de color marfil en el tronco y las extremidades se describieron inicialmente en la variante albo-papuloide.<sup>1</sup>

El subtipo recesivo se clasificó en severo, moderadamente severo y menos severo o, según sus características clínicas, en epidermólisis inversa, pretibial y pruriginosa, generalizada severa (Hallopeau-Siemens), generalizada intermedia, localizada, centrípeta y en dermólisis ampollosa del recién nacido.<sup>4,6,7</sup> En la clasificación más reciente se reemplazaron los epónimos por términos más descriptivos.<sup>7</sup> **Cuadro 1**

Para el diagnóstico de la epidermólisis ampollosa distrófica es fundamental la sospecha clínica y el antecedente familiar de la enfermedad, lo que favorece la correlación clínico-patológica.<sup>6</sup> En términos clínicos se observan ampollas y cicatrices después del traumatismo, con quistes de milium, onicodistrofia o oniquia en los pies y en algunos casos alopecia.

En las variantes epidermólisis ampollosa distrófica recesiva generalizada severa y generalizada intermedia se ha descrito anemia, retardo en el crecimiento, caries, pseudosindactilia, estenosis esofágica, malnutrición y daño ocular.<sup>4,6,7,8</sup> Otras complicaciones asociadas son las infecciones bacterianas y mayor riesgo de carcinoma escamocelular sobre las cicatrices crónicas.<sup>8</sup>

La biopsia de piel está indicada cuando no es posible realizar el estudio genético molecular. La muestra debe tomarse del borde de una ampolla reciente (menor de 12 horas) incluyendo piel aparentemente sana.<sup>6</sup> En la histopatología se

evidencia hiperqueratosis con acantosis y la ampolla en la unión dermoepidérmica, además del infiltrado dérmico linfocitario intersticial y perivascular, con fibrosis en la dermis papilar. En las lesiones albo-papuloides se observan las fibras de colágeno inmaduras y quistes de millium en la dermis superior.<sup>3</sup>

Como la microscopia de luz no permite el adecuado diagnóstico en todos los casos, la inmunofluorescencia es útil, mostrando poca o nula tinción del colágeno VII y la separación de la piel en la lámina densa.<sup>3</sup> Los hallazgos identificados en el caso fueron los de una ampolla con desprendimiento de la unión dermoepidérmica e infiltrado linfocitario, con fibras colágenas nuevas y quistes de millium, que sugieren cambios de reparación y cronicidad. Las dos biopsias anteriores no permitieron una adecuada correlación porque fueron tomadas de lesiones papulares por sospecha de liquen plano.

No existe un tratamiento específico, pero debe prevenirse el traumatismo, controlar los síntomas y las infecciones secundarias cuando éstas ocurran.<sup>8</sup> Para tratar el prurito se ha recurrido a diversas alternativas terapéuticas, como dapsona, colchicina, corticosteroides sistémicos, ciclosporina e inmunoglobulina intravenosa, además de rituximab en los casos más resistentes.<sup>9</sup> La enfermedad amerita un enfoque multidisciplinario (gastroenterología, oftalmología, rehabilitación y terapia física y acompañamiento psicosocial) para evitar el deterioro en la calidad de vida de quienes la padecen.<sup>8</sup>

**Cuadro 1.** Clasificación de la epidermólisis ampollosa distrófica

Subtipo dominante	Subtipo recesivo
Generalizada	Generalizada severa
Acral	Generalizada intermedia
Pretibial	Inversa
Pruriginosa	Localizada
De las uñas	Pretibial
Dermólisis del recién nacido	Pruriginosa
	Centrípeta
	Dermólisis del recién nacido

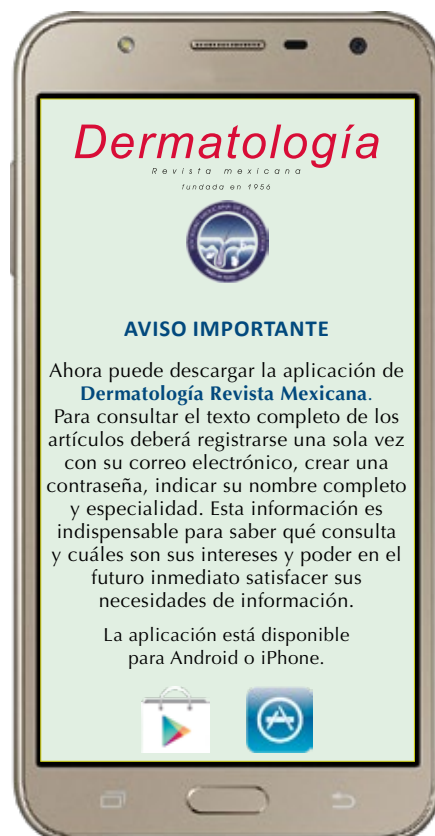
## CONCLUSIONES

Las epidermólisis ampollas distróficas son enfermedades poco frecuentes y de muy difícil diagnóstico cuando no se orientan a partir de la sospecha clínica. Es importante hacer una adecuada anamnesis en la que el tiempo de evolución, la historia natural de las lesiones y los antecedentes familiares proporcionan claves

fundamentales. Asimismo, la elección del sitio correcto y la técnica adecuada para la toma de la biopsia favorecen la correlación clínico-patológica.

## REFERENCIAS

- Horn HM, Tidman MJ. The clinical spectrum of dystrophic epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2002; 146: 267-74. doi: 10.1046/j.1365-2133.2002.04607.x
- Fine JD, Bauer EA, Briggaman RA, Carter DM, Eady RAJ, Esterly NB, et al. Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 119-35. doi: 10.1016/0190-9622(91)70021-S
- Jonkman MF, Moreno G, Rouan F, Oranje AP, Pulkkinen L, Uitto J. Dominant dystrophic epidermolysis bullosa (Pasini) caused by a novel glycine substitution mutation in the type VII collagen gene (COL7A1). *J Invest Dermatol* 1999; 112: 815-7. doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00568.x
- Tang JY, Marinkovich MP, Lucas E, Gorell E, Chiou A, Lu Y, et al. A systematic literature review of the disease burden in patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16: 175. doi: 10.1186/s13023-021-01811-7
- Lee JYY, Chen HC, Lin SJ. Pretibial epidermolysis bullosa: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 974-81. doi: 10.1016/0190-9622(93)70277-Z
- Pfendner EG, Lucky AW. Dystrophic epidermolysis bullosa. En: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al, editors. *GeneReviews*® Seattle: University of Washington; 1993-2023.
- Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RAJ, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1103-26. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
- Feinstein JA, Bruckner AL, Chastek B, Anderson A, Roman J. Clinical characteristics, healthcare use, and annual costs among patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 367. doi: 10.1186/s13023-022-02509-0
- Gürçan HM, Ahmed AR. Current concepts in the treatment of epidermolysis bullosa acquisita. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1259-68. doi: 10.1517/14656566.2011.549127



<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9789>

## Cutis verticis gyrata secundario a hipotiroidismo

### *Cutis verticis gyrata secondary to hypothyroidism.*

Elianny Andazora,<sup>1</sup> Sandra Vivas,<sup>2</sup> Marcia Endara,<sup>3</sup> Marilyn Rivero<sup>1</sup>

#### ANTECEDENTES

El cutis verticis gyrata, también conocido como paquidermo verticis gyrata, cutis verticis plicata o síndrome del cuero cabelludo *bulldog*, es un estigma clínico considerado muy raro, descrito por primera vez en 1837 por Jean Louis Marc Alibert con mayor incidencia en el sexo masculino (relación 6:1). No forma parte de una enfermedad *per se*, sino de una paquidermia de la piel cabelluda que no afecta la unidad pilosebácea y en algunos casos representa la manifestación clínica dermatológica de enfermedades sistémicas.<sup>1,2</sup>

#### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 57 años de edad, de fototipo III/VI según Fitzpatrick, ocupación panadera, sin antecedentes personales ni familiares de importancia, acudió a consulta por referir múltiples bultos y prurito en la piel cabelluda de 2 años de evolución. Posterior al rasurado de la piel cabelluda, se evidenció al examen físico una dermatosis localizada en la piel cabelluda, en la región parietal bilateral, caracterizada por pliegues y surcos asimétricos en dirección anteroposterior y transversal, de aproximadamente 3-4 cm de longitud, que adoptaba aspecto cerebriforme que no podían ser corregidos con la tracción o la presión, pruriginosos, de 2 años de evolución (**Figura 1**). A la tricoscopia, se visualizaron pelos cortos, de una a tres unidades por apertura folicular y escasas escamas blancas finas. **Figura 2**

Los estudios de laboratorio reportaron valores dentro de límites normales: hematología completa, perfil renal, perfil lipídico, glucemia basal, insulina basal y posprandial, hormona de crecimiento sérica, T3

<sup>1</sup> Residente de segundo año de Dermatología, Universidad de Carabobo, Venezuela.

<sup>2</sup> Médica dermatóloga. Jefa del Servicio de Dermatología. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, coordinadora académica del postgrado de dermatología, Universidad de Carabobo, Venezuela.

<sup>3</sup> Médica dermatóloga. Adjunto de servicio de dermatología Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Venezuela.

**Recibido:** julio 2023

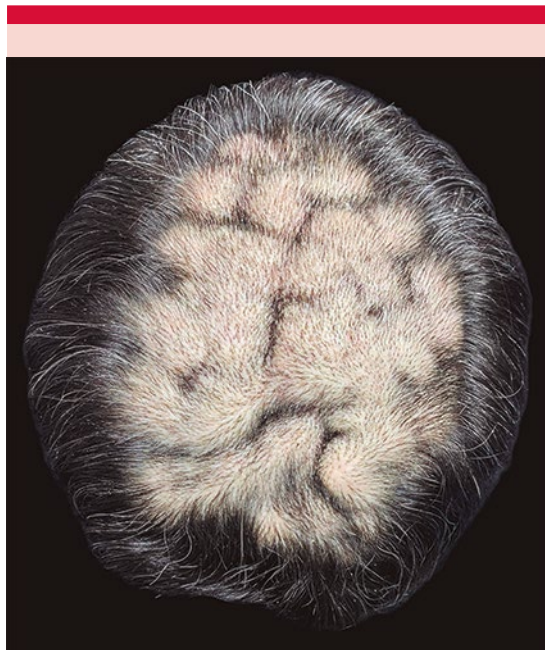
**Aceptado:** julio 2023

#### Correspondencia

Elianny Andazora  
Eliannyandazora@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como:

Andazora E, Vivas S, Endara M, Rivero M. Cutis verticis gyrata secundario a hipotiroidismo. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 424-427.



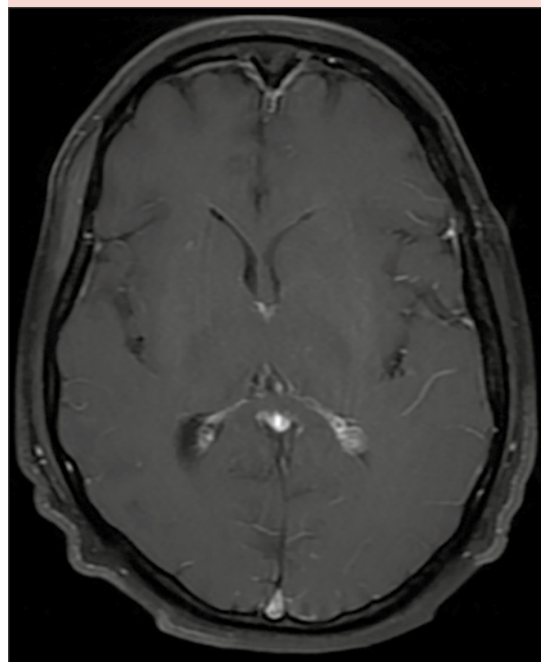
**Figura 1.** Pliegues y surcos asimétricos en dirección anteroposterior y transversal, de aproximadamente 3-4 cm de longitud que adoptan aspecto cerebriforme y no pueden ser corregidos con la tracción o la presión.



**Figura 2.** Pelos cortos, 1-3 unidades por apertura folicular y escasas escamas blancas finas.

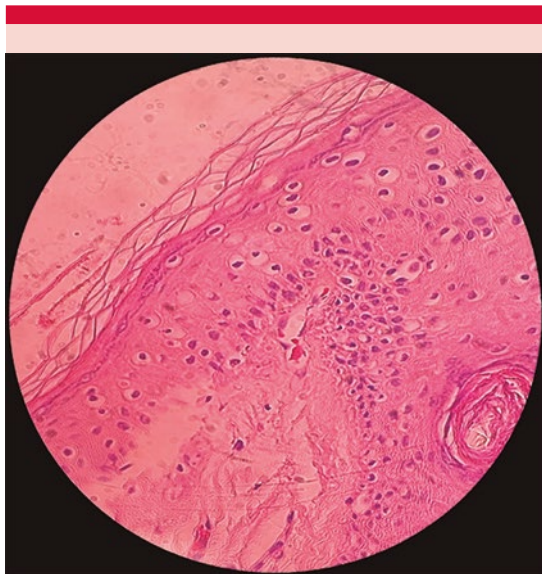
libre, serología para VIH y VDRL: no reactiva. Sin embargo, se encontró TSH: 6.6 mUI/L (valor de referencia: 0.4-4.5 mUI/L), T4 libre: 41.1 nmol/L (valor de referencia: 60-150 nmol/L). Los estudios de imagen, la radiografía de cráneo, de huesos largos y la resonancia magnética cerebral no mostraron alteraciones (**Figura 3**). La biopsia de piel, teñida con hematoxilina-eosina a 40x y 100x, reportó leve infiltrado inflamatorio mononuclear y ligero aumento de las fibras de colágeno. **Figura 4**

Por los hallazgos clínicos, paraclínicos e histológicos se planteó el diagnóstico de *cutis verticis gyrata* secundario a hipotiroidismo. De tal manera, se inició tratamiento con medidas generales, antihistamínico H1 de segunda generación y levotiroxina 50 µg/día, este último indicado por el servicio de Endocrinología. Después de ocho



**Figura 3.** Resonancia magnética nuclear cerebral sin alteraciones.





**Figura 4.** Leve infiltrado inflamatorio mononuclear y ligero aumento de las fibras de colágeno.

meses de tratamiento con levotiroxina y sin mejoría clínica, se planteó la opción quirúrgica para mejoría estética; sin embargo, la paciente la rechazó.

## DISCUSIÓN

El cutis verticis gyrata es una afección benigna, por lo que no afecta la expectativa de vida del paciente; sin embargo, en algunos casos puede ser la expresión clínica dermatológica de una enfermedad sistémica, como el hipotiroidismo, como el caso comunicado. La etiopatogenia se fundamenta en el engrosamiento progresivo de la piel cabelluda, formando surcos de aspecto cerebriforme por la limitación con la fascia superficial. Se ha propuesto como teoría la existencia de mutaciones autosómicas dominantes en el receptor de factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2), ubicado en el cromosoma 10q22. El FGFR2 codifica una tirosina cinasa

transmembranal con actividad mitogénica, angiogénica e inflamatoria, que podría dar origen a hipertrofia dérmica.<sup>2,3</sup>

Por otro lado, hoy día no se conocen con exactitud los mecanismos patogénicos implicados en el cutis verticis gyrata secundario a hipotiroidismo; se ha atribuido la activación de los fibroblastos y síntesis consecuente y la acumulación de ácido hialurónico y mucopolisacáridos secundarios a factores desencadenantes, como los anticuerpos antitiroideos, estimulador tiroideo de acción prolongada y factores hipofisarios.<sup>4,5,6</sup> Sin embargo, es necesario realizar más investigaciones para dilucidar con exactitud estos mecanismos.

El cutis verticis gyrata se clasifica en formas primarias y secundarias. En las primeras las crestas y los surcos suelen aparecer después de la pubertad y muestran una distribución simétrica; esta forma se subdivide en esenciales y no esenciales. Las esenciales pueden existir como un hallazgo solitario sin asociación con enfermedad neurológica u oftalmológica, por el contrario, las no esenciales pueden estar relacionadas con retraso mental, epilepsias y otras anomalías cerebrales u oftalmológicas.

El cutis verticis gyrata secundario puede aparecer a cualquier edad y los pliegues cutáneos suelen ser asimétricos, además, es la expresión de diferentes enfermedades, como acromegalia, diabetes mellitus tipo 2, nevos intradérmicos e incluso hipotiroidismo, como la paciente del caso. Ante este contexto el cutis verticis gyrata puede afectar la expectativa de vida y puede no haber sido diagnosticado cuando el paciente acude a valoración dermatológica inicial por "alteraciones en la piel cabelluda".<sup>4</sup>

El diagnóstico de este padecimiento es eminentemente clínico; sin embargo, en algunos casos la longitud y estilo del pelo dificultan la detección de los rasgos característicos del cutis verticis gyrata, hasta que, de manera inciden-

tal, deciden cortarlo o rasurarlo y quedan en evidencia los pliegues y surcos que adoptan el patrón cerebriforme. Los pliegues puede variar en número de 2 a 30 y de 0.5-2 cm de ancho y 1 cm de profundidad aproximadamente, además, no pueden ser corregidos en su totalidad con la tracción o presión.<sup>3,7,8</sup>

En continuidad, el *cutis verticis gyrata* puede afectar la calidad de vida de los pacientes afectados, sobre todo en casos con dolor o prurito asociado e, incluso, tener repercusiones psicológicas que pueden llevar a trastornos de interacción social por una autoimagen desfavorable que conduce a ansiedad, depresión, ira, miedo e inadaptación social; en estos casos es imperiosa la orientación psicológica.<sup>9,10</sup> Para ello, existen diversas modalidades terapéuticas, incluso la alternativa quirúrgica para mejorar la calidad de vida, autoestima y vida social. Sin embargo, a pesar de ser la cirugía el método morfológico de elección para tratar esta enfermedad, no evita la progresión de la misma, por lo que algunos autores abogan por la abstención terapéutica durante el mayor tiempo posible. Por tanto, la cirugía se practica generalmente cuando el paciente la solicita, ya sea por molestias estéticas, psíquicas o funcionales como la maceración e infección.

Es de gran relevancia exaltar el papel del dermatólogo para sospechar y detectar enfermedades sistémicas de forma temprana a partir de las manifestaciones dermatológicas, a fin de solicitar los estudios paraclínicos e interconsultas pertinentes para optimizar el tratamiento del paciente

con el adecuado equipo multidisciplinario. A pesar de que el *cutis verticis gyrata* genera deterioro físico y psicosocial, la naturaleza crónica y la baja mortalidad pueden subestimar la importancia de este padecimiento.

## REFERENCIAS

1. Adorno I, Tristão R, Nunes T, Barbosa G, et al. Primary essential *cutis verticis gyrata*. *Radiol Bras* 2019; 52: 276–277. doi: 10.1590/0100-3984.2017.0218
2. Shareef S, Horowitz D, Kaliyadan F. *Cutis verticis gyrata*. Island (FL): StatPearls; 2022-2023.
3. Ennouhi M, Guerrouani A, Moussaoui A. Idiopathic *cutis verticis gyrata* in a female. *Cureus* 2018; 10: 2105. doi: 10.7759/cureus.2105
4. Kumari A, Mahesh K. *Cutis verticis gyrata* (CVG) secondary to hypothyroidism. *QJM* 2023; 4: 298-299. doi.org/10.1093/qjmed/hcac267
5. Corbalán R, Pérez A, Aliaga A. *Cutis verticis gyrata* secondary to hypothyroid myxedema. *Int J Dermatol* 1999; 38: 769-783. doi: 10.1046/j.1365-4362.1999.00799.x
6. Mohamed A, Pascal R, Assouly P, Bruno M. *Cutis verticis gyrata* and quality of life: Clinical report of 13 cases. *Egyptian J Hosp Med* 2021; 85: 2995-2998. DOI: 10.21608/ejhm.2021.192366
7. Chamli A, Jones M, Bacha T. *Cutis verticis gyrata*: tres casos que ilustran tres etiologías diferentes. *Clin Case Rep* 2022; 10: E05889. doi: 10.1002/CCR3.5889
8. Chianca G, Ongaratti B, Semmelmann J. *Cutis verticis gyrata*: un hallazgo cutáneo en la acromegalia. *An Bras Dermatol* 2022; 97: 369-371. doi: 10.1016/j.abd.2021.05.017
9. Martines P. *Cutis verticis gyrata* and pachydermoperiostosis: a report of an atypical case and prevalence data in a penitentiary center. *Med Int Méx* 2020; 36: 246-254. doi.org/10.1093/qjmed/hcac267
10. Hernández J, Espejo L, Correa R, De La Espriella R. *Cutis verticis gyrata* en población masculina institucionalizada con enfermedad mental crónica en Colombia. Serie de casos. *Acta Neurol Colomb* 2015; 31: 404-411.

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9790>

## Liquen escleroso extragenital de manifestación facial

### *Extragenital lichen sclerosus of facial presentation.*

Astrid Guillones,<sup>1</sup> Andrea De Cunto,<sup>2</sup> María Eugenia Mazzei,<sup>3</sup> Julio Magliano<sup>4</sup>

#### ANTECEDENTES

El liquen escleroso extragenital representa una dermatosis de baja prevalencia. La manifestación exclusivamente facial se ha reportado escasamente. Se comunica un nuevo caso y su respuesta a tratamiento tópico.

#### CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 37 años, sano, practicante de buceo. Manifestó una dermatosis en la zona malar izquierda caracterizada por una lesión única: placa ovalada de 30 x 10 mm de diámetro mayor, de color blanco-grisáceo, superficie plisada como en papel de cigarrillo, deprimida con aspecto atrófico, de bordes bien delimitados, ligeramente sobreelevados y eritematovioláceos, no infiltrada (**Figura 1**). El paciente no tenía daño anogenital ni mucoso.

La lesión tenía 12 meses de evolución, inició sobre el área de apoyo de la máscara de buceo, asintomática y con aumento progresivo de tamaño.

La biopsia incisional evidenció epidermis con atrofia del cuerpo mucoso, algunos focos de degeneración vacuolar. En la dermis superficial había marcada hialinización del colágeno y un infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular y perianexial (**Figura 2**). Con base en la clínica y los hallazgos histopatológicos se estableció el diagnóstico de liquen escleroso extragenital.

<sup>1</sup> Posgrado de Dermatología, Cátedra de Dermatología Prof. Dr. Miguel Martínez, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

<sup>2</sup> Asistente Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

<sup>3</sup> Profesor adjunto de Cátedra de Dermatología, Unidad Dermopatología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

<sup>4</sup> Profesor adjunto de Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay.

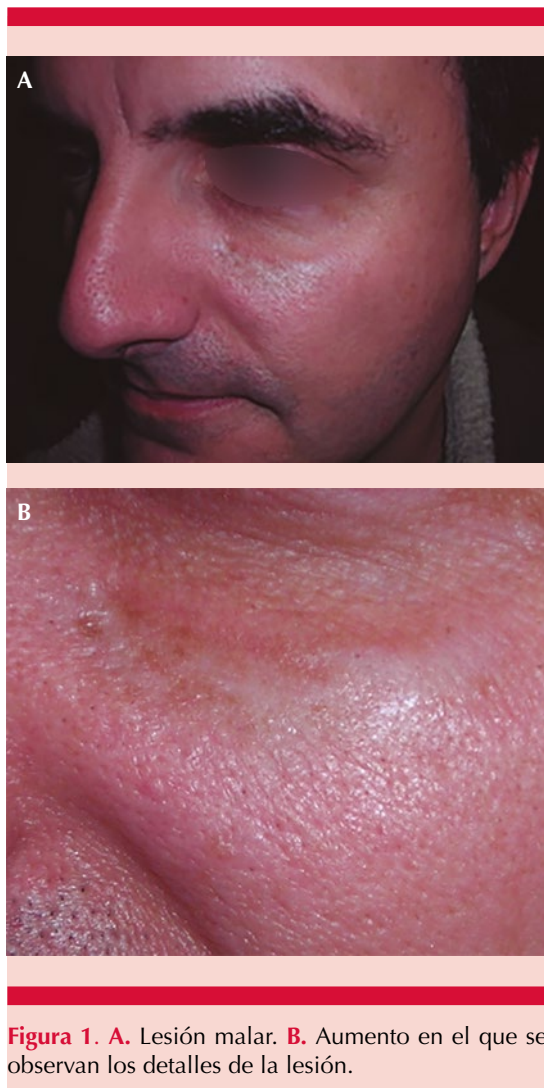
**Recibido:** agosto 2023

**Aceptado:** septiembre 2023

#### Correspondencia

Astrid Guillones  
astrid.guillones@gmail.com

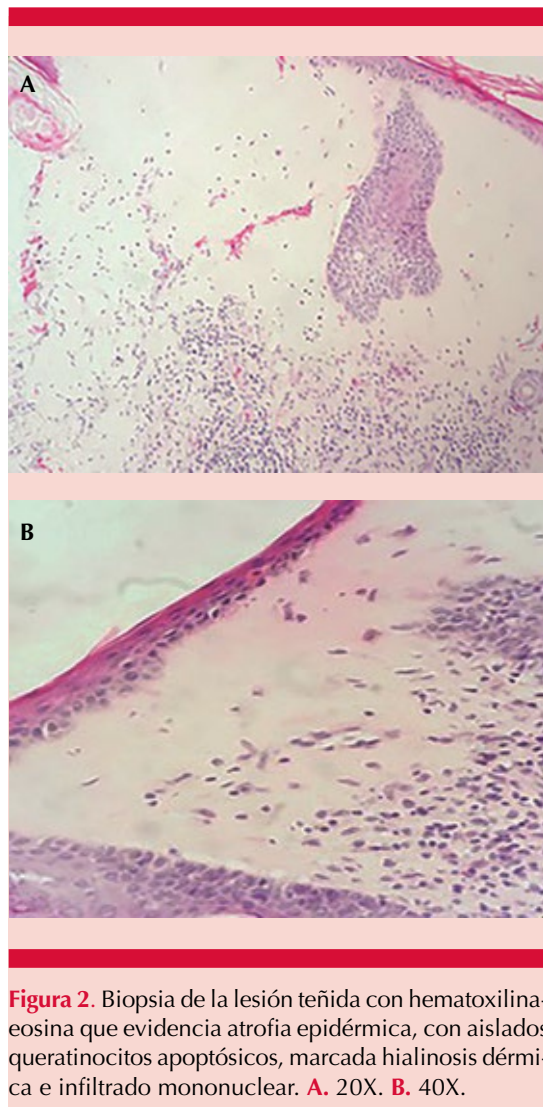
**Este artículo debe citarse como:** Guillones A, De Cunto A, Mazzei ME, Magliano J. Liquen escleroso extragenital de manifestación facial. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 428-431.



Se indicó tratamiento con corticosteroides tópicos con buena respuesta. No se encontró asociación con enfermedades autoinmunitarias.

### DISCUSIÓN

El liquen escleroso es una dermatosis inflamatoria, caracterizada por una respuesta linfocítica con predilección por la piel genital en uno y otro sexo y asociación con otras enfermedades autoinmunitarias. La causa es aún incierta, pero cada vez hay



más orientación hacia mecanismos autoinmunitarios implicados en su patogenia.<sup>1</sup> Se sugiere que tiene un origen multifactorial en el que participan factores genéticos, inmunológicos, infecciosos, traumáticos, hormonales e idiopáticos. Se ha planteado la asociación con determinados tipos de HLA (DQ7, DQ8 y DQ9) y con enfermedades autoinmunitarias hasta en un 34%.<sup>2</sup>

El paciente del caso tenía una lesión en el área de apoyo de la máscara de buceo, por lo que puede

plantearse un desencadenante de tipo traumático. Se cree que los factores mecánicos, como la fricción debido a la ropa ajustada, la oclusión, el trauma quirúrgico, la radioterapia y las cicatrices juegan un papel importante en la activación y mantenimiento del liquen escleroso.<sup>3</sup>

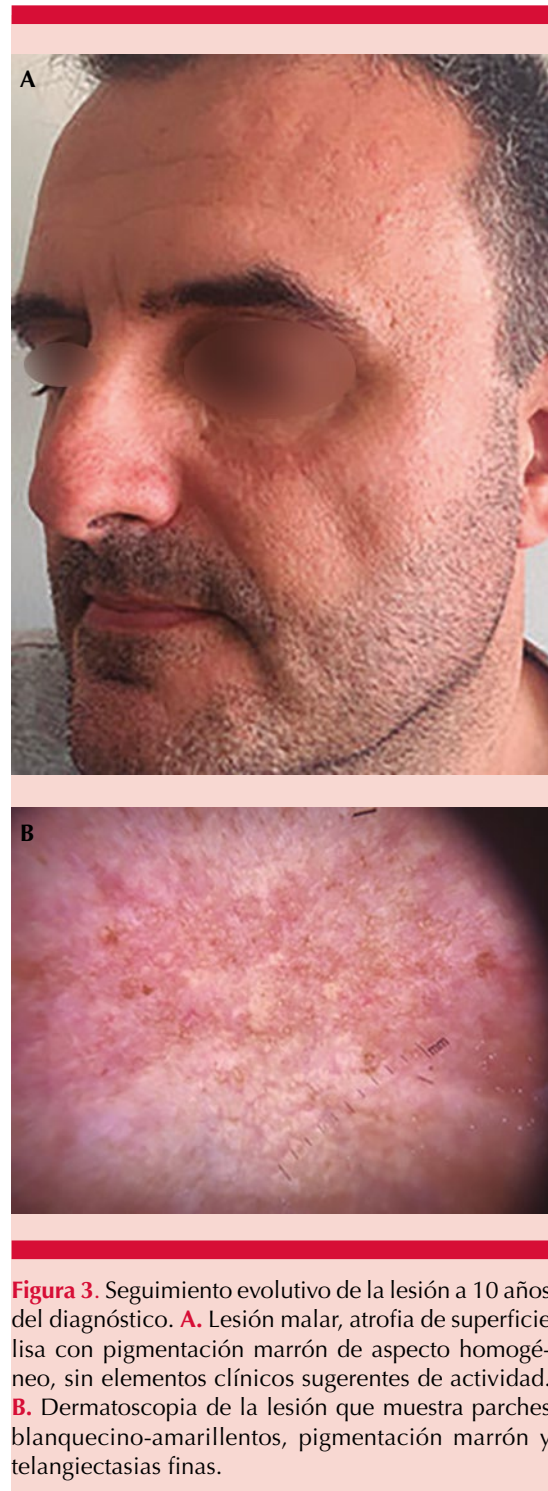
El liquen escleroso tiene una prevalencia estimada del 0.1 al 0.3% de los pacientes que consultan un servicio de Dermatología *versus* un 1.7% de los que consultan un servicio de Ginecología. Su manifestación es bimodal (niños prepuberales y mujeres posmenopáusicas u hombres alrededor de 60 años). En todas las edades existe predominio por el sexo femenino.<sup>4</sup>

Las lesiones extragenitales del liquen escleroso afectan generalmente el dorso alto, el cuello, la región periumbilical, las axilas y la zona flexora de las muñecas. La localización facial es infrecuente. Se han descrito casos que siguen las líneas de Blaschko.

En términos clínicos, las lesiones cutáneas están constituidas por pápulas o máculas blanquecinas atróficas, que confluyen en placas redondeadas, bien delimitadas, de aspecto arrugado como papel de cigarrillo, y formación de tapones foliculares de queratina sobre los orificios de los conductos pilosebáceos o sudoríparos dilatados. La superficie es lisa, aunque puede ser hiperqueratósica y sobreelevada. Excepcionalmente pueden verse lesiones ampollosas y hemorrágicas.<sup>5</sup>

El liquen escleroso extragenital generalmente es asintomático y no se asocia con mayor riesgo de transformación maligna.<sup>6</sup>

En una revisión de la bibliografía se han descrito sólo 9 casos de liquen escleroso extragenital con afectación facial. Tres de ellos fueron pacientes del sexo masculino y 2 (con edades de 5 y 57



**Figura 3.** Seguimiento evolutivo de la lesión a 10 años del diagnóstico. **A.** Lesión malar, atrofia de superficie lisa con pigmentación marrón de aspecto homogéneo, sin elementos clínicos sugerentes de actividad. **B.** Dermoscopia de la lesión que muestra parches blanquecino-amarillentos, pigmentación marrón y telangiectasias finas.

años) tuvieron daño infraocular.<sup>7</sup> El paciente del caso representa el décimo caso reportado hasta el momento con un liquen escleroso extragenital facial y el tercer caso en esta topografía en un paciente de sexo masculino.

En la dermatoscopia del liquen escleroso cutáneo se observan tapones queratósicos foliculares y parches blanquecinos y con menos frecuencia vasos de ramificación lineal, haces fibróticos, puntos grises, manchas purpúricas, estructuras en forma de red de pigmento, vasos no ramificados (en coma, horquilla o punteados), escamas blanquecinas finas y crisálidas.<sup>8</sup>

La histopatología muestra atrofia epidérmica con pérdida de papilas dérmicas y degeneración moderada, edema y hialinización de la dermis papilar (pálida y homogénea con infiltrado linfocítico), que varían según la duración de la enfermedad. Inicialmente muestra degeneración vacuolar de la capa basal, hialinización del colágeno subepitelial, disminución de las fibras elásticas en la dermis superior y vasos sanguíneos dilatados debajo de la membrana basal. En lesiones evolucionadas, muestra una cantidad reducida de células mononucleares e islas dispersas de células mononucleares dentro de la dermis hialinizada.<sup>9</sup>

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, una histología atípica no descarta el diagnóstico. Se recomienda tomar biopsia si hay datos clínicos atípicos, sospecha de malignidad y falta de respuesta al tratamiento de primera línea.<sup>9</sup>

Se han descrito tratamientos contra el liquen escleroso facial con diversas modalidades (observación, corticosteroides tópicos, intralesionales

y orales, así como tacrolimus tópico);<sup>7</sup> por lo general, se recurre inicialmente a corticosteroides tópicos; sin embargo, aún no existen series de casos ni estudios controlados o con distribución al azar que avalen su prescripción.<sup>10</sup>

El liquen escleroso extragenital exclusivamente facial es muy infrecuente y lo es aún más en el sexo masculino. Se sugiere considerarlo en el diagnóstico diferencial en un paciente con placas atróficas.

## REFERENCIAS

1. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol* 2010; 163 (4): 672-682. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09997.x
2. Ríos G, Nicola L, Hernández M, Trila C, et al. Liquen escleroso extragenital: presentación de un caso. *Arch Argent Dermatol* 2016; 66 (1): 15-17.
3. Kirtschig G, Becker K, Günthert A, Jasatitiene D, et al. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29 (10): e1-e43. doi:10.1111/jdv.13136
4. Fich F, Giesen L, Navajas L, Mondaca L, et al. Liquen escleroso y atrófico: revisión de una dermatosis con múltiples manifestaciones. *Rev Chilena Dermatol* 2015; 31 (1): 55-61.
5. Guerra A, Liquen escleroso, *Actas Dermosifiliogr* 2003; 94: 633-41.
6. Kirtschig G. Lichen sclerosus-presentation, diagnosis and management. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113 (19): 337-343. doi:10.3238/arztebl.2016.0337
7. Wakumoto K, Goto H, Sugita K, Ito A, et al. Lichen sclerosus on the face. *Australas J Dermatol* 2018; 59 (4): 330-332. doi:10.1111/ajd.12785
8. Errichetti E, Stinco G. Dermoscopy in general dermatology: A practical overview. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2016; 6 (4): 471-507. doi:10.1007/s13555-016-0141-6
9. Chamli A, Souissi A. Lichen sclerosus. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
10. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14 (1): 27-47. doi:10.1007/s40257-012-0006-4

## Servicio de Dermatología Dr. Mario Magaña Lozano del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, SS

---

### *Service of Dermatology Dr. Mario Magaña Lozano of the Hospital General de Mexico Dr. Eduardo Liceaga, SS.*

Mario Ramón Magaña García

El pasado 29 de septiembre de 2023 se develó la placa con la que se dio el nombre del Dr. Mario Magaña Lozano al icónico y ya clásico Servicio de Dermatología, antes Pabellón 11, del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga de la Secretaría de Salud. **Figura 1**

La Dermatología en México asoma en el panorama desde el siglo XIX en que los doctores Ladislao de la Pascua y enseguida Rafael Lucio tomaron la dirección del Hospital de San Lázaro; más adelante, en asociación con Ignacio Alvarado, Lucio desarrolló su obra “*El Opúsculo sobre el Mal de San Lázaro o Elefantiasis de los Griegos*”, en la que describe a la lepra manchada o lazarina que hoy lleva su nombre.

No obstante, la Dermatología en nuestro país se formaliza precisamente con la inauguración del Hospital General en 1905 y su Servicio de Dermatología, “el Pabellón 11”, un bello edificio estilo francés (**Figura 2**) ahora Unidad 109, que tiene un poco más de mil metros cuadrados, con consultorios, zona quirúrgica con dos salas de procedimientos, dos aulas, laboratorio de micología, departamento de fototerapia, zona de hospitalización, jardines y otros servicios.

Por este Servicio han pasado, por lapsos muy variados, una gran cantidad de médicas y médicos que ahora son dermatólogos; aquí se han desarrollado maestros de la especialidad que han formado

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

**Correspondencia**  
Mario Ramón Magaña García  
mariomg@dermaypatologia.com

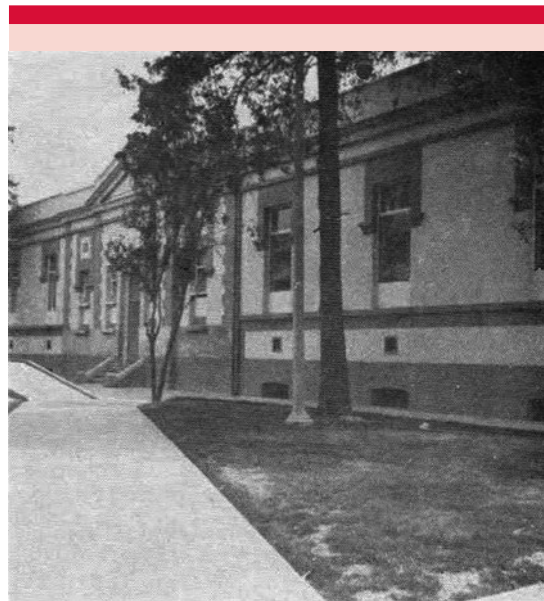
**Este artículo debe citarse como:** Magaña García MR. Servicio de Dermatología Dr. Mario Magaña Lozano del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, SS. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 432-435.



**Figura 1.** Aspecto actual del Servicio de Dermatología Dr. Mario Magaña Lozano, antes Pabellón 11.

especialistas no sólo de México, sino también de otros países de Latinoamérica, de Europa y de Estados Unidos.

El Servicio de Dermatología Dr. Mario Magaña Lozano ha sido muy productivo asistencial, educativa y científicamente; sus médicos e investigadores han generado cientos de artículos científicos que se han publicado en revistas nacionales e internacionales. Sólo estas cifras: de los seis libros sobre Dermatología escritos por autores mexicanos, cinco han surgido de este servicio, desde *La Lepra en México* por Jesús



**Figura 2.** Aspecto original del Pabellón 11 del Hospital General inaugurado en 1905, fecha en la que se considera formalizada la especialidad en México.

González Urueña hasta los actuales textos; uno de los dos libros de Dermatología Pediátrica y uno de los tres textos sobre Micología también son frutos de este servicio.<sup>1</sup>

El maestro Mario Magaña Lozano llegó muy joven al hospital, no alcanzaba los 30 años, y salió después de sus 85 años de edad, con una carrera hospitalaria completa, brillante, escalada hasta el nombramiento como Consultor Técnico, un emeritazgo con el que el hospital rendía honores y reconocimiento a sus maestros más ilustres; fue precedido con tal distinción sólo por los maestros Fernando Latapí y Ernesto Escalona.<sup>2</sup> **Figura 3**

El presidente Díaz comisionó a su secretario de Salubridad y Asistencia, Dr. Eduardo Liceaga, para ir a Europa, específicamente a Francia, ya que Díaz era un francófilo manifiesto, a ver posibles modelos para el futuro Hospital General que





**Figura 3.** El primer grupo de médicos durante su educación como dermatólogos, entre ellos el Dr. Magaña (1) en el Hospital General con los maestros Latapí (2) y Escalona (3). Circa 1950.

con el Ing. Roberto Gayol se estaba proyectando. Parece que el famoso Hôpital Saint Louis, fundado por el rey Enrique IV, fue la inspiración de Liceaga, ya que arquitectónicamente se asemeja muchísimo.<sup>3</sup>

Coincidentemente en la misma fecha, el 5 de febrero, el maestro Mario Magaña Lozano cumpliría 100 años de vida y el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga cumplió 119 años de haber sido inaugurado por el mismísimo presidente Porfirio Díaz, en una ceremonia celeberrima, en la que el poeta Amado Nervo

declamó su obra *Charas*, de la que a continuación se reproducen algunos párrafos:<sup>4</sup>

*...Ésta es la casa de los vencidos, el refrigerio de los heridos que va dejando la adversidad; éste es el golfo de los perdidos en tantas noches de tempestad. "Aquí se estrellan los mil estragos de la miseria..."... Y, en fin, oí tales elogios, tales halagos, que dije, lleno de anhelos vagos: ¡Qué bien se debe vivir aquí...!*

*La brisa es pura y el campo ameno, el Valle, nuestro Valle, sereno bajo el cobalto de la extensión, y los volcanes, que tanto adoro, por*

*las mañanas parecen de oro y, por las tardes,  
de bronce son.*

*Amigo mío desheredado, hermano mío des-  
consolado: ya tienes casa, ya tienes pan; entra,  
si sufres, a esta guarida; verás la limpia mesa  
servida, todos los labios te sonreirán.*

*La vida es dura; mas aún existe quien al en-  
fermo refugio da, y a los desnudos arropa y  
viste...*

*Amigo mío, ya no estés triste; hermano mío,  
no llores ya.*

*Hoy se inaugura tu noble y raro alcázar; míra-  
lo: ¡es para ti!*

*Tendrás un lecho, calor, amparo, afectos, aire  
puro, sol claro... ¡qué bien se debe vivir aquí!*

*Los tersos prados, la luz riente, verán tu idilio  
convaleciente; y cuando caiga divino el sol,  
pondrán sus rayos, desde occidente, una  
aureola sobre tu frente y en tus cabellos un  
arbol.*

*En las mañanas, el aire vivo te dará fuerzas,  
y alegre, activo, en los jardines te place-*

*rás; y por las tardes, acaso esquivo, tras las  
vidrieras, al pensativo poniente austero con-  
templarás...*

*Y cuando dejes este retiro, ya sano y ágil, para  
tornar la ardua lucha tras un respiro,  
quizás te vuelvas con un suspiro los blancos  
muros a contemplar;*

*Quizá en las alas de los traviosos vientos que  
pasan por estos llanos, al noble asilo le mandes  
besos ¡a plenas manos, a plenas manos!  
¡Benditos quienes, en ti pensando, para ti  
forman un suave y blando nido, que empolla  
la caridad!...*

## REFERENCIAS

1. González Urueña J. La Lepra en México. El Ateneo, 1941.
2. Magaña M. Celebración de la vida del Maestro Don Mario Magaña Lozano (1924-2015). *Dermatol Rev Mex* 2020; 64: 223-234.
3. Magaña M. Alibert and his contribution to dermatology. *Am J Dermatopathol* 2022; 44: 37-42. doi: 10.1097/DAD.0000000000002066
4. Nervo A. *Charas*. 1905; feb: 5.

## 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.



# Instrucciones 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. Una vez que ha iniciado el proceso de edición del artículo, no podrán agregarse ni eliminarse autores ni modificarse las adscripciones consignadas en el primer envío del artículo.
- 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](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm)
- 3.4. El texto del artículo original está integrado por las siguientes secciones:  
*Antecedentes.* Texto explicativo que ponga en antecedentes al lector del estado que guarda el tema a desarrollar. Su extensión no deberá sobrepasar 30 líneas. *Objetivo* del estudio que, invariablemente, debe verse reflejado en los Resultados. *Materiales y métodos.* 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 ( $\chi^2$ , T de Student, etc.), así como los programas de cómputo aplicados y su versión. *Resultados.* Deben reflejar claramente el objetivo del estudio. La cantidad final de pacientes estudiados y destacar las observaciones más relevantes. *Discusión.* Incluye los aspectos nuevos e importantes del estudio, la explicación del significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la investigación futura. *Conclusiones.* Deben tener un nexo 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. No se aceptarán cuadros ni figuras pegados como imagen; deben estar en formato editable.
4. Para las fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:  
Entregar cada una en archivo separado en formato TIFF o JPG (JPEG).  
Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, éstas pueden reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño. Las figuras deben medir 10 x 13 cm aproximadamente. La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías se obtienen directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución".
5. Dentro del archivo de texto deben incluirse los cuadros y pies de figura, al final después de las referencias.
6. Cuando los cuadros o figuras se obtengan de otro medio impreso o electrónico, deberá adjuntarse la carta de autorización de la institución donde se publicaron. Excepto los casos que carezcan de derecho de autor. Los autores deben verificar que todas las figuras y cuadros estén citados en el texto.
7. Las siglas o abreviaturas de los cuadros o figuras se especificarán al pie de los mismos.
8. Las referencias deben enumerarse consecutivamente según su orden de aparición en el texto y el número correspondiente debe registrarse utilizando el comando superíndice de Word (nunca deben ponerse entre paréntesis). Para evitar errores se sugiere utilizar la aplicación "insertar referencia" del menú principal de Word. Deben omitirse comunicaciones personales, en cambio, sí se permite la expresión "en prensa" cuando un trabajo se ha aceptado para publicación en alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, deberá citarse como "observaciones no publicadas". Cuando en una referencia los autores sean más de cuatro se consignarán los primeros tres y el último seguido de la palabra y col. o et al (si es en inglés). Si los artículos tienen DOI, éste debe incluirse. Los autores deben verificar que todas las referencias estén citadas en el texto.

**Ejemplos**

*Publicación periódica*

-Yahya H. Knowledge, perception, and practice of patients about pityriasis versicolor in Kaduna, North Central Nigeria. *Int J Dermatol* 2017;56:1169-1174. doi: 10.1111/ijd.13654.

-Sugita T, Takashima M, Kodama M, Tsuboi R, et al. Description of a new yeast species, *Malassezia japonica*, and its detection in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *J Clin Microbiol* 2003;41:4695-4699. doi: 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. Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>. No debe ponerse la fecha de consulta, sobre todo de un libro.

*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. <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). <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.

<p><b>Editorial</b> 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.</p>
<p><b>Trabajo original</b> -Debe tener resumen estructurado con los siguientes apartados: Objetivo; Materiales y métodos; Resultados y Conclusiones en español e inglés con máximo 250 palabras -Palabras clave/<i>keywords</i> -Antecedentes o Introducción -Objetivo -Material y método -Resultados -Discusión -Agradecimientos (opcional) -Referencias -Pies de figura Las figuras deben enviarse aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.</p>
<p><b>Trabajo de revisión</b> -Debe tener resumen estructurado con los siguientes apartados: Antecedentes; Objetivo; Metodología; Resultados (de la búsqueda bibliográfica) y Conclusiones con máximo 250 palabras -Palabras clave/<i>keywords</i> -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 aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.</p>
<p><b>Caso clínico</b> -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 aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.</p>
<p><b>Carta al editor</b> 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 aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.</p>
<p><b>Trabajo cultural</b> 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 aparte. Los autores deben verificar que todas las referencias, figuras y cuadros estén citados en el texto. Anexar carta de cesión de derechos firmada.</p>

## 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

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

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

NOMBRE

FIRMA

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

LUGAR: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_