

# DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA



## ARTÍCULO ORIGINAL

- Hemangioma infantil: Estudio clínico epidemiológico en un hospital regional del norte del Perú. Período 2010-2016

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Potencial inmunomodulador de células madre mesenquimales en el tratamiento de enfermedades inflamatorias dermatológicas: Revisión y futuras perspectivas
- Absorción percutánea

## COMUNICACIONES BREVES

- Tricotilomanía: reporte de 3 casos
- Pustulosis exantemática generalizada aguda: reporte de caso
- "Síndrome antifosfolípido causado por sífilis"

## CORRELATO CLÍNICO-PATOLÓGICO

- Placa eritematosa en los labios

## EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- Infecciones cutáneas necrotizantes
- Test de autoevaluación infecciones cutáneas necrotizantes
- Test de autoevaluación 2018-II

VOLUMEN 28 Nº 2  
ABRIL-JUNIO 2018

DERMATOL PERU 28 (2), 2018

# DERMATOLOGÍA PERUANA

Volumen 28 Número 2  
abril-junio 2018

**Dermatología Peruana** es la Revista Oficial de la Sociedad Peruana de Dermatología y su objetivo es difundir los trabajos de investigación dermatológica.

Indizada en Lilacs; Lipecs; Scielo, Latindex  
**ISSN 1028-7175**

Se edita en un volumen anual dividido en cuatro números de periodicidad trimestral. Los artículos aceptados y publicados no reflejan necesariamente la opinión de la Revista.

## Correspondencia

Dermatología Peruana,  
Gregorio Paredes 386 Lima I, Perú.  
Teléfono: 332-9596  
Telefax: 423-8428  
dermatologiaperuana@gmail.com

Al amparo de las normas vigentes, todos los derechos son reservados, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma.

Hecho el Depósito Legal en la  
Biblioteca Nacional del Perú: 2004-5690

La revista es distribuida gratuitamente a todos los miembros de la  
Sociedad Peruana de Dermatología.

© Sociedad Peruana de Dermatología  
Gregorio Paredes 386. Lima I, Perú.  
Telefax: 423-8428  
Web: www.dermatologia.pe

## Comité Editorial

### Director

Dr. Leonardo Sánchez Saldaña  
Médico Dermatólogo de Clínica Privada.  
Past Presidente de la Sociedad Peruana de Dermatología.  
Ex Jefe del Departamento de Dermatología Hospital Militar Central.  
Profesor Invitado de Dermatología. UNMSM. Lima, Perú.

### Editor científico

Dr. Willy Ramos Muñoz  
Coordinador Nacional de la Vigilancia de las Enfermedades no Transmisibles,  
Dirección general de Epidemiología, Ministerio de Salud.  
Investigador del Instituto de Investigaciones Clínicas de la UNMSM. Lima, Perú.  
Docente invitado de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Lima, Perú.

### Editores asociados

Dr. Manuel Palomino Yamamoto  
Profesor principal de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Lima, Perú.

Dr. Octavio Small Arana  
Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Lima, Perú.  
Miembro permanente del Instituto de Investigaciones Clínicas de la UNMSM.  
Dermatólogo de las Clínicas Maison de Santé. Lima, Perú.

Dr. Julio Valdivia Silva  
Director del Departamento de Bioingeniería de la Universidad de Ingeniería y Tecnología.  
Profesor invitado en la Universidad Católica San Pablo de Arequipa y en la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

Dr. Florencio Cortez Franco  
Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Daniel Alcides Carrión. Callao, Perú.  
Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Lima, Perú.

Dra. Gladys Vidarte Orrego  
Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Arzobispo Loayza. Lima, Perú.  
Profesor invitado de Dermatología, Facultad de Medicina de la UNMSM.  
Profesor de la Universidad San Juan Bautista.

Dra. María Esther Sanz Castro  
Anatómopatóloga y Dermopatóloga.  
Directora Médica del Instituto Arias Stella.  
Anatómopatóloga y Dermopatóloga, Laboratorio Patología Digital.

Dr. Alex Ventura León  
Anatómopatólogo, Servicio de Patología del Hospital Cayetano Heredia.  
Anatómopatólogo del Instituto Arias Stella.

Dra. Emma Escalante Jibaja  
Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Central FAP. Lima, Perú.  
Profesor invitado de Dermatología, Facultad de Medicina de la UNMSM.  
Profesor de la Universidad San Juan Bautista.

Dr. Ericson Gutierrez Ingunza  
Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (Unagesp).  
Centro Nacional de Salud Pública.  
Instituto Nacional de Salud.

Dra. Farah Novoa Boza  
Dermatóloga, Práctica privada.

Dra. María Yengle Chuquiyaui  
Médico asistente del Servicio de Dermatología,  
Hospital Nacional Dos de Mayo.

Dra. Soky Del Castillo Cabrera  
Médico Dermatóloga del DIRIS Lima Centro, Práctica privada.

Dra. Katherine Anco Gallegos  
Médico asistente del Servicio de Dermatología, Hospital Militar Central.

Dra. Lucia Bobbio Fujishima  
Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Dos de Mayo. Lima, Perú.  
Dermatóloga, práctica privada. Lima, Perú.

Dr. Wenceslao Castillo Farneschi  
Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital Arzobispo Loayza. Lima, Perú.  
Dermatólogo, práctica privada. Lima, Perú.

# DERMATOLOGÍA PERUANA



El primero de setiembre de 1964 un grupo de 23 médicos dermatólogos reunidos en el local de la asociación Médica Daniel Alcides Carrión deciden conformar una asociación a la que llamaron Sociedad Peruana de Dermatología, redactaron y nombran a la Comisión Organizadora presidida por el Dr. Aizic Cotlear. La primera Junta Directiva de la Sociedad fue presidida por el Dr. Amaro Urrelo Novoa.

Fue durante la gestión de la primera Junta Directiva en que se aprueba el símbolo de la Sociedad, que es un huaco retrato de la Cultura Mochica y que representa a un noble enfermo de uta, enfermedad propia de Perú y de gran arraigo dermatológico.

**DERMATOL PERU**  
**28 (2), 2018**

informes@dermatologia.pe  
dermatologiaperuana@gmail.pe  
www.dermatologiaperuana.pe

## EDITORES ASOCIADOS

### Filial Norte

**Dr. Óscar W. Tincopa Wong**

Médico adscrito del servicio de Dermatología del Hospital Regional Docente de Trujillo.

**Dr. Gerardo Jiménez Luna**

Médico asistente del servicio de Dermatología del Hospital Regional Docente Las Mercedes. Chiclayo.

**Dr. Cherman Zapata Granja**

Médico dermatólogo Práctica privada.

**Dra. Jacqueline Cabanillas Becerra**

Médico Dermatólogo asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Regional de Lambayeque.

**Dr. Percy Rojas Plasencia**

Médico asistente. Hospital Regional Docente de Trujillo. Magíster en Educación. Docente de Dermatología de la Universidad Nacional de Trujillo.

**Dr. Eduardo Rojas Meza**

Médico asistente de Hospital Belén, Trujillo. Docente de Dermatología de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú. Magíster en Planificación y Gestión en Salud Pública.

**Dr. Artemio Salluca Payehuana**

Médico asistente de Dermatología. Hospital General de Jaén. Jaén, Cajamarca, Perú.

### ADMINISTRADOR

**Dra. Soky Del Castillo Cabrera**

### SECRETARIA

**Dra. Katherine Anco Gallegos**

### COMITÉ CONSULTIVO

**Dr. Wenceslao Castillo Rivadeneyra**

**Dr. David Carrizales Ulloa**

**Dr. Arturo Saettone León**

**Dr. Enrique Uraga Pazmiño (Ecuador)**

**Dr. José María Ollague Torres (Ecuador)**

**Dra. Ana Kaminsky (Argentina)**

**Dr. Juan Honeyman Muro (Chile)**

**Dr. Juan Guillermo Chalela (Colombia)**

**Dr. Luis A Díaz (USA)**

**Dr. Robert Knobler (Austria)**

**Dr. Gonzalo Calero Hidalgo (Ecuador)**

### Traducción

**Mg. Aurora Pinto Phang**  
Traductora

### Comité de apoyo

**Mirtha Díaz**  
Francisco Castillo Vilca

# DERMATOLOGÍA PERUANA

Volumen 28 Número 2  
abril-junio 2018

ISSN 1028-7175



**Dermatología Peruana**  
Revista Oficial de la  
Sociedad Peruana de Dermatología

## SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

### PRESIDENTE

Dr. Juan José Lazarte Laos

### VICEPRESIDENTE

Dr. Carlos Montenegro Infante

### SECRETARIO GENERAL

Dr. Alberto Saravia Zárate

### SECRETARÍA DE FINANZAS Y ECONOMÍA

Dra. Claudia Vicuña Ríos

### SECRETARIO DE ACCIÓN CIENTÍFICA

Dr. Manuel Moreno Sánchez

### SECRETARIO DE ÉTICA Y ACCIÓN GREMIAL

Dr. Daniel Hinostroza Da Conceicao

### SECRETARÍA DE COORDINACIÓN DE

#### FILIALES

Dra. Rosa Inés Castro Rodriguez

### SECRETARÍA DE ACTAS Y BIBLIOTECA

Dra. Julia Pancorbo Mendoza

### VOCAL 1

Dra. Marcela Leyva Sartori

### VOCAL 2

Dra. Farah Novoa Boza

# CONTENIDO

## EDITORIAL

- Anomalías vasculares de la infancia  
M. Yengle ..... 79

## ARTÍCULO ORIGINAL

- Hemangioma infantil: Estudio clínico epidemiológico en un hospital regional del norte del Perú. Período 2010-2016  
J. Valverde-López, N. Rafael-Robles, P. Rojas-Plasencia, D. Vicuña-Ríos ..... 80

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Potencial inmunomodulador de células madre mesenquimales en el tratamiento de enfermedades inflamatorias dermatológicas: Revisión y futuras perspectivas  
M. Málaga, L. Pérez-Tulich, J. Valdivia-Silva ..... 84
- Absorción percutánea  
L. Sánchez-Saldaña ..... 92

## COMUNICACIONES BREVES

- Tricotilomanía: reporte de 3 casos  
R. Pomar-Morante, G. Vidarte-Orrego, C. Quevedo-Carrillo, C. Chian-García ..... 104
- Pustulosis exantemática generalizada aguda: reporte de caso  
M. Yengle ..... 112
- “Síndrome antifosfolípido causado por sífilis”  
I. Alfonso-Trujillo, Y. Cruz-León, Y. Alvear-Carvajal, M. del Carmen Toledo-García ..... 115

## CORRELATO CLÍNICO-PATOLÓGICO

- Placa eritematosa en los labios  
S. Del Castillo-Cabrera, L. Sánchez-Saldaña, M. Esther Sanz-Castro ..... 119

## EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- Infecciones cutáneas necrotizantes  
S. Del Castillo-Cabrera, L. Sánchez-Saldaña ..... 128
- Test de autoevaluación infecciones cutáneas necrotizantes  
L. Sánchez-Saldaña ..... 139
- Test de autoevaluación 2018-II  
L.A. Sánchez-Saldaña ..... 141

- INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES ..... 143

# DERMATOLOGÍA PERUANA

Volumen 28 Number 2  
april-june 2018

ISSN 102807175



**Dermatología Peruana**  
Journal of Peruvian Society of  
Dermatology

## PERUVIAN SOCIETY OF DERMATOLOGY

### PRESIDENT

Dr. Juan José Lazarte Laos

### VICEPRESIDENT

Dr. Carlos Montenegro Infante

### GENERAL SECRETARY

Dr. Alberto Saravia Zárate

### SECRETARY OF ECONOMY

Dra. Claudia Vicuña Ríos

### SECRETARY SCIENTIFIC ACTIVITIES

Dr. Manuel Moreno Sánchez

### SECRETARY OF ETHICAL GREMIAL ACTION

Dr. Daniel Hinostroza Da Conceicao

### SECRETARY OF BRANCHES

Dra. Rosa Inés Castro Rodriguez

### SECRETARY OF ACTAS AND LIBRARY

Dra. Julia Pancorbo Mendoza

### VOCAL I

Dra. Marcela Leyva Sartori

### VOCAL 2

Dra. Farah Novoa Boza

# CONTENTS

## EDITORIAL

- Vascular anomalies of childhood  
*M. Yengle* ..... 79

## ORIGINAL ARTICLE

- Infantile hemangioma: Clinical epidemiological study in a regional hospital in northern Peru. 2010-2016  
*J. Valverde-López, N. Rafael-Robles, P. Rojas-Plasencia, D. Vicuña-Ríos* ..... 80

## REVISION ARTICLE

- Immunomodulatory potential of mesenchymal stem cells in the treatment of dermatological inflammatory diseases: Review and future perspectives  
*M. Málaga, L. Pérez-Tulich, J. Valdivia-Silva* ..... 84
- Percutaneous absorption  
*L. Sánchez-Saldaña* ..... 92

## BRIEF COMMUNICATIONS

- Trichotillomania: report of 3 cases  
*R. Pomar-Morante, G. Vidarte-Orrego, C. Quevedo-Carrillo, C. Chian-García* ..... 104
- Acute generalized exanthematous pustulosis: case report  
*M. Yengle* ..... 112
- Antiphospholip syndrome caused by Syphilis  
*I. Alfonso-Trujillo, Y. Cruz-León, Y. Alvear-Carvajal, M. del Carmen Toledo-García* ..... 115

## CINICOPATHOLOGICA CORRELATION

- Erythematous plaque on the lips  
*S. Del Castillo-Cabrera, L. Sánchez-Saldaña, M. Esther Sanz-Castro* ..... 119

## COTINUAL MEDICAL EDUCATION

- Necrotizing skin infections  
*S. Del Castillo-Cabrera, L. Sánchez-Saldaña, M. Esther Sanz-Castro* ..... 128
- Self-evaluation test necrotizing skin infections  
*L. Sánchez-Saldaña* ..... 139
- Test of Autoevaluation 2018-II  
*L.A. Sánchez-Saldaña* ..... 141

- INFORMATION FOR THE AUTHORS ..... 143

# Anomalías vasculares de la infancia

## *Vascular anomalies of childhood*

**María A. Yengle\***

En el año 1982 se estableció la clasificación de las anomalías vasculares de la infancia, la cual divide a las lesiones congénitas, producidas por un anormal desarrollo vascular, en tumores vasculares y malformaciones vasculares<sup>1</sup>.

La característica principal de los tumores vasculares es que crecen por hiperplasia celular, estos pueden dividirse en benignos, localmente agresivos y malignos; siendo su mayor representante el hemangioma infantil, aunque también encontramos en este grupo al hemangioma congénito y al granuloma piogénico, entre otros<sup>2</sup>.

Por otro lado, las malformaciones vasculares se forman producto de un defecto localizado de la morfogénesis vascular; se dividen en simples, combinadas, de los vasos mayores y asociadas a otras anomalías; presentan variaciones en su comportamiento de acuerdo con su tipo histológico y su localización anatómica, pero generalmente se presentan al nacimiento y crecen con el tiempo además de acompañarse de crecimiento de tejidos blandos y anomalías mucosas/oculares, etc<sup>3</sup>.

Básicamente el diagnóstico de las anomalías vasculares es clínico, salvo algunos casos complejos que requieren de exámenes imagenológicos tipo resonancia magnética o ecografía e incluso estudio anatomopatológico<sup>4</sup>.

El seguimiento y tratamiento oportunos son de suma importancia ya que, si bien la mayoría de estas anomalías son de curso benigno, muchas otras pueden causar complicaciones funcionales y estéticas que derivan en el deterioro a futuro de la interacción social de estos pacientes<sup>4</sup>.

Muchas alternativas terapéuticas se han descrito, desde la observación, terapia farmacológica (corticoides, interferón, vincristina, imiquimod), escleroterapia (corticoides, bleomicina), radioterapia, cirugía y la combinación de éstos. En 2008, gracias a un descubrimiento casual, se estableció el efecto inhibitorio del crecimiento de los hemangiomas del propranolol, esto hizo que se expandiera rápidamente su uso, y de otros beta-bloqueadores, a nivel mundial lo que mejoró notoriamente el pronóstico cosmético de estos tumores benignos. Sin embargo, una opción ideal para todas las anomalías vasculares aún no existe<sup>5</sup>.

A pesar de su frecuencia, nuestro país presenta una carencia de investigación en este importante tema, por lo que consideramos importante como un primer paso la caracterización epidemiológica que en el artículo original de este número se presenta sobre los hemangiomas infantiles en un importante hospital de referencia del norte de nuestro país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bing Yang et al. Clinical Characteristics and Treatment Options of Infantile Vascular Anomalies. *Medicine* October 2015; 94(40): 1-9.
2. Mahady K et al. Vascular anomalies of the head and neck in children. *Quant Imaging Med Surg* 2015; 5(6): 886-897.
3. Garzon M et al. Vascular Malformations Part I. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 353-70.
4. Huang J, Liang M. Vascular Malformations. *Pediatr Clin N Am* 2010; 57:1091-1110.
5. Marler J, Mulliken J. Current Management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plastic Surg* 2005; 32: 99-116.

Correspondencia: María A. Yengle  
marianyach21@gmail.com

\* Dermatóloga asistente del Hospital Nacional Dos de Mayo





# Hemangioma infantil: Estudio clínico epidemiológico en un hospital regional del norte del Perú. Período 2010-2016

*Infantile hemangioma: Clinical epidemiological study in a regional hospital in northern Peru. 2010-2016*

**Jenny Valverde-López<sup>1,2</sup>, Natalia Rafael-Robles<sup>3</sup>, Percy Rojas-Plasencia<sup>1,2</sup>, Dora Vicuña-Ríos<sup>1,2</sup>**

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de hemangioma infantil en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo 2010-2016. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo de tipo serie de casos. Se incluyó en el estudio a pacientes con diagnóstico de hemangioma infantil menores de 3 años de edad que acudieron a su primera atención dermatológica. Se revisó el registro de consultas externas del Servicio de Dermatología así como las historias clínicas de los pacientes registrándose variables epidemiológicas y clínicas en un instrumento de recolección de datos. **RESULTADOS:** Se incluyó en el estudio a 107 pacientes, 62,6% eran de sexo femenino y el 37,4% de sexo masculino, el 93,5% procedía de la ciudad de Trujillo. La primera atención dermatológica se realizó entre los 3 y 6 meses (38%), la lesión única fue la forma de presentación más frecuente (84%), siendo notadas con mayor frecuencia durante la primera semana de vida (74%). El 66% de lesiones presentaron la forma clínica superficial, 31% mixta y 3% profunda. La localización más frecuente fue en cabeza (55%), seguida del tronco (17%). El timolol tópico fue el tratamiento más frecuente (43%), seguido de la observación (39%) y el propranolol oral (16%). **CONCLUSIONES:** Los pacientes con hemangioma infantil del Hospital Regional Docente de Trujillo son predominantemente de sexo femenino, acuden a consulta generalmente después de los 3 meses de edad, con lesiones en cabeza o tronco y con las formas clínicas superficial o mixta.

**PALABRAS CLAVE:** Hemangioma infantil, epidemiología, clínica.

Dermatol Peru 2018; 28 (2): 80-83

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To describe the epidemiological and clinical characteristics of patients diagnosed with infantile hemangioma in the Regional Teaching Hospital of Trujillo during the period 2010-2016. **MATERIAL AND METHODS:** Descriptive study of a series of cases. Patients with a diagnosis of infantile hemangioma under 3 years of age who attended their first dermatological care were included in the study. The registry of external consultations of the Dermatology Service was reviewed, as well as the clinical records of the patients, registering epidemiological and clinical variables

in a data collection instrument. **RESULTS:** 107 patients were included in the study, 62.6% were female and 37.4% were male, 93.5% were from the city of Trujillo. The first dermatological care was performed between 3 and 6 months (38%), the single lesion was the most frequent form of presentation (84%), being noticed more frequently during the first week of life (74%). 66% of lesions presented the superficial clinical form, 31% mixed and 3% deep. The most frequent location was in the head (55%), followed by the trunk (17%). Topical timolol was the most frequent treatment (43%), followed by observation (39%) and oral propranolol (16%). **CONCLUSIONS:** The patients with infantile hemangioma of the Regional Teaching Hospital of Trujillo are predominantly of feminine gender, they come to consultation generally after 3 months of age, with lesions in head or trunk and with superficial or mixed clinical forms.

**KEY WORDS:** Infantile hemangioma, epidemiology, clinic.

1. Docente de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Trujillo  
2. Medico asistente del Hospital Regional Docente de Trujillo  
3. Medico residente de dermatologia de la Universidad Nacional de Trujillo

## INTRODUCCIÓN

Las lesiones vasculares infantiles se clasifican en dos grandes grupos: tumores y malformaciones vasculares<sup>1</sup>. Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores vasculares más comunes<sup>2</sup>. La incidencia de los HI es desconocida, se estima que se presentan en 4-5% de infantes a nivel mundial pudiendo llegar hasta el 10% en infantes caucásicos<sup>3,4</sup>. Si bien la mayoría de hemangiomas se producen esporádicamente, se ha reportado su transmisión familiar de forma autosómica dominante<sup>5</sup>. Los HI son dos o tres veces más frecuentes en las mujeres que en los hombres, así como en la raza blanca no hispana que en otros grupos raciales<sup>6,7</sup>. Su incidencia aumenta en los recién nacidos prematuros; siendo el bajo peso al nacer el factor de riesgo más significativo probablemente. Asimismo, muchos casos de HI ocurren más frecuentemente en productos de gestaciones múltiples, edad materna avanzada, placenta previa y preeclampsia.<sup>7</sup>

Los HI clásicamente pasan por 3 fases, empezando por la fase proliferativa, de crecimiento rápido (hasta 1 año de duración), seguida de la fase de meseta (1 a 8 años) y finalmente la fase de involución que es de larga evolución, incluso de años observándose que el 50% regresionan a los 5 años, el 70% a los 7 y el 90% a los 9; se estima que posterior a esta última fase del 40 a 50% quedarían con algún cambio residual<sup>8,9</sup>. Sus características clínicas son variables; las lesiones superficiales tienden a ser pápulas o nódulos rojos, mientras las profundas son nódulos suaves de color azulado y pueden tener telangiectasias en la superficie.<sup>10</sup> La localización más frecuente es en cabeza y cuello (80%) seguido por el tronco (25%) y las extremidades (15%).<sup>10-14</sup>

A pesar de su naturaleza benigna y autolimitada, algunos HI pueden causar complicaciones como ulceración y desfiguración permanente pudiendo comprometer la función de algún órgano vital o producir anomalías subyacentes del desarrollo de la columna vertebral, el sistema nervioso central, sistema circulatorio y otros. Se estima que alrededor de 10 a 20% pueden causar serias consecuencias estéticas, funcionales o inclusive vitales. El tamaño considerable, la ubicación facial y/o la morfología segmentaria son los predictores más comunes de malos resultados a corto plazo, incluyendo complicaciones y fracaso de tratamiento. La mayoría de los HI no necesitan de intervención alguna, pero requieren un seguimiento acucioso<sup>11,15-19</sup>.

Según el último Consenso Español sobre hemangioma infantil, la protocolización sobre cuándo y cómo tratar un HI es compleja ya que no todos los hemangiomas de igual

tamaño y localización experimentan la misma evolución clínica y el impacto psicológico del HI en el niño y la familia no es extrapolable entre pacientes con el mismo tumor. Existen indicaciones absolutas de tratamiento: 1) HI potencialmente mortales o que ponen en peligro la capacidad funcional; 2) HI ulcerados con dolor y/o ausencia de respuesta a las medidas básicas de cuidado de heridas, y 3) HI con riesgo de cicatrices permanentes o desfiguración.<sup>20</sup>

Hasta el 2008, los corticoides orales fueron el tratamiento de elección para los HI complicados, a pesar de sus efectos secundarios a dosis altas y a la ausencia de respuesta al tratamiento en un tercio de los casos. En la actualidad, el propranolol por vía oral se considera el tratamiento de elección de los HI ya que es el único aprobado para dicha indicación, por su alta y rápida efectividad; el timolol tópico es considerado una importante alternativa para el tratamiento de los HI pequeños y localizados, sobre todo en la región periocular.<sup>20</sup>

La presente investigación tiene como objetivo determinar las características clínico epidemiológicas de los pacientes con HI Hospital Regional Docente de Trujillo durante el período 2010-2016.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo de tipo serie de casos. Se incluyó a pacientes con diagnóstico clínico de hemangioma infantil, menores de 3 años que acudieron a su primera atención dermatológica, se excluyó a aquellos que no contasen con información completa. No se realizó muestreo, se trabajó con la totalidad de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión por ser un número pequeño y accesible.

Se revisó el registro de consultas del Servicio de Dermatología del Hospital Regional Docente de Trujillo correspondiente al período 2010-2016 así como las historias clínicas de los pacientes obteniéndose las siguientes variables clínicas y epidemiológicas:

- ▲ Variables clínicas: Tiempo de enfermedad, número de lesiones, localización anatómica, forma clínica, tratamiento recibido y empleo de antibióticos.
- ▲ Variables epidemiológicas: Edad de presentación, edad en primera atención dermatológica, sexo, procedencia

La información obtenida fue registrada en un instrumento de recolección de datos elaborado para la presente investigación y pasó a formar parte de una base de datos informática en el programa Microsoft Excel.



Se realizó estadística descriptiva basada en la obtención de frecuencias y porcentajes. La investigación utilizó una fuente secundaria de información por lo que no se requirió de un consentimiento informado. La información obtenida fue confidencial y fue usada únicamente para fines científicos, conservando el anonimato de cada paciente.

## RESULTADOS

Se incluyeron 107 pacientes, el 62,6% correspondió al sexo femenino y el 37,4% al sexo masculino, la mayor frecuencia de los casos se encontraba en el grupo de edad entre los 3 y 9 meses que representó el 60.7%. En la mayor frecuencia de los casos, los cuidadores refirieron que notaron las lesiones durante la primera semana de vida (73,8%). El lugar de procedencia más frecuente fue la provincia de Trujillo (93,4%), de los distritos pertenecientes a la provincia de Trujillo, Trujillo fue el más frecuente (n=72), seguido por La Esperanza (n=15), Huanchaco (n=6) y El Porvenir (n=3). Las características epidemiológicas de los pacientes con HI se muestran en la tabla 1.

La forma clínica más frecuente fue la superficial (65,9%), la lesión única constituyó la forma de presentación más frecuente (84,1%). Las lesiones se presentaron con mayor frecuencia en la cabeza (64,5%), tronco (20,6%) y miembro inferior (19,6%). Las lesiones de la cabeza se presentaron principalmente en cara (n=34), cuero cabelludo (n=16), boca (n=8), párpado (n=7) y nariz (n=4). Esto se muestra en la tabla 2.

**Tabla 1:** Características epidemiológicas de los pacientes con HI en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

Característica	Frecuencia	%
Edad de presentación		
▲ Hasta 1 semana	79	73,8
▲ De 2 a 4 semanas	21	19,6
▲ Más de 4 semanas	7	6,5
Edad primera atención dermatológica		
▲ Menos de 3 meses	15	14,0
▲ 3-6 meses	41	38,3
▲ 6-9 meses	24	22,5
▲ 9-12 meses	11	10,3
▲ 12-15 meses	6	5,6
▲ 15 a más meses	10	9,3
Procedencia		
▲ Trujillo	100	93,4
▲ Ascope	5	4,8
▲ Virú	1	0,9
▲ Casma	1	0,9

**Tabla 2:** Características clínicas de los pacientes con HI en el Hospital Regional Docente de Trujillo.

Característica	Frecuencia	%
Forma clínica		
▲ Superficial	85	65,9
▲ Profunda	4	3,1
▲ Mixta	40	31,0
Número de lesiones		
▲ Lesión única	90	84,1
▲ Dos lesiones	13	12,1
▲ Tres lesiones	3	2,8
▲ Cuatro lesiones	1	0,9
Localización		
▲ Cabeza	69	64,5
▲ Tronco	22	20,6
▲ Miembro inferior	21	19,6
▲ Miembro superior	11	10,3
▲ Genitales	3	2,8
▲ Cuello	3	2,8
Tratamiento		
▲ Solo observación	50	46,7
▲ Prednisona (oral)	3	2,8
▲ Propranolol (oral)	20	18,7
▲ Timolol (tópico)	56	52,3

En cuanto al tratamiento, el timolol tópico fue el más usado (52,3%), seguido de la observación sola, propranolol oral y prednisona oral. El 6,5% de los pacientes requirió antibioticoterapia debido a sobreinfección de las lesiones (ver tabla 2).

## DISCUSIÓN

La presente investigación muestra que los pacientes con HI del Hospital Regional Docente de Trujillo son predominantemente de sexo femenino y acuden a consulta generalmente después de los 3 meses de edad, con lesiones en cabeza o tronco, con las formas clínicas superficial o mixta y con lesiones únicas localizadas principalmente en la cabeza.

Los resultados obtenidos coinciden con los de Chiller<sup>6</sup> y Reynoso<sup>21</sup> a nivel internacional así como por los reportados por Moreno<sup>18</sup> a nivel nacional en los que el sexo femenino es el predominante en los HI. Acerca de las características demográficas, la procedencia denota una gran inclinación hacia el sector urbano (distritos de la provincia de Trujillo), sin embargo, no se puede dejar de lado que probablemente la mayoría de casos del sector rural y/o urbano-marginal no hayan buscado atención médica o no hayan sido referidos al hospital. Las características epidemiológicas

halladas en la presente investigación son similares a las reportadas en la literatura nacional e internacional.

Se ha observado también, que en cerca de la mitad de pacientes la atención especializada por parte del dermatólogo es buscada de forma tardía (en infantes mayores de 6 meses), aun cuando las lesiones características fueron advertidas durante el primer mes de vida lo cual coincide con lo reportado por Drolet<sup>22</sup>. Esto denota que en nuestro medio existe aún desinformación, tanto en la población en general como en el primer nivel de atención en salud.

La forma de presentación clínica más frecuente fue la lesión única lo cual concuerda con lo reportado por Drolet<sup>22</sup>. En cuanto a la forma clínica de los hemangiomas, más de la mitad de lesiones eran superficiales y cerca de la tercera parte eran mixtos lo cual concuerda con lo reportado a nivel internacional. La localización más frecuente de las lesiones fue en la cabeza (importante por sus repercusiones estéticas) y de ella, la cara y cuero cabelludo fueron los lugares afectados con mayor frecuencia. Esto es similar a lo reportado por Chiller<sup>6</sup>, Haggstrom<sup>11</sup> y Reynoso<sup>21</sup>.

Debido a que la forma superficial fue la más frecuente, el timolol tópico representó el esquema de tratamiento más utilizado, así como la observación sola casi en la mitad de casos. Por otro lado, se continúa con el uso del propranolol oral, por su utilidad para las formas mixtas y profundas. Los tratamientos con timolol tópico y propranolol oral están avalados por evidencia de ensayos clínicos y metanálisis.<sup>23,24</sup>

En conclusión, los pacientes con hemangioma infantil del Hospital Regional Docente de Trujillo son predominantemente de sexo femenino, acuden a consulta generalmente después de los 3 meses de edad con lesiones en cabeza o tronco y con las formas clínicas superficial o mixta.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997;13:375.
- Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:477.
- Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,641 newborns. *Pediatr Dermatol* 1983;1:58.
- Jacobs AH. Strawberry hemangiomas: the natural history of the untreated lesion. *Calif Med* 1957;86(1):8-10.
- Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol* 1998; 134:718.
- Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002;138:1567.
- Hemangioma Investigator Group, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007;150:291.
- Higuera S, Gordley K, Metry DW, Stal S. Management of hemangiomas and pediatric vascular malformations. *J Craniofac Surg* 2006;17:783-9.
- Pandey A, Gangopadhyay AN, Upadhyay VD. Evaluation and management of infantile hemangioma: an overview. *Ostomy Wound Manage* 2008;54:16-18, 20, 22-26, 28-29.
- Balma-Mena A, Lara-Corrales I. Clasificación, manejo y complicaciones de los hemangiomas de la infancia. *Acta Pediatr Costarric* 2012;22:7-13
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;118:882-7.
- Ballona R. Beta-bloqueadores y hemangiomas: de lo fortuito a lo accidental. [artículo en línea] *Dermatol Pediatr Lat* 2010;8(1):46-9.
- Baselga E. Hemangiomas de la infancia: pasado, presente y futuro del tratamiento con propranolol. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(7):484-6.
- Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Hemangioma Investigator Group. Growth characteristics of infantile hemangiomas: Implications for management. *Pediatrics* 2008;122(2):360-7.
- Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch Dis Child* 2011;96:890-93.
- Metry D, Hebert A. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol* 2000;136:905-14.
- Garzon M, Frieden I. Hemangiomas: when to worry. *Pediatr Ann* 2000;29:58
- Moreno M, Cortéz F, Rodríguez S. Eficacia y seguridad de la criocirugía en el tratamiento de hemangiomas infantiles de "alto riesgo" en lactantes menores tras sedación con hidrato de cloral 10% solución. *Dermatol Perú* 2008;18(3):284-94.
- Thomas R, Hornung R, Manning S. Hemangiomas of Infancy. *Arch Facial Plast Surg* 2011;13(3):145-51.
- Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz A, de Lucas Laguna R, et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr (Barc)* 2015;85(5):256-65.
- Reynoso J, Abreu R, Marte TJ, Pimentel MI, Almeida M, Núñez A, et al. Criocirugía en el tratamiento de los hemangiomas. Revisión estadística en el Instituto Dermatológico y Cirugía de Piel "Dr. Huberto Bogaert Díaz". Enero - Diciembre 2008. *Rev Dom Dermatología* 2011; 38(1):1-4.
- Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999; 341:173.
- Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015; 372:735-46.
- Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD006545.

Correspondencia: Jenny Valverde López  
jennyvalverde4@gmail.com

Fecha de recepción: 08-05-18  
Fecha de aprobación: 14-06-18

# Potencial inmunomodulador de células madre mesenquimales en el tratamiento de enfermedades inflamatorias dermatológicas: Revisión y futuras perspectivas

*Immunomodulatory potential of mesenchymal stem cells in the treatment of dermatological inflammatory diseases: Review and future perspectives*

**Marco Málaga<sup>1,2,b</sup>, Luz Pérez-Tulich<sup>1,b</sup>, Julio Valdivia-Silva<sup>1,a</sup>**

## RESUMEN

Las Células Madre Mesenquimales (CMMS) han sido estudiadas para el tratamiento de múltiples enfermedades inmunológicas o inflamatorias. De esta forma, las CMMS podrían ser aplicadas como un tratamiento de tercera línea para psoriasis refractaria y otras enfermedades inmunes de la piel, dado que sus propiedades inmunomoduladoras tienen como objetivo componentes de estas enfermedades tales como la producción de TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  e IL-17 y el ratio Th1/Th17 y ha mostrado resultados prometedores en otras enfermedades inmunológicas con un fondo similar al de la psoriasis. En esta revisión, discutimos el potencial inmunomodulador de las CMMS en el tratamiento de enfermedades inflamatorias dermatológicas y su probable mecanismo de acción.

**PALABRAS CLAVE:** Células madre, psoriasis, patología de la piel.

Dermatol Peru 2018; 28 (2): 84-91

## ABSTRACT

Mesenchymal Stem Cells (MSCs) have been studied for the treatment of multiple immunological or inflammatory diseases. In this way, MSCs could be applied as a third-line treatment for refractory psoriasis and other immune diseases of the skin, since their immunomodulatory properties are aimed at components of these diseases such as the production of TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  and IL-17 and the Th1 / Th17 ratio and has shown promising results in other immunological diseases with a background similar to that of psoriasis. In this review, we discuss the immunomodulatory potential of MSCs in the treatment of dermatological inflammatory diseases and their probable mechanism of action.

**KEY WORDS:** Stem cells, psoriasis, skin pathology.

## INTRODUCCIÓN

Las células madre mesenquimales son células pluripotenciales con capacidad de autorrenovación que cumplen con los requisitos acordados por la Sociedad Internacional para la Terapia Celular (ISCT, por su siglas en inglés) siendo estos: 1) Adherencia al plástico en condiciones estándar de cultivo, 2) Expresión de CD105, CD73, CD90 y no expresión de CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79 o CD19 y HLA-II en al menos 95% de la población, y 3) Capacidad de diferenciación en osteoblastos, adipocitos y condroblastos bajo condiciones estándar de cultivo.<sup>1,2</sup>

Las CMMS tienen propiedades regenerativas e inmunomoduladoras<sup>3,4</sup>. Estas últimas han sido la base de su aplicación en numerosas patologías tales como la Enfermedad Injerto contra Huesped (EICH)<sup>5-7</sup>, artritis autoinmune<sup>8</sup>, Enfermedad de Chron<sup>9</sup>, y Síndrome del Intestino Irritable.<sup>10</sup>

Sin embargo, estas propiedades son mediadas por diferentes mecanismos tales como interacción célula-célula, factores

1. Departamento de Bioingeniería, UTEC, Lima, Perú.

2. Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.

a. Investigador Principal.

b. Asistente de Investigación.

solubles secretados, o vesículas extracelulares. Por ejemplo, los efectos de CMMs en células Natural Killer (NK) son dependientes de receptores celulares y no pueden ser replicados solo con factores secretados<sup>11</sup>, mientras que la supresión de linfocitos B depende principalmente de estos factores<sup>12</sup>. Por lo tanto, no solo evaluar el efecto de un tratamiento particular, sino entender su mecanismo subyacente es necesario para incluir adecuadamente esta terapia a la práctica clínica.

Por este motivo, en esta revisión discutimos el potencial inmunomodulador de las CMMs para el tratamiento de enfermedades inflamatorias dermatológicas, y el mecanismo probable por el que ejercen su efecto.

## MECANISMOS INMUNOMODULADORES DE LAS MSC

Las células madre Mesenquimales tienen potencial inmunosupresor, interactuando con el sistema inmune mediante distintos mecanismos, como: interacción célula-célula, los factores solubles secretados y los exosomas o vesículas extracelulares. Por ejemplo, los efectos en células NK (Natural Killer) se deben a receptores celulares, y no pueden lograrse agregando solo factores secretados<sup>13</sup>, mientras que la supresión de linfocitos B depende principalmente de estos últimos.<sup>14</sup>

## Interacciones dependientes de ligando

Las células dendríticas, encargadas de atrapar los antígenos microbianos que penetran desde el medio externo, transportarlos hacia los órganos linfáticos y presentárselos a los linfocitos T vírgenes para desencadenar las respuestas inmunitarias<sup>15</sup>, también son afectadas por el efecto inmunosupresor de las MSC, que inhiben la diferenciación inicial de monocitos CD14<sup>+</sup> a CD11b<sup>+</sup>. Luego de la interacción con MSC, se inhibe la secreción de TNF- $\alpha$ ; incapacitando la migración a nódulos linfáticos y su habilidad para estimular células T alogénicas, mediante alteración de la expresión de receptores y correceptores de procesamiento antigénico produciéndose un incremento en la secreción de IL-10 y TGF- $\beta$ .<sup>16</sup>

MSC también disminuyen la expresión de moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 y disminuye la secreción de IL-12<sup>17</sup>, estimula la producción de IFN- $\gamma$  por los linfocitos NK y los linfocitos T, potencia la citotoxicidad mediada por los linfocitos NK y los CTL, y promueve la diferenciación de linfocitos Th 1.<sup>18</sup>

## Interacciones paracrinias a través del secretoma

Las MSCs secretan, con o sin estimulación, un amplio rango de moléculas reguladoras de diferentes procesos<sup>19</sup>, entre

estos: la modificación de la respuesta inmune<sup>20-23</sup>, efecto apoptótico en linfocitos T<sup>24</sup>, miogénesis<sup>25</sup>, angiogénesis<sup>26-29</sup>, reparación cardiovascular<sup>30,31</sup>, remodelación<sup>32</sup>, cicatrización de heridas<sup>33</sup>, neuroprotección<sup>34-36</sup>, protección renal<sup>37</sup> y hepática<sup>38</sup>. Entre estas están también las interleucinas IL-6, IL-10, IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$  y GM-CSF<sup>39</sup>. (Tabla 1)

Por otro lado, la secreción de otros factores solubles como el óxido nítrico dependen de la estimulación con IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  o IL-1,<sup>52</sup>. Su efecto es inhibir la fosforilación de la vía del factor de transcripción Stat- 5<sup>53</sup>, involucrada en la proliferación y supervivencia de las células linfoides en desarrollo<sup>54</sup>. De la misma forma, la síntesis de indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), enzima que cataboliza triptófano del microambiente celular, depende de la estimulación con IFN- $\gamma$ .<sup>55</sup> Su producción resulta en apoptosis de Linfocitos T y favorece la generación de LT reguladores<sup>56</sup>, genera también la polarización de los macrófagos al fenotipo M2, los cuales secretan mediadores, como la IL-10, la prostaglandina E2 y la arginasa, que reducen la activación del linfocito T y sus funciones efectoras. Además, la IDO, junto otros factores como TGF- $\beta$ 1, HGF, Prostaglandina E2, bloquea el ciclo celular de linfocitos B en la fase G0/G1, afecta la producción de IgM, IgG e IgA, y disminuye la expresión de CXCR4 y CXCR5.<sup>57</sup>

**Tabla 1.** Quimioquinas, citocinas y factores de Crecimiento encontrados en el Secretoma de MSC.

Quimiotaxis	Ref.
IL-8, Proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1), Proteína inflamatorio de Macrófagos (MIP-1b), Proteína quimiotáctica del Granulocito (CGP-2)	(40)
Supervivencia Celular	
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), Factor de crecimiento del Hepatocito (HGF), Factor de crecimiento transformante $\beta$ (TGF- $\beta$ ), Factor de crecimiento Insulínico (IGF-1), Factor de crecimiento básico del fibroblasto (bFGF)	(28, 41, 42)
Angiogénesis	
Factor de crecimiento endotelial Vascular (VEGF), Factor de crecimiento básico del fibroblasto (bFGF), Interleucina 1 (IL-1), Factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), Angiopoyetina 1 y 2 (Ang-1, Ang-2)	(43-46)
Neuroprotección	
Factor estimulante de colonias Macrófagos (M-CSF), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 11, (IL-11), Activin A neuregulín-1, neurotrophin-3, proteína activadora de neutrófilo - 2, CXCL2, CXCL5	(47-49)
Citoquinas Anti inflamatorias	
Interleucina 4 (IL-4), Interleucina -10 (IL-10), Interleucina 13 (IL-13), Factor de Crecimiento transformante $\beta$ (TGF- $\beta$ ), Factor inhibitorio de la migración del macrófago (MIF)	(50,51)



La estimulación con TNF- $\alpha$  también resulta en una secreción incrementada de angiopoyetina, VEGF, bFGF, HGF<sup>58,59</sup>, KGF y TGF- $\beta$ <sup>60</sup>. Estos factores paracrinos son potencialmente importantes en el mantenimiento de la de la integridad endotelial y promoción de la angiogénesis a través de su habilidad para regular la proliferación de células endoteliales, y producción de matriz extracelular.<sup>61</sup>

PGE<sub>2</sub> media la citotoxicidad de NK por IL-2 e IL-15<sup>62</sup>. En los NK precultivados por 5 días con MSC en presencia de IL-2, su habilidad para lisar la línea celular K562 es parcialmente inhibida y ésta supresión puede ser atribuida a la producción reducida de IFN- $\gamma$  por las NK.<sup>63</sup>

Bartholomew, *et al.* 2002, al trabajar con linfocitos de sangre periférica (LSP) y MSC de mandriles, observaron que al agregar MSC a un cultivo de LSP, la supresión de la actividad proliferativa de los linfocitos, ocurre de manera dosis dependiente, este efecto puede ser reducido con la adición de IL-2 exógena, y esta supresión de las respuestas proliferativas es independiente del origen de las MSC, pudiendo inhibir la actividad si eran del mismo sujeto o de otros.<sup>64</sup>

## Exosomas

Los exosomas o vesículas extracelulares pueden ser responsables de las propiedades inmunomoduladoras de las MSCs, especialmente en sus efectos inhibitorios sobre linfocitos B, producción de inmunoglobulinas, y linfocitos T<sup>65</sup>, y tolerogénicos, por estimular la generación de linfocitos T CD4+ CD25+ Foxp3+ reguladores y la apoptosis de linfocitos T activados.<sup>66</sup>

Además, un estudio realizado en ratones mostró que en aquellos que no recibieron un trasplante alógeno, la aplicación de exosomas no aumentó el número de T reguladores como si lo hizo en aquellos que lo recibieron. A partir de lo cual los investigadores concluyen que este efecto se da sólo en sistemas inmunes activados.<sup>67</sup>

Finalmente, el factor más importante de los exosomas es que, a diferencia de la terapia celular, su uso puede ser controlado de forma precisa para la inmunosupresión local, pues la viabilidad, la adhesión y la implantación no representan un problema.<sup>68</sup>

## PSORIASIS

La psoriasis vulgaris es una enfermedad inflamatoria mediada por el sistema inmune (EIMSI) de alta prevalencia<sup>69</sup> relacionada principalmente a células Th1, Th17 y Th22, secretoras de IFN- $\gamma$ , IL-17 e IL-22 respectivamente<sup>70</sup>. Sus principales manifestaciones clínicas se dan en la piel en forma de erupciones eritematoescamosas bilaterales

simétricas delimitadas con placas induradas<sup>71</sup>; sin embargo, pueden evidenciarse manifestaciones sistémicas como artritis reumatoidea (AR) o enfermedad inflamatoria intestinal<sup>72</sup>. Además, existen comorbilidades relacionadas a las citocinas circulantes producidas por la inflamación, como protrombosis, hipertensión, resistencia a la insulina y obesidad.<sup>73</sup>

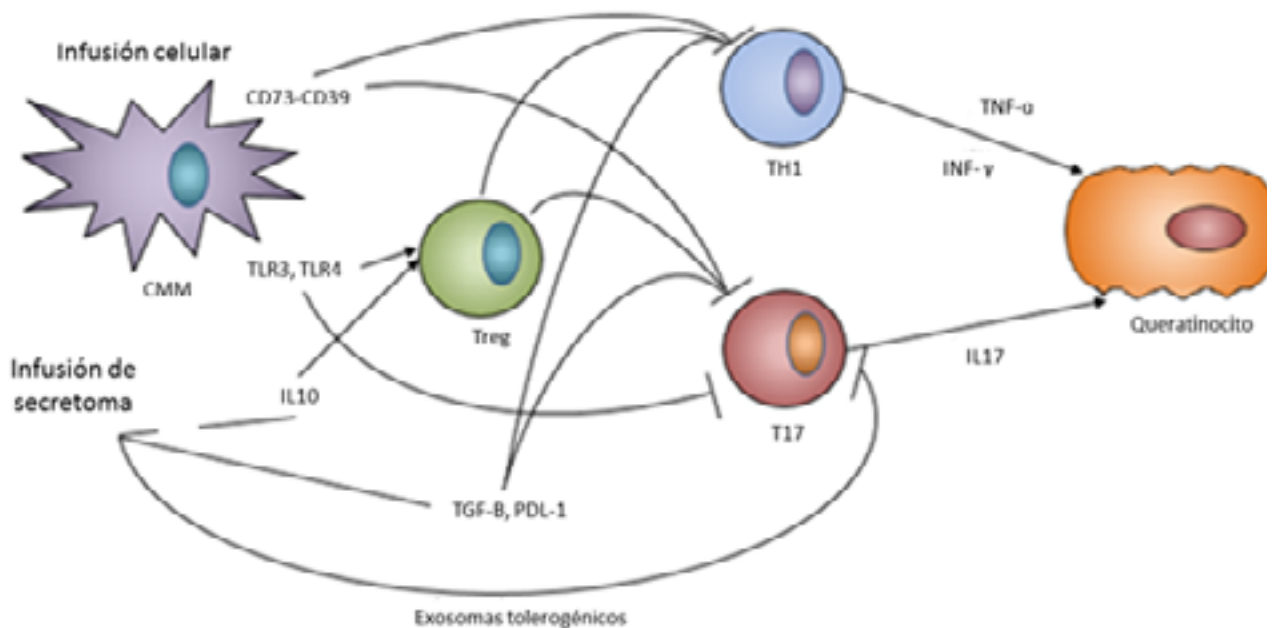
El esquema de tratamiento actual está compuesto por terapia tópica como primera línea, seguida de fototerapia y agentes sistémicos no biológicos, y terapia biológica como tercera línea<sup>74</sup>. La terapia biológica ha demostrado gran eficacia en el tratamiento de pacientes no responsivos<sup>75</sup>, aunque su costo puede ser prohibitivo para algunos pacientes. En este aspecto, las propiedades inmunomoduladoras de las CMMs pueden servir como alternativa para el tratamiento de tercera línea de psoriasis.

Para entender el mecanismo de acción de la terapia biológica, es necesario comprender la fisiopatología inmunológica de la psoriasis. Esta ha sido revisada anteriormente por Lowes *et al.*<sup>76</sup>. Brevemente, existen 3 pasos importantes para la manifestación crónica de la enfermedad. Primero, las células mieloides activan las células T, una subpoblación de las cuales expresan TNF e iNOs. Luego, para asegurar su supervivencia, las células dendríticas y los macrófagos secretan IL-23. Mientras tanto, células T CD4, CD8 y  $\gamma\delta$  secretan IL-17, la citocina más importante en el fenotipo psoriásico. Por otro lado, las células T regulatorias pueden estar ausentes o ser disfuncionales en el proceso. Finalmente, la IL-17, IFN- $\gamma$ , IL-22, y TNF- $\alpha$  causan proliferación y producción de citocinas en queratinocitos. TNF- $\alpha$  lo hace a través de la vía NF- $\kappa\beta$ , mientras que IL-17 usa la vía de la proteína de unión de CCAAT.

De esta forma, actualmente las dianas de la terapia biológica están relacionadas a TNF- $\alpha$ <sup>77,78</sup>, Th1, IFN- $\gamma$ , y elementos del eje Th17/IL-23<sup>79,80</sup>. mientras que nuevos medicamentos de moléculas pequeñas ejercen sus efectos en la vía JAK-STAT y NF- $\kappa\beta$ <sup>81</sup>. Sabemos que las CMMs ejercen efectos en muchas de estas dianas terapéuticas, a continuación revisaremos los mecanismos por los cuales afectan a cada una. Estos también se encuentran esquematizados en la Fig. 1.

## Los efectos inmunomoduladores de las CMMs afectan componentes claves de la Psoriasis

Las CMMs suprimen la proliferación de células T *in vitro*<sup>82,83</sup>. Lo hacen a través de diferentes mecanismos incluyendo la actividad CD73-CD39<sup>84</sup>. TGF- $\beta$ , el factor de crecimiento de hepatocitos, la indolamina 2-3 dioxigenasa, PGE2 y producción de Óxido nítrico<sup>85</sup>. Otros factores secretados que se cree contribuyen son los exosomas o microvesículas, sin embargo, fallaron en reducir la proliferación de células T comparadas con estimulación celular directa *in vitro*.<sup>86,87</sup>



**Figura 1.** Probable mecanismo de acción de la terapia basada en CMMs. La infusión celular directa depende principalmente de la interacción célula-célula, que se da a través del CD73-CD39 y TLR3/TLR4, que inhibe el Th1 y Th17 e incrementa la proliferación de T reguladores. La infusión de secretomas/exosomas está basada principalmente en 1. TGF-β, PDL1 y otros factores secretados que reducen la proliferación de Th1 y Th17, aunque de forma no tan efectiva como el contacto célula-célula. 2. IL-10 que induce la proliferación de TReg, y 3. Exosomas tolerogénicos y otras moléculas tolerogénicas que reducen la secreción de IL-17 por parte de Th17.

Recientes estudios han elucidado el mecanismo por el cual las CMMs incrementan su capacidad inmunosupresora: a través de la vía de NF-κB inducida por TNF-α. Sugiriendo que el microambiente inflamatorio creado por células T resulta en la estimulación del fenotipo modulador de las CMMs. Más aún, este efecto puede ser invalidado con glucocorticoides, que interfieren con el NF-κB<sup>88</sup>. De esta forma, el uso concomitante de terapia celular con glucocorticoides no resultaría efectivo.

Por otro lado, las CMMs también disminuyen la secreción de IL-17 significativamente<sup>89,90</sup>, llegando a un 50% sobre el grupo control al usar exosomas tolerogénicos derivados de CMMs<sup>91</sup>. Incluso obteniendo resultados comparables a la terapia biológica en disminuir tanto IL-17 y células T secretoras de IL-17 en un modelo de artritis<sup>92</sup>. Esto resulta prometedor dado que recientemente un anticuerpo monoclonal anti-IL17 ha probado ser más eficaz que la terapia anti-TNF en mejorar el desenlace de pacientes con psoriasis<sup>93</sup>, demostrando la importancia de esta citocina en la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, algunos estudios han encontrado que CMMs derivadas de la médula ósea pueden inducir la producción de IL-17 en células T<sup>94</sup>, lo que resalta la importancia del tejido de origen en la terapia celular.

Asimismo, las CMMs modifican el ratio TH17/Treg, reduciendo el número de células TH17, su secreción de IL-17 e incrementando las Treg in vitro<sup>95</sup>, modelos animales<sup>96</sup>, y en tres pacientes<sup>97</sup>. Estos efectos no parecen ser mediados por factores secretados como TGF-β<sup>98</sup>, sino, por interacción célula-célula, probablemente mediante TLR-3 y TLR-4<sup>99</sup>. Las condiciones de cultivo también parecen ser un factor importante, dado que la activación de HO-1 resultó en un mejor ratio TH17/Treg.<sup>100</sup>

### Las CMMs son efectivas en otras EIMSI

La psoriasis y otras EIMSI, como la AR, comparten los mismos blancos terapéuticos e incluso algunos medicamentos biológicos<sup>101,102</sup>. De la misma forma, la terapia con células madre mesenquimales ha probado eficacia disminuyendo la proliferación de células Th1 y Th17, inhibiendo la producción de citocinas inflamatorias como TNF-α e IFN-γ por T CD4+ y T CD8+, aumentando la producción de IL-10, y estimulando la expansión de linfocitos Treg CD4+CD25+FoxP3+ tanto in vitro<sup>103</sup>, como en modelos animales de AR<sup>104-106</sup>. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, su acción se ve afectada por el medio en que se encuentra, revirtiendo el efecto inmunosupresor en cultivos extraídos de modelos animales



al añadirse TNF- $\alpha$ <sup>107</sup> e in vivo al implantarse las MSCs en el micronicho autoinmune<sup>108</sup>. Un ensayo clínico realizado en China (n=172) encontró que el uso combinado de FARMES (Fármacos antireumatoideos modificadores de enfermedad) y MSCs como terapia en AR refractaria fue eficaz y segura.<sup>109</sup>

### La evidencia

La evidencia apoyando esta teoría es escasa, pero en crecimiento. Investigación en modelos animales encontró bloqueo de la activación de linfocitos T CD4+ por vía de células dendríticas gracias a los factores solubles secretados por MSCs, además de proliferación de TReg, por medio de interacción célula-célula<sup>110</sup>. Por otro lado, MSCs y MSCs con sobreexpresión de SOD3 resultaron efectivas reduciendo las especies reactivas de oxígeno; proliferación, diferenciación e infiltración de células T; y la expresión de mediadores inflamatorios, especialmente con las MSCs transducidas<sup>111</sup>. Sin embargo, estos resultados deberían ser replicados para asegurar su reproducibilidad.

En un reporte de caso reciente, dos pacientes recibieron dos y tres infusiones de CMMS, respectivamente<sup>112</sup>. Ambos mostraron una mejora en el PASI y reducción general de síntomas. Uno de los pacientes fue tratado con Etanercept debido a dolor articular persistente, este tratamiento no había sido efectivo antes de la administración de CMMS. Sin embargo, existen dos problemas con este estudio, fuera de su carácter de reporte de caso, uno es que los pacientes presentaban un puntaje PASI bajo de 21 y 18 antes de que se administre el tratamiento celular (siendo el estándar mínimo para ensayos clínicos de 12) y el otro es que el tratamiento varió entre ambos sujetos. Dos otros casos fueron reportados en China, pero fallaron en describir en detalle su metodología y no mencionaron el puntaje PASI de los pacientes antes y después del tratamiento.<sup>113</sup>

Dos ensayos clínicos se encontraron activos al momento en que este artículo fue escrito. Uno patrocinado por el Hospital Afiliado a la Academia Militar de Ciencias Médicas en Beijing, China, y otro por Kang Stem Biotech, una compañía de biotecnología basada en Corea del Sur. El primero (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02491658), es un ensayo clínico de Fase I & II para evaluar seguridad y eficacia de CMMS derivadas de cordón umbilical junto a biológicos en pacientes con Psoriasis Vulgaris. Aunque, como se explicó anteriormente, los anticuerpos monoclonales Anti-TNF podrían interferir con la vía NF- $\kappa$ B de CMMS, resultado en una actividad inmunomoduladora reducida.

El segundo (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02918123), es un ensayo clínico de Fase I evaluando la seguridad

de FURESTEM-CD, un producto basado en CMMS desarrollado por Kang Stem Biotech, en pacientes con psoriasis de placas moderadas a severas.

## OTRAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS E INMUNES DE LA PIEL

### Dermatosis neutrofilicas: Pyoderma gangrenosum y Síndrome de Sweet

La Pyoderma gangrenosum es una dermatosis ulcerativa neutrofilica rara, que afecta pacientes entre 25 y 54 años<sup>114</sup>. Por otro lado, el síndrome de Sweet o dermatosis neutrofilica febril aguda está caracterizado por pirexia, neutrofilia en la dermis superior, lesiones rojizas dolorosas, y responsividad al tratamiento inmunosupresor<sup>115</sup>. Ambas presentan infiltrado de neutrófilos, linfocitos T CD3+ y macrófagos CD163+, con incremento de IL-1 $\beta$ , relacionada a la función del inflammasoma, sobreproducción de TNF- $\alpha$ , IL-17 y MMP-9.<sup>116,117</sup>

La terapia con anticuerpos monoclonales anti-TNF- $\alpha$  también ha probado ser relativamente exitosa es el tratamiento de estas enfermedades, especialmente Pyoderma gangrenosum<sup>118</sup>. Por lo que el uso de MSCs podría tener efectos similares, gracias a la disminución de citocinas inflamatorias. Por otro lado, su aplicación también es capaz de reducir células T CD3+ y de inducir su apoptosis<sup>119</sup>. Sin embargo, las MSCs pueden aumentar la migración de macrófagos, y su diferenciación en fenotipo reparador, lo que podría empeorar el cuadro de la enfermedad<sup>120-122</sup>. De esta forma, sería necesario realizar ensayos in vitro y en modelos animales antes de poder determinar el verdadero efecto de la terapia con MSCs en la progresión de las dermatosis neutrofilicas.

### Granuloma annulare

El granuloma annulare es una enfermedad por reacción de hipersensibilidad retardada, relacionada a la expresión de TNF- $\alpha$ , MMP2 y MMP9, con incremento de IL-2 por Th1, presentándose clínicamente como grupos anulares de pápulas eritematosas en las manos o el pie<sup>123</sup>. En este caso, las propiedades inmunomoduladoras de las MSCs como disminución de citocinas inflamatorias, especialmente TNF- $\alpha$ , y de la proliferación de linfocitos Th1 podría resultar ventajosa para su tratamiento.

## CONCLUSIONES

La capacidad inmunomoduladora de las MSCs no puede ser pasada por alto al evaluar posibles nuevos tratamientos en enfermedades inflamatorias dermatológicas. La similitud

en los mecanismos de acción de esta y las terapias actuales, especialmente la terapia biológica, tales como Th1, Th17, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  deben ser resaltadas. Sin embargo, estos efectos dependen de diferentes vías, las cuales deben ser analizadas detenidamente para determinar la forma de aplicación más adecuada y evaluarla en pruebas animales y ensayos clínicos.

Por otro lado, pueden existir complicaciones relacionadas a la administración de este tratamiento similares a las que tiene la terapia biológica. Por ejemplo, el uso de terapia celular puede crear un micronicho favorable para la tuberculosis<sup>124</sup>, tal y como sucede con los anticuerpos monoclonales.

Finalmente, recomendamos realizar estudios clínicos randomizados que permitan evaluar estos parámetros para determinar la costo-efectividad, seguridad y eficacia del uso de MSCs en el tratamiento de enfermedades inflamatorias dermatológicas, como la psoriasis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytherapy*. 2006;8(4):315–7.
- Zhao RC. *Essentials of Mesenchymal Stem Cell Biology and Its Clinical Translation*. Springer Science & Business Media; 2013. 313 p.
- Liao L, Zhao RC. Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stem Cells and Related Applications. In: *Essentials of Mesenchymal Stem Cell Biology and Its Clinical Translation*. 2013. p. 47–62.
- Hoogduijn MJ, Dor FJ. Mesenchymal stem cells in Transplantation and Tissue Regeneration. *Frontiers E-books*; 2013.
- Sato K, Ozaki K, Mori M, Muroi K, Ozawa K. Mesenchymal stromal cells for graft-versus-host disease : basic aspects and clinical outcomes. *J Clin Exp Hematop*. 2010;50(2):79–89.
- Kim N, Im K-I, Lim J-Y, Jeon E-J, Nam Y-S, Kim E-J, et al. Mesenchymal stem cells for the treatment and prevention of graft-versus-host disease: experiments and practice. *Ann Hematol*. 2013 Oct;92(10):1295–308.
- Amorin B, Alegretti AP, Valim V, Pezzi A, Laureano AM, da Silva MAL, et al. Mesenchymal stem cell therapy and acute graft-versus-host disease: a review. *Hum Cell*. 2014 Oct;27(4):137–50.
- Park M-J, Lee SH, Moon S-J, Lee J-A, Lee E-J, Kim E-K, et al. Overexpression of soluble RAGE in mesenchymal stem cells enhances their immunoregulatory potential for cellular therapy in autoimmune arthritis. *Sci Rep*. 2016 Nov 26;6:35933.
- Forbes GM, Sturm MJ, Leong RW, Sparrow MP, Segarajasingam D, Cummins AG, et al. A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal Crohn's disease refractory to biologic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan;12(1):64–71.
- Dave M, Mehta K, Luther J, Baruah A, Dietz AB, Faubion WA Jr. Mesenchymal Stem Cell Therapy for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Nov;21(11):2696–707.
- Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevasis CN, Papamichail M. Interactions Between Human Mesenchymal Stem Cells and Natural Killer Cells. *Stem Cells*. 2006;24(1):74–85.
- Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):367–72.
- Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevasis CN, Papamichail M. Interactions Between Human Mesenchymal Stem Cells and Natural Killer Cells. *Stem Cells*. 2006;24(1):74–85.
- Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):367–72.
- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular + StudentConsult*. Elsevier España; 2015. 544 p.
- Aggarwal S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815–22.
- Jiang X-X, Zhang Y, Liu B, Zhang S-X, Wu Y, Yu X-D, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood*. 2005 May 15;105(10):4120–6.
- Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular + StudentConsult*. Elsevier España; 2015. 544 p.
- Skalnikova H, Motlik J, Gadher SJ, Kovarova H. Mapping of the secretome of primary isolates of mammalian cells, stem cells and derived cell lines. *Proteomics*. 2011 Feb;11(4):691–708.
- Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol*. 2002 Jan;30(1):42–8.
- Jiang X-X, Zhang Y, Liu B, Zhang S-X, Wu Y, Yu X-D, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood*. 2005 May 15;105(10):4120–6.
- Akiyama K, Chen C, Wang D, Xu X, Qu C, Yamaza T, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand-/FAS-mediated T cell apoptosis. *Cell Stem Cell*. 2012 May 4;10(5):544–55.
- Ehninger A, Trumpp A. The bone marrow stem cell niche grows up: mesenchymal stem cells and macrophages move in. *J Exp Med*. 2011 Mar 14;208(3):421–8.
- Plumas J, Chaperot L, Richard M-J, Molens J-P, Bensa J-C, Favrot M-C. Mesenchymal stem cells induce apoptosis of activated T cells. *Leukemia*. 2005 Sep;19(9):1597–604.
- Nagaya N, Fujii T, Iwase T, Ohgushi H, Itoh T, Uematsu M, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004 Dec;287(6):H2670–6.
- Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation*. 2004 Mar 30;109(12):1543–9.
- Wang M. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF, HGF, and IGF-1 in response to TNF by a p38 MAPK-dependent mechanism. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2006;291(4):R880–4.
- Lee JW, Fang X, Krasnodemskaia A, Howard JP, Matthey MA. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells for Acute Lung Injury: Role of Paracrine Soluble Factors. *Stem Cells*. 2011;29(6):913–9.
- Hsieh J-Y, Wang H-W, Chang S-J, Liao K-H, Lee I-H, Lin W-S, et al. Mesenchymal Stem Cells from Human Umbilical Cord Express Preferentially Secreted Factors Related to Neuroprotection, Neurogenesis, and Angiogenesis. *PLoS One*. 2013;8(8):e72604.
- Ranganath SH, Levy O, Inamdar MS, Karp JM. Harnessing the Mesenchymal Stem Cell Secretome for the Treatment of Cardiovascular Disease. *Cell Stem Cell*. 2012;10(3):244–58.
- Mirotsov M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J, Gnecci M, Dzau VJ. Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. *J Mol Cell Cardiol*. 2011 Feb;50(2):280–9.
- Mangi AA, Noiseux N, Kong D, He H, Rezvani M, Ingwall JS, et al. Mesenchymal stem cells modified with Akt prevent remodeling and restore performance of infarcted hearts. *Nat Med*. 2003 Sep;9(9):1195–201.
- Walter MNM, Wright KT, Fuller HR, MacNeil S, Johnson WEB. Mesenchymal stem cell-conditioned medium accelerates skin wound healing: An in vitro study of fibroblast and keratinocyte scratch assays. *Exp Cell Res*. 2010;316(7):1271–81.
- Teixeira FG, Carvalho MM, Panchalingam KM, Rodrigues AJ, Mendes-Pinheiro B, Anjo S, et al. Impact of the Secretome of Human Mesenchymal Stem Cells on Brain Structure and Animal Behavior in a Rat Model of Parkinsons Disease. *Stem Cells Transl Med [Internet]*. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.5966/sctm.2016-0071>
- Teixeira FG, Carvalho MM, Sousa N, Salgado AJ. Mesenchymal stem cells secretome: a new paradigm for central nervous system regeneration? *Cell Mol Life Sci*. 2013;70(20):3871–82.
- Hsieh J-Y, Wang H-W, Chang S-J, Liao K-H, Lee I-H, Lin W-S, et al. Mesenchymal Stem Cells from Human Umbilical Cord Express Preferentially Secreted Factors Related to Neuroprotection, Neurogenesis, and Angiogenesis. *PLoS One*. 2013;8(8):e72604.
- Togel F. Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *AJP: Renal Physiology*. 2005;289(1):F31–42.
- Parekkadan B, van Poll D, Suganuma K, Carter EA, Berthiaume F, Tilles AW, et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One*. 2007 Sep 26;2(9):e941.

39. Li H, Fu X. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in cutaneous wound repair and regeneration. *Cell Tissue Res.* 2012;348(3):371–7.
40. Raoufi MF, Tajik P, Dehghan MM, Eini F, Barin A. Isolation and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells From Bovine Umbilical Cord Blood. *Reprod Domest Anim.* 2011;46(1):95–9.
41. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation.* 2004 Mar 30;109(12):1543–9.
42. Wang M. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF, HGF, and IGF-I in response to TNF by a p38 MAPK-dependent mechanism. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2006;291(4):R880–4.
43. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation.* 2004 Mar 30;109(12):1543–9.
44. Wang M. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF, HGF, and IGF-I in response to TNF by a p38 MAPK-dependent mechanism. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2006;291(4):R880–4.
45. Lee JW, Fang X, Krasnodembskaya A, Howard JP, Matthay MA. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells for Acute Lung Injury: Role of Paracrine Soluble Factors. *Stem Cells.* 2011;29(6):913–9.
46. Hsieh J-Y, Wang H-W, Chang S-J, Liao K-H, Lee I-H, Lin W-S, et al. Mesenchymal Stem Cells from Human Umbilical Cord Express Preferentially Secreted Factors Related to Neuroprotection, Neurogenesis, and Angiogenesis. *PLoS One.* 2013;8(8):e72604.
47. Teixeira FG, Carvalho MM, Panchalingam KM, Rodrigues AJ, Mendes-Pinheiro B, Anjo S, et al. Impact of the Secretome of Human Mesenchymal Stem Cells on Brain Structure and Animal Behavior in a Rat Model of Parkinsons Disease. *Stem Cells Transl Med [Internet].* 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.5966/sctm.2016-0071>
48. Teixeira FG, Carvalho MM, Sousa N, Salgado AJ. Mesenchymal stem cells secretome: a new paradigm for central nervous system regeneration? *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(20):3871–82.
49. Hsieh J-Y, Wang H-W, Chang S-J, Liao K-H, Lee I-H, Lin W-S, et al. Mesenchymal Stem Cells from Human Umbilical Cord Express Preferentially Secreted Factors Related to Neuroprotection, Neurogenesis, and Angiogenesis. *PLoS One.* 2013;8(8):e72604.
50. Aggarwal S. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood.* 2005;105(4):1815–22.
51. Sze SK, de Kleijn DPV, Lai RC, Khia Way Tan E, Zhao H, Yeo KS, et al. Elucidating the Secretion Proteome of Human Embryonic Stem Cell-derived Mesenchymal Stem Cells. *Mol Cell Proteomics.* 2007;6(10):1680–9.
52. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell.* 2008 Feb 7;2(2):141–50.
53. Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood.* 2007 Jan 1;109(1):228–34.
54. Heltemes-Harris LM, Willette MJL, Vang KB, Farrar MA. The role of STAT5 in the development, function, and transformation of B and T lymphocytes. *Ann NY Acad Sci.* 2011 Jan;1217:18–31.
55. Krampera M, Cosmi L, Angeli R, Pasini A, Liotta F, Andreini A, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2006 Feb;24(2):386–98.
56. Scheler M, Wenzel J, Tüting T, Takikawa O, Bieber T, von Bubnoff D. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO): the antagonist of type I interferon-driven skin inflammation? *Am J Pathol.* 2007 Dec;171(6):1936–43.
57. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, Giunti D, Cappiello V, Cazzanti F, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood.* 2006 Jan 1;107(1):367–72.
58. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, Shou M, Lee CW, Barr S, et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation.* 2004 Mar 30;109(12):1543–9.
59. Wang M. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF, HGF, and IGF-I in response to TNF by a p38 MAPK-dependent mechanism. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2006;291(4):R880–4.
60. Lee JW, Fang X, Krasnodembskaya A, Howard JP, Matthay MA. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells for Acute Lung Injury: Role of Paracrine Soluble Factors. *Stem Cells.* 2011;29(6):913–9.
61. Ma S, Xie N, Li W, Yuan B, Shi Y, Wang Y. Immunobiology of mesenchymal stem cells. *Cell Death Differ.* 2013;21(2):216–25.
62. Sotiropoulou PA, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis CN, Papamichail M. Interactions Between Human Mesenchymal Stem Cells and Natural Killer Cells. *Stem Cells.* 2006;24(1):74–85.
63. Prigione I, Benvenuto F, Bocca P, Battistini L, Uccelli A, Pistoia V. Reciprocal Interactions Between Human Mesenchymal Stem Cells and  $\gamma\delta$  T Cells Or Invariant Natural Killer T Cells. *Stem Cells.* 2009;27(3):693–702.
64. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol.* 2002 Jan;30(1):42–8.
65. Fierabracci A, Del Fattore A, Luciano R, Muraca M, Teti A, Muraca M. Recent advances in mesenchymal stem cell immunomodulation: the role of microvesicles. *Cell Transplant.* 2015;24(2):133–49.
66. Mokarizadeh A, Delirez N, Morshedi A, Mosayebi G, Farshid A-A, Mardani K. Microvesicles derived from mesenchymal stem cells: potent organelles for induction of tolerogenic signaling. *Immunol Lett.* 2012 Sep;147(1-2):47–54.
67. Zhang B, Yin Y, Lai RC, Tan SS, Choo ABH, Lim SK. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes. *Stem Cells Dev.* 2014 Jun 1;23(11):1233–44.
68. Blazquez R, Sanchez-Margallo FM, de la Rosa O, Dalemans W, Alvarez V, Tarazona R, et al. Immunomodulatory Potential of Human Adipose Mesenchymal Stem Cells Derived Exosomes on in vitro Stimulated T Cells. *Front Immunol.* 2014 Nov 4;5:556.
69. 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 Feb;133(2):377–85.
70. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–55.
71. Koo JYM, Levin EC, Leon A, Wu JJ, Lebwohl MG. Mild to Moderate Psoriasis, Third Edition. CRC Press; 2014. 233 p.
72. Raychaudhuri SK, Mavarakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr;13(4-5):490–5.
73. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Jörg PC, Puig L, Emery P, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010 Jul;130(7):1785–96.
74. Samarasekera E, Sawyer L, Parnham J, Smith CH, on behalf of the Guideline Development Group. Assessment and management of psoriasis: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2012;345(oct24 1):e6712–e6712.
75. Puig L, López A, Vilarrasa E, García I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Dec;28(12):1633–53.
76. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227–55.
77. Victor FC, Gottlieb AB. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2002 Dec;1(3):264–75.
78. Grine L, DeJager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015 Feb;26(1):25–33.
79. Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology.* 2014 Feb;141(2):133–42.
80. Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015 Nov;64:66–73.
81. Kofoed K, Skov L, Zachariae C. New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2015 Feb;95(2):133–9.
82. Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood.* 2007 Jan 1;109(1):228–34.
83. Sheng H, Wang Y, Jin Y, Zhang Q, Zhang Y, Wang L, et al. A critical role of IFN $\gamma$  in priming MSC-mediated suppression of T cell proliferation through up-regulation of B7-H1. *Cell Res.* 2008 Aug;18(8):846–57.
84. Chen M, Su W, Lin X, Guo Z, Wang J, Zhang Q, et al. Adoptive transfer of human gingiva-derived mesenchymal stem cells ameliorates collagen-induced arthritis via suppression of Th1 and Th17 cells and enhancement of regulatory T cell differentiation. *Arthritis Rheum.* 2013 May;65(5):1181–93.
85. Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. *Blood.* 2007 Jan 1;109(1):228–34.
86. Gouveia de Andrade AV, Bertolino G, Riewaldt J, Bieback K, Karbanová J, Odendahl M, et al. Extracellular vesicles secreted by bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells fail to suppress lymphocyte proliferation. *Stem Cells Dev.* 2015 Jun 1;24(11):1374–6.



87. Conforti A, Scarsella M, Starc N, Giorda E, Biagini S, Proia A, et al. Microvesicles derived from mesenchymal stromal cells are not as effective as their cellular counterpart in the ability to modulate immune responses in vitro. *Stem Cells Dev.* 2014 Nov 1;23(21):2591–9.
88. Dorronsoro A, Ferrin I, Salcedo JM, Jakobsson E, Fernández-Rueda J, Lang V, et al. Human mesenchymal stromal cells modulate T-cell responses through TNF- $\alpha$ -mediated activation of NF- $\kappa$ B. *Eur J Immunol.* 2014 Feb;44(2):480–8.
89. Gu J, Lin C-M, Gu W, Cai X-Z, Li Z, Ren M-M, et al. [Immunomodulatory effect of UC-MSC on function of immunocytes of rats with collagen type II induced arthritis]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2014 Feb;22(1):166–70.
90. Sharma AK, Lu G, Jester A, Johnston WF, Zhao Y, Hajzuz VA, et al. Experimental abdominal aortic aneurysm formation is mediated by IL-17 and attenuated by mesenchymal stem cell treatment. *Circulation.* 2012 Sep 11;126(11 Suppl 1):S38–45.
91. Mokarizadeh A, Delirez N, Morshedi A, Mosayebi G, Farshid A-A, Dalir-Naghadeh B. Phenotypic modulation of auto-reactive cells by insertion of tolerogenic molecules via MSC-derived exosomes. *Veterinary Research Forum.* 2012;3(4):257.
92. Sun Y, Kong W, Huang S, Shi B, Zhang H, Chen W, et al. Comparable therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem cells in collagen-induced arthritis to TNF inhibitor or anti-CD20 treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Mar;35(2):288–95.
93. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):326–38.
94. Hsu S-C, Wang L-T, Yao C-L, Lai H-Y, Chan K-Y, Liu B-S, et al. Mesenchymal stem cells promote neutrophil activation by inducing IL-17 production in CD4+ CD45RO+ T cells. *Immunobiology.* 2013 Jan;218(1):90–5.
95. Luz-Crawford P, Kurtz M, Bravo-Alegria J, Contreras R, Nova-Lamperti E, Tejedor G, et al. Mesenchymal stem cells generate a CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cell population during the differentiation process of Th1 and Th17 cells. *Stem Cell Res Ther.* 2013 Jun 4;4(3):65.
96. Li H, Wang L, Pang Y, Jiang Z, Liu Z, Xiao H, et al. In patients with chronic aplastic anemia, bone marrow-derived MSCs regulate the Treg/Th17 balance by influencing the Notch/RBP-J/FOXP3/ROR $\gamma$ t pathway. *Sci Rep [Internet].* 2017 [cited 2017 Mar 7];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5307358/>
97. Favaro E, Carpanetto A, Lamorte S, Fusco A, Caorsi C, Deregibus MC, et al. Human mesenchymal stem cell-derived microvesicles modulate T cell response to islet antigen glutamic acid decarboxylase in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2014 Aug 1;57(8):1664–73.
98. Del Papa B, Sportoletti P, Cecchini D, Rosati E, Balucani C, Baldoni S, et al. Notch1 modulates mesenchymal stem cells mediated regulatory T-cell induction. *Eur J Immunol.* 2013 Jan 1;43(1):182–7.
99. Rashedi I, Gomez-Aristizabal A, Wang X, Viswanathan S, Keating A. TLR3 or TLR4 Activation Enhances MSC-Mediated Treg Generation Via Notch Signaling. *Blood.* 2015 Dec 3;126(23):3604–3604.
100. Wang J, Yu M, Chen S, Zhao J, Zhang Y, Lin X, et al. HO-1-Transduced Mesenchymal Stem Cells Attenuate aGVHD By Inhibiting HIF-1 $\alpha$  /ROR- $\gamma$ t and then Down-Regulate Proportion of TH17/Treg. *Blood.* 2015 Dec 3;126(23):5421–5421.
101. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2000 Jul;356(9227):385–90.
102. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med.* 2010 Oct 6;2(52):52ra72.
103. Liu Y, Mu R, Wang S, Long L, Liu X, Li R, et al. Therapeutic potential of human umbilical cord mesenchymal stem cells in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010 Nov 16;12(6):R210.
104. Zheng ZH, Li XY, Ding J, Jia JF, Zhu P. Allogeneic mesenchymal stem cell and mesenchymal stem cell-differentiated chondrocyte suppress the responses of type II collagen-reactive T cells in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2008 Jan;47(1):22–30.
105. Gonzalez-Rey E, Gonzalez MA, Varela N, O'Valle F, Hernandez-Cortes P, Rico L, et al. Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):241–8.
106. González MA, Gonzalez-Rey E, Rico L, Büscher D, Delgado M. Treatment of experimental arthritis by inducing immune tolerance with human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):1006–19.
107. Djouad F, Fritz V, Apparailly F, Louis-Plence P, Bony C, Sany J, et al. Reversal of the immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells by tumor necrosis factor alpha in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 May;52(5):1595–603.
108. Papadopoulou A, Yiangou M, Athanasiou E, Zogas N, Kaloyannidis P, Batsis I, et al. Mesenchymal stem cells are conditionally therapeutic in preclinical models of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Oct;71(10):1733–40.
109. Wang L, Wang L, Cong X, Liu G, Zhou J, Bai B, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy. *Stem Cells Dev.* 2013 Dec 15;22(24):3192–202.
110. Lee YS, Sah SK, Lee JH, Seo K-W, Kang K-S, Kim T-Y. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells ameliorate psoriasis-like skin inflammation in mice. *Biochemistry and Biophysics Reports [Internet].* 2016 Oct; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405580816302138>
111. Sah SK, Park KH, Yun C-O, Kang K-S, Kim T-Y. Effects of Human Mesenchymal Stem Cells Transduced with Superoxide Dismutase on Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in Mice. *Antioxid Redox Signal.* 2016 Feb 10;24(5):233–48.
112. De Jesus MM, Santiago JS, Trinidad CV, See ME, Semon KR, Fernandez MO Jr, et al. Autologous adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis: A case report. *Cell Transplant [Internet].* 2016 Jun 9; Available from: <http://dx.doi.org/10.3727/096368916X691998>
113. Chen H, Niu J-W, Ning H-M, Pan X, Li X-B, Li Y, et al. Treatment of Psoriasis with Mesenchymal Stem Cells. *Am J Med.* 2016 Mar;129(3):e13–4.
114. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and Management of Pyoderma Gangrenosum. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(3):191–211.
115. Anzalone CL, Cohen PR. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). *Curr Opin Hematol.* 2013 Jan;20(1):26–35.
116. Marzano AV, Fanoni D, Antiga E, Quaglino P, Caproni M, Crosti C, et al. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2014 Oct;178(1):48–56.
117. Marzano AV, Cugno M, Trevisan V, Fanoni D, Venegoni L, Berti E, et al. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases. *Clin Exp Immunol.* 2010 Oct;162(1):100–7.
118. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Apr;62(4):646–54.
119. Akiyama K, Chen C, Wang D, Xu X, Qu C, Yamaza T, et al. Mesenchymal-stem-cell-induced immunoregulation involves FAS-ligand/FAS-mediated T cell apoptosis. *Cell Stem Cell.* 2012 May 4;10(5):544–55.
120. Kim J, Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: a novel type of alternatively activated macrophages. *Exp Hematol.* 2009 Dec;37(12):1445–53.
121. Chen L, Tredget EE, Wu PYG, Wu Y. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PLoS One.* 2008 Apr 2;3(4):e1886.
122. Ehninger A, Trumpp A. The bone marrow stem cell niche grows up: mesenchymal stem cells and macrophages move in. *J Exp Med.* 2011 Mar 14;208(3):421–8.
123. Thornsberry LA, English JC 3rd. Etiology, diagnosis, and therapeutic management of granuloma annulare: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013 Aug;14(4):279–90.
124. Das B, Kashino SS, Pulu I, Kalita D, Swami V, Yeger H, et al. CD271+ Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells May Provide a Niche for Dormant Mycobacterium tuberculosis. *Sci Transl Med.* 2013 Jan 30;5(170):170ra13–170ra13.

Correspondencia: Julio Valdivia Silva  
jvaldivias@utec.edu.pe

Fecha de recepción: 03-06-18  
Fecha de aprobación: 08-07-18

# Absorción percutánea

*Percutaneous absorption*

**Leonardo A. Sánchez-Saldaña<sup>1</sup>**

## RESUMEN

*La efectividad clínica de un medicamento aplicado tópicamente depende de la habilidad del principio activo para abandonar su vehículo y penetrar dentro de la epidermis. El estrato córneo es funcionalmente la estructura de la epidermis más importante en el control y limitación de la absorción percutánea, mostrando las características de una membrana semipermeable compuesta.*

*Una buena proporción de dermatosis requiere el uso exclusivo de medicamentos de aplicación tópica con acción farmacodinamia específica. Se emplea como terapéutica complementaria de la terapia sistémica<sup>1</sup>. Sin embargo la función barrera no absoluta; es más o menos permeable y en ambos sentidos, hay diferencias en el grado de permeabilidad, dependiendo del estado fisiológico de la piel, las propiedades físico químicas del activo penetrante y de forma farmacéutica en las que se incluyen los principios activos.<sup>1</sup>*

**PALABRAS CLAVE:** absorción percutánea, estrato córneo, permeabilidad, difusión.

*Dermatol Peru 2018; 28 (2): 92-103*

## ABSTRACT

*The clinical effectiveness of a medication applied topically depends on the ability of the active principle to abandon their vehicle and penetrate the epidermis. The stratum corneum is functionally the structure of the most important epidermis in the control and limitation of the percutaneous absorption, showing the characteristics of a composite semipermeable membrane.*

*A good proportion of dermatosis requires the exclusive use of medicinal products for topical application with specific pharmacodynamic action. It is used as a complementary therapy of systemic therapy. However not absolute barrier function; It is more or less permeable in both directions, there are differences in the degree of permeability, depending on the physiological state of the skin, the physical chemical penetrating asset and pharmaceutical form which includes active ingredients.*

**KEY WORDS:** stratum corneum, Percutaneous absorption, diffusion, permeability.

## INTRODUCCIÓN

La terapéutica tópica representa una modalidad especial de tratamiento en el campo de la Dermatología. Por una parte, nos encontramos frente a un órgano extenso, órgano que exhibe directamente sus manifestaciones patológicas, y por otra nos ofrecen una vía de penetración a los medicamentos, el cual esta representada por la *absorción percutánea*.<sup>1</sup>

Una buena proporción de dermatosis requiere el uso exclusivo de medicamentos de aplicación tópica con acción farmacodinamia específica o también, su empleo como terapéutica complementaria de la terapia sistémica<sup>1</sup>. Sin embargo la *función barrera no absoluta*; es más o menos permeable y en ambos sentidos, hay diferencias en el grado de permeabilidad, dependiendo del estado fisiológico de la piel, las propiedades físico químicas del activo penetrante y de la forma farmacéutica en las que se incluyen los principios activos.<sup>1</sup>

1. Médico Dermatólogo Práctica Privada. Clínica Gonzales. Past-Presidente de la Sociedad Peruana de Dermatología.

## ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

La *absorción percutánea* es un proceso mediante el cual una droga se moviliza secuencialmente a través de la capa córnea, capas viables de la epidermis y dermis papilar, bajo la influencia de un gradiente de concentración y su coeficiente de difusión por todas las capas de la piel hasta alcanzar el torrente circulatorio.<sup>1-4</sup>

## CONCEPTO DE LA BARRERA CUTÁNEA

Por muchas décadas se pensó que la piel era una barrera impermeable a diversas sustancias químicas. Sin embargo, la intoxicación ocasionada por algunos compuestos químicos aplicados sobre la piel, empezó a dar indicios de que el tegumento cutáneo no solamente impedía la salida de componentes orgánicos hacia el exterior, sino que también constituía una defensa contra agentes nocivos del medio ambiente, y que poseía una barrera que también podría permitir, el ingreso de alguno de ellos, mecanismo que podría ser utilizado como vía de absorción para ciertos medicamentos.<sup>5</sup>

La idea de la absorción percutánea se planteó en el siglo XVI aC<sup>6,7</sup>. En el periodo anterior a 1877 la evidencia sugería que la penetración en la piel era principalmente a gases y sustancias volátiles<sup>6</sup>. La primera observación sobre la absorción a través de la piel correspondió a Homalle en 1853, quien inicialmente notó que la membrana de las ampollas, es decir, la epidermis completa presentaba una formidable barrera contra la absorción percutánea comparada con la dermis desnuda<sup>5</sup>. En 1904 Schgwenkenbecher demostró que la teoría de la impermeabilidad absoluta ya no era válida<sup>7</sup>. En 1950 Malkinson y Ferguson realizaron el primer estudio exitoso sobre la absorción percutánea en los seres humanos, demostrando que la piel era permeable a la administración tópica de las drogas<sup>7</sup>. Blank<sup>8</sup> en 1953 demostró que la permeabilidad al agua en la piel completa in vitro era nula hasta que la parte inferior de la capa córnea había sido removida<sup>5,8</sup>. Idson en 1975 demostró que la barrera epidérmica fue el factor limitante para la absorción percutánea y que un vez que la droga pasó a través del estrato córneo de la epidermis, su absorción estaba garantizada.<sup>7</sup>

En la actualidad se acepta que la barrera cutánea esta conformada por toda la capa córnea y que su gradual remoción aumenta paulatinamente la absorción percutánea, indicando que la totalidad de esta membrana es la responsable del transporte percutáneo.<sup>5</sup>

Actualmente, el estudio de la absorción percutánea es una prioridad en la investigación farmacéutica, ya que

presenta una ruta alternativa para la administración de una droga, superando algunas de las desventajas de la administración oral.<sup>7</sup>

La piel ha sido considerada un sitio de privilegio para la administración de drogas, ya que es una barrera permeable. Sin embargo, presenta un factor limitante para la penetración de algunas sustancias. Una vez que una droga a cruzado la capa córnea, las moléculas de la droga penetran a través de los tejidos vivos de la epidermis y dermis, alcanzando fácilmente el torrente sanguíneo<sup>7</sup>. La capa córnea es resistente a la difusión, si lo hace no permite que las sustancias crucen rápidamente, pero existen diferentes mecanismos para su absorción a través del estrato córneo<sup>7</sup>. Por ejemplo las moléculas polares y no polares difunden a través del estrato córneo por diferentes mecanismos. Las moléculas polares pasan a través del agua acumulada dentro del estrato córneo, y las moléculas no polares, por el contrario, probablemente, se disuelven y difunden a través de la matriz intracelular no acuosa, que existe entre los filamentos de proteínas, fundamentalmente, a través de los triglicéridos.

## CONSIDERACIONES MORFOLÓGICAS DE LA BARRERA CUTÁNEA

La epidermis es la capa de la piel que está íntimamente relacionada con los mecanismos de absorción percutánea. Entre los elementos que la constituyen, la capa córnea es la primera que entra en contacto con las sustancias farmacológicas y la que mayor relación tiene con el transporte percutáneo.<sup>5</sup>

En el transcurso de su evolución a través de los diferentes estratos epidérmicos, el queratinocito sigue un programa de diferenciación terminal. Los distintos genes que codifican proteínas estructurales y reguladoras se van activando y desactivando, contribuyendo a la arquitectura de la célula, cada vez más aplanadas y contenido más denso<sup>9</sup>. En los pasos finales de la diferenciación queratinocítica, estas células sufren cambios profundos en su estructura que provocan su transformación en células escamosas planas anucleadas: los corneocitos. Estos corneocitos, que permanecen finalmente unidos entre sí mediante corneodermosomas, están cubiertas por una envoltura cornificada, que tiene una porción proteica y otra lipídica y que les provee de resistencia mecánica y química<sup>10,11</sup>. El estrato córneo es el producto final de la diferenciación de los queratinocitos. A partir de la interfase entre la capa granulosa y la capa córnea se detiene la síntesis de proteínas, y se sintetizan los cuerpos lamelares, que liberan al espacio extracelular las diferentes fracciones lipídicas que organizan el estrato córneo.



## ESTRUCTURA DE LA CAPA CORNEA

El estrato córneo es una estructura ampliamente especializada, que es esencialmente impermeable al agua, excepto por un pequeño flujo, que sirve para mantener su hidratación y su flexibilidad. Su estructura se ha comparado con una pared de bloques en la que los queratinocitos o corneocitos (ladrillos) son la porción no continua esencialmente proteinácea, terminalmente diferenciada, que se encuentran embebidos en la matriz de lípidos especializados continuos (amalgama). Los lípidos proveen el elemento esencial de la barrera al agua, y los corneocitos protegen contra la abrasión continua por injurias químicas o físicas. Figura 1.

La matriz extracelular constituye aproximadamente el 20% del volumen del estrato corneo, cerca del 15% del peso seco y es fase continua de la barrera cutánea<sup>9</sup>. Las bicapas de lípidos del estrato córneo son únicas entre las membranas biológicas en términos de composición, organización y propiedades físicas. Están constituidas principalmente por ceramidas, ácidos grasos y colesterol. Pequeñas cantidades de colesterol parecen jugar un papel crítico en la función barrera. Los lípidos en el espacio intercelular se organizan en forma de capas dobles cuyas porciones lipídicas están separadas entre sí por un espacio hidrofílico.

## ETAPAS DE LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

La piel constituye una barrera muy selectiva al paso de sustancias químicas, y el estrato córneo es el principal responsable de su control. Además, el flujo de moléculas a través de la piel depende de la naturaleza de la sustancia química, del coeficiente de reparto vehículo-piel y del coeficiente de difusión de la sustancia difusora a través de la piel. La absorción de los fármacos se produce en tres etapas:

1. Liberación del principio activo desde el vehículo y difusión

El principio activo contenido en una determinada formulación debe disolverse en el excipiente y difundir dentro del sistema de administración hasta contactar con la superficie cutánea. Esta etapa viene condicionada por las características del principio activo y del sistema de dosificación.

2. Penetración y permeabilización en la capa cornea

El principal obstáculo que encuentra el fármaco para penetrar a través de la piel son las propiedades de la capa córnea, esto originado en parte por la estructura interna de los corneocitos y en parte por la resistencia a la difusión de la estructura lipídica extracelular.

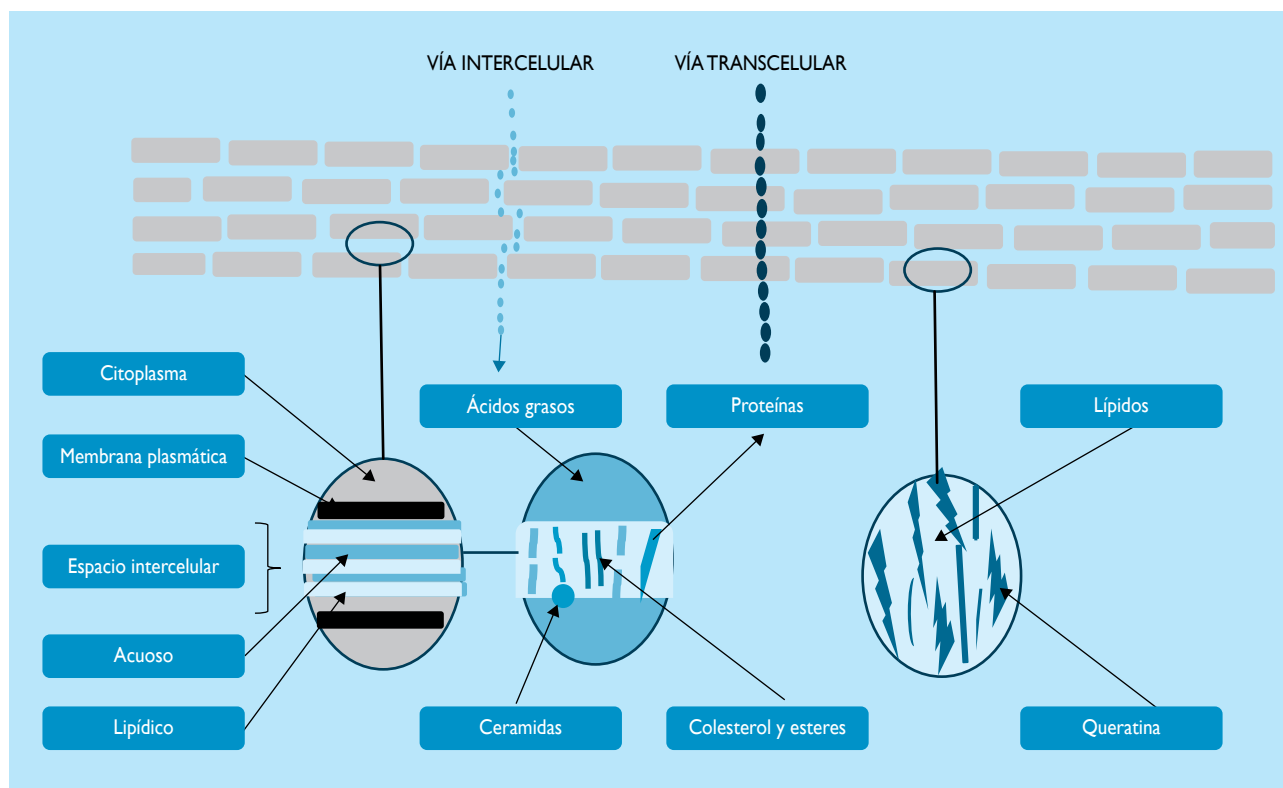


Figura 1. Estrato córneo: Estructura.

### 3. Paso a través de la dermis con acceso a la microcirculación sistémica

Cuando se administra una sustancia a través de la piel, puede alcanzar los capilares sanguíneos de la dermis a través de dos rutas fundamentales de acceso: la transepidérmica y la transapendicular.<sup>1</sup>

## VIAS DE PENETRACIÓN A TRAVÉS DE LA PIEL

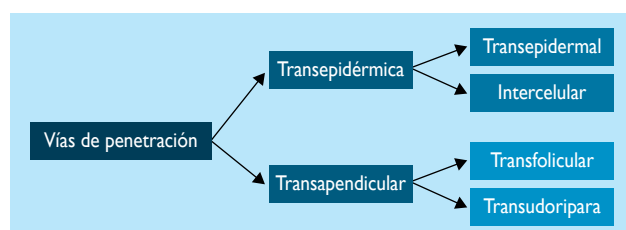
Una vez que el principio activo llega a la interfase vehículo/piel puede ocurrir que se disuelva en el sebo y difunda a través del folículo piloso, glándula sebácea y sudorípara (vía transapendicular), o bien penetre en la capa córnea (vía transepidérmica). El estrato córneo representa el principal obstáculo de la piel a la penetración de medicamentos debido a su alto contenido de queratina, lípidos intercelulares y el bajo contenido de agua, considerándose el factor limitante en la velocidad de absorción.

De las vías de penetración, la vía transcelular parece ser la más importante, aunque para algunos autores la intercelular puede tener un papel importante en la absorción de medicamentos aplicados tópicamente. La importancia de estas vías de absorción estará en función de las moléculas utilizadas. Sustancias lipofílicas y de bajo peso molecular penetrarán rápidamente por la capa córnea y por los lípidos de la glándulas sebáceas. Las sustancias iónicas y compuestos polares polifuncionales difundirán más rápidamente a través de los anejos; al menos en los estadios iniciales antes que se establezca un equilibrio en la difusión a lo largo de la capa córnea.

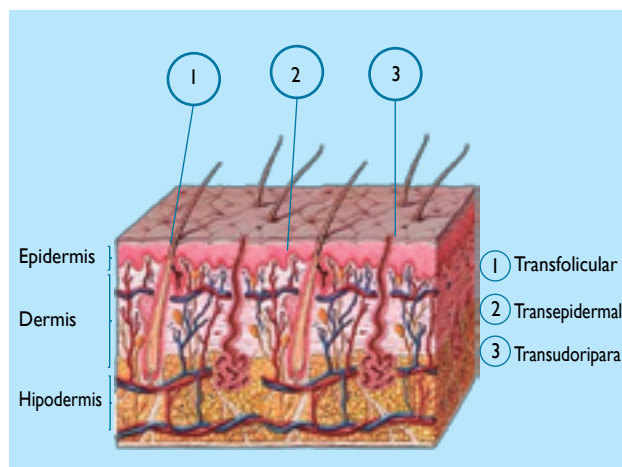
La piel se comporta como una barrera a la hora de introducir una sustancia química, no obstante tiene cierto poder para absorber parte de un medicamento que se aplica por la vía tópica. Cuando se administra una sustancia a través de la piel, puede alcanzar los capilares sanguíneos de la dermis a través de varias rutas de acceso que se revizarán: Las rutas de absorción se muestran en la figura N° 2 y 3.

### 1. Transepidérmica

Atravesando la epidermis intercelularmente, intracelular o mixta. Es una vía lenta y difícil. Las moléculas polares y no



**Figura 2.** Rutas de absorción de un medicamento aplicado tópicamente.



**Figura 3.** Vías de absorción percutánea.

polares difunden a través del estrato córneo por diferentes mecanismos. Las microvías fundamentales son<sup>1</sup>:

#### a. Intracelular (Directo):

A través de los corneocitos. Es extremadamente difícil. Las sustancias polares y no polares difunden a través del estrato córneo por diferentes mecanismos<sup>1</sup>. El estrato córneo se hidrata, acumula el agua cerca de la superficie de los filamentos de proteínas, y es a través de esta agua inmovilizada las moléculas polares pueden atravesar la piel. Las moléculas no polares, por el contrario, se disuelven y difunden a través de la matriz lipídica intracelular, no acuosa, que existe entre los filamentos de las proteínas, fundamentalmente, a través de los triglicéridos<sup>12,13</sup>. La energía de activación de las moléculas no polares es algo más baja que la difusión de las moléculas polares.<sup>13,14</sup>

#### b. Intercelular o paracelular:

A través de los espacios intercelulares (cemento intercelular organizada en bicapas o lamelas. Aunque es la mayor barrera que encuentran los fármacos en su paso a través de la piel, es la ruta de penetración que eligen la mayoría de fármacos para acceder a las capas más profundas de la epidermis<sup>13,15</sup>. Compuestos liposolubles y compuestos hidrófilos en menos<sup>1,13</sup>. La concentración de lípidos en la capa córnea influye en forma inversamente proporcional en el paso de sustancias acuosas y lipídicas, indicando que los lípidos y su concentración son los factores más importantes en la absorción percutánea<sup>1</sup>. Es una ruta tortuosa y la difusión del principio activo se realiza por los canales lipídicos que hay entre las células del estrato córneo, que es la membrana biológica más impermeable<sup>13</sup>. Figura N° 4.

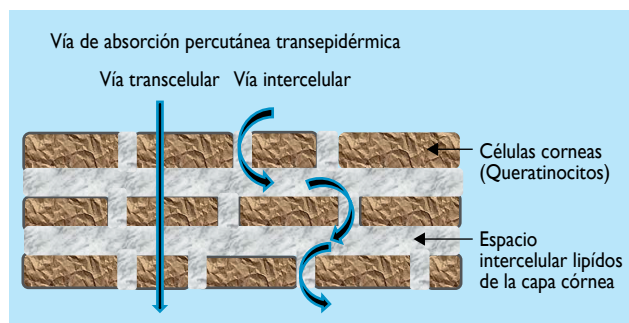


Figura 4. Representación esquemática de la capa córnea.

## 2. Transapendicular

Esta vía de absorción percutánea se realiza por los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas ecninas. Es la vía más rápida. Ofrecen una muy limitada superficie para que las drogas penetren en forma considerable. Figura 5.

### a. Transfolicular

Esta vía de penetración de las sustancias químicas se realiza por el aparato pilosebáceo, y está relacionado a la presencia de un mayor o menor número de folículos pilosos. En el hombre 40 - 70 /cm<sup>2</sup>, dependiendo del lugar anatómico, animales: 4000/cm<sup>2</sup>. Esta vía solo representa el 0.15 - 1.2% del total del volumen de difusión disponible.<sup>1,13</sup>

El sistema pilosebáceo, está constituido por el pelo y la glándula sebácea. La existencia de ésta vía de penetración fue demostrada por Kackee y col. en 1943 quienes piensan que es la óptima para la absorción percutánea, ya que las moléculas sólo tienen que atravesar la capa basal del folículo pilosebáceo<sup>13</sup>. En el aparato pilosebáceo la epidermis se vuelve más delgada, hasta reducirse, al nivel de la base del pelo, a una única

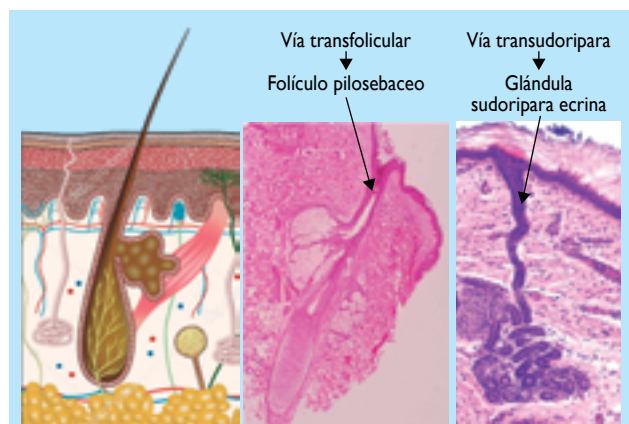


Figura 5. Vías de absorción transapendicular.

capa de células no queratinizadas<sup>13</sup>. Si el principio activo es capaz de difundir en el sebo del folículo pilosebáceo, podrá acceder a la dermis y llegar a la microcirculación sistémica con facilidad. Por ésta vía transfolicular, las partículas se absorben a través de la vaina epitelial unicelular no queratinizada, que corresponde al estrato basal germinativo, fácil de atravesar.<sup>13</sup>

Los medicamentos lipofílicos al disolverse en el sebo son capaces de superar esa barrera cutánea. Por esta vía se absorben sustancias que tienen un alto coeficiente de reparto (lípidos/agua), solubles en sebo.

### b. Transsudorípara

Es a través de las glándulas sudoríparas ecninas, tubos excretorios formados por células vivas, que se extienden desde la profundidad de la dermis hasta el estrato córneo. Es la vía menos importante ya que proporciona una pequeña ruta de absorción. Según William y Barry<sup>16</sup> un centímetro cuadrado de piel humana puede contener 100 glándulas sudoríparas que pueden actuar como otra ruta difusional. Se cree que la difusión por ésta vía sigue el modelo de difusión por poros<sup>14</sup>. El flujo de sebo/sudor se opone a la penetración.

Los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas endocrinas y apocrinas representan un camino potencial para superar la barrera epidérmica; su capacidad para la absorción percutánea es mínima, menos del 0,1%, pero a pesar de todo, incrementan la superficie de absorción de la piel<sup>13</sup>. Tanto la ruta transfolicular como la sudorípara pueden ser más importantes para la absorción de iones y para las moléculas de gran polaridad, que tienen una permeabilidad baja a través del estrato córneo.<sup>16</sup>

Las glándulas sudoríparas producen una sustancia de naturaleza acuosa, sudor, que se vierte al exterior a través del conducto que conecta la parte más profunda de la glándula con la superficie de la piel. Este sudor tiene un papel muy importante en la termorregulación corporal<sup>13</sup>. A través de ese conducto pueden acceder a la dermis sustancias de carácter polar, hidrófilas de bajo peso molecular y que sean solubles en el sudor; así puede llegar a la base de la glándula sudorípara, que al no ser queratinizada, no ofrece ninguna resistencia a ser atravesada y se producirá la absorción del compuesto.<sup>13</sup>

## CINÉTICA DE LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

La cinética de la absorción percutánea, explicada con la teoría física de la difusión es la **dosis finita**, es decir, una dosis que se aplica sobre la piel en forma de capa delgada y se absorbe gradualmente hasta terminarse, momento en el

cual su acción es nula. Este modelo representa la mayoría de las situaciones y ocurre cuando se instruye al paciente para que se aplique una crema sobre las áreas afectadas. La tasa de absorción o flujo desde la capa del medicamento aplicado sobre la piel hacia la circulación sanguínea tiene 3 fases<sup>5</sup>:

### 1. Fase de Latencia

Al comenzar el flujo a través de la capa córnea, la droga aún no atraviesa totalmente la epidermis para dirigirse hacia los capilares. El flujo es en ese momento 0 (cero), puesto que no hay medicación medible en los capilares sanguíneos.

### 2. Fase de aumento

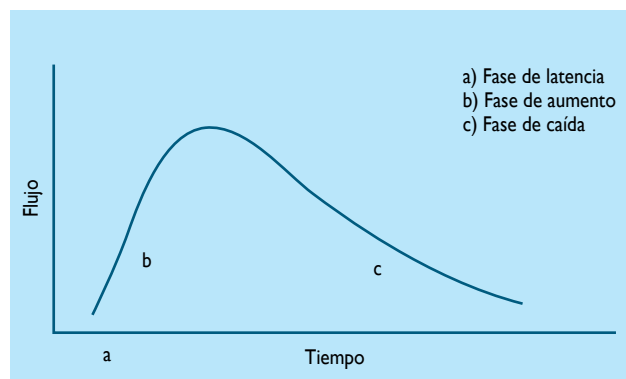
Al pasar el tiempo, algunas moléculas atraviesan la capa córnea y entran en los capilares sanguíneos, lo cual hace cuantificable el proceso de absorción. Más tarde, una mayor concentración de la droga atraviesa la barrera cutánea y ocasiona la elevación de la curva de absorción.

### 3. Fase de caída

Cuando la cantidad de la droga aplicada comienza a disminuir a través del tiempo, la cantidad que se registra en los capilares también disminuye y se origina la fase de caída.

Otros factores involucrados en esta fase de disminución corresponden a pérdida de la droga por exfoliación, fricción o por lavado, lo cual reduce la concentración disponible en la superficie cutánea.

Aunque teóricamente es posible una absorción del 100% de la droga aplicada sobre la piel, los datos disponibles confirman que esto nunca se logra. En múltiples ensayos de absorción percutánea, ha podido comprobarse que diferentes sustancias tópicos después de una simple aplicación, tienen diferentes tasas de absorción. Figura 6.



**Figura 6.** Modelo de absorción percutánea con dosis finita.

## ESTADO CONTÍNUO VERSUS ESTADO NO CONTINUO

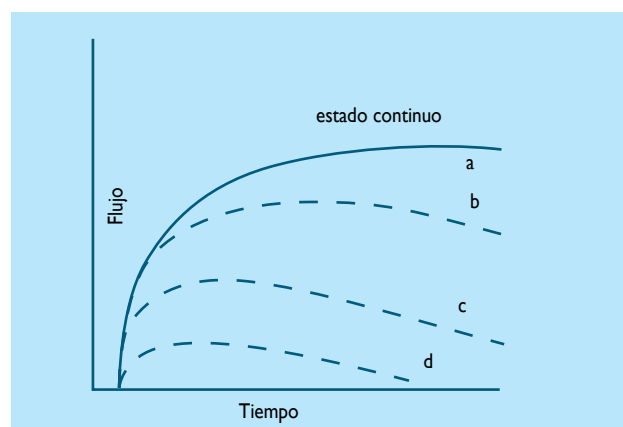
La descripción relacionada a la dosis finita del medicamento se refiere al estado de absorción no continua, la cual se termina y cesa la absorción. En cambio, si la dosis es infinita y nunca se termina por la disponibilidad permanente del medicamento, se obtiene el estado continuo de absorción. En el primer caso, el fenómeno es aplicable a la mayoría de las situaciones clínicas que requieren una aplicación del medicamento. En cambio en el segundo caso se refiere ante todo a la situación in vitro en la cual la epidermis, por la enorme cantidad de droga disponible, presenta un modelo de absorción continua con una curva plana de absorción máxima. Entre el primero y último caso pueden existir múltiples modelos intermedios en los cuales la concentración de la droga produce curvas diferentes de absorción relacionadas con la cantidad de medicamento disponible<sup>5</sup>. Figura 7.

## MECANISMOS DE ABSORCIÓN Y PERMEACIÓN

Para que se produzca una acción farmacológica, el principio activo debe ser absorbido y llegar al receptor y se dan en:

- ▲ Capas superficiales o profundas
- ▲ Cavidades corporales
- ▲ Órganos internos después de haber llegado a la circulación sistémica.

La sustancia química atraviesa las diferentes capas de la piel, desde su fijación en la capa cornea hasta su absorción transcutánea. Debemos tener presente los siguientes conceptos importantes:



**Figura 7.** a) Modelo de absorción percutánea con dosis abundante de medicamento:

Se origina un estado continuo de absorción.

b, c y d) Modelos intermedios de absorción con dosis cada vez menores de medicamento que conducen a la fase de caída similar al modelo de la dosis finita.

### 1. Adsorción

Es una interacción reversible con estructuras cutáneas de una sustancia química al interior de una capa, su fijación específica o inespecífica a las proteínas cutáneas, su metabolismo epidérmico y su acumulación en las estructuras profundas de la piel. El principio activo es efectivo solamente en la superficie de la piel. La adsorción es un proceso por el cual moléculas son atrapadas o retenidas en las estructuras cutáneas.<sup>5</sup>

### 2. Penetración

Si el principio activo llega a las capas más profundas de la piel o de la mucosa

### 3. Permeación

Si el principio activo penetra a células y tejidos. Difusión a través de la capa.

### 4. Absorción

Si el principio activo pasa a través de la piel u otra barrera y llega al torrente sanguíneo y participa en el metabolismo. Figura 8.

Para que se lleve a cabo la absorción el principio activo debe atravesar una barrea compleja como la piel, y puede llevarse gracias a varios mecanismos de absorción<sup>18,19</sup>:

1. Difusión pasiva
2. Absorción convectiva
3. Transporte activo
4. Difusión facilitada
5. Absorción por ion pareado
6. Pinocitosis.

### DIFUSIÓN PASIVA

La difusión pasiva consiste en el paso de una sustancia a través de la membrana biológica en función del gradiente de concentración, es decir pasando de la zona de mayor concentración a una de menor concentración.<sup>18,19</sup>

La velocidad de difusión de una sustancia a través de una membrana viene determinada por la primera ley de Fick, que dice que la velocidad de difusión (V) es directamente proporcional a una constante (K), a la superficie de absorción (A) y al gradiente de concentración (C1-C2) e inversamente proporcional al grosor de la membrana (D).

Ley de la difusión de Fick

$$V = K \frac{A (C1 - C2)}{D}$$

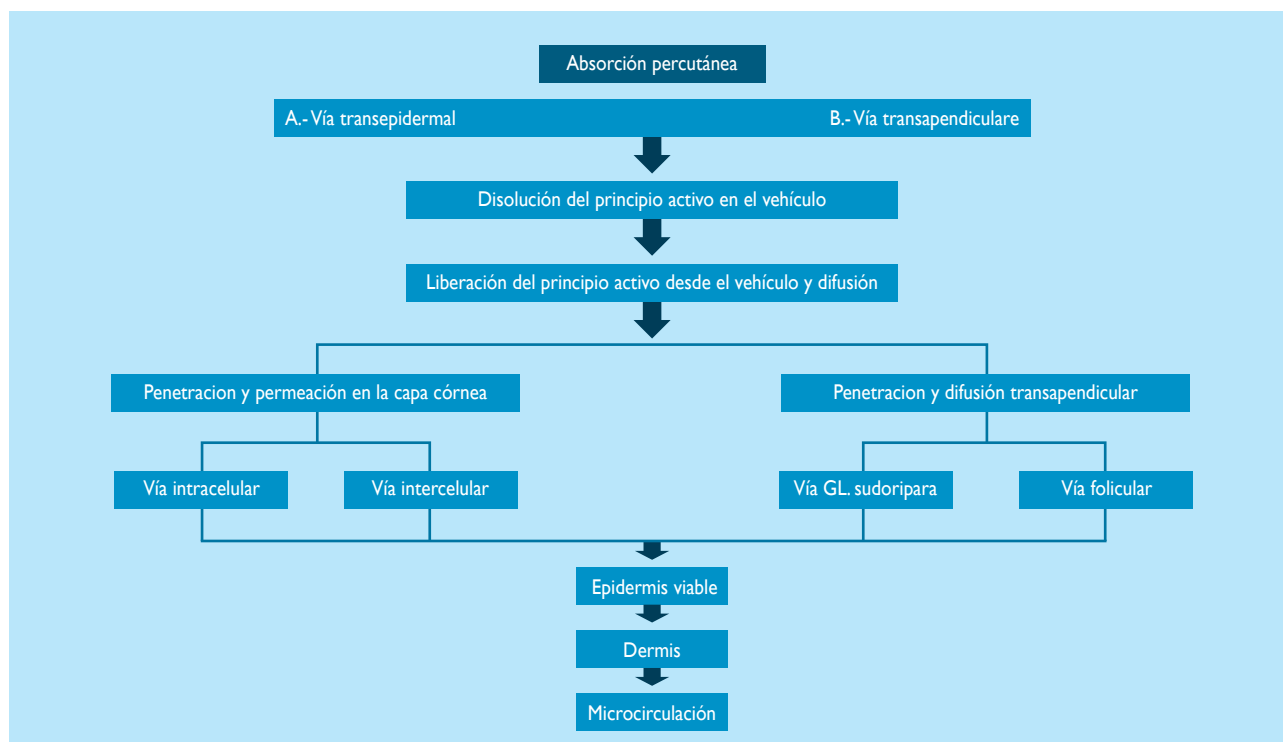


Figura 8. Vía de absorción y difusión a través de la piel.



Donde:

V= Flujo del fármaco

K= coeficiente de partición entre el estrato córneo y el vehículo del fármaco.

A= Superficie de absorción o coeficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo (cm<sup>2</sup> x seg<sup>-1</sup>).

C1-C2= Gradiente de concentración o diferencia de concentración a través de la membrana (ug x cm<sup>3</sup>).

D = Grosor del estrato córneo (cm).

La constante K, depende a su vez de varios factores:

- ▲ Tamaño de la molécula
- ▲ Forma
- ▲ Grado de ionización
- ▲ Liposolubilidad.

La unidad de flujo, se expresa por unidad de área de la piel. Esto significa que la cantidad del fármaco liberado a través de la piel por unidad de tiempo es dependiente del área que cubre el sistema para la liberación transdérmica.

El flujo transcutáneo de compuestos a través del estrato córneo esta relacionado, en proporción directa, con el gradiente de concentración y puede atribuirse a la difusión pasiva.<sup>13</sup>

Compuestos altamente lipofílicos, con bajo peso molecular, demuestran que tiene mayor intervalo de flujo a través del estrato córneo. La alta lipofílicidad del fármaco hace que éste difunda a través de los lípidos, “cemento” rápidamente, pero es más lento cuando ellos se enriquecen de las capas acuosas de la epidermis. Para los compuestos hidrofílicos polares la barrera primaria es en realidad las capas lipídicas externas del estrato córneo (Berti y Lipsky 1995).<sup>13</sup>

## ABSORCIÓN CONVECTIVA O DIFUSIÓN ACUOSA

Consiste en el pasaje de las drogas a través de canales o poros de las membranas celulares, siendo imprescindible que las moléculas posean un tamaño adecuado para atravesar los canales y que sean hidrosolubles.<sup>18,19</sup>

## TRANSPORTE ACTIVO

Se lleva a cabo en contra de una gradiente de concentración, con participación de transportadores específicos, y otra característica es la selectividad, saturabilidad y gasto de energía en forma de moléculas de ATP.<sup>18,19</sup>

## DIFUSIÓN FACILITADA

Proceso de transporte activo con selectividad y saturabilidad, pero se realiza a favor de una gradiente de concentración y no requiere gasto de energía.<sup>18,19</sup>

## ABSORCIÓN POR ION PAREADO

Ciertos iones orgánicos pueden asociarse transitoriamente a la forma no ionizada de una droga para formar complejos no cargados, liposolubles, capaces de absorberse por difusión pasiva.<sup>18,19</sup>

## PINOCITOSIS O ENDOCITOSIS

Proceso de pasaje de una sustancia a través de las membranas, en el cual la membrana celular puede englobar ciertas partículas líquidas que entre en contacto con ella, formando una vesícula pinocitótica. Es un mecanismo propio de algunas células por el que mediante la formación de vesículas originadas a partir de la membrana citoplasmática, introducen en su interior sustancias externas a ellas. Es un mecanismo que consume gran cantidad de energía, pero tiene la ventaja de introducir grandes cantidades de medicamento al interior celular.<sup>18,19</sup>

## PARÁMETROS QUE CONTROLAN LA ABSORCIÓN

La tasa de absorción percutánea se modifica de acuerdo a<sup>1,5</sup>:

1. Concentración de la droga en el vehículo (gr/cc)
2. Coeficiente de partición de la droga entre la capa córnea y el vehículo
3. Coeficiente de difusión de la droga en la capa córnea (cm<sup>2</sup>/seg).

## CONCENTRACIÓN DE LA DROGA EN EL VEHÍCULO

La cantidad de droga disponible en la unidad de tiempo es un factor que condiciona la absorción percutánea; es decir, a mayor cantidad de droga, mayor absorción cutánea<sup>5</sup>. Sin embargo, existe un límite, una vez alcanzado el máximo de absorción, no importa si la cantidad de droga se aumenta, pues no podrá absorberse mayor cantidad del medicamento.<sup>1,5</sup>

Otro factor de mayor importancia que el anterior lo constituye la *solubilidad de la droga en el vehículo*, lo que hace especialmente disponible para una mayor difusión. Por ejemplo existe la hidrocortisona al 0,1% más potente que otra al 1%, por razones de simple disponibilidad en forma soluble.<sup>5,20</sup>

Para cuantificar este tipo de diferencia y potencia de los corticoides, es útil el test de vasoconstricción producida por estas drogas en la piel. Es éste test, al producirse una mayor absorción de corticosteroides, se produce mayor vasoconstricción, la cual es visible por el grado de palidez de la piel tratada.<sup>5</sup>



Los corticoides son pobremente solubles en agua, y se ha tratado de mejorar la solubilidad de la droga con propilenglicol. Con éste vehículo se logra una mayor penetración, pero no es posible evitar los efectos secundarios, en especial el ardor y la sensación de quemadura al aplicarlos sobre la piel enferma. De igual manera, al aumentar su acción también aumentan los efectos secundarios, tales como estrías, atrófia, rosácea, supresión suprarrenal, Cushing.<sup>5</sup>

El peso molecular de la droga presenta una relación inversa frente a la difusión.

## COEFICIENTE DE PARTICIÓN DE LA DROGA ENTRE LA CAPA CÓRNEA Y EL VEHÍCULO

El **coeficiente de partición** se define como el equilibrio entre la solubilidad de la droga en la capa córnea versus la solubilidad en el vehículo. Mide en otras palabras la capacidad que tiene la droga para escapar del vehículo y penetrar en la piel. Por ejemplo, un valor de 2 significa que la droga es dos veces más soluble en la barrera que en el vehículo, mientras que el valor de 0.5 significa exactamente lo contrario.<sup>5</sup>

Al aumentar la solubilidad lipídica de un medicamento se favorece la absorción a través de la piel, lo cual refleja un aumento en el coeficiente de partición. Es decir, si se aumenta la solubilidad lipídica de una sustancia, el paso a través del estrato córneo también se aumenta<sup>5</sup>. Los compuestos farmacéuticos modernos contienen innumerables sustancias que modifican estos valores.

## COEFICIENTE DE DIFUSIÓN DE LA DROGA EN LA CAPA CÓRNEA (CM<sup>2</sup>/SEG).

La difusión, es un factor que mide la restricción que impone la naturaleza misma de la matriz de la capa cornea al paso de las sustancias. A esta dificultad se añaden las características de las moléculas que se absorben<sup>5</sup>. El grado de disociación también afecta al coeficiente de difusión.

## FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

Además de los parámetros anteriormente discutidos, existen otros factores que modifican el transporte percutáneo de los medicamentos. Estos son:

### 1. Factores biológicos

- Edad del paciente
- Estado patológico de la piel
- Temperatura de la piel

- Variables anatómicas
- Zona de aplicación
- Hidratación cutánea y oclusión
- Metabolismo de la piel

### 2. Factores tecnológicos

- Relacionados con el modo de aplicación del producto
  - ▲ Extensión y espesor
  - ▲ Tiempo de contacto
- Relacionado con los excipientes
  - ▲ Coeficiente de repartición vehículo/estructuras cutáneas.

## FACTORES BIOLÓGICOS

### 1. Edad del paciente

Por mucho tiempo se había pensado que la piel del niño era más delicada que la del adulto y por ende, la absorción más fácil. Sin embargo, se tiene suficiente evidencia para establecer que la piel del niño no presenta diferencia con la del adulto con referencia a la absorción percutánea, aunque sí existe diferencias en cuanto al grosor de las capas, particularmente de la dermis y del escaso pániculo adiposo al nacimiento<sup>5</sup>. Sin embargo, lo más evidente como diferencia es la enorme proporción entre la superficie cutánea de 1 a 9 y el peso de 1 a 21. Esta diferencia hace que la superficie de absorción sea enorme en el niño al tener en cuenta su bajo peso en proporción a la superficie cutánea. Es decir, para iguales superficies de absorción en el adulto y en el niño, los efectos de orden sistémico serán muy superiores en el niño, puesto que el peso es muy inferior en éste último<sup>5,21</sup>. La importancia práctica de este hecho se ve claramente cuando se aplican sustancias potencialmente tóxicas. Ejemplo con el ácido salicílico, el niño recibe 2.7 veces más dosis que el adulto (mg/kg de peso).<sup>5</sup>

Por otra parte, se ha podido establecer que la piel del niño prematuro es más permeable a la absorción percutánea de productos porque la función barrera de la piel de los niños prematuros no está completamente desarrollada<sup>13</sup>. Se ha podido establecer en la piel de niños prematuros de 28 a 34 semanas de gestación, una mayor respuesta de vasoconstricción a la epinefrina tópica que en niños de 35 a 37 semanas, lo que sugiere que los primeros tienen una barrera cutánea menos efectiva<sup>5</sup>. De la misma manera se ha visto mayor pérdida transepidérmica de agua en los niños pretérmino comparados con los normales, indicando también una barrera cutánea menos eficaz<sup>5</sup>. Kalia y col. Sugieren que esa función se desarrolla in útero a las 34 semanas de gestación, y los niños que nacen prematuramente tienen

velocidades elevadas de pérdida de agua transepidérmica y dificultad para mantener la homeostasis y es también, es una puerta de entrada para el ingreso de las infecciones. Establecen que la función barrera completa es indiferente de la edad de gestación y se logra entre 2 – 4 semanas después del nacimiento<sup>13</sup>. Los resultados sugieren que niños que nacen con pesos ultra bajos (23 a 35 semanas de edad de gestación), el desarrollo completo de su estrato córneo puede requerir más de 4 semanas.

Otros factores que deben tenerse en cuenta en el niño cuando se trata de absorción de medicamentos son los siguientes<sup>5</sup>:

- Incompleto desarrollo renal
- Comportamientos hidroelectrolíticos diferentes
- Mayor cantidad de agua en el niño
- Relación extra-intracelular de agua más elevada
- Menor cantidad de tejido adiposo
- Disminución de la capacidad de las proteínas transportadoras de droga (mayor toxicidad a niveles más bajos).
- Menor capacidad hepática para metabolizar las drogas.

## 2. Estado de la piel

Las lesiones cutáneas que producen pérdida del estrato córneo hacen que aumente la absorción. La permeabilidad esta aumentada en algunos casos patológicos o dermatosis como eczemas, psoriasis y dermatitis seborreica.<sup>18,19</sup>

Si existen heridas, la piel estará destruida en mayor o menor medida, y no realizara su función de barrera protectora, por consiguiente la absorción cutánea se incrementa y la habilidad para protegerse de la penetración de sustancias químicas disminuye.

## 3. Temperatura de la piel

Al aumentar la temperatura se incrementa la vasodilatación y la energía disponible para la difusión pasiva<sup>19</sup>. Cuando la piel este dañada o si el fármaco se aplica por ionoforesis, el flujo sanguíneo es fundamental<sup>18</sup>. Un incremento en el flujo sanguíneo puede reducir el tiempo de penetración de la droga<sup>13</sup>. Cambios en la circulación periférica puede afectar a la absorción transcutánea. La vasoconstricción retarda la penetración.<sup>13</sup>

## 4. Variables anatómicas

Las variaciones en la permeabilidad cutánea dependen del grosor de la piel; de la naturaleza de los lípidos del estrato córneo, de la densidad de los apéndices cutáneos, del coeficiente de reparto y de la solubilidad del fármaco entre el vehículo y la piel, provocando una gran variabilidad en la tasa de absorción.<sup>13,19</sup>

## 5. Zona de aplicación

Se distinguen entre 2 especies de estrato córneo:

- La capa córnea de palmas y plantas: Hasta 600 nanómetros de espesor.
- La capa córnea del resto del cuerpo: Aproximadamente 10 micrómetros de espesor.

La velocidad de difusión decrece en el siguiente orden: planta de los pies, palma y dorso de las manos, escroto y postauricular, axilas y cuero cabelludo, brazos, pierna y tronco.

## 6. Hidratación cutánea y oclusión

La hidratación de la capa córnea facilita el paso de sustancias a través de ésta membrana. Cuando la hidratación es completa, se incrementa de 5 a 10 veces el mecanismo de absorción. El mecanismo de hidratación consiste en aumentar el tamaño del poro, lo que provoca una alteración física del tejido, y un cambio en los coeficientes de difusión y de actividad del agente penetrante<sup>13</sup>. Además el efecto de hidratación es hinchar la capa córnea aumentando la superficie del tegumento, disminuyendo su densidad y resistencia a la difusión.<sup>18</sup>

La oclusión con el empleo de celofán o plástico sobre la piel ocasiona un incremento en la temperatura y humedad de la capa córnea, lo cual a su vez aumenta notoriamente la absorción percutánea, así mismo la naturaleza oclusiva del excipiente como el ministerato de isopropilo, la parafina líquida, la cera de abeja y los aceites vegetales aumenta la absorción.<sup>18</sup>

El aumento de la temperatura es directamente proporcional a la absorción percutánea. Al aumentar la temperatura se produce dilatación de los capilares de la piel.

## 7. Ph

La forma no ionizada se absorbe mejor que la ionizada.

## 8. Metabolismo de la piel

Existen importantes trabajos de investigación para conocer el papel de la piel como órgano metabólico dado el arsenal enzimático que posee, ya que en la piel puede haber fijación, degradación, y metabolismo a diferentes niveles ocasionados por los sistemas enzimáticos. Esto tiene una aplicación terapéutica importante, ya que se podrían administrar profármacos con características más adecuadas para atravesar la piel y a su vez allí sufrir el proceso metabólico que le convierta en el fármaco deseado. Enzimas tales como proteasa, glucosidasas y fosfatos, son excretados por los cuerpos de Odland.<sup>18</sup>

## OTROS FACTORES INVOLUCRADOS EN LA ABSORCIÓN

Además de los parámetros anteriormente mencionados, existen otros factores que modifican el transporte percutáneo de los medicamentos. Estos son:

### Grosor de la capa córnea

En términos generales, el grosor de la capa córnea es inversamente proporcional a la absorción percutánea. A menor espesor, mayor penetración.<sup>1,5</sup>

### Surfactantes

Los jabones y detergentes son compuestos muy dañinos cuando son aplicados sobre la piel. El laurato de sodio y el lauril sulfato sódico causan daño en la capa córnea y deterioran la barrera cutánea.<sup>1,5</sup>

### Solventes

Los solventes volátiles son dañinos para la barrera cutánea, pues disuelven los componentes lipídicos del espacio intercelular. La acetona, éter, cloroformo y etanol, extraen los lípidos del espacio intercelular y facilitan la absorción percutánea.<sup>1,5</sup>

## FACTORES TECNOLÓGICOS

Relacionados con el modo de aplicación del producto:

1. Extensión y espesor
2. Tiempo de contacto

El modo de aplicación y el tiempo de contacto pueden influir en la absorción del producto químico aplicado sobre la piel. Se ha observado por ejemplo que múltiples aplicaciones de hidrocortisona incrementan su absorción y biodisponibilidad. En capas de distinto grosor con frecuencia y tiempo de contacto con la formulación, y con o sin oclusión, fricción y masaje pueden modificarse la absorción del producto aplicado sobre la piel.<sup>18+h</sup>

### Relacionado con los excipientes:

#### 1. Factores físico-químicos

Se refieren fundamentalmente al fármaco y al vehículo utilizado para su aplicación. La finalidad del vehículo deberá ser únicamente depositar el fármaco en el lugar donde debe absorberse (estrato córneo), en las condiciones óptimas para que esa absorción tenga lugar, de forma que la misma dependa únicamente de las características físico-químicas del propio fármaco. Sin embargo, el vehículo puede modificar el grado de penetración del fármaco interactuando con el mismo por

la afinidad, reteniéndolo y dificultando de ese modo su cesión.<sup>13</sup>

El vehículo, también puede interactuar con los componentes de la membrana modificando su viscosidad y la ordenación de sus constituyentes, o bien puede ejercer su influencia, indirectamente, desarrollando efecto oclusivo que incrementará el grado de hidratación del estrato córneo.

Con respecto al fármaco, lo que interesa tener en cuenta es, fundamentalmente su coeficiente de difusión a través de la piel. Su lipofilia intrínseca, las concentraciones que vamos a utilizar y la influencia del pH sobre la penetración.

El *coeficiente de difusión* es un valor que representa la facilidad con que cada soluto en particular se mueve en un disolvente determinado. En el paso de las moléculas a través de membranas, la difusión viene determinada por la resistencia que oponga el medio al desplazamiento de la misma. La resistencia que ofrece la membrana es función de las características físicas del penetrante, de la viscosidad y de la temperatura del medio, y de las interacciones químicas producidas entre moléculas de xenobióticos y los constituyentes de la membrana y el vehículo.<sup>18</sup>

#### 2. Coeficiente de repartición vehículo/estructuras cutáneas

El coeficiente de reparto de una sustancia, también llamado coeficiente de distribución o coeficiente de partición, es el cociente o razón entre las concentraciones de esa sustancia en las dos fases de una mezcla formada por dos disolventes inmiscibles en equilibrio. Por tanto, este cociente mide la solubilidad diferencial de una sustancia en esos dos disolventes.

El equilibrio de una sustancia entre dos fases se expresa mediante la siguiente ecuación:

$$C_p = \frac{C_s}{C_e}$$

Donde:

C<sub>s</sub>= concentración de la molécula en el disolvente orgánico

C<sub>e</sub>= concentración de la molécula en el agua.

Se sabe que a mayor coeficiente de reparto O/A aumenta el grado de absorción.

## PROMOTORES DE LA ABSORCIÓN

1. Aumentan la permeabilidad de la piel, modificando la resistencia del estrato córneo.

2. Pueden o no ser específicos de una vía de penetración. Para la vía polar o transcelular: hidratación o hinchamiento de la queratina. Produce cambios conformacionales en su estructura.

Para la vía apolar o paracelular: Favoreciendo la disolución en los lípidos intercelulares.

3. Mecanismo doblwe o uso de sistemas binarios.

## PRINCIPALES PROMOTORES

1. Agua y disolventes orgánicos
  - ▲ Alcoholes, glicoles, DMSO, ...
2. Fosfolípidos, tensoactivos y sales biliares
  - ▲ Glicocolato sódico
3. Ácidos grasos y ésteres
  - ▲ Ácido oleico, miristato de isopropilo
4. Otras moléculas
  - ▲ Aminoácidos
  - ▲ Terpenos
  - ▲ Urea y derivados
  - ▲ Pirrolidonas

## REQUISITOS DEL PROMOTOR IDEAL

1. Farmacológicamente inactivo
2. No tóxico, no irritante, no alergénico
3. Debe reducir la resistencia cutánea unidireccionalmente
4. Física y químicamente compatible con el principio activo y excipientes
5. Buen disolvente de los principios activos
6. Sin olor, color y sabor

## ASPECTOS IMPORTANTES A CONSIDERAR

- ▲ Las drogas tópicas, migran por un proceso de difusión pasiva por gradiente de concentración.
- ▲ En enfermedades en las cuales la capa córnea está dañada, la concentración de la droga será superior en la piel enferma que en la normal.
- ▲ Casi todas las drogas aplicadas en forma epicutánea tienen un flujo constante por varias horas, y el proceso de penetración es generalmente lento, siendo suficiente una o dos aplicaciones diarias.

- ▲ El grado de absorción es directamente proporcional al área de superficie tratada.
- ▲ La absorción es inversamente proporcional al espesor de la piel de la zona tratada.
- ▲ La piel agrietada, las superficies erosivas y los pliegues ofrecen un mayor grado de permeabilidad.
- ▲ La absorción percutánea puede favorecerse con diversas técnicas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Saldaña L. Farmacología tópica. En *Dermatología Formulación Magistral Arte y Ciencia*. Lima, 2ª Ed. Edición REP SAC. 2016:47-54.
2. Absorción percutánea – Estética medica. En [www.esteticamedica.info/noticias/val/50-37/absorcion-percutanea.html](http://www.esteticamedica.info/noticias/val/50-37/absorcion-percutanea.html)
3. Brisson P. Percutaneous absorption. *Canadian Medical Association Journal* 1974;110(10):1182-1185.
4. Rodríguez I. Agentes promotores de la permeación percutánea. *Rev Cubana Farm* 1998;32(1):1-7.
5. Falabella R. Absorción percutánea. *Separata Laboratorio Alcon*.
6. Fennin, B.C; and Morgan T.M.. transdermal Penetrations enhancers: Applications, Limitations, and Potential. *J. Pharm. Sci.*, 199;88(10):955-957
7. Carpentieri-Rodríguez L,N.; Modolo J.; Hinke I. Percutaneous Absorption Enhancers: Mechanisms and Potential. *Brazilian Archives of Biological and Technology*, 2007;50 (6):940-961. obs
8. Blank L.,H. Further evaluations on factors which influence the wáter content of the stratum corneum. *J. Invest. Dermatol* 1953;21:259-269.
9. Marcano ME; Gonzales F. Barrera cutánea. *Dermatología venezolana* 2006;44(2):5-12.
10. Armengot-Carbo M., Hernandez-Martin A y Torrello A. Filagrina: Papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. *Actas Dermasifiliogr*. 2015;106(2):86-95.
11. Wickett R, Visscher M. Structure and function of the epidermal barrier. *American journal of infection control* 2006;34(10):S98-S110.
12. Scheuplein RJ., Mechanism of percutaneous absorption II. Transient Diffusion and the relative Importance of Varies Routes of skin penetration. *J. Invest. Dermatol*. 1967;48(1):79-88.
13. Ariza AM. Sistemas transdermicos: Influencia del tipo de membrana en la transferencia del ácido salicílico a través de la piel. Tesis para optar el grado de doctor. Madrid. Universidad de Complutense de Madrid. 2004.
14. Idson B. Percutaneous absorption. *Journal of Pharmaceutical sciences*. 1975;64(6):901-924.
15. Stougtou RB. Percutaneous absorption of drugs. *Annal Review of Pharmaceutical and toxicology*. 1989;29:55-69.
16. Williams AC.;Barry BV. Skin absorption enhancers. *Critical reviews in therapeutic drug carrier system*. 1992;9(3,4):305-353.
17. Jennifer K. Undetanding transdermal medication. *Profesional Nurse* 1994;10(2):121.125.
18. Agamez S., Herrera D. Teoría de la absorción percutánea. En *Absorción percutánea-Scribd* <https://es.scribd/doc/64016123/absorcion-percutanea>
19. Garcia D., Rodriguez M. Teoría de la absorción percutánea. En [www.academia.edu/8743955/TEORIA\\_DE\\_LA\\_ABSORCION\\_PERCUTANEA\\_I\\_2](http://www.academia.edu/8743955/TEORIA_DE_LA_ABSORCION_PERCUTANEA_I_2)
20. Whiterfield M., Mc. Kenzie A.W., A new formulation ol 0.1% hydrocortisone crean with caso constrictor activity and clinical effectiveness. *Br. J. Dermatol*. 1075;92:585.
21. West P, et al. Pharmacology and toxicology of infant skin. *J. Invest. Dermatol*. 1981;76:147-150.

Correspondencia: Leonardo A. Sánchez-Saldaña  
dr\_leonardosanchez@yahoo.es

Fecha de recepción: 05-04-18  
Fecha de aprobación: 17-05-18



# Tricotilomanía: reporte de 3 casos

*Trichotillomania: report of 3 cases*

**Reynaldo A. Pomar-Morante<sup>1</sup>, Gladys I. Vidarte-Orrego<sup>2</sup>,  
Carlos R. Quevedo-Carrillo<sup>1</sup>, César A. Chian-García<sup>3</sup>**

## RESUMEN

La tricotilomanía, es un desorden crónico caracterizado por el arrancamiento repetido del pelo, casi siempre el cuero cabelludo, englobado dentro del espectro de los trastornos obsesivos compulsivos. Afecta preferentemente a niños y adolescentes, y con mayor frecuencia a las mujeres; se asocia a desórdenes psicológicos y/o trastornos psiquiátricos, por lo que el tratamiento así como el pronóstico dependen de ello. Por ser la pérdida perceptible del pelo el signo predominante, los dermatólogos suelen ser los primeros en evaluar a estos pacientes. A continuación presentamos los casos de 3 pacientes que acudieron a nuestro Servicio, haciendo una breve revisión de la literatura.

**PALABRAS CLAVE:** Tricotilomanía, obsesivo compulsivo.

*Dermatol Peru 2018; 28 (2): 104-111*

## ABSTRACT

*Trichotillomania is a chronic disorder characterized by repetitive hair pulling, usually the scalp, encompassed within the spectrum of obsessive-compulsive disorder. It affects children and adolescents, and more frequently women; is associated with psychological and / or psychiatric disorders, hence the treatment and prognosis depend on it. The perceptible hair loss is the predominant sign, therefore dermatologists are often the first to evaluate these patients. We report 3 patients who came to our Service with a brief review of the literature.*

**KEY WORDS:** Trichotillomania, obsessive-compulsive.

## INTRODUCCIÓN

La tricotilomanía o “desorden de arrancarse el pelo” (hair-pulling disorder o HPD), según el DSM (Manual Diagnóstico y Estadístico de Desórdenes Mentales) IV, era considerada

como un desorden crónico del control del impulso, descrita como una condición caracterizada por la remoción del propio cabello con repetidos arrancamientos acompañada de una sensación previa de creciente tensión y un creciente placer o alivio al jalar el cabello<sup>1</sup>. Actualmente, según el DSM V, está clasificada en el grupo de *Trastorno obsesivo - compulsivo y trastornos relacionados*, lo cual implicaría indirectamente una modificación en la concepción de su etimología, mantenimiento e incluso tratamiento.

La tricotilomanía es mucho más común en mujeres, y es considerada como una enfermedad de niños y adolescentes, aunque puede estar presente también en adultos.<sup>2-6</sup>

Las causas reales de la tricotilomanía pueden no ser obvias e incluir desde un problema emocional hasta un desorden mental definido.<sup>7</sup>

La mayoría de publicaciones acerca de esta patología recaen sobre psicólogos y psiquiatras, pero en muchas ocasiones las primeras consultas médicas son hechas por dermatólogos, los que deberán diagnosticar y orientar adecuadamente su manejo. Aquí les presentamos 3 casos de pacientes con confirmación histopatológica que acudieron al Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

1. Médico dermatólogo.  
2. Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.  
3. Médico asistente del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.



## CASO CLÍNICO 1

Paciente mujer de 41 años de edad, conviviente, sin hijos, desempleada. Refería desde hacía 1 año caída de cabello gradual asociada a escozor local. Al examen clínico presentaba área alopecíca extensa a predominio biparieto-temporal y parte de zona frontal con tendencia a la simetría, que respetaba la zona occipital, observándose cabellos de distintos tamaños en relación al cuero cabelludo. (Figura 1 a y b).

Se realizó biopsia de piel la cual mostró folículos pilosos dilatados con fragmentos de pelos parcialmente destruidos en su interior (flecha roja), (Figura 2 a) con depósitos de pigmento melánico (flecha azul). (Figura 2 b).

La paciente fue derivada al servicio de Psiquiatría donde se le diagnosticó trastorno de ansiedad y se le indicó fluoxetina 20mg/d más sulpiride 100 mg/d.

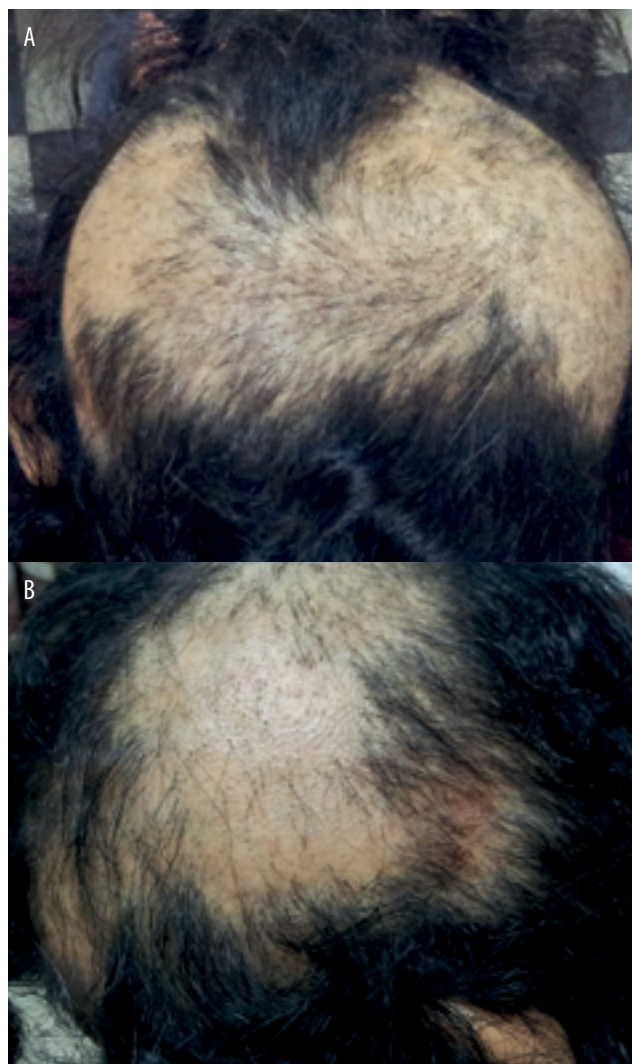


Figura 1 A y B. Área externa de alopecia.

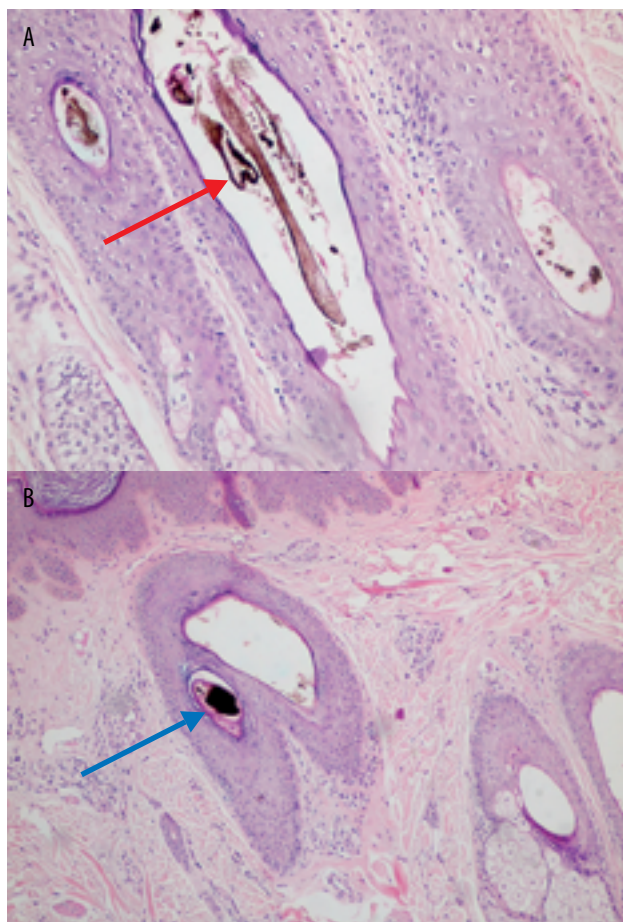


Figura 2 A y B. Imagen histológica caso 1.

## CASO CLÍNICO 2

Paciente mujer de 23 años, soltera, refería que desde hacía 4 meses presentaba prurito en cuero cabelludo acompañado de caída de cabello, lo cual no le permitía trabajar. Luego de una separación reciente de sus padres, vivía con su padre, con el cual no se llevaba bien.

Al examen clínico presentaba áreas alopecícas en regiones parieto-temporales, a predominio temporal, con cabellos íntegros y algunos pequeños en su interior, sin excoriaciones ni signos de inflamación. (Figura 3).

La biopsia cutánea mostró adelgazamiento de la vaina folicular y leve fibrosis (flecha roja) y fragmento de pelo con depósitos de pigmento melánico (flecha azul). (Figura 4 a y b).

La paciente fue derivada al servicio de Psiquiatría donde le diagnosticaron episodio depresivo moderado y trastorno de control de impulsos, indicándosele sertralina 50 mg y sulpiride 100 mg/d.





Figura 3. Caso clínico 2.

### CASO CLÍNICO 3

Paciente varón de 9 años de edad, con un tiempo de enfermedad de 3 meses, madre refirió que su niño presentaba caída de cabello rápidamente progresiva, no percatándose de ninguna conducta anómala. (Figura 5 a y b).

La biopsia cutánea mostró un folículo piloso atrófico con leve fibrosis folicular y depósitos de pigmento melánico (flecha roja), (Figura 6 a) adyacente a otro folículo dilatado, conteniendo un depósito longitudinal de pigmento melánico (flecha azul). (Figura 6 b).

El paciente fue derivado al servicio de Psiquiatría donde le diagnosticaron trastorno de ansiedad indicándosele terapia cognitivo- conductual y evaluación por el servicio de Psicología.

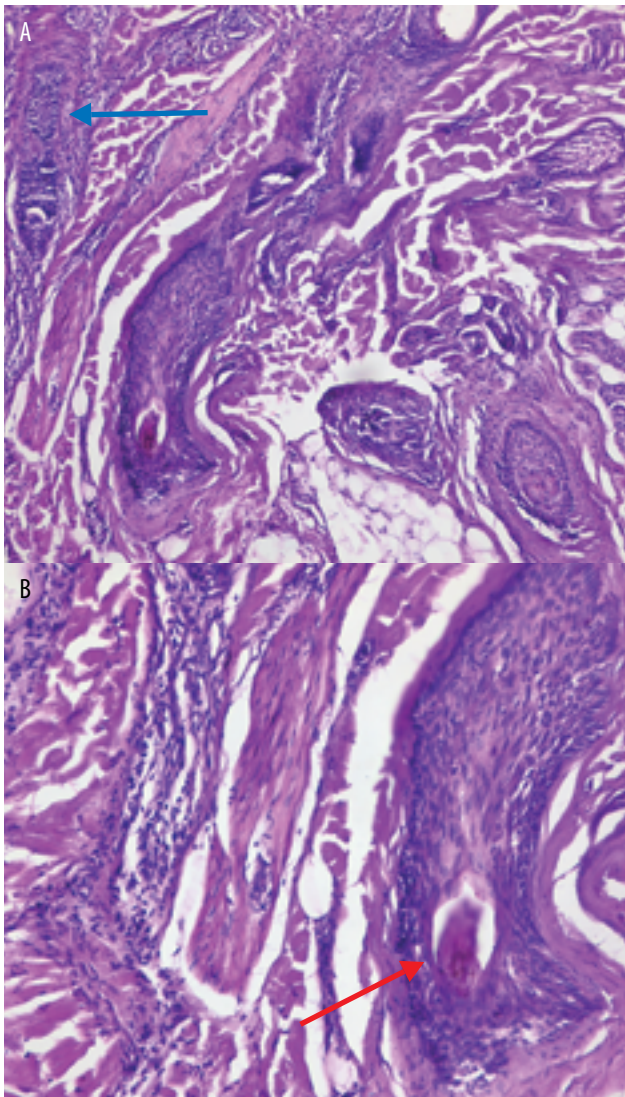


Figura 4 A y B. Imágen histológica caso clínico 2.



Figura 5 A y B. Caso clínico 3.

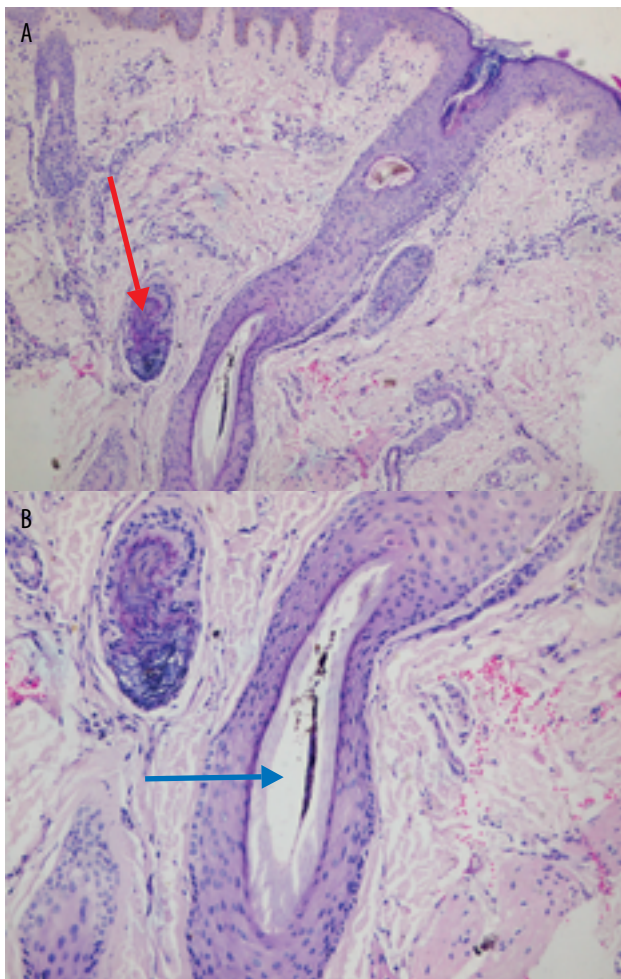


Figura 6 A y B. Imágen histológica caso clínico 3.

## DISCUSIÓN

La tricotilomanía se caracteriza por el arrancamiento reiterado del pelo, por el propio paciente, que da lugar a una pérdida perceptible del pelo. En la actualidad se le considera, según el DSM-V, dentro del Espectro Obsesivo Compulsivo. Previamente se le consideraba un trastorno del control de los impulsos y debía cumplir con algunos criterios diagnósticos (tabla 1).

Aunque la epidemiología no es bien conocida, se estima que la tricotilomanía afecta a 2.5 millones de personas en EEUU (Diefenbach, Reitman, & Williamson, 2000), con una incidencia entre el 0,6-1% de la población<sup>8</sup>, En un estudio de población no seleccionada lo padecían entre el 1 por 1.000 y 1 por 200, en menores de 18 años.<sup>9</sup>

Una encuesta realizada a 2524 estudiantes universitarios demostró que la tasa de prevalencia de tricotilomanía fue de 0,6% para mujeres y hombres.<sup>10</sup> Otros estudios de estudiantes universitarios han mostrado tasas de prevalencia

**Tabla 1.** Criterios DSM - IV para diagnóstico de tricotilomanía.

- Arrancamiento del propio pelo de forma recurrente, que da lugar a una pérdida perceptible del pelo.
- Sensación de tensión creciente inmediatamente antes del arrancamiento del pelo o cuando se intenta resistir la práctica de este comportamiento.
- Bienestar, gratificación o liberación cuando se produce el arrancamiento del pelo.
- La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno mental y no se debe a una enfermedad médica.
- La alteración causa malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes del individuo.

Fuente: American Psychiatric Association

que van del 1,0% al 13,3%<sup>11-15</sup>. La prevalencia de esta condición puede ser subestimada debido a la vergüenza del paciente y la negación de la conducta.

Las mujeres se ven afectadas hasta 4 veces más que los varones en una proporción de 3,5:1<sup>16</sup>. La proporción de niños con tricotilomanía puede ser hasta 7 veces mayor que la encontrada en adultos.<sup>17</sup>

Según la edad de presentación del paciente existen peculiaridades de la enfermedad<sup>18</sup>:

1. Niños en edad preescolar: Ocurre en niños menores de 5 años que tiran de su pelo sin darse cuenta, constituye un hábito similar a morderse las uñas o chuparse el dedo. Habitualmente tiran de su pelo cuando están solos, particularmente antes de dormirse, lo cual puede comprobarse buscando a la mañana siguiente pelos alrededor de la cama o en la almohada.

Afecta a niños y niñas por igual, suele tener un curso benigno y el comienzo asociarse a alguna situación estresante, como el nacimiento de un hermano, rivalidad con algún hermano o compañero de guardería, falta de cariño de los padres o haber padecido algún proceso infeccioso.

2. Preadolescentes y adultos jóvenes: Es la edad de inicio más frecuente, normalmente entre los 9 y los 13 años. Predomina claramente en chicas, según diversas casuísticas entre el 70 y el 93% son del sexo femenino. Tiende a ser un proceso más crónico y se acompaña de recaídas frecuentes.<sup>19</sup>

3. Adultos: Puede ser secundario a alteraciones psiquiátricas subyacentes, por lo que tiene peor pronóstico y grandes dificultades terapéuticas.

Diversos autores<sup>16,17,20</sup> también han dividido la tricotilomanía en 2 subtipos: la forma inconsciente (automática) y la forma consciente (focalizada).



Los niños pertenecerían a la forma inconsciente, ya que difícilmente admitirán que se tiran del pelo, aunque sí aceptan que juegan con él.<sup>63</sup>

En el grupo consciente, los pacientes pueden tener rituales específicos relacionados con su actividad de tirar del pelo. Puede tratarse de una tracción sobre un tipo específico de pelo (canos, rizados o de textura rara). Los pacientes pueden tener rituales orales asociados con romper los pelos, como masticarlos, chuparlos, frotarlos entre los labios, morder los bulbos o, finalmente, ingerirlos.

En el examen físico, los pacientes tendrán áreas de pérdida de cabello, que van desde el cabello adelgazado hasta el completo denudamiento.

Clínicamente en la tricotilomanía puede afectarse cualquier área pilosa aunque las localizaciones más frecuentes son cuero cabelludo, cejas y pestañas. Las zonas de cuero cabelludo más afectadas son las regiones anteriores y vértex, aunque cuando hay una sola placa de alopecia ésta suele asentar en la región frontoparietal o frontotemporal<sup>21</sup>. Las áreas de pérdida de cabello se encuentran con frecuencia en el lado del cuerpo contralateral a la mano dominante, y las placas de alopecia tienen un aspecto artificial pues son placas lineales o circulares de diversos tamaños que contienen cabellos de distintas longitudes y bordes imprecisos o lineales. Lo habitual es que aparezca una única placa de tamaño variable, aunque a veces la placa puede ocupar la casi totalidad del cuero cabelludo, el cual suele tener una apariencia normal, sin signos de eritema o atrofia; también es frecuente la aparición de lesiones de pseudofoliculitis, debido al traumatismo continuo del cuero cabelludo<sup>22</sup>. En raras ocasiones presenta un aspecto de alopecia difusa. La forma más distintiva es la tricotilomanía tonsurante<sup>22</sup>, en la que queda respetada una hilera de cabellos que bordean todo el perímetro del cuero cabelludo.

La tricotilomanía puede asociarse a tricofagia, onicofagia y automutilaciones cutáneas. La complicación más grave e importante, aunque infrecuente, es el tricobezoar<sup>22</sup>, que se origina cuando se ingiere el pelo arrancado.

La controversia en la tricotilomanía es saber si es un síndrome por sí mismo, una forma de TOC, o un síntoma observado en varios trastornos<sup>16,22</sup> psiquiátricos.

Los investigadores sugieren que en base a solapamientos fenomenológicos y psicológicos con el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), la tricotilomanía se describe mejor en el Espectro Obsesivo-Compulsivo (EOC)<sup>23</sup>. Ciertos comportamientos de la tricotilomanía, como los síntomas motores repetitivos, tienen similitud con entidades del

EOC tales como tics motores repetitivos en el síndrome de Tourette o rituales compulsivos repetitivos en algunos de los síntomas del TOC<sup>24</sup>. A pesar de que se propone una relación entre el TOC y la tricotilomanía en base a sus similitudes, hay diferencias importantes entre estos dos trastornos. Las compulsiones en el TOC suelen verse favorecidas por pensamientos intrusivos; por otro lado, la tricotilomanía no parece ser accionada por intrusiones cognitivas. El TOC inicia en la adolescencia tardía mientras la tricotilomanía inicia en la adolescencia temprana<sup>25</sup>. Por lo tanto, el concepto de que la tricotilomanía pertenece al EOC sigue siendo discutible.<sup>26</sup>

Algunos lo consideran un trastorno psiquiátrico modificado familiar y genéticamente. Varios casos familiares de individuos que se “arrancan el pelo” se han reportado.<sup>27,28,29</sup>

Su etiología se considera multidimensional y compleja. Hay poco acuerdo sobre la causa de la tricotilomanía, sin embargo muchas hipótesis han sido sugeridas.<sup>30,31</sup> Algunos médicos creen que la tricotilomanía es causada por factores neurobiológicos, porque hay un vínculo entre la actividad serotoninérgica (es decir, el grado de la serotonina, un neurotransmisor de la neurotransmisión) y conductas repetitivas.<sup>32,33</sup> En algunos estudios de investigación, fármacos serotoninérgicos se han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la tricotilomanía, el TOC, trastorno del movimiento estereotípico, y otros trastornos caracterizados por conductas repetitivas.<sup>33</sup>

Los pacientes con tricotilomanía han mostrado también pequeños volúmenes del putamen izquierdo, lo que implicaría la participación del cuerpo estriado en esta enfermedad.<sup>34</sup> La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) ha mostrado aumento de la actividad metabólica en el cerebelo derecho y en el izquierdo y en el área parietal superior derecha<sup>35</sup>, y los análisis morfométricos por Resonancia Magnética de Imágenes (MRI) han demostrado volúmenes totales más bajos de corteza cerebelosa derecha e izquierda. Además existe una relación inversa significativa entre la gravedad de la tricotilomanía y el volumen de la agrupación primaria sensoriomotora izquierda del cerebelo.<sup>36</sup>

Las interpretaciones psicodinámicas sugieren que<sup>37</sup> “los tirones de pelo” son una respuesta a la pérdida real o temida de un objeto.<sup>38,28</sup> Otras interpretaciones sugieren que los “tirones de pelo” son una sustitución autoerótica o una castración simbólica.<sup>39</sup>

La tricotilomanía a veces se asocia a baja autoestima, depresión y ansiedad<sup>30,31</sup>, así como con trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y abuso de sustancias.<sup>40</sup>

Las implicaciones psiquiátricas de la tricotilomanía varían, y también depende del grupo estudiado (niños, adolescentes o adultos)<sup>22</sup>. En niños de 2 a 10 años, habitualmente varones, existe ansiedad y distimia<sup>41</sup>, y los trastornos psicológicos suelen ser menos graves y pasajeros. En el grupo de adolescentes hay un claro predominio de chicas y la psicopatología está claramente relacionada con problemas en las relaciones con sus padres, problemas escolares, cambios en la imagen corporal e incluso posibles abusos sexuales<sup>42</sup>. El grupo de adultos, el de mayor predominio femenino, es a su vez el que presenta una psicopatología más diversificada, con depresión, trastorno de ansiedad y TOC. Algunos autores la consideran el resultado de una privación emocional sufrida por el paciente en la relación con su madre en los primeros años de vida.

En un estudio se encontró comorbilidad en el 38,9% de los individuos, principalmente depresión (depresión mayor, 6,6%; distimia, 11,1%) y trastornos de ansiedad (desorden de ansiedad generalizado, 8,8%; trastorno obsesivo compulsivo, 4,4%; fobia específica, 4,4%; y trastorno de ansiedad social, 2,2%). Se han reportado antecedentes familiares en parientes de primer grado en del 27,3% de pacientes.<sup>43</sup>

La tricotilomanía constituye junto a la *tiña capitis*, la alopecia por tracción y la alopecia areata una de las principales causas de alopecia infantil por lo que deberán considerarse dentro del diagnóstico diferencial<sup>44,45</sup>. Otras entidades a descartarse son el síndrome del cabello anágeno suelto, la alopecia androgénica, el *moniletrix* y el *Pili Torti*.<sup>46</sup>

Habitualmente el diagnóstico de tricotilomanía puede establecerse en función del examen clínico y su correlación con los antecedentes médicos del paciente, incluyendo su historial psiquiátrico<sup>47</sup>. Una anamnesis empática suele poner de manifiesto el hábito del paciente de tocarse el pelo de forma habitual. También es frecuente que los padres se hayan percatado de este hecho, tal y como sucedía en nuestro primer caso.

El uso de la dermatoscopia parece especialmente indicado para realizar el diagnóstico diferencial entre la alopecia areata difusa y la tricotilomanía. El hallazgo bajo luz polarizada de pelos rotos, “pelos en flama” y “pelos en tulipán”, en ausencia de otros signos dermatoscópicos propios de la alopecia areata (pelos en exclamación), permite el diagnóstico de tricotilomanía.<sup>48</sup>

Clásicamente, se ha recurrido a la biopsia en aquellos casos en los que existen dudas sobre la etiología de la alopecia<sup>49,50</sup>. Algunas de las características histológicas son específicas para la tricotilomanía (es decir, eje vacío de pelo, extrusión de glándulas sebáceas, hendiduras bulbares, tricomalacia)

mientras que otros no son específicos (es decir, liberación de pigmento de melanina, proliferación de células no diferenciadas de las vainas), ya que se pueden encontrar en la alopecia areata o en algunas agenesias pilaris.<sup>51</sup>

Bergfeld et al<sup>52</sup> consideran que los hallazgos histológicos más específicos, la tricomalacia (distorsión completa de un pelo terminal completamente desarrollado en el bulbo) y los moldes pigmentados, junto a la sospecha clínica son considerados criterios mayores de tricotilomanía. Al menos uno de los tres está presente en todos los casos, y dos de ellos son observados en el 53% de los casos.

Las biopsias de cuero cabelludo de tricotilomanía aguda revelan muchos cambios diagnósticos, que pueden variar con la forma en la que el pelo es arrancado. Glóbulos rojos extravasados pueden encontrarse entre la vaina externa de la raíz y la vaina de tejido conectivo o entre las vainas de las raíces interior y exterior cerca del bulbo piloso, lo cual se observa más comúnmente en tricotilomanía aguda.<sup>53,54</sup>

En la tricotilomanía crónica, la característica más llamativa de la biopsia es el aumento del número de folículos en catágeno o telógeno. Es conocido que el arrancamiento del cabello induce la fase de reposo folicular y, de hecho, hay más folículos en catágeno en la tricotilomanía, que en cualquier otra forma de alopecia.<sup>53,55</sup> Además, la tricotilomanía crónica puede mostrar depósito de hemosiderina.

En cuanto al tratamiento, debe evaluarse la edad de inicio de la tricotilomanía para decidir qué intervención tomar.

En los niños en edad preescolar, donde el tirar y arrancar el cabello es similar a la succión del pulgar, la conciencia del hecho y la orientación ofrecida a los padres de familia es los más eficaz.<sup>56</sup>

Cuando los preadolescentes y adultos jóvenes son inconscientes de su problema, el primer paso es establecer el diagnóstico. Las terapias en casa pueden ser útiles para aumentar la conciencia del arrancamiento del pelo. Las intervenciones no farmacológicas son el siguiente paso, incluidos los programas de modificación del comportamiento implementados a través de terapeutas de conducta y psicólogos<sup>57</sup>. Los pacientes pueden beneficiarse además de la referencia al psiquiatra, aunque muchos pacientes son resistentes a esta idea. Por lo tanto, el dermatólogo puede iniciar el tratamiento psicofarmacológico si el paciente no está dispuesto a ver a un psiquiatra, o referirlo sólo como último recurso, cuando otras intervenciones han fracasado.

En adultos se asocia a menudo con otros trastornos psiquiátricos y de inicio será beneficioso referir a estos pacientes a un psicólogo o psiquiatra. El tratamiento de

los trastornos psiquiátricos subyacentes en última instancia disminuirá el arrancamiento del pelo.

En cuanto a la modificación de la conducta, la terapia de inversión del hábito se ha convertido en el modelo para la terapia no farmacológica, ya que tiene la mayor tasa de resolución.<sup>58</sup>

En cuanto a farmacoterapia para tricotilomanía la revisión Cochrane muestra sus conclusiones en base a ocho estudios (que incluyeron un total de 204 personas), no encontrando evidencia suficiente para concluir definitivamente que algún medicamento en particular es eficaz en el tratamiento de esta entidad. Además, los efectos secundarios relacionados no estaban bien documentados en la mayoría de los estudios. Sin embargo, un ensayo temprano encontró algunas pruebas de eficacia para la clomipramina, y dos ensayos recientes reportaron resultados estadísticamente significativos con olanzapina y N-acetilcisteína. Por lo cual, aún se necesita mayor investigación para encontrar un tratamiento óptimo farmacológico.<sup>59</sup>

## CONCLUSIONES

La tricotilomanía, es un desorden crónico caracterizado por el arrancamiento repetido del pelo. El diagnóstico suele ser clínico por las características bizarras de la pérdida del pelo, pero en aquellas circunstancias en donde exista duda o se considere necesario descartar otras patologías, la dermatoscopia puede ser de gran ayuda y el estudio histopatológico decisivo.

A menudo los pacientes no son conscientes o se niegan a admitir la naturaleza autoinflingida que conlleva a la pérdida del pelo, por ello en la primera consulta es importante la reflexión de este hecho con el propio paciente o los padres, dependiendo del caso.

El tratamiento dependerá de la edad de presentación y el desorden subyacente, resultando casi siempre necesarios la evaluación y el manejo por parte del psicólogo y/o psiquiatra. Las terapias cognitivo- conductuales y el empleo de psicofármacos son las medidas más utilizadas en el tratamiento, y aunque no existe un consenso, pareciera que las primeras son las que mejores resultados ofrecen en los pacientes más jóvenes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Whiting D. Traumatic alopecia. *Int J Dermatol* 1999; 38 (Suppl. 1): 34.
- Sperling LC, Mezebish DS. Hair diseases. *Med Clin North Am* 1998; 82: 1155.
- Hallopeau H. Alopecie par grattage (trichomanie out trichotillomanie). *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)* 1889; 10: 440.
- Schneider D, Janniger C. Trichotillomania. *Cutis* 1994; 53: 289.
- Trüeb R, Cavegn B. Trichotillomania in connection with alopecia areata. *Cutis* 1996; 58: 67.
- Muller S. Trichotillomania: a histopathologic study in sixty six patients. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 56.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994: 618.
- Papazisis G, Tzellos T, Kouvelas D. Practice corner: managing trichotillomania—no need to pull your hair out. *Evid Based Med* 2008; 13: 66–7.
- Greenberg HR, Sarner CA. Trichotillomania. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 482–9.
- Christenson GA, Pyle RL, Mitchell JE. Estimated lifetime prevalence of trichotillomania in college students. *J Clin Psychiatry* 1991; 52: 415–7.
- Graber J, Arndt VB. Trichotillomania. *Compr Psychiatry* 1993; 34: 340–6.
- Rothbaum BO, Shaw L, Morris R, Ninan PT. Prevalence of trichotillomania in a college freshman population. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 72–3.
- Stanley MA, Borden JW, Bell GE, Wagner AL. Nonclinical hair-pulling: Phenomenology and related psychopathology. *J Anxiety Disord* 1994; 8: 119–30.
- Stanley MA, Borden JW, Mouton SG, Breckenridge JK. Nonclinical hair-pulling: Affective correlates and comparison with clinical samples. *Behav Res Ther* 1995; 33: 179–86.
- Woods DW, Miltenberger RG, Flach AD. Habits, tics, and stuttering. Prevalence and relation to anxiety and somatic awareness. *Behav Modif* 1996; 20: 216.
- Hautmann G, Hercogova J, Loti T. Trichotillomania. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 807–21.
- Bruce T, Barwick L, Wright H. Diagnosis and management of trichotillomania in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2005; 7: 365–76.
- Sah DE, Koo J, Price VH. Trichotillomania. *Dermatol Ther* 2008; 21: 13–21.
- Rasmussen SA. Obsessive-compulsive disorder in dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 965–7.
- Christenson GA, Mackenzie TB, Mitchell JE. Characteristics of 60 adult chronic hair pullers. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 365–70.
- Mazuecos J, Rodriguez Pichardo A, Camacho F. Pubic trichotillomania in an adult man. *Br J Dermatol* 2001; 145: 1034–5.
- Rodríguez Pichardo A. Tricotilomania. En: Grimal F, Cotterill JA, editores. *Dermatología y Psiquiatría. Historias clínicas comentadas* Madrid: Ediciones Aula Médica; 2002. p. 203–9.
- Swedo S. E. and Leonard H. L. 1992 Trichotillomania. An obsessive compulsive spectrum disorder? *Psychiatr. Clin. North Am.* 15, 777–790.
- Miguel E. C., Baer L., Coffey B. J., Rauch S. L., Savage C. R., O'Sullivan R. L. et al. 1997 Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *Br. J. Psychiatry* 170, 140–145
- Himle J. A., Bordinick P. S. and Thyer B. A. 1995 A comparison of trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *J. Psychopathol. Behav. Assess.* 17, 251–260.
- Elliott A. J. and Fuqua R. W. 2000 Trichotillomania: conceptualization, measurement, and treatment. *Behav. Ther.* 31, 529–545. Galski T. 1983 Hair pulling (trichotillomania). *Psychoanal. Rev.* 70, 331–346.
- Sanderson K. V. and Hall-Smith P. 1970 Tonsure trichotillomania. *Br. J. Dermatol.* 82, 343–350.
- Galski T. 1983 Hair pulling (trichotillomania). *Psychoanal. Rev.* 70, 331–346.
- Kerbeshian J. and Burd L. 1991 Familial trichotillomania. *Am. J. Psychiatry* 148, 684–685.
- Diefenbach, G. J., Reitman, D., & Williamson, D. A. (2000). Trichotillomania: A challenge to research and practice. *Clinical Psychology Review*, 20, 289–309.
- Stein, D. J., Christenson, G. A., & Hollander, E. H. (Eds.). (1999). *Trichotillomania*. Washington DC: American Psychiatric Press.
- Ashton, A. K. (2001). Olanzapine augmentation for trichotillomania. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1929–1930.
- Ravindran, A. V., Lapiere, Y. D., & Anisman, H. (1999). Obsessive-compulsive spectrum disorders: Effective treatment with paroxetine. *Canadian Journal of Psychiatry*, 44, 805–808.
- O'Sullivan RL, Rauch SL, Breiter HC, et al: Reduced basal ganglia volumes in trichotillomania measured via morphometric magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 42:39-45, 1997.
- Swedo SE, Rapoport JL, Leonard HL: Regional cerebral glucose metabolism of women with trichotillomania. *Arch Gen Psychiatry* 48:828-833, 1991.
- Keuthen NJ, Makris N, Schlerf JE, et al: Evidence for reduced cerebellar volumes in trichotillomania. *Biol Psychiatry* 61(3):374-381, 2006.
- Greenberg HR, Sarner CA: Trichotillomania: symptom and syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 12:482-489, 1965.
- Krishnan KR, Davidson JR, Guajardo C: Trichotillomania—a review. *Compr Psychiatry* 26:123-128, 1985.



39. Koblenzer CS: Psychoanalytic perspectives on trichotillomania. In Stein DJ, Christenson GA, Hollander E, editors: *Trichotillomania*, Washington, DC, 1999, American Psychiatric Press.
40. Walsh, K. H., & McDougle, C. J. (2001). Trichotillomania presentation, etiology, diagnosis and therapy. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2, 327–333.
41. Reeve EA, Bernstein GA, Christenson GA. Clinical characteristics and psychiatric comorbidity in children with trichotillomania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1992;31:132–8.
42. Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL, Lenane MC, Goldberger EL, Cheslow DC. A double-blind comparison of clomipramine and desipramine in the treatment of trichotillomania (hair pulling). *N Engl J Med*. 1989;321:497–501.
43. Ninan PT. Conceptual Issues in Trichotillomania, a Prototypical Impulse Control Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2000 Feb;2(1):72-5.
44. Tay YK, Levy ML, Metry DW. Trichotillomania in childhood: case series and review. *Pediatrics*. 2004;113:494–8.
45. Schneider D, Janniger CK. Trichotillomania *Cutis*. 1994;53:289–90, 294.
46. Papadopoulos AJ, Janniger CK, Chodynicky MP, Schwartz RA. Trichotillomania. *Int J Dermatol*. 2003;42:330–4.
47. Tay YK, Levy ML, Metry DW. Trichotillomania in childhood: case series and review. *Pediatrics*. 2004;113:494–8.
48. Slowinska M, Rudnicka L, Schwartz RA, Kowalska-Oledzka E, Rakowska A, Sicinska J, et al. Comma hairs: a dermatoscopic marker for tinea capitis: a rapid diagnostic method. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:77–9.
49. Muller SA. Trichotillomania: a histopathologic study in sixty-six patients. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:56–62.
50. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology*. 2010;56:24–38.
51. J.Mxachapelle, G.E.Pierard and F.Fierens. Trichotillomania: a pathogenic interpretation of histologic changes in the pilosebaceous unit. *British Journal of Dermatology* Volume 93, Issue Supplement s11, page 21, July 1975.
52. Bergfeld W, Mulinari-Brenner F, McCarron K, Embi C: The combined utilization of clinical and histological findings in the diagnosis of trichotillomania. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 207–214.
53. Whiting D. Traumatic alopecia. *Int J Dermatol* 1999; 38 (Suppl. 1): 34.
54. Bergfeld W. Alopecia: histologic changes. *Adv Dermatol* 1989; 4: 301.
55. Whitting DA, Templeton SF, Salomon AR. Disorders of cutaneous appendages. In: Barnhill RL., ed. *Textbook of Dermatopathology*. New York: McGraw-Hill, 1998: 201.
56. Swedo SE, Leonard HL. Trichotillomania: an obsessive compulsive spectrum disorder? *Psychiatric Clin North Am* 1992; 15: 777–790.
57. Tay YK, Levy ML, Metry DW. Trichotillomania in childhood: case series and review. *Pediatrics* 2004; 113: e494–e498.
58. Ninan PT, Rothbaum BO, Marsteller FA, Knight BT, Eccard MB. A placebo-controlled trial of cognitive-behavioral therapy and clomipramine in trichotillomania. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 47–50.
59. Rothbart R, Amos T, Siegfried N, Ipser JC, Fineberg N, Chamberlain SR, Stein DJ. Pharmacotherapy for trichotillomania. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 11. Art. No.: CD007662.

Correspondencia: Dr. Reynaldo A. Pomar Morante  
Email: realpam27@gmail.com

Recibido: 24-03-18  
Aceptado: 20-04-18

# Pustulosis exantemática generalizada aguda: reporte de caso

*Acute generalized exanthematous pustulosis: case report*

**María A. Yengle\***

## RESUMEN

*La pustulosis exantemática generalizada aguda es una entidad poco frecuente caracterizada por la aparición súbita de múltiples pústulas asépticas en el cuerpo posterior en la mayoría de casos a la toma de medicamentos. Esta entidad se autolimita tras la eliminación del agente desencadenante necesitando sólo tratamiento de soporte y presentando buen pronóstico en la mayoría de casos. Se presenta el caso de una paciente mujer con un cuadro pustular agudo tras la ingesta de clindamicina y ketorolaco.*

*Dermatol Peru 2018; 28 (2): 112-114*

## ABSTRACT

*Acute generalized exanthematous pustulosis is an entity rare, characterized by the sudden appearance of multiple Aseptic pustules in the posterior body in most cases due to the taking of medicines. This entity is self-limited after the elimination of the trigger agent needing only support treatment and presenting good prognosis in the most cases. The case of a female patient is presented with an acute pustular picture after the ingestion of clindamycin and ketorolac.*

## INTRODUCCIÓN

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), es una entidad poco frecuente cuya etiopatogenia es aún desconocida. Entre sus factores desencadenantes tenemos a los fármacos en la mayoría de casos y, con menos frecuencia, infecciones o dermatitis de contacto extensas. Clínicamente se caracteriza por la presencia de múltiples pústulas pequeñas, no foliculares, que asientan sobre una base eritematosa, pudiendo haber compromiso del estado general y alteraciones de laboratorio como leucocitosis, eosinofilia e insuficiencia renal. A continuación se presenta

un caso de una paciente que presentó esta entidad, tras la administración de clindamicina más ketorolaco VO con presentación extensa de las lesiones.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 38 años, natural y procedente de Lima, ama de casa, con un tiempo de enfermedad de un día caracterizado por la aparición súbita de lesiones dérmicas asociadas a sensación de ardor en cuello, axilas y cintura pélvica que progresivamente se extiende a abdomen y muslos. Dichas lesiones aparecieron un día después de empezar con la toma de clindamicina y ketorolaco vía oral automedicados por dolor dental. El primer día de enfermedad además refiere sensación de alza térmica y malestar general.

La paciente no refiere antecedentes patológicos ni familiares de interés, pero si recuerda un episodio de “enronchamiento” con medicamento que no precisa hace 8 años.

Al examen físico la paciente presenta regular estado general y con funciones vitales estables, al examen de piel se observan lesiones pustulares pequeñas múltiples sobre una base eritematosa y edematosa que tienden a confluir formando placas calientes irregulares en abdomen, región lumbar y miembros inferiores a predominio de muslos

\* Dermatóloga asistente del Hospital Nacional Dos de Mayo

(Figura A). Asimismo presenta lesiones pustulares pequeñas de base eritematosa en menor número en axilas (Figura B) y fina descamación residual en la parte posterior del cuello.

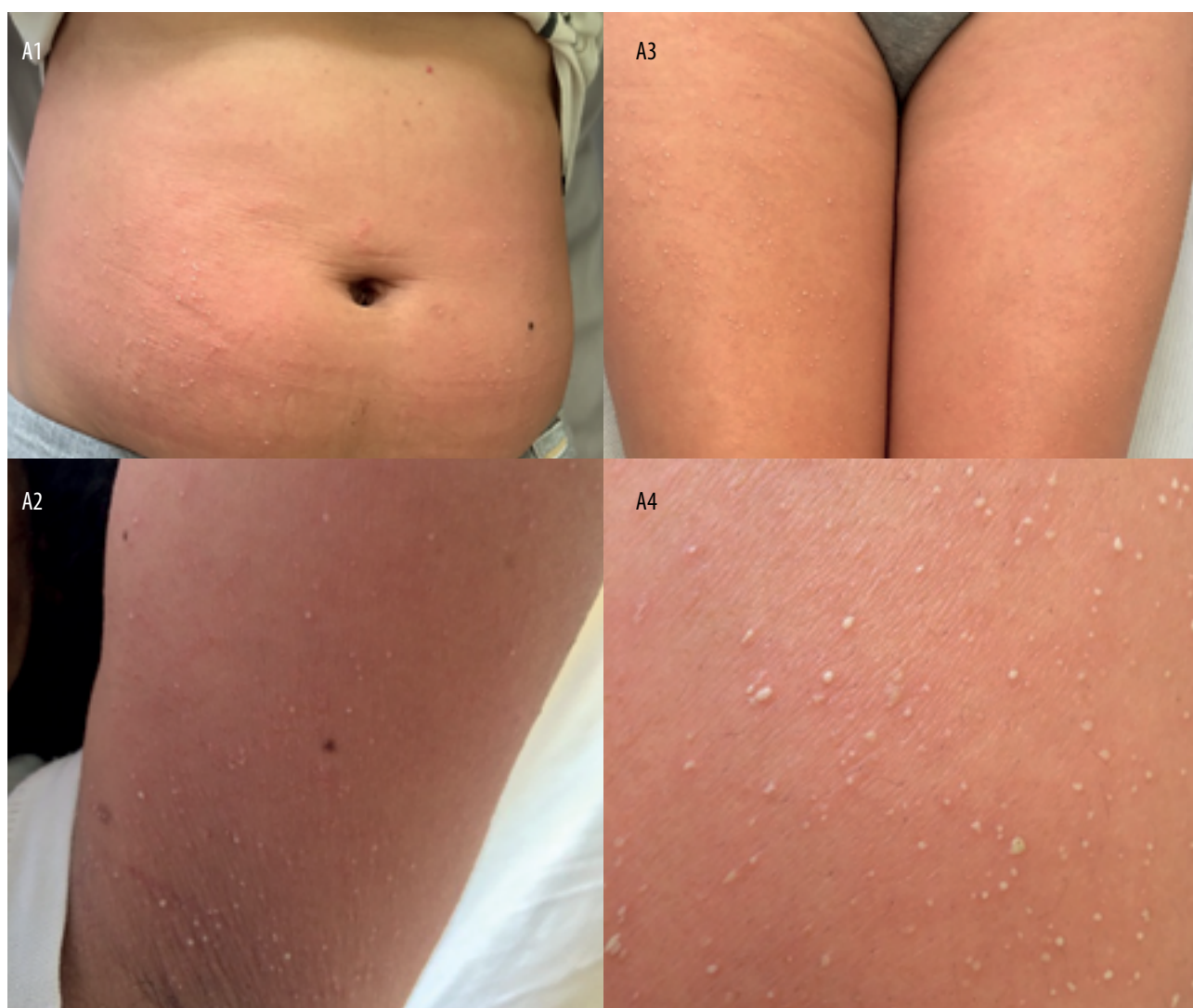
Dentro de los exámenes de laboratorio se evidenció leucocitosis de  $15\ 610\ \text{cel}/\text{mm}^3$  a predominio de segmentados además de una hemoglobina de  $7.7\ \text{g}/\text{dL}$ . En la biopsia de piel se encontró ortoqueratosis, leve espongirosis y presencia de infiltrado linfocitario con presencia de eosinófilos en dermis superficial que invade epidermis.

## DISCUSIÓN

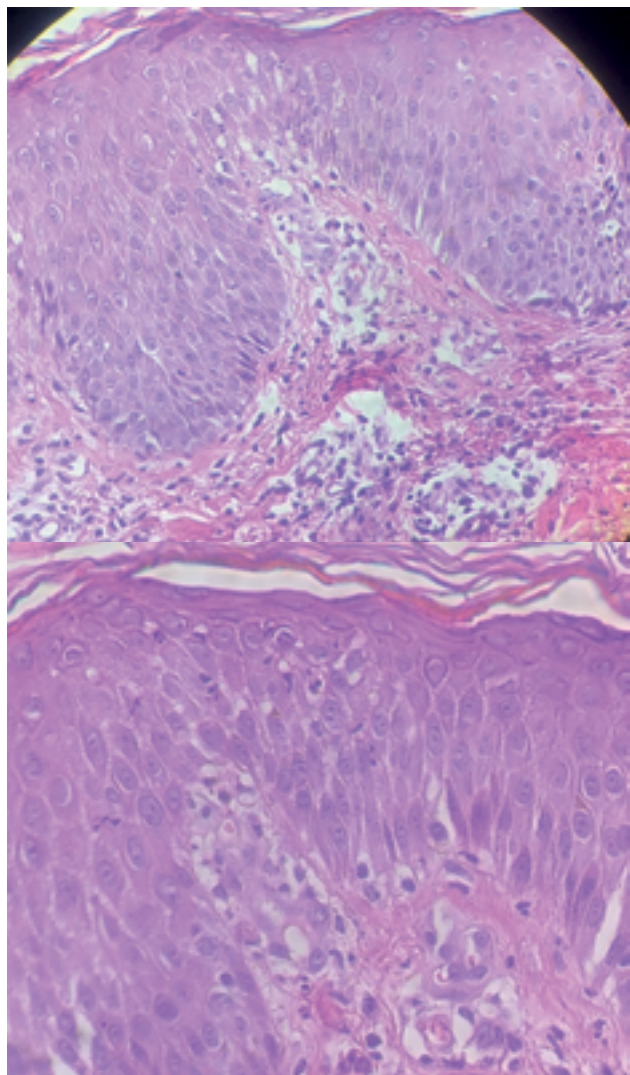
La PEGA es una entidad poco frecuente con una incidencia estimada de 3 casos por cada millón de personas y se considera que las personas con antecedente de psoriasis tienen mayor predisposición a padecerla. El factor

desencadenante en la mayoría de los casos es la toma de medicamentos, entre éstos los antibióticos (macrólidos, betalactámicos, quinolonas, aminopenicilinas, sulfas, tetraciclinas, aminoglicósidos, vancomicina) son la causa del 65% de casos, mientras que también se han reportado casos con antimicóticos, hidroxycloquina, diltiazem, fármacos antiepilépticos, antihipertensivos, AINE's, corticoides y medios de contraste intravenosos. Por otro lado, las infecciones virales (Parvovirus B19, enterovirus, coxsackie, citomegalovirus, virus de Epstein Barr) y bacterianas (*E. coli*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) también han sido descritas como factores desencadenantes.

La aparición de lesiones cutáneas puede ocurrir dentro de las primeras 48 horas ya sea que exista o no una historia de sensibilización previa. Topográficamente predomina en el



**Figura A.** Múltiples pústulas sobre base eritematosa que se extienden en abdomen (A1), axilas (A2) cintura, muslos (A3). Se observa detalle de las lesiones (A4).



**Figura B.** Epidermis ortoqueratósica con espongiosis, a mayor aumento se observa exocitosis de neutrófilos e infiltrado con presencia de linfocitos, polimorfonucleares y eosinófilos.

tronco, extremidades superiores y pliegues, (cuello, axilas e ingles). Raras veces se presenta de manera generalizada.

Las lesiones características son múltiples pústulas estériles milimétricas menores a cinco milímetros, no foliculares, sobre una base eritematosa inflamada, edematosa, acompañada de prurito. Pocas veces presenta compromiso de mucosa oral. Las pústulas en ocasiones pueden confluir y conducir a un desprendimiento superficial (subcorneal), con signo de pseudo-Nikolsky positivo. La erupción es seguida por una descamación superficial de la zona afectada,

Puede presentarse con síntomas sistémicos como fiebre por arriba de 38 °C, leucocitosis manifestada por neutrofilia

por arriba de 7.000 mm<sup>3</sup> en el 80% de los enfermos y, ocasionalmente, eosinofilia. Al suspender el agente desencadenante la reacción se autolimita en un periodo menor a 15 días.

Histológicamente, se caracteriza por pústulas intra y subcorneales y/o intraepidérmicas, espongiosis con exocitosis y presencia de queratinocitos necróticos; a nivel de la dermis papilar se presenta edema e infiltrado perivascular a predominio de neutrófilos y eosinófilos. Los cambios espongiiformes se producen tanto en pústulas intracorneales como subcorneales.

El diagnóstico se basa en la historia clínica y el cuadro clínico del paciente, y la evidencia histopatológica apoya su diagnóstico. La prueba de parche con el agente sospechoso puede reproducir una erupción pustulosa a las 48 horas en aproximadamente el 50% de los casos debido a que se trata de una reacción de hipersensibilidad de tipo IV.

En resumen los criterios diagnósticos incluyen: 1) una erupción pustulosa aguda; 2) fiebre por arriba de 38°C; 3) neutrofilia con o sin eosinofilia leve; 4) pústulas subcorneales o intraepidérmicas en la biopsia de piel; 5) la resolución espontánea en menos de 15 días. Al asignar puntuación a cada uno de los criterios se puede clasificar al PEGA como definitiva, probable, posible o negativa. El principal diagnóstico diferencial que se debe plantear es la psoriasis pustulosa.

El tratamiento se basa en la suspensión del fármaco o eliminación de la causa subyacente además de medidas de soporte o sintomáticos, tales como antihistamínicos sistémicos, hidratantes, corticosteroides tópicos de alta potencia y antibióticos tópicos. El pronóstico generalmente es favorable, con una tasa de mortalidad reportada cercana al 5%.

Se presenta este caso clínico por ser de relativa poca frecuencia, nuestra paciente tenía antecedente de toma de clindamicina en anteriores ocasiones por lo que el medicamento más probablemente sospechoso fue el ketorolaco, esto se podría confirmar con la respectiva prueba del parche. Tras la suspensión de los fármacos la paciente tuvo una evolución favorable con remisión de las lesiones dentro de los 5 siguientes días sin presentar complicaciones.

Correspondencia: María A. Yengle  
marianych21@gmail.com

Recibido: 24-03-18  
Aceptado: 20-04-18





## “Síndrome antifosfolípido causado por sífilis”

*Antiphospholip syndrome caused by Syphilis*

**Israel Alfonso-Trujillo\*, Yetter Cruz-León\*, Yudy Alvear-Carvajal\*,  
María del Carmen Toledo-García\***

### RESUMEN

*No existen certezas clínicas sobre la capacidad trombogénica de los procesos infecciosos, por lo que no se define hasta la fecha que el síndrome antifosfolípido (SAF) sea secundario a estos. Se reporta un paciente de 74 años con la aparición del SAF 1 año después de que surgiera la sífilis; persistencia del SAF mientras se mantuvo la sífilis sin tratar; desaparición del SAF con la curación de la sífilis. Todo lo anterior hace pensar que al parecer el SAF fue secundario a la sífilis.*

**PALABRAS CLAVES:** Síndrome antifosfolípido. Sífilis. Anticuerpo antifosfolípidos.

*Dermatol Peru 2018; 28 (2): 115-118*

### ABSTRACT

*There are no clinical certainties about the thrombogenic capacity of infectious processes, so it is not defined to date that the antiphospholipid syndrome (APS) is secondary to these. A 74-year-old patient was reported with the appearance of SAF, 1 year after the onset of syphilis; persistence of SAF while syphilis remained untreated; disappearance of the SAF was with the cure of syphilis. All of the above suggests that the SAF appeared to be secondary to syphilis.*

**KEYWORDS:** Antiphospholipid syndrome. Syphilis. Antiphospholipid antibody.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es un trastorno autoinmune, donde existe un estado trombofílico (arterial y/o venoso) y/o de pérdidas fetales recurrentes en presencia de anticuerpos antifosfolípidos, como el anticoagulante lúpico o anticardiolipina o b2-glicoproteína I, acompañado, a veces, de trombocitopenia.<sup>1,2</sup>

La sífilis es una enfermedad infectocontagiosa, sistémica, de transmisión sexual causada por la espiroqueta llamada *Treponema pallidum*. Se caracteriza clínicamente por una lesión primaria en forma de úlcera indolora e indurada; una erupción secundaria que afecta la piel y las membranas mucosas; largos períodos de latencia y lesiones tardías en la piel, los huesos, las vísceras, el sistema nervioso central y el cardiovascular.<sup>3,4</sup>

Las enfermedades infecciosas generan títulos bajos de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) no trombofílicos. No existen certezas clínicas sobre la capacidad trombogénica de los procesos infecciosos, por lo que no se define hasta la fecha que el SAF sea secundario a estos.<sup>5,6</sup>

Este sería un caso donde al parecer una enfermedad infecciosa (sífilis) induce la aparición del síndrome antifosfolípido con múltiples fenómenos trombóticos.

### CASO CLÍNICO

Se presentó un paciente masculino de 74 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo II (desde hace 22 años), hipertensión arterial esencial (desde hace 16 años), VDRL (1:16 diluciones hace 2 años), VDRL (1:512 diluciones hace 9 meses) y trombosis venosa profunda en miembro inferior derecho (hace 9 meses), quien en esta

\* Hospital Clínico Quirúrgico: Hermanos Ameijeiras. Servicio de Dermatología. Cuba.



ocasión acudió a consulta de medicina interna porque desde hace dos días comenzó con aumento de volumen de la pierna izquierda asociado a intenso dolor e imposibilidad para caminar, refirió además durante la anamnesis que desde hace aproximadamente 6 meses viene notando gran decaimiento, pérdida del apetito y del peso corporal (40 libras), todo lo cual motivo su ingreso.

El examen físico mostró: bajo peso; máculas y pápulas eritematosas palmoplantares con collarite de Biet; edema duro en región posterior de la pierna izquierda, doloroso a la palpación, con contractura de los músculos gemelos, asociado a disminución de los pulsos tibiales posteriores y pedios de ambos miembros inferiores; tensión arterial elevada (150/100 mm.Hg) y frecuencia cardíaca acelerada (98 por minuto).

Los exámenes complementarios realizados mostraron: anemia ligera (108 g/l); trombocitopenia ( $106 \times 10^9/l$ ); eritrosedimentación discretamente acelerada (45 mm/hora); glicemia elevada (9,88 mmol/l); proteína c reactiva positiva (105 mg/l); test anticoagulante lúpico positivo (hace 9 meses y en el momento actual); tiempo de protombina y tromboplastina parcial activada prolongados; ultrasonido abdominal con evidente asimetría renal, mostrando el riñón izquierdo pequeño tamaño, ecogénico, mal definido, de características atróficas; ultrasonido doppler de arterias renales con trombosis de arteria renal izquierda; ultrasonido doppler venoso de miembro inferior izquierdo con trombosis venosa profunda femoropoplíteo y pantorrilla en miembro inferior izquierdo; ultrasonido de ganglios con pequeñas adenopatías de aspecto inespecífico en ambas regiones cervicales e inguinales; VDRL con más de 512 diluciones y la hemoaglutinación del *Treponema pallidum* reactiva.

El paciente fue diagnosticado de síndrome antifosfolípido basado en la clínica (trombosis venosa femoropoplíteo y pantorrilla derecha hace 9 meses atrás, trombosis venosa femoropoplíteo y pantorrilla izquierda actual y trombosis de la arteria renal izquierda actual) y en la serología (test anticoagulante lúpico positivo hace 9 meses y en el momento actual). Además se le diagnosticó sífilis basado en la clínica (máculas y pápulas palmoplantares, adenopatías cervicales e inguinales), la serología (VDRL: 512 diluciones y hemoaglutinación del *Treponema pallidum* reactivo) y la epidemiología (contacto con VDRL con 1:256 diluciones).

La diabetes mellitus tipo II fue controlada con metformina (tabletas: 500 mg) 1 tableta cada 8 horas asociada a insulina lenta NPH administrada por vía subcutánea (15 unidades a las 6:00 AM y 7 unidades a las 9:00 PM). La

hipertensión arterial se controló con atenolol (tabletas: 100 mg) ½ tableta diaria y enalapril (tabletas: 20 mg) 1 tableta diaria. Las trombosis venosas profundas fueron tratadas con nadroparina (0,6 ml/vial) cada 12 horas por vía subcutánea y warfarina (tabletas: 2 mg) 2 tabletas al día por vía oral. La infección por sífilis fue eliminada con tetraciclina (tabletas: 250 mg) 2 tabletas cada 6 horas durante 15 días, debido a que el paciente es alérgico a la penicilina y al ceftriaxone. La evolución clínica del paciente fue satisfactoria (se logró el control de la diabetes mellitus y de la hipertensión arterial, se curó la sífilis y desaparecieron los fenómenos trombóticos).

## COMENTARIO

El síndrome antifosfolípido (SAF) fue definido por Hughes en 1983 como el estado de trombofilia y/o abortos de repetición, asociado a la presencia de autoanticuerpos antifosfolípido (AAF) a título moderado o alto y acompañado, con cierta frecuencia (aproximadamente el 30%), de trombocitopenia.<sup>7</sup>

Se puede estimar que presenta una prevalencia entre 3 a 200 casos por 100000 habitantes; sin embargo, muchos de ellos no son diagnosticados correctamente<sup>5</sup>. Se plantea que esta entidad clínica podría ser el estado más común de hipercoagulabilidad adquirida y que ocurre en más de 2 % de la población general<sup>8</sup>; sin embargo, no todos los pacientes con estos anticuerpos circulantes desarrollarán dicho síndrome, dado que los AAF han sido hallados en 5 % aproximadamente de la población saludable.<sup>9</sup>

La etiología es desconocida. Existen formas primarias o idiopáticas (SAF primario), formas asociadas a lupus eritematoso sistémico (LES) o a otras enfermedades autoinmunes sistémicas o reumatológicas. Asimismo la presencia de SAF puede asociarse de forma muy rara a infecciones, a neoplasias, al uso de determinados fármacos y a otras enfermedades<sup>10,11</sup>. Las manifestaciones clínicas del SAF son frecuentes en las formas primarias de la enfermedad, en las asociadas a LES y a otras conectivopatías. En las formas secundarias al uso de fármacos, neoplasias o infecciones, generalmente suelen presentarse AAF de forma asintomática. La posibilidad de aparición de un verdadero SAF en estos casos es casi excepcional, aunque también puede ocurrir, lo cual debe ser tenido en cuenta cuando existan sospechas clínicas de su presencia<sup>12,13</sup>. Se han descrito AAF y, en dudosa proporción, verdaderos cuadros de SAF asociados a una gran variedad de infecciones víricas o bacterianas (sífilis, enfermedad de Hansen, tuberculosis, micoplasma, enfermedad de Lyme, malaria, sida, hepatitis A y C, mononucleosis,

adenovirus, parvovirus, sarampión, varicela e infecciones bacterianas (endocarditis y sepsis)<sup>2,14,15</sup>. Esto, unido a la observación del desencadenamiento aparente de casos de SAF catastróficos debidos a procesos infecciosos, debe alertar al clínico para mantener un elevado índice de sospecha que le permita iniciar tratamiento precoz e intensivo de todos los cuadros infecciosos que sufran estos pacientes.<sup>2,8,16</sup>

Cervera R y cols<sup>17</sup>. (2002) en una serie prospectiva de 1000 pacientes con SAF encontraron que el 53,1 % de los casos fueron primarios, el 36,2 % se asoció a LES, el 5% se asoció a síndrome lupus-like, el 2,2 % se asoció a síndrome de Sjögren, el 1,8% se asoció a artritis reumatoide, el 0,7 % se asoció a esclerosis sistémica, el 0,7 % se asoció a vasculitis sistémica y el 0,5 % se asoció a dermatomiositis. No encontraron casos causados por procesos infecciosos.

Zandman-Goddard G y cols. (2007) refieren que el SAF puede ser primario cuando no se detecta alguna causa o secundario cuando se asocia a otra enfermedad autoinmune, generalmente lupus eritematoso sistémico y raramente a artritis reumatoide, vasculitis sistémica y esclerodermia sistémica.<sup>18</sup>

Abdel-Wahab N y cols. (2016) realizaron una revisión sistemática en las bases de datos de Medline, EMBASE, Web de Ciencias, PubMed, ePubs, y la Librería Central de Cochrane con el objetivo de estudiar la relación entre el desarrollo del SAF posterior a alguna infección. Concluyeron que los anticuerpos antifosfolípidos con las tradicionales manifestaciones clínicas del SAF fueron observadas posterior a varias infecciones, siendo las más frecuentes las causadas por VIH y la hepatitis C, pero que la relación causal entre la infección y el SAF aún no está bien establecida, por lo que se necesitan realizar estudios longitudinales y controlados para establecer la incidencia y cuantificar mejor el riesgo de desarrollar el SAF después de una infección.<sup>19</sup>

Noakes D y cols (2017) publicaron un caso masculino de 38 años de edad con un cuadro que se inició con convulsiones tónico-clónicas, con escala de coma según Glasgow 13/15, tomografía axial computarizada con infarto temporo-occipital, angiografía con obstrucción de ambas arterias cerebrales posterior, resonancia magnética nuclear con adición de infarto de Tálamo derecho. Las pruebas serológicas para la sífilis fueron positivas (prueba reagínica rápida del plasma con 1:16 y hemaglutinación del *Treponema pallidum* con 1:1280). La punción lumbar mostró linfocitosis, aumento de las proteínas y aglutinación del *Treponema pallidum* con 1:320. Además el paciente presentó anticuerpos

anticardiolipina y anticoagulante lúpico positivos en más de 2 ocasiones diferentes. Los autores concluyen el caso como la coexistencia de una neurosífilis y un SAF o un SAF inducido por la neurosífilis.<sup>20</sup>

Según la mayoría de los autores<sup>1,2,5,6,11</sup> no existen certezas clínicas sobre la capacidad trombogénica de los procesos infecciosos, por lo que no se define hasta la fecha que el SAF sea secundario a estos, sin embargo, en el presente caso se reporta la aparición del SAF desde 1 año después de que surgiera la sífilis; persistencia del SAF mientras se mantuvo la sífilis sin tratar; desaparición del SAF con la curación de la sífilis. Todo lo anterior hace pensar que al parecer el SAF fue secundario a la sífilis.

## CONCLUSIONES

- ▲ El secundarismo sífilítico puede desencadenar un SAF. 2. Pensar y descartar el origen infeccioso en aquellos casos de SAF en los que no encontramos alguna causa aparente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lirola MJ, MS Camacho MS. Síndrome antifosfolípido. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:79-89.
2. Pouymiró PPO, Pouymiró BY, Pouymiró BI. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. *MEDISAN*. 2012;16(3):432.
3. Fich-Schilcrot F, Majluf-Cáceres P, Perales-Carter J. Sífilis gestación: actualización y revisión de la literatura. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2017;45(3):200-3.
4. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(18):1905-17.
5. Orts JA, Zúñiga Á, Orera M. Actualización del síndrome antifosfolípido. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(12):459-71.
6. Zachou K, Liaskos C, Christodoulou DK, Kardasi M, Papadamou G, Gatselis N, et al. Anti-cardiolipin antibodies in patients with chronic viral hepatitis are independent of beta2-glycoprotein I cofactor or features of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2003;33:161-8.
7. Hughes GR. Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant. *BMJ*. 1983;287:1088-9.
8. Asherson RA, Cervera R, De Groot PG. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003;12:530-4.
9. Hegde VA, Vivas Y, Shah H, Haybron D, Srinivasan V, Dua A, et al. Cardiovascular surgical outcomes in patients with the antiphospholipid syndrome: a case series. *Heart Lungs Cir*. 2007;16:423-7.
10. Escobar J, Forero Y, Vernot J, Restrepo F, Rojas C, Cañas C. Frecuencia de anticuerpos antifosfolípidos en enfermedades autoinmunes y sífilis. Correlación con características clínicas y de laboratorio. *Acta Med Colomb*. 1998;23(3):110-6.
11. Rojas SJ. Revisión síndrome de anticuerpos antifosfolípido. *Rev Mex Reumat* 1996;11:179-85.
12. Rodríguez Santamaría J, Badziak D, Ferreira de Barros M, Luiz Mandelli F, Cavalin LC, Shigueru Sato M. Síndrome antifosfolípido. *An Bras Dermatol*. 2005;80(3):3-4.
13. Cohen D, Berger SP, Steup-Beekman GM, Bloemenkamp KW, Bajema IM. Diagnosis and management of the antiphospholipid syndrome. *BMJ*. 2010;340:2541.
14. Burcoglu-O'Ral A, Erkan D, Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol*. 2002;29:2006-11.
15. Bucciarelli S, Espinosa G, Asherson RA, Cervera R, Claver G, Gómez-Puerta JA, et al. Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. The acute respiratory distress syndrome in catastrophic antiphospholipid syndrome: analysis of a series of 47 patients. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:81-6.

16. Asherson RA, Espinosa G, Cervera R. Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome: clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:943-6.
17. Cervera R, Piette JC, Font J. Antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1019-27.
18. Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shalev T. A novel overlap syndrome: systemic sclerosis associated with antiphospholipid syndrome: a case series. *Ann NY Acad Sci.* 2007; 1108:497-504.
19. Abdel-Wahab N, Lopez-Olivo MA, Pinto-Patarroyo GP, Suarez-Almazor ME. Systematic review of case reports of antiphospholipid syndrome following infection. *Lupus.* 2016;25:1520-31.
20. Noakes D, Evans K, Pathansali R. The return of a former foe: syphilis with antiphospholipid syndrome as a cause of acute stroke. *Journal of the Royal Society of Medicine Open.* 2017;8(9):1-3.

Correspondencia: Israel Alfonso-Trujillo  
isralfonso@infomed.sld.cu

Recibido: 12-06-18  
Aceptado: 22-06-18

## Placa eritematosa en los labios

*Erythematous plaque on the lips*

**Soky Del Castillo-Cabrera<sup>1</sup>, Leonardo A. Sánchez-Saldaña<sup>2</sup>,  
María Esther Sanz-Castro<sup>3</sup>**

### HISTORIA CLÍNICA

Paciente mujer de 59 años, natural y procedente de Ancash. Ocupación ama de casa. Con antecedente de gastritis y osteoporosis.

### ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente refiere que inicia su enfermedad hace 7 años con picazón en los labios, el cual cada vez se iba incrementando, tornándose la piel “roja y dura”. Acude a consulta con diferentes profesionales quienes le indican corticoides tópicos logrando disminuir los síntomas parcialmente. Paciente refiere que con el transcurso de la enfermedad aparecen algunas costras, producto del rascado. Estas lesiones empeoran con el sol. Al aumentar la sintomatología y no ceder con el tratamiento anteriormente indicado es que acude a consulta.

### EXAMEN CLÍNICO

Presencia de pápulas y placas eritematosas en los labios superior e inferior, labio superior con áreas erosionadas y exudativas, que afectan fundamentalmente el bermellón y se extienden al labio superior. Labio inferior eritematovioláceo, de superficie micropapular, áreas de excoriación, costras y descamación superficial. (Figura N° 1, 2, 3 y 4).

No lesiones en otra parte del cuerpo. No secreciones, no lesiones en cuero cabelludo, no adenopatías.



**Figura 1.** Labios superior e inferior con placas eritematosas infiltradas.

### EXÁMENES DE LABORATORIO

Perfil hematológico, bioquímico y renal sin alteraciones. El estudio histopatológico de la biopsia con punch del área límite entre la piel y labio, con coloración de hemotoxilina-eosina, se observa presencia de hiperqueratosis, con



**Figura 2.** Labio superior con placas eritematosas y papulares, erosionadas, con exudación y superficie algo costrosa. Labio inferior con superficie micropapular, excoriaciones y pequeñas costras.

1. Dermatóloga DIRIS Lima Centro  
2. Dermatólogo Clínica Gonzales. Profesor invitado de Post Grado de Dermatología. UNMSM. Past Presidente de la sociedad Peruana de Dermatología.  
3. Anatómo Patóloga y Dermopatóloga. Directora Médica del Instituto Arias Stella. Anatómo Patóloga y Dermopatóloga, Laboratorio Patología Dígita.





**Figura 3.** Placas eritematosas bien definidas en los labios, costra en el borde derecho del labio superior y erosiones en labio inferior.

escamo costra, acantosis y escasa espongiosis. En dermis se observa marcado infiltrado inflamatorio linfocitario difuso superficial y medio, con presencia de folículos linfoides y presencia de elastosis solar. Figuras 4 y 5.

## EVOLUCIÓN

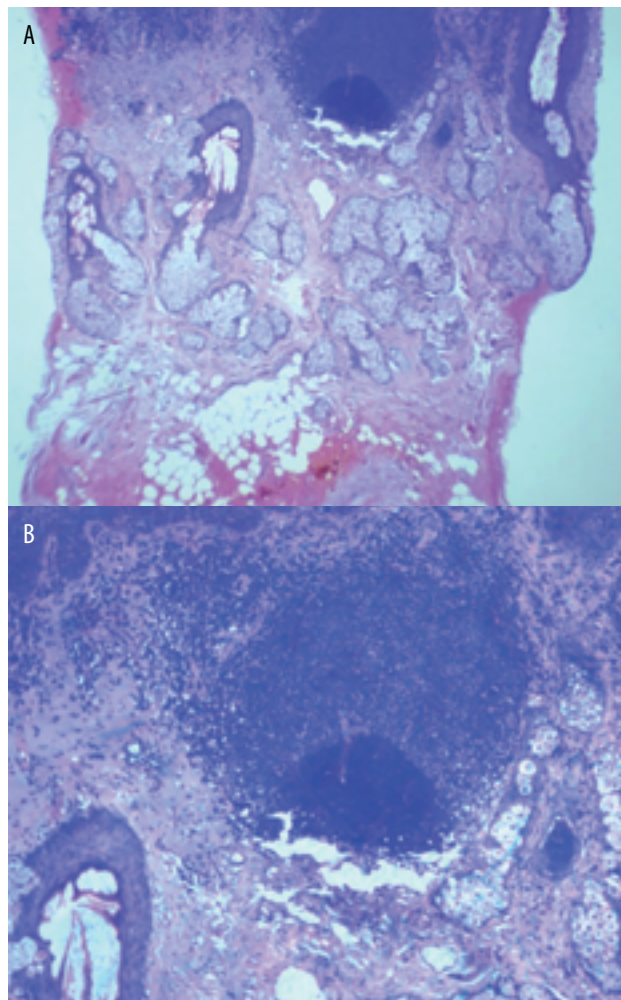
Se le indica medidas de Fotoprotección, tanto físicas como químicas, con fotoprotector dermatológico FPS 50+. Se le indica Tacrolimus 0,1% en unguento para ser aplicado cada 12 horas en zona afectada. Buena respuesta a las 2 semanas de tratamiento, disminuyendo el prurito en un 80% Y disminuyendo el eritema y el grosor de la placa.

## DISCUSIÓN CLÍNICA

La presencia de lesiones infiltrativas, eritematosas en los labios nos inducen a plantear diagnósticos diferenciales dentro de los cuales tenemos: lupus eritematoso discoide, dermatitis actínica crónica, prurigo solar, hiperplasia linfoide cutánea (pseudolinfoma), infiltrado linfocitario de Jessner, tuberculosis cutánea, linfoma cutáneo, leishmania cutánea y sarcoidosis principalmente.



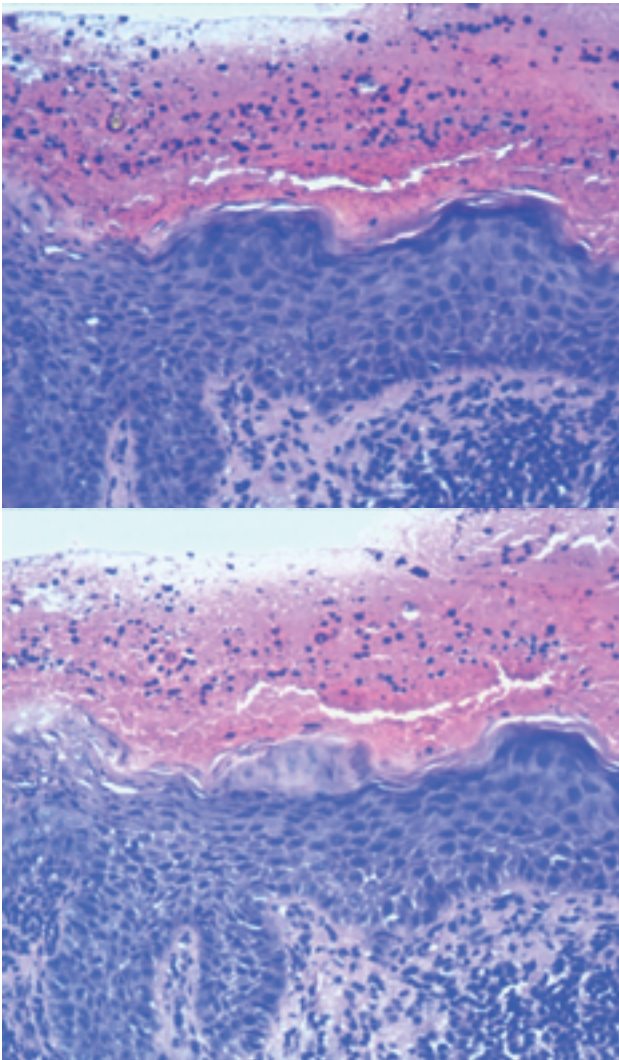
**Figura 4.** Parte izquierda de los labios. En labio superior se aprecia micropápulas en un fondo eritematovioláceo. Labio inferior costras superficiales.



**Figura 4.** A Hiperqueratosis, escamo costra, acantosis e infiltrado mononuclear que afecta la dermis superior y media. En B se aprecia la formación de un folículo linfoide, elastosis solar.

## LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

El lupus eritematoso cutáneo (LEC), es una enfermedad inflamatoria de origen inmunitario benigno que afecta la piel y mucosas; se caracteriza por placas de tamaño variable con eritema y escamas, que en su evolución cursa con atrofia y cambios pigmentarios. El lupus eritematoso cutáneo (LEC) se subdivide en lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA), lupus eritematoso cutánea subagudo (LECSA) y lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC), los cuales se diferencian por su aspecto clínico, histológico y su evolución, así como su asociación con lupus sistémico<sup>2</sup>. El LECA se localiza en el rostro (“rubor de lobo”) o en forma diseminada. El LECSA tiene un aspecto anular o psoriasiforme. La variante crónica comprende el lupus discoide, localizado o generalizado, el lupus tumidus, el pernio y la paniculitis lúpica.<sup>1-4</sup>



**Figura 5.** Escamo-costra, acantosis focal, ligera espongirosis. En dermis el infiltrado está compuesto de linfocitos.

El lupus eritematoso discoide (LED) es un padecimiento crónico y autoinmune caracterizado clínicamente por placas de eritema, escama y atrofia en cara y regiones expuestas al sol, como la piel cabelluda, cuello y pabellones auriculares. Aunque el LED puede presentarse en niños y ancianos, es más común en individuos entre los 20 y 40 años de edad. El LED es más frecuente en mujeres que en hombres, en una proporción 3:2 a 3:1.

En la mayoría de los pacientes, la enfermedad se limita a cabeza y cuello (LED localizado), aunque un pequeño porcentaje puede cursar con lesiones diseminadas. El lupus discoide forma placas bien delimitadas con tres lesiones elementales:

1. Eritema de tipo congestivo, bien definido sobre todo en los bordes, con finas telangiectasias.

2. Escama fina, blanquecina, adherente, hundidas en “clavo” en los orificios foliculares, que pueden dar un aspecto de punteado blando, áspero al tacto; las escamas finas y adherentes al desprenderse recuerdan.
3. Atrofia cicatrizal con predominio en el centro de las lesiones (con frecuencia sin pigmento), en ocasiones con telangiectasias y manchas hiperpigmentadas.

Las mucosas se afectan en el 24% de los pacientes<sup>2</sup>. Las lesiones en los labios muestran ligero engrosamiento, con rugosidad y coloración rojiza, alguna veces con ulceración superficial y costras. En nuestro paciente es una posibilidad diagnóstica a plantear y la histopatología es característica que ayudará a determinar el diagnóstico.

### INFILTRACIÓN LINFOCÍTICA DE JESSNER

Se trata de una entidad linfoproliferativa benigna de la piel, considerada por algunos autores una variante del lupus cutáneo (variante tumidus) o una erupción polimorfa lumínica. Su etiología es desconocida; puede considerarse un proceso hiperplásico linfoide cutáneo secundario a uno o más estímulos antigénicos actualmente desconocidos de probable origen en la circulación sanguínea. Descrito por primera vez por Max Jessner y Norman Kanof en 1953. Se presenta en adultos de edad media con una distribución por género de 3:1 a favor del hombre, no es común observarla en niños o ancianos<sup>5-7</sup>.

Clínicamente las lesiones son pápulas o placas eritematosas infiltradas al tacto, que suelen localizarse en áreas fotoexpuestas, y adoptan una morfología circinada o anular sin descamación. Se ubican en cara (región malar, dorso de la nariz y región periauricular) y parte superior de tronco y hombros. En general son únicas o escasas pero raramente se da una afectación difusa. Cursa con períodos de exacerbaciones y remisiones y cura sin dejar secuelas. La fotosensibilidad es frecuente pero no la regla<sup>5,7</sup>. La histopatología ayudará en el diagnóstico definitivo.

### TUBERCULOSIS CUTÁNEA

Otra posibilidad diagnóstica a plantear desde el punto de vista clínico es la tuberculosis cutánea, variedad lupus vulgar(LV). Es una forma de TB cutánea crónica y progresiva, que se presenta en pacientes previamente sensibilizados, por diseminación del M. tuberculosis por vía hematogena, linfática, por contigüedad, y muy raramente, por inoculación o vacunación por BCG, caracterizado clínicamente por placas asintomáticas eritemato parduzcas, localización más frecuente en la cara, y que deja considerable desfiguración<sup>9,10</sup>. Afecta a todas las edades, con predominio en las mujeres en una relación de 2:1 a 3:1.



Las características clínicas del Lupus Vulgar (LV) varían de acuerdo a las variedades clínicas de presentación. La lesión inicial del LV es una pápula o placa eritematosa parduzca, blanda, de consistencia gelatinosa, en “jalea de manzana”, asintomática, que crece lentamente por extensión periférica y atrofia central, circulares, bien delimitadas, con tendencia a la ulceración. Las lesiones de LV se localizan en la cara, mejillas y dorso de la nariz, afecta los pabellones auriculares y el cuello. Pueden presentarse en otras localizaciones como en los miembros superiores e inferiores, tórax, inclusive puede afectar la mucosa bucal y conjuntival por extensión. Las lesiones de LV suelen ser únicas. Se han descrito también lesiones múltiples. Existe la forma Lupus vulgar en placa: Las lesiones son planas, poco elevadas, con poca infiltración y cicatriz. El signo clínico característico es el eritema<sup>9,10</sup>. La histopatología nos ayudará a definir el diagnóstico.

### HIPERPLASIA LINFOIDE CUTÁNEA

La hiperplasia linfocítica cutánea (HLC), antiguamente llamadas pseudolinfomas cutáneos, son lesiones cutáneas reactivas benignas de linfocitos, en las que la presentación clínica e histológica pueden ser similar a la de un linfoma cutáneo, y de acuerdo a su componente celular más predominante pueden ser clasificados como de células B o T. La de células B se considera una entidad clínico-patológica específica, mientras que las de células T son un grupo heterogéneo de enfermedades, más que un enfermedad en sí<sup>11-14</sup>.

Clínicamente se manifiestan como pápulas, placas o nódulos solitarios, en general en la cara, cuello o las extremidades superiores<sup>12,14</sup>. Afecta principalmente adultos jóvenes. Se ha descrito lesiones de localización en el labio<sup>11</sup>. Las lesiones son usualmente únicas; nuestro paciente presenta varias lesiones en labio superior e inferior, lo que aleja ésta posibilidad diagnóstica clínicamente. El estudio histopatológico determinara ésta posibilidad diagnóstica.

### LINFOMAS CUTÁNEOS

Dentro de los linfomas cutáneos son los linfomas cutáneos de células B (LCCB) los que podrían tener este tipo de presentación. Los LCCB primarios parecen ser más frecuentes en mujeres, en una proporción 2:1, y suelen manifestarse aproximadamente a los 60 años. Con independencia del subtipo, en la mayoría de los pacientes con un LCCB primario, las lesiones cutáneas corresponden clínicamente a pápulas o nódulos eritematosos, violáceos o del color de la piel normal, y discretamente infiltrados

al tacto. En ocasiones se observan placas infiltradas o lesiones arciformes (anulares) rodeadas por nódulos en la periferia. Dichas lesiones suelen localizarse en el tronco, ocasionalmente en la región cefálica, y con menos frecuencia en las extremidades. Existe una cierta predilección regional para algunos subtipos específicos de LCCB: los linfomas foliculares se localizan con mayor frecuencia en el cuero cabelludo, las lesiones del LCBZM suelen desarrollarse en el tronco y las extremidades y el linfoma B de células grandes de curso agresivo suele localizarse en las piernas. Desde el punto de vista clínico ésta posibilidad diagnóstica queda descartada<sup>15,16</sup>.

### LEISHMANIA CUTÁNEA

La leishmaniasis es una infección parasitaria zoonótica endémica en el Perú, que puede presentarse con múltiples manifestaciones cutáneas y mucosas, que debe tenerse presente como diagnóstico diferencial. La leishmania cutánea consiste en la aparición de las lesiones cutáneas frecuentemente asociada con la picadura del insecto vector en sujetos que viven en áreas endémicas, penetran y permanecen en el nicho ecológico por breves días y, luego, presentan la enfermedad. En promedio, se puede hablar de un periodo de incubación entre 2 y 3 semanas (de 2 semanas a 2 meses o más). Después aparece una pequeña lesión inicial en las partes descubiertas, principalmente en la cara y en las piernas. El aspecto típico de la lesión inicial es un leve enrojecimiento circunscrito, frecuentemente pruriginoso, seguido por una leve infiltración papulosa de unos 3 mm de diámetro y con mucha frecuencia con una o dos diminutas vesículas; puede dar lugar a una diminuta excoiación por el rascado, que se transforma en una exulceración y posible punto de partida de un proceso ulcerativo. Se ha observado como signo precoz en los casos de leishmaniasis cutánea la aparición de nódulos linfáticos, en la región correspondiente<sup>17</sup>.

Después de varios días, la lesión inicial se ulcera espontáneamente y se cubre de un exudado amarillento y adherente, que dará lugar a la costra. Debajo de la costra, la lesión se extiende en superficie y profundidad. Pueden aparecer lesiones satélites que al unirse a la inicial, originan una úlcera grande. La úlcera característica de la leishmaniasis es redondeada, indolora, con bordes bien definidos, levantados y cortados en forma de sacabocado e indurada que recuerda la imagen de un cráter. Cuando se desprende la costra se observa un fondo granulomatoso, limpio, con exudado seroso no purulento, sin tendencia al sangrado, de color rojizo, a veces amarillento cuando

hay depósito de fibrina. No hay signos inflamatorios, como edema o calor local. Si hay una infección bacteriana sobregregada, la úlcera se torna dolorosa, exudativa y purulenta. La piel alrededor de la lesión presenta aspecto y coloración normales<sup>18,19</sup>.

Se ha descrito diversas formas clínicas de lesiones no ulceradas de leishmaniasis, como la papulosa, impetiginosa, verrucosa, nodular, vegetante y mixtas<sup>19</sup>. Las manifestaciones clínicas de nuestro paciente no son sugestivas de leishmaniasis.

## SARCOIDOSIS

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida que suele presentarse con adenopatías hiliares bilaterales, infiltrados pulmonares, lesiones oculares y cutáneas. Debido a la gran diversidad de formas clínicas, la Sarcoidosis cutánea es una de “las grandes imitadoras” en Dermatología<sup>20,21</sup>. Las lesiones cutáneas pueden ser específicas o inespecíficas. Las formas específicas son aquellas en las que se puede demostrar el granuloma sarcoidal y las inespecíficas las que corresponden a procesos reactivos.

### Lesiones específicas clásicas son

#### 1. Pápulas:

Están constituidos por elementos hemisféricos, pequeños, de color pardusco. Estas lesiones pueden ser únicas, múltiples o alcanzar varios centenares. Mediante diascopia pueden tener un color “jalea de manzanas”. Se localizan de preferencia en la cara, el cuello, la espalda, y la superficie de extensión de los miembros. En ocasiones pueden confluir varios elementos, así como insinuar una disposición anular.

#### 2. Nódulos:

Las lesiones son de mayor tamaño aunque menos numerosas. Raramente sobrepasan la docena. Son elementos hemisféricos, indoloros, y se localizan por lo general en la cara. En la variedad angioluposa, existen solo uno o dos elementos surcados por telangiectasias que se localizan en la cara lateral de la nariz<sup>22</sup>. Los nódulos pueden ser subcutáneos dando lugar a una variante infrecuente, pero característica, habitualmente localizadas en miembros y que persisten varios meses, o inclusive años, y asociadas a formas no severas de sarcoidosis sistémica (adenopatía hilar bilateral)<sup>23,24</sup>.

#### 3. En placas persistentes:

Consiste en la aparición de placas de contorno regular localizadas principalmente en el dorso, los hombros,

los brazos y las nalgas. Suelen ser bilaterales y pueden adoptar disposición anular.

#### 4. El lupus pernio:

Es la más característica de las lesiones cutáneas de la Sarcoidosis. Consiste en placas bien delimitadas, violáceas, tumefactas, induradas y asintomáticas. La superficie es lisa y con frecuencia surcada por dilataciones capilares. Se localizan en la cara y muy especialmente en la punta de la nariz, las mejillas, los lóbulos auriculares, así como también en el dorso de las manos y la punta de los dedos (a modo de pernio persistente). Esta variedad es crónica y recurrente, y puede ser desfigurante. Puede coexistir con compromiso del tracto respiratorio superior, fibrosis pulmonar, uveítis crónica y quistes óseos. Lesiones específicas infrecuentes.

#### 5. Existen variantes eritematosas con lesiones cutáneas que recuerdan a la rosácea por su localización habitual en las mejillas, la frente y la nariz, y sobre todo cuando se acompaña de lesiones papulosas. La sarcoidosis eritrodérmica es excepcional.

#### 6. En ocasiones, las lesiones sarcoidales pueden presentar un aspecto eritemato-escamoso o psoriasiforme y también se han descrito formas de presentación ictiosiformes, hipopigmentadas, ulceradas y verrugosas.

#### 7. Formas papulosas de aspecto liquenoide<sup>17</sup>, placas eritematosas de palmas y plantas, edema unilateral de extremidad inferior y lesiones lupus eritematoso-like, son referidas en la literatura como variantes clínicas infrecuentes<sup>25</sup>.

#### 8. Aislados casos con características clínicas de alopecia cicatrizal, queilitis granulomatosa, nódulos en el cuero cabelludo.

La histopatología nos orientará en el diagnóstico de nuestro paciente.

## DERMATOSIS POR FOTOSENSIBILIDAD

Es necesario tener en cuenta las dermatosis por fotosensibilidad a la luz solar, que se acompañan, en mayor o menor grado, de compromiso de los labios, como parte de su cuadro clínico. Estas dermatosis por fotosensibilidad incluyen la queilitis actínica, prurigo solar o prurigo actínico y queilitis folicular.

## QUEILITIS ACTÍNICA

La queilitis actínica (QA) es una fotodermatosis idiopática que afecta mayoritariamente a poblaciones mestizas de



países americanos, especialmente a las ubicadas a más de 1000 msnm. Esta enfermedad usualmente empieza en la niñez, con una evolución crónica e historia de exacerbaciones con la exposición solar<sup>26</sup>. Es más frecuente en gente joven, con cierto predominio en mujeres.

Las lesiones de QA son polimórficas, e incluyen máculas eritematosas, pápulas que pueden llegar a formar placas, costras, hiperpigmentación y liquenificación. El prurito es usualmente severo, y en algunos casos incoercible. Algunos estudios sugieren que pacientes con queilitis actínica tienen una predisposición genética, posiblemente influenciada por una herencia étnica, que determina la respuesta inflamatoria a la luz ultravioleta<sup>26</sup>.

La mayoría de las veces el compromiso es del bermellón del labio inferior, que es más vulnerable a las lesiones inducidas por la luz solar, ya que su epitelio es delgado, tiene una delgada capa de queratina, menor contenido de melanina, poca secreción de glándulas sebáceas y sudoríparas; además recibe la radiación de forma más directa y perpendicular que el labio superior. Clínicamente se puede observar edema, descamación, áreas fisuradas, hiperpigmentación y úlceras cubiertas de material serohemático. Se presenta con prurito intenso, adormecimiento e incluso dolor<sup>26</sup>. Pueden estar asociadas o no al prurigo actínico y a la conjuntivitis actínica. Nuestro paciente presenta compromiso del labio superior e inferior; sin embargo tener presente esta posibilidad diagnóstica.

## PRURIGO SOLAR

El prurigo solar (PS) o prurigo actínico (PA) es una fotodermatosis que puede afectar la piel, conjuntiva y los labios, muy frecuente en la población mundial, con predominio en el sexo femenino, incluida dentro de las fotodermatosis crónicas, observadas en ciertas poblaciones de Centro y Sudamérica, en donde se evidencia una respuesta anormal a la radiación ultravioleta. Esta provoca lesiones persistentes y simétricas tanto en piel como en la semimucosa labial y ocular<sup>28,29</sup>.

Las lesiones se encuentran principalmente en las áreas fotoexpuestas. Las lesiones cutáneas son variadas. Se observan pápulas, nódulos, xerosis, erosiones, liquenificación y eventualmente pigmentación y cicatrices. Las lesiones se localizan en zonas fotoexpuestas como la cara, zona del escote, zonas extensoras de miembros superiores, dorso de manos, nuca y caras laterales del cuello. Son frecuentes observar erosiones, fisuras, edema, costras y ulceración secundaria a nivel del labio, principalmente labio inferior<sup>28,29</sup>. Nuestro paciente presenta solo lesiones en los labios.

## QUEILITIS FOLICULAR

Otro diagnóstico a plantear desde el punto de vista clínico es con la queilitis del PS, cuyas lesiones labiales pueden ser la única manifestación de la enfermedad, planteándose el diagnóstico de queilitis folicular (QF). La QF es considerada como una forma de afección labial en el prurigo solar (PS), con caracteres clínicos, histopatológicos y de inmunofenotipos propios, que entran en el grupo de enfermedades inflamatorias que simulan neoplasias linfoides<sup>30</sup>. Las manifestaciones clínicas de la QF se caracterizan por sequedad, escamas, placas, edema, costras amarillentas y exudación en los labios. Estas manifestaciones clínicas son compatibles con la QF en el PS. La histopatología nos ayudará a determinar el diagnóstico correcto<sup>30,31</sup>.

## DISCUSIÓN HISTOPATOLÓGICA

En el estudio histopatológico de la biopsia con punch del área límite entre la piel y labio, con coloración de hemotoxilina-eosina en nuestro paciente, se observa presencia de hiperqueratosis, con escamo costra, acantosis y escasa espongirosis leve. En dermis se observa marcado infiltrado inflamatorio linfocitario difuso superficial y medio, con presencia de folículos linfoides y presencia de elastosis solar. Con este cuadro histológico haremos la correlación clínico patológico de los diagnósticos clínicos planteados.

## LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

Las lesiones de LEC presentan una histopatología característica que consiste en hiperqueratosis, atrofia de epidermis, degeneración hidrópica de la capa basal, engrosamiento de la membrana basal, edema en dermis, depósito de mucina en dermis e infiltrado de células mononucleares en la unión dermoepidérmica y dermis, con focos perivasculares y perianexiales. El engrosamiento y tortuosidad de la membrana basal es más aparente con la tinción PAS (periodic acid-Schiff)<sup>4</sup>. Esta descripción histológica no corresponde con la de nuestro paciente, descartando al lupus eritematoso cutáneo discoide como posibilidad diagnóstica.

## INFILTRACIÓN LINFOCITIC DE JESSNER

La histopatología en la infiltración linfocítica de Jessner (ILJ), aunque presenta un patrón similar a un lupus eritematoso sistémico, no se evidencian los cambios epidérmicos característicos del mismo<sup>5</sup>. En la histología se observa un infiltrado moderado a denso perivascular y en ocasiones perianexial a predominio linfocitario en dermis superficial

y profunda, a veces la hipodermis, la epidermis puede ser normal o presentar leve acantosis e hiperqueratosis. Todos los trabajos de inmunomarcación coinciden en la presencia de un infiltrado de linfocitos T monomorfos a predominio del tipo T helper y algunas células plasmáticas. Además se encontraron inmunocomplejos circulantes en los pacientes con ILJ. Se ha demostrado que durante las recurrencias hay un aumento en los títulos de estos inmunocomplejos<sup>5-7</sup>. Entre los diagnósticos diferenciales se encuentran: lupus eritematoso discoide (LED), lupus tímido (LT), erupción polimorfa solar, hiperplasia linfoide cutánea y linfoma cutáneo de células B.<sup>5,7,8</sup>

### TUBERCULOSIS CUTÁNEA VARIADAD CLÍNICA LUPUS VULGAR

Las características histopatológicas del LV varían de acuerdo a las variedades clínicas de presentación. Una característica prominente es la presencia de granulomas tuberculoides, usualmente en la dermis superior, compuesta de células epitelioides, células gigantes multinucleadas de tipo Langhans, células mononucleares y linfocitos en la zona periférica. El M. tuberculosis es difícil de encontrar. Están presentes cambios secundarios como atrófia, ulceración, acantosis e hiperplasia pseudocarcinomatosa<sup>9,10</sup>. Esta histopatología no corresponde al cuadro histológico de nuestro paciente, por lo que descartamos este diagnóstico.

### HIPERPLASIA LINFOIDE CUTÁNEA

El diagnóstico histopatológico de las hiperplasias linfoproliferativas es uno de los principales problemas en dermatopatología. La diferenciación entre una hiperplasia linfoide cutánea y un linfoma cutáneo a menudo se basa en una cuidadosa correlación de los hallazgos clínicos, histológicos, resultados de inmunotipificación y de biología molecular<sup>13</sup>. En algunos casos solo puede lograrse a través de la vigilancia clínica a largo plazo y biopsias repetidas de cualquier nueva lesión<sup>13</sup>.

La histopatología suele variar dependiendo si es de células B o T. La mayoría de las hiperplasias cutáneas consisten histológicamente de una mezcla de linfocitos B y T con macrófagos y células dentríticas, y solo unas cuantas de las hiperplasias cutáneas linfoides están compuestas enteramente de linfocitos T<sup>13</sup>. La hiperplasia linfoide con predominio de células B se caracteriza por un infiltrado linfoide denso, difuso o en parches, en la dermis superficial y media pero muy escaso en la dermis profunda, que respeta la epidermis separado de ella por una estrecha zona de Grenz<sup>13</sup>, algunas veces puede extenderse al tejido celular subcutáneo.

Haciendo la correlación clínica e histopatológica, el diagnóstico de hiperplasia linfoide cutánea queda descartado.

### LINFOMA CUTÁNEO

El diagnóstico de un LCCB primario y la diferenciación respecto a otras enfermedades que se asemejan a procesos linfoproliferativos cutáneos de células B (pseudolinfomas B o hiperplasias linfoides reactivas) puede resultar difícil si únicamente se basa en los hallazgos histopatológicos. Sin embargo, cada subtipo de LCCB presenta unos hallazgos morfológicos característicos que, valorados en combinación con criterios inmunofenotípicos y genotípicos, suelen permitir establecer el diagnóstico definitivo<sup>15</sup>.

Desde un punto de vista histológico, las lesiones precoces muestran un infiltrado linfoide nodular o de características parcheadas en distribución perivascular y perianexial en la dermis superficial. En las lesiones más avanzadas suele observarse un infiltrado más denso y difuso que se extiende desde la dermis al tejido celular subcutáneo, con folículos linfoides reactivos o sin ellos. Puede existir una infiltración masiva y una destrucción de las estructuras anexas (lesión linfoepitelial). La epidermis se halla característicamente preservada y suele existir una zona de colágeno normal (zona grenz) que separa el infiltrado linfoide de la epidermis normal<sup>15</sup>.

El estudio inmunofenotípico suele poner de manifiesto que las células neoplásicas expresan antígenos linfoides de células B (CD19, CD20, CD22 y CD79a)<sup>16</sup>.

### LEISHMANIASIS

En la histopatología Inicialmente hay un infiltrado dérmico denso y difuso compuesto fundamentalmente por histiocitos, linfocitos y células plasmáticas con «cuerpos de Russel» eosinofílicos, que indican producción de inmunoglobulinas. También se encuentran neutrófilos y eosinófilos, generalmente escasos. Los amastigotes pueden verse en el interior de los macrófagos y también en el espacio extracelular. La ulceración es frecuente y en ocasiones pueden verse focos de necrosis dérmica. Conforme avanza la lesión, se van formando granulomas epitelioides inicialmente en la dermis superior, que pueden ocupar toda la dermis. Pueden verse células gigantes de tipo Langhans y el número de células plasmáticas aumenta, mientras que el número de amastigotes disminuye y su presencia sólo se puede apreciar en la mitad de los casos de evolución tardía de la leishmaniasis cutánea aguda<sup>19</sup>. La histopatología no corresponde con los hallazgos histológicos en nuestro paciente.

## SARCOIDOSIS CUTÁNEA

Los cambios histológicos de la sarcoidosis son similares en todos los órganos afectados por la enfermedad. La característica esencial es la repetición monomorfa de agregados de células epitelioides que forman unos granulomas pequeños y uniformes, que se conocen como granulomas sarcoideos. Con frecuencia se observan algunos linfocitos en el margen de los granulomas, pero suelen ser escasos y por este motivo se habla de granulomas desnudos. Los granulomas suelen contener pocos o ninguna células gigantes tipo Langhans, que pueden ser algo más abundantes en lesiones antiguas<sup>25</sup>. La histopatología no está de acuerdo a los hallazgos de nuestro paciente, por lo que descartamos este diagnóstico.

## QUEILITIS ACTÍNICA

Los hallazgos histológicos de la QA son muy variados e incluyen: inicialmente una discreta espongirosis en el epitelio, el estroma muestra vasos dilatados e infiltrados inflamatorios de tipo mixto, con predominio de eosinófilos. A medida que pasa el tiempo, predominan los plasmocitos, los cuales son reemplazados por linfocitos de tipo T. Existe una fibrosis focal. En etapas intermedias de la lesión se pueden presentar folículos linfoides hiperplásicos muy prominentes positivos para CD20. Los hallazgos histológicos más característicos son hiperqueratosis, paraqueratosis u ortoqueratosis, atrofia o engrosamiento del estrato espinoso, espigas epiteliales en forma de gota están a menudo presentes, pero la membrana basal esta intacta, cambios en el tejido conjuntivo, inflamación perivascular, cambios basofílicos del tejido conectivo, aumento de la actividad mitótica, citología atípica y displasia epitelial<sup>27</sup>. Haciendo la correlación clínico patológico descartamos ésta posibilidad diagnóstica.

## PRURIGO SOLAR

El patrón histopatológico de las lesiones del labio en el prurigo solar muestra acantosis, espongirosis y degeneración hidrópica de la capa basal. Áreas de ulceración también son observados, edema, vasos dilatados y congestivos, con denso infiltrado inflamatorio predominantemente linfocítico, que pueden contener folículos linfoides y también son observados eosinófilos en el tejido conectivo<sup>28</sup>. La presencia de folículos linfoides es considerado por algunos autores como una característica patognomónica del prurigo actínico. La presencia de folículos linfoides en la queilitis actínica es la razón para establecer el diagnóstico que queilitis folicular.

## QUEILITIS FOLICULAR

El estudio histopatológico de la biopsia con punch del labio del paciente, muestra en la epidermis hiperqueratosis, escamo costra con exudación, espongirosis leve y acantosis focal. En dermis se observa marcado infiltrado inflamatorio linfocitario difuso superficial y medio, con presencia de folículos linfoides y presencia de elastosis solar. La presencia de folículos linfoides es importante para establecer el diagnóstico de Queilitis folicular en nuestro paciente.

## COMENTARIO

La queilitis folicular (QF) es una forma de afectación labial en el PS<sup>30</sup>. Para algunos autores la QF cumple con los criterios para clasificarse como una entidad más dentro de los pseudolinfomas de células B<sup>30</sup>. Es inducida por la exposición crónica a la luz solar.

La QF es una enfermedad poco común, afecta generalmente a la población mestiza, descrita en México como manifestación del PS (Hojyo-Tomoka y col.)<sup>31</sup>, puede aparecer en pacientes de todas las edades con un rango de 3 a 82 años, es frecuente en la población pediátrica<sup>30,32</sup>. Su prevalencia todavía no ha sido bien determinada, en nuestro medio no tenemos reporte de casos, probablemente se diagnosticaron como queilitis actínica, o no se pensó en esta entidad.

Clinicamente la QF es una enfermedad crónica caracterizado por descamación de los labios con recurrencias agudas de dolor, prurito, edema, costras amarillentas, exudación, fisuras y ulceración secundaria de los labios, todos empeoran con la exposición al sol; a menudo clínicamente indistinguible de la queilitis actínica. En ambos casos el borde del bermellón del labio inferior es más frecuentemente afectado<sup>28,32</sup>. La QA es una neoplasia intraepidermal inducida por la radiación ultravioleta B y usualmente requiere exposición prolongada a la luz solar para causar daño celular y producir la transformación celular maligna. La QF al contrario es una reacción inflamatoria anormal a la exposición solar<sup>31</sup>. La presencia de prurito puede ayudar a diferenciar la QF de la QA, pero esto no es un hallazgo patognomónico.

Histopatológicamente se caracteriza por un denso infiltrado inflamatorio que forma folículos linfoides. En el estudio de inmunohistoquímica se ha demostrado que los folículos linfoides están formados por linfocitos B en el centro y en la periferia por linfocitos T; también se han identificado en el infiltrado inflamatorio macrófagos, eosinófilos y mastocitos<sup>33</sup>. Otras características histológicas son

hiperqueratosis, acantosis, espongirosis, vacuolización de la capa basal y angiogénesis<sup>33</sup>.

El diagnóstico puede ser desafiante, principalmente cuando las lesiones labiales son la única manifestación de la enfermedad. Debe realizarse una correlación clínicopatológica.

No existen reportes de esquemas de tratamiento. El tratamiento fundamental es la fotoprotección. Las alternativas son los corticoides tópicos, en segundo lugar los inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus<sup>34</sup>.

## CONCLUSIÓN

La QF es una fotodermatosis familiar crónica caracterizada por una anormal reacción inflamatoria a la exposición solar. Esta es una dermatosis poco común y puede ser clínicamente indistinguible de la QA. Esta forma de queilitis no ha sido bien descrita en la literatura dermatológica y dermatopatológica. La presencia de un infiltrado linfocítico denso, a menudo con folículos linfoides bien formados es una característica para el diagnóstico. Por lo tanto es indispensable la correlación clínico patológica para el diagnóstico. Otros diagnósticos diferenciales incluyen la dermatitis fotoalérgica y dermatitis fotocontacto, queilitis granulomatosa y la queilitis de contacto friccional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sánchez-Schmidt J.M.; Pujol-Valdiviezo R.M. diagnóstico diferencias de las lesiones cutáneas en el lupus eritematoso. Seminarios de la fundación Española de reumatología 2006;7(1):12-26.
- Rodríguez M.; Gutiérrez T.; Ramos A. Lupus eritematoso discoide. Presentación de un caso. Rev Cent Dermatol Pascua 2006;15(1):9-15
- Franès C, Bècherel PA, Piette JC. Manifestaciones dermatológicas del lupus. Enciclopedia Médico Quirúrgica. Tomo 2, Ed. Elsevier, Francia, 2002, E.98-495-A-10, página 1-10.
- Goodfield M, Jones S, Veale D. The "Connective Tissue Diseases". Rook's Textbook of Dermatology, Vol. 3, 7a ed, Ed.
- Contreras E.; Zuluaga SX.; Agualimpia A. Infiltrado linfocitario de Jessner: Descripción de un caso clínico. Revista Argentina de Reumatología 2008;19(3):39-41
- Jessner M, Kanof N.B. Lymphocytic infiltration of the skin. Arch Dermatol. 1953;68:447-449.
- Toonstra J, Wildschut A, Boer J, Smeenk G et al. Jessner's lymphocytic infiltration of the skin. A clinical study of 100 patients. Arch Dermatol. 1989; 125: 1525-1530.
- Laurinaviciene R, Clemmensen O, Bygum A. Successful treatment of Jessner's lymphocytic infiltration of the skin with methotrexate. Acta Derm Venereol. 2009;89: 542-543.
- Tincopa, O. Sanchez-Saldaña L. Tuberculosis Cutánea. Dermatología Peruana Vol 13, Nro 3, 2003.
- Rodríguez, O. Tuberculosis Cutánea. Rev Fac med UNAM Vol 46 Nro 4 Jul-Agt 2003
- Rodríguez-Blanco I.; Pereiro M.; García-García A.; Toribio J. Linfocitoma cutáneo en labio: A propósito de un caso tratado con cloroquina. Actas Dermosifiliogr 2004;95(5):295-297.
- Marchi MF.; Silva JC.; Fabris AR.; Casemiro KP.; Rovere RK. Pseudolinfoma cutáneo: relato de caso. Rev Soc Bras Clin Med 2014(12(2):1-3.
- Redondo C. Camacho F.; Redondo K.; Niño L.; Gutiérrez MJ.; Payares M. Hiperplasia linfoide cutánea de células B. Rev.cienc.biome. 2011;2(1):98-105.
- La Rosa-Linares E: Nódulo eritematoso en horquilla esternal. Dermatología Peruana 2005;15(2):164-167.
- Gallardo F. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B. Actas Dermosifiliogr 2004;95:537-47 - Vol. 95 Núm.9
- World Health Organization classification of hematopoietic and lymphoid tissues: implications for dermatology. J Am Acad Dermatol 2003;48:93-102.
- Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis. Lima, Perú. 2000:08-83.
- Pesce H. Tropicales: Leishmaniasis tegumentaria. Separatas. 1995; 1-13.
- Sánchez-Saldaña L. Leishmaniasis. Dermatología Peruana 2004; vol 14: No 2
- Hillerdall G, Nou E, Osterman K. Sarcoidosis. Epidemiology and prognosis. A 15 years European study. Am Res Respir Dis 1984;130:29-32.
- Gatti CF. Sarcoidosis cutánea. Dermatol Arg 1997; 3:17-26
- Tchernev G. Cutaneous Sarcoidosis: the "Great Imitator". Am J Clin Dermatol 2006; 7:375-82.
- Rongioletti F, Bellisomi A, Rebora A. Disseminated angiolupoid sarcoidosis. Cutis 1987; 40:341-3.
- Yanandag H, Pamuk ON, Karayel T. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Analysis of the features in 170 patients. Respir Med 2003; 97:978-82.
- Marcoval J, Mana J, Moreno A, Peyrí J. Subcutaneous sarcoidosis-clinicalpathological: study of 10 cases. Br J Dermatol 2005; 153:790-4.
- Vega M. Actinic prurigo cheilitis: clinicopathologic analysis and therapeutic results in 116 cases. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology. July 2002;94:83.
- Hernández C., Fuentes B., Cartes-Velásquez R. Queilitis actínica: aspectos histológicos, clínicos y epidemiológicos. Rev Cubana Estomatol 2016;53(2):45-55.
- Miranda A., Ferrari T., Werneck JT., Silva A., Cunha KS., Diaz EP. Actinic prurigo of the lip: two cases reports. World J Clin Cases 2014;2(8):385-390.
- Ruiz J. Prurigo actínico. Dermatol. Argent., 2013;19(4):251-259.
- Magaña G., Román D., Cazarín J., Magaña M. Queilitis folicular en niños. Actas Dermatol 2002;2(1-2):5-10.
- Hojyo-Toomoka M, Cortez-Franco R, Dominguez-Soto L, Vega-Memije E, Teixeira Fy Reyes M. Follicular cheilitis. American Journal of Dermatopathology 1996;18(3):330-331.
- Acuña PH, Pardo AC, Roa MA. Recurrent painful lesions on the lower lip. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2018;84:179-81.
- Diaz-Lozano M, Toussaint-Caire S, Rodriguez AA, Vega-Memije ME. Patrones histopatológicos en queilitis del prurigo actínico. Revista Latinoamericana de patología 2016;54(3):59-65.
- Sotiriou E, Apalla Z. Actinic cheilitis treated with one cycle of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy: report of 10 cases. Journal Compilation 2008 British Association of Dermatologist. British Journal of Dermatology 2008 159 pp 231-266.

Correspondencia: Dra- soky Del Castillo Cabrera  
sokydelcastillo@yahoo.es

Fecha de recepción: 10-04-18  
Fecha de aprobación: 12-06-18



# Infecciones cutáneas necrotizantes

*Necrotizing skin infections*

**Soky Del Castillo-Cabrera<sup>1</sup>, Leonardo Sánchez-Saldaña<sup>2</sup>**

## RESUMEN

*Las infecciones cutáneas necrotizantes engloba un amplio espectro de infecciones de etiología compleja, caracterizados por inflamación progresiva con necrosis de la piel, tejido celular subcutáneo, fascia y ocasionalmente músculo, de presentación infrecuente, pero de mortalidad elevada, directamente relacionada con el retardo en el diagnóstico y el tratamiento. Los cuadros clínicos varían según el agente causal y el estadio de progresión de la enfermedad.*

*El pronóstico de dichas infecciones necrotizantes dependerá del reconocimiento y tratamiento temprano, así como del aislamiento oportuno de los gérmenes causales, para dirigir una terapéutica antimicrobiana temprana. Presentamos una revisión del tema.*

**PALABRAS CLAVE:** Infecciones cutáneas, infecciones necrotizantes, inflamación, necrosis.

Dermatol Peru 2018; 28 (2): 128-138

## ABSTRACT

*Necrotizing skin infections encompass a broad spectrum of infections of complex etiology, characterized by progressive inflammation with necrosis of the skin, subcutaneous cellular tissue, fascia and, occasionally, muscle, uncommon presentation, but with high mortality, directly related to the delay in making the diagnosis and the delay in treatment. The clinical pictures vary according to the causative agent and the stage of disease progression. The prognosis of such necrotizing infections will depend on early recognition and treatment, as well as on the timely isolation of the causative germs, to direct an early antimicrobial therapy. We present a review of the topic.*

**KEY WORDS:** Cutaneous infections, necrotizing infections, inflammation, necrosis

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones cutáneas necrotizantes (ICN) o infecciones necrotizantes de los tejidos blandos (INTB), son procesos infecciosos de etiología compleja, infrecuentes, caracterizados por la inflamación progresiva con necrosis de la piel, tejido celular subcutáneo, fascia y ocasionalmente músculo, de elevada mortalidad relacionada con el retardo en iniciar el tratamiento<sup>1-4</sup>.

Existen en la literatura numerosas referencias de ésta enfermedad desde la antigüedad en descripciones hechas por Hipócrates, Galeno y Avicena; así como por Ambroise Paré, en la edad media. La primera descripción de la infección del tejido blando fue hecha por Hipócrates en siglo V D.C. de una infección cutánea necrotizante facial que la describió como una complicación de la erisipela. Joseph Jones en 1871, cirujano del ejército confederado, la describió con más detalle y la denominó “*gangrena de hospital*”, En 1883, Jean Alfred Fournier reportó su experiencia con 5 pacientes en quienes documentó un tipo de gangrena de origen no claro en el pene y escroto. En 1918, W. Planne (Alemania) la designó como erisipela

1. Residente de Dermatología Hospital Central de la Fuerza aérea.  
2. Profesor Invitado de Post Grado de Dermatología UNMSM. Ex Jefe del Departamento de Dermatología del Hospital Militar Central. Past Presidente de la Sociedad Peruana de Dermatología.

necrotizante. Luego Frank L. Meneley las describió en detalle en 1924. Posteriormente en 1952 B. Wilson acuñó el término de fascitis necrotizante.

Las INTB representan una entidad poco frecuente, pero son una importante fuente de morbilidad y mortalidad, afecta a pacientes inmuno-comprometidos, con enfermedades degenerativas y debilitantes, con diabetes o enfermedad vascular, con neoplasias, o en pacientes que han sufrido trauma o han sido sometidos a operaciones de los tractos gastrointestinal y genital. Cuadro 1.

La incidencia según el US Center for Disease Control and Prevention estima en unos 500 - 1000 casos anuales en Estados Unidos, con una tasa anual de 0.4 casos por 100,000 habitantes, mientras que en la mayoría de países de Europa occidental ronda alrededor de un caso por 100,000 habitantes. A pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología y las mejoras en la atención médica, la mortalidad sigue siendo elevada (25%-35%)<sup>1-5</sup>.

La etiología de las INTB son polimicrobianas. Las infecciones aeróbicas se encuentran en el 10% de los casos; los anaeróbicos en el 20%, y el 70% está constituido por flora microbiana mixta, aerobia y anaerobia. Los organismos aeróbicos que con mayor frecuencia se encuentran son el *Streptococcus beta hemolítico del grupo A*, *Staphylococcus aureus*, la *Escherichia coli*, entre otros. Entre los anaeróbicos se incluyen los *Peptostreptococcus spp*, *Bacteroides spp*, *Prevotella spp*, *Fusobacterium spp*,

*clostridium spp*. Otros patógenos poco comunes incluyen *Streptococcus* de los grupos B, C, G, o F; *Haemophilus influenzae* tipo B; *Pseudomona aeruginosa*, *Aeromona hydrophila*, *Vibrio vulnificus*, *Flavobacterium odorantum*, entre otros<sup>3-5</sup>. Cuadro 2.

Las manifestaciones clínicas de las INTB son variadas, van desde alteraciones cutáneas mínimas hasta una extensa necrosis cutánea. Los signos y síntomas iniciales pueden ser el de una celulitis, alteraciones de la pigmentación cutánea y anestesia de la piel. Estos síntomas pueden progresar bastante rápido hasta constituir los signos más típicos de las INTB: edema a tensión, equimosis, ampollas, crepitaciones y necrosis. Los síntomas generales son fiebre, taquicardia, hipotensión y shock. Para el diagnóstico es necesario la evaluación de los parámetros de laboratorio y de imágenes. Cuadro 3.

## CLASIFICACIÓN DE LAS INFECCIONES NECROTIZANTES

La terminología utilizada para la denominación de las INTB es abundante. Esto se debe en parte a la ausencia de definiciones claras y a la existencia de diferentes clasificaciones que han tomado como referencia aspectos etiológicos, microbiológicos, anatómicos y/o clínicos. Generalmente se aceptan las siguientes categorías.

- I. Celulitis necrotizantes
  - a. Celulitis clostridial
  - b. Celulitis anaeróbica no clostridial
  - c. Gangrena sinérgica de Meleney
  - d. Celulitis necrotizante sinérgica
- II. Fascitis necrotizantes
  - a. Tipo I : Polimicrobiana

**Cuadro 1.** Factores de riesgo de las infecciones cutáneas necrotizantes.

Factores generales	Factores locales
<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Diabetes mellitus</li> <li>▲ Alcoholismo</li> <li>▲ Enfermedades tumorales - cáncer</li> <li>▲ Inmunosupresión - neutropenia</li> <li>▲ HIV/SIDA</li> <li>▲ Obesidad</li> <li>▲ Postración - úlceras decúbito</li> <li>▲ Fracturas expuestas</li> <li>▲ Desnutrición</li> <li>▲ Insuficiencia renal crónica</li> <li>▲ Drogadicción</li> <li>▲ Edades extremas</li> <li>▲ Consumo glucocorticoides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Heridas cutáneo-mucosa</li> <li>▲ Heridas penetrantes profundas</li> <li>▲ Cirugía local</li> <li>▲ Úlceras crónicas</li> <li>▲ Mal perforante plantar</li> <li>▲ Venopunción</li> <li>▲ Procedimientos quirúrgicos               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perineales</li> <li>• Abdominales</li> <li>• Perineales</li> <li>• De cuello</li> </ul> </li> <li>▲ Artropatías periféricas</li> <li>▲ Traumatismos locales</li> </ul>

**Cuadro 2.** Etiología de las infecciones cutáneas necrotizantes.

Tipo de infección	Patógenos habituales
▲ Fascitis necrotizante tipo I:	<i>E. coli</i> - <i>K. pneumoniae</i> - <i>Enterobacter spp.</i> - <i>Proteus spp</i> - enterococos, <i>Bacteroides spp</i> , <i>prevotella spp</i> - <i>porphyromonas spp.</i>
▲ Fascitis necrotizante tipo II	<i>Streptococcus beta hemolítico del grupo grupo A</i>
▲ Gangrena de Meleney	<i>S. aureus</i> - <i>estreptococos microaerófilos</i>
▲ Celulitis clostridica	<i>Clostridium perfringens</i> ,
▲ Celulitis anaeróbica no clostridica	<i>E. coli</i> - <i>K. pneumoniae</i> - <i>Enterobascter spp.</i> - <i>Proteus spp</i> <i>Bacteroides spp.</i> - <i>Prevotella spp.</i> - <i>Porphyromonas spp.</i>
▲ Gangrena gaseosa	<i>C. perfringens</i> - <i>C. histolyticum</i> , <i>C. septicum</i>

**Cuadro 3.** Signos fundamentales de sospecha de infección necrotizante.

Signos fundamentales de sospecha de infección necrotizante	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ I. Presencia de edema</li> <li>▲ II. Induración más allá del área de eritema</li> <li>▲ III. Presencia de ampollas o flictenas</li> <li>▲ IV. Ausencia de linfangitis o adenitis en los casos de FN</li> <li>▲ V. Falta de respuesta a antibióticos</li> <li>▲ VI. Signos de toxicidad: confusión, delirio</li> </ul>	
Signos / síntomas de las infecciones necrotizantes	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Locales                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema a tensión, que sobrepasa el eritema</li> <li>• Equimosis</li> <li>• Ampollas</li> <li>• Ampollas hemorrágicas</li> <li>• Crepitaciones</li> <li>• Anestesia cutánea</li> <li>• Necrosis cutánea</li> <li>• Escaso exudado (generalmente seroso)</li> <li>• Dolor intenso y desproporcionado</li> <li>• Rápida progresión a pesar del empleo de un esquema antibiótico adecuado</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Locales                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre</li> <li>• Taquicardia</li> <li>• Hipotensión</li> <li>• Shock</li> <li>• Confusión</li> <li>• Delirio</li> <li>• Irritabilidad</li> </ul> </li> </ul>

b. Tipo II: Estreptocócica

III. Miositis necrotizante/gangrena gaseosa

IV. Piomiosistis.

En la práctica clínica la mayoría de los cirujanos establecen distinción sólo entre cuatro grandes grupos, los cuales corresponden realmente a cuatro síndromes clínicos principales:

I. Celulitis necrotizante sinérgica o gangrena de Meleney

II. Gangrena estreptocócica

III. Fascitis necrotizante

IV. Mionecrosis clostridiana o gangrena gaseosa

Algunos proponen separarlas sólo en dos grandes grupos:

I. No clostridianas

II. Clostridianas

Existe una tendencia hacia la agrupación de estos síndromes en una categoría única, la de las infecciones necrotizantes progresivas o fascitis necrotizantes. La clasificación de las INTB se basa en características como la estructura anatómica involucrada, el agente infeccioso y el cuadro clínico. Seguiremos la siguiente clasificación y descripción de éstas infecciones cutáneas necrotizantes:

## I. CELULITIS GANGRENOSA

La *celulitis gangrenosa (CG)* es un grupo de celulitis rápidamente progresivas, con extensa necrosis de la piel y tejido celular subcutáneo. Los cambios patológicos de la CG son necrosis y hemorragia de la piel y tejido subcutáneo. En la CG hay un importante exudado con abundantes leucocitos polimorfonucleares, lo que no ocurre en otras afecciones cutáneas graves. En la mayoría de los casos, se ha desarrollado en forma secundaria a la introducción del microorganismo infeccioso en el sitio infectado, aunque también puede ser el resultado de la extensión de la infección desde un sitio más profundo hasta afectar los tejidos subcutáneos y la piel. Puede tener varias presentaciones clínicas.<sup>1,2</sup>

### 1. Gangrena estreptocócica

Ocurre generalmente en enfermos diabéticos o después de cirugía abdominal. Se manifiesta con necrosis del tejido subcutáneo y fascia, con aspecto quemado, necrótico, color negro de la piel subyacente. Es producida por *Streptococcus* del grupo A, cuando se desarrolla de manera secundaria a cirugía abdominal, también cuando están involucradas bacterias entéricas.<sup>3,4,5</sup>

La linfangitis es raramente evidente, y hay una necrosis extensa que puede penetrar a planos profundos y ocurrir bacteriemias y focos metastásicos si la terapia antibiótica no es correcta.

En las últimas décadas ha habido un incremento significativo en el número de casos de gangrena estreptocócica asociada al síndrome del shock tóxico, especialmente en jóvenes, causado por una variante de *S. pyogenes* altamente invasora con predominio de los tipos M1 y M3 productoras de diversas exotoxinas que actúan como superantígenos.

### 2. Gangrena sinérgica bacteriana progresiva

La gangrena sinérgica bacteriana progresiva (GGBP) o gangrena sinérgica de Meleney (GSM) es una celulitis necrosante de curso subagudo que asienta con frecuencia sobre heridas operatorias de cirugía abdominal, colostomías, úlceras por presión. Generalmente es originada por la asociación de *Streptococcus microaerófilo* más *S. aureus* o bacilos gram-negativos, pudiendo estar implicados otros patógenos. Se caracteriza por una úlcera necrótica irregular rodeada por margen oscuro y periferia eritematosa, con dolor intenso y extensión progresiva. Se acompaña de fiebre y afectación del estado general. La excisión de los tejidos necróticos y el tratamiento antibiótico sistémico constituyen el tratamiento de elección<sup>6</sup>.

### 3. Celulitis anaerobia por clostridium

Es una infección necrotizante de tejidos subcutáneos desvitalizados producida por clostridios, asentando sobre todo en heridas sucias y anfractuosas y en zonas contaminadas por flora fecal como el periné, región glútea, extremidades inferiores y pared abdominal. La fascia profunda no se afecta y por lo general no existe miositis asociada.<sup>7,8</sup>

Los responsables son las especies de clostridios, habitualmente el *Clostridium perfringens*, pero se ha aislado *C. septicum* y otras especies. Se introducen en los tejidos subcutáneos a través de una herida traumática sucia o con inadecuado desbridamiento por medio de la contaminación quirúrgica o por infección localizada preexistente. La lesión con frecuencia se localiza en el periné, la pared abdominal, nalgas y miembros inferiores, zonas que se contaminan fácilmente con la flora fecal.

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por: Periodo de incubación de varios días (usualmente 1 a 2 días), con inicio gradual, aunque con posterioridad el proceso puede diseminarse rápidamente. El dolor local, tumefacción tisular y toxicidad sistémica no son características notables. Es característica una supuración oscura escasa, a veces maloliente de la herida al igual que la formación extensa de gas tisular. Se presenta crepitación franca y puede extenderse mucho más allá de los límites de la infección activa. Asienta en heridas sucias y anfractuosas y en zonas contaminadas por la flora fecal ya comentadas. Cursa como una lesión cutánea pálida de extensa crepitación, con escaso exudado maloliente y con moderada afectación sistémica, con una tumefacción pronunciada y una descoloración amarillo-bronceada de la piel y zonas negro-verdosas de necrosis y secreción serosa sanguinolenta.

Cuando existe crepitación en una herida, deben considerarse otras posibilidades diagnósticas. La primera y sobre todo la gangrena gaseosa por el curso fulminante de la lesión. Es esencial además distinguir entre gangrena gaseosa y celulitis aneróbica para evitar cirugía extensa. Por otra parte el músculo es normal en la celulitis por clostridios y claramente anormal (negruzco, no se contrae, y no sangra al corte) en la mionecrosis por clostridio

El tratamiento debe ser:

- ▲ Debridamiento del tejido necrótico y drenaje quirúrgico de pus tras amplia abertura de la herida.
- ▲ Penicilina a dosis altas asociado a clindamicina hasta tener el antibiograma adecuado.

Penicilina G 2 - 4 MU/4-6 horas IV + clindamicina 600-900 mg/8 horas.

Alergia B-lactámicos: Clindamicina 600 - 900 mg/12h. IV

- ▲ Se puede añadir una droga adicional para cubrir infecciones mixtas por otros gérmenes asociados.

### 4. Celulitis anaerobia no clostridiana

Afecta principalmente a pacientes diabéticos. La etiología es generalmente mixta, con bacterias anaeróbicas no formadoras de esporas, como *Bacteroides* spp, *Peptococcus* y *Peptostreptococcus* y aerobios. Siempre presentan gas en la piel con patrón lineal y en menor cantidad que la clostridial, acompañado de supuración maloliente. Presenta menor afección sistémica que la celulitis clostridial.

El tratamiento debe ser:

- ▲ Siempre exploración quirúrgica y debridamiento amplio
- ▲ Inicio precoz de antibioticoterapia.
- ▲ Al ser una infección mixta se recomienda:
  - ▲ Infección leve:
    - Elección: Amoxicilina-clavulámico 1-2 g / 8h + Clindamicina 600-900 mg / 8h + ciprofloxacino 400 mg / 12h. IV.
    - Alergia a B-lactámicoa: Ciprofloxacino 400 mg / 12h. IV + metronidazol 500 mg / 8h IV.
  - ▲ Infección severa
    - Elección: Piperacilina-tazobactan 4/0.5g / 8h. + vancomicina 1 g / 12 h.
    - Alternativa: Imipemen 500 mg / 6h. + vancomicina 1 g / 12h.
    - Alergia a B-lactámicos: Amikacina 15 mg / kg-peso / 24 h. + Metronidazol 500 mg / 8h. + vancomicina 1 g / 12h.

### 5. Mucormicosis cutánea necrotizante

Ocurre en pacientes con terapia esteroidea, diabetes o transplantados, y habitualmente ocurre una zona de necrosis central negra con margen elevado, púrpura y también puede presentarse como una úlcera negra, siendo el *Mucor* el hongo causal de la misma<sup>13</sup>.

### 6. Celulitis gangrenosa bacteriémica por pseudomonas

Generalmente ocurre en quemaduras y pacientes con inmunosupresión, originando una zona necrótica bien demarcada con escara negra y eritema circundante que semeja una úlcera por decúbito y puede evolucionar desde la ampolla hemorrágica inicial.

La celulitis con dolor y supuración maloliente es la manifestación más habitual de las infecciones subsidiarias de mordeduras. No obstante puede haber un daño más profundo y metástasis hematogena.



## 7. Celulitis gangrenosa en paciente inmunocomprometido

La mucormicosis puede ocurrir en pacientes trasplantados, diabéticos o con tratamiento inmunosupresor. La lesión se caracteriza por un área necrótica negra rodeada por una celulitis violácea y edema con vesículas superficiales que pueden ocurrir en el área gangrenosa. La infección puede mostrar una evolución insidiosa con hipertermia mínima y una úlcera negra que crece en forma lenta o puede seguir una evolución febril rápidamente progresiva.<sup>14</sup>

La bacteriemia por *Pseudomonas* puede también producir una celulitis gangrenosa, sobre todo en pacientes quemados o con importante afectación de la piel.

El tratamiento consiste en:

- ▲ Debridamiento quirúrgico
- ▲ Antibioticoterapia de amplio espectro que cubra a los agentes etiológicos implicados.

## II. GANGRENA DE FOURNIER

La gangrena de Fournier (GF), es una forma de fascitis necrotizante que afecta la región de los genitales masculinos y que puede limitarse al escroto o abarcar el perineal, el pene y la pared abdominal, resultado de una infección polimicrobiana rápidamente progresiva, con participación de gérmenes aerobios y anaerobios. Es consecuencia de una trombosis de la microvasculatura subcutánea por endarteritis obliterativa, que lleva a necrosis y gangrena del tejido subyacente y compromete de manera fulminante y progresiva la vida del paciente<sup>15</sup>. El pronóstico es incierto con alta mortalidad.

Fue descrita por primera vez en 1764 por Baurinne<sup>15</sup> y posteriormente, en 1883 por Jean Alfred Fournier<sup>15-18</sup>. Meleney fue el primero en introducir la cirugía en 1920 como tratamiento de éstas infecciones necrotizantes<sup>15</sup>.

El proceso afecta principalmente a varones (aunque se han publicado casos en mujeres y en niños, incluso de 2 meses. Tiene una incidencia de 1 en 7.500 y su frecuencia es mayor en pacientes de edad avanzada; su mortalidad se reporta entre 3 y 67% de los casos<sup>15,16,19,20</sup>.

Los factores etiológicos pueden ser del tracto urogenital, como enfermedades infecciosas causadas por extravasación proximal de la orina, ruptura traumática de la uretra e infecciones urinarias o del área perineal, como los abscesos perineales más frecuentemente o por procedimientos anorrectales y enfermedades ginecológicas<sup>17,19</sup>

Es una enfermedad en la que se aíslan múltiples gérmenes; entre ellos, los más frecuentes son aerobios gram negativos

(*Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*), aerobios gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*), anaerobios (*Clostridium difficile* y *Bacteroides fragilis*) y gram positivos formadores de gas<sup>18,21,22</sup>

Entre los factores que predisponen su aparición y empeoran su pronóstico son: diabetes mellitus, senilidad, alcoholismo, VIH, cáncer, desnutrición, falla renal y vasculitis<sup>21</sup>. Las bacterias que causan la infección se diseminan en forma rápida a los tejidos adyacentes y causan endarteritis obliterativa que lleva a necrosis y a fascitis por los planos de las fascias del área genital, según el sitio de inicio de la infección. Compromete la aponeurosis de Buck en el pene, el dartos en el escroto y la aponeurosis de Colles en el periné. Éstas se continúan en la región abdominal anterior con las aponeurosis de Camper y Scarpa, presentando compromiso abdominal y puede extenderse hacia los miembros inferiores<sup>23,24</sup>

Cuando la infección compromete los tejidos profundos de la región perianal, puede llegar hasta los espacios recto-vesical o presacro y extenderse tanto en forma extraperitoneal como retroperitoneal<sup>24</sup>.

El curso clínico se caracteriza por un inicio rápido, con aparición de síntomas generalmente perirectales e inespecíficos, con fiebre, edema, dolor genital o perineal, rubor y en el transcurso de las primeras 24 horas evolucionar a necrosis, crepitación, olor fétido y exudado serosanguinolento oscuro, progresando a alteraciones hidroelectrolíticas, sepsis, coagulopatía, choque y muerte<sup>21,22</sup>.

El diagnóstico se basa principalmente en la clínica, mediante una historia completa y adecuada, que incluya los antecedentes y la sintomatología presente. Se debe diferenciar de la gangrena de origen no infecciosa y secundaria a enfermedad vascular causada por diabetes mellitus o enfermedad renal. Es necesario descartar hematomas testiculares, hemorragia, tumores, epididimitis, orquitis y abscesos perirectales, que cursan con una sintomatología similar<sup>17,21,23</sup>.

En los exámenes de laboratorio es necesario valorar el cuadro hemático, las pruebas de función renal, pruebas de coagulación, realizar hemocultivos y cultivo de secreciones del área necrótica, en el manejo inicial de la enfermedad<sup>22</sup>. Posteriormente, se requieren estudios de electrolitos, de proteínas séricas, albúmina, de glicemia y los correspondientes a las enfermedades de base. En la radiografía simple de abdomen se evidencia el gas en la pared abdominal. Con la ecografía se delimita el compromiso de los tejidos blandos y los genitales. La tomografía axial computarizada y la resonancia nuclear magnética son útiles

cuando se sospecha compromiso de los tejidos profundos o en el espacio retroperitoneal<sup>18,22</sup>.

El tratamiento de la GF consiste en:

- ▲ Inicialmente se debe tratar el compromiso sistémico con el manejo hidroelectrolítico, estabilización hemodinámica y la administración de antibióticos de amplio espectro.
- ▲ La base del tratamiento es el debridamiento precoz y amplio, extirpando el tejido necrótico en el menor tiempo posible. El manejo quirúrgico de las áreas necróticas consiste en el desbridamiento radical y amplio de la piel y el tejido celular subcutáneo comprometidos, en zonas sospechosas y áreas donde el tejido se pueda separar fácilmente de la fascia, hasta encontrar tejido sano, confirmado por biopsia por congelación.

La progresión de la enfermedad después de la cirugía puede deberse a un desbridamiento inicial incompleto o una intervención tardía, que aumentan la extensión del compromiso de los tejidos y la tasa de mortalidad<sup>17,19</sup>

Si existe perforación o compromiso del esfínter anal con incontinencia fecal definitiva o ha sido necesario el desbridamiento perineal posterior y genital extenso puede necesitarse colostomía, sonda vesical permanente o una cistostomía suprapúbica<sup>23</sup>.

- ▲ Se continúa un manejo integral que incluya el soporte nutricional, debido a que en estos pacientes se aumentan los requerimientos metabólicos debido a estrés y a la pérdida de proteína por la gran cantidad de zonas expuestas<sup>19,24</sup>.
- ▲ Después de los lavados y desbridamientos necesarios para obtener un adecuado tejido de granulación, se inicia la reconstrucción con injertos y colgajos según la extensión y las zonas cruentas.
- ▲ Estabilización hemodinámica.
- ▲ Antibioticoterapia de amplio espectro.
  - En forma empírica iniciar con: Cefalosporinas de III generación para gram negativos mas metronidazol para anaerobios, pudiendo añadirse aminoglucósidos.
  - Alternativa eficaz: Carbapenémicos o betalactámicos de amplio espectro de la familia de las ureidopenicilinas (piperacilina-tazobactam).
  - Tratamiento eficaz: Carbapenemes en monoterapia asociado a metronidazol.
- ▲ El oxígeno hiperbárico es una alternativa favorable, principalmente en infecciones por *Clostridium*, aumentando la supervivencia en un 95%<sup>18,21</sup>.

Con la elevación de los niveles de oxígeno tisular se genera toxicidad para los anaerobios implicados y se mejoran los procesos de la fagocitosis por los polimorfonucleares. Su uso está contraindicado en pacientes que sufran de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, broncoespasmos, sinusitis o epilepsia.

### III. FASCITIS NECROTIZANTE

La fascitis necrotizante (FN) es una infección rápidamente progresiva de la piel y los tejidos blandos, asociada a destrucción y necrosis de la fascia y de la grasa, que suele asociarse con una importante toxicidad sistémica<sup>25</sup>. Se supone la forma más grave de infección de partes blandas, debido a la rápida destrucción y necrosis tisular y al desarrollo en un tercio de los pacientes de shock y fracaso multiorgánico<sup>25</sup>.

La incidencia de la FN se ha incrementado durante los últimos años, afectando actualmente de uno a 1.5 casos por cada 100,000 habitantes por año<sup>25,26</sup>. Un estudio realizado en el Haukeland University Hospital, en Noruega, entre Noviembre de 1992 y Mayo de 1994 se halló una incidencia de 2 casos/ 100000 habitantes de FN<sup>27</sup>. Otro estudio realizado en Palma de Mallorca, España, donde se estudió una población de 31 pacientes entre 1995 y 1998, arrojó una incidencia de infecciones invasivas por SBHGA de 5 a 10 casos/ año, de los cuales 3 pacientes (9,6%) correspondían a FN y 2 pacientes (6,4%) a SSTS<sup>28</sup>. Freischlag et al, demostraron que la mortalidad es del 32% cuando la operación se realiza antes de las 24 horas. del diagnóstico frente al 70% de mortalidad cuando dicho período era mayor. Por tanto, debe considerarse a la FN como una auténtica urgencia quirúrgica y recordar que sin desbridamiento quirúrgico la mortalidad se acerca al 100%<sup>29</sup>.

Los principales factores de riesgo tenemos<sup>25,30</sup>:

- ▲ Factores generales:
  - Diabetes mellitus
  - Alcoholismo
  - Inmunosupresión
  - Obesidad
  - Glucocorticoides
  - Drogadicción
  - Consumo de antiinflamatorios no esteroideos
  - Enfermedades tumorales
  - Cirrosis hepática
  - Hipotiroidismo
  - Nefropatías.
  - Edades extremas: Ancianos y neonatos

▲ Factores locales:

- Heridas cutáneo mucosas
- Traumatismos locales
- Cirugía local
- Venopunción
- Artropatía periférica
- Procedimientos invasivos.

En función de agente etiológico, se definen dos entidades diagnósticas:

### 1. FN tipo I: Polimicrobiana

Es una infección habitualmente polimicrobiana causada en dos de cada tres casos por al menos un germen anaerobio (bacteroides, clostridium, peptoestreptococos) y uno o más anaerobios facultativos (estreptococo no A) y enterobacterias, cuya sinergia origina la infección. Vibrios y aeromonas son causantes ocasionales<sup>25</sup>.

### 2. FN tipo II: Estreptocócica

Suele tratarse de una infección monomicrobiana, producida fundamentalmente por estreptococos beta-hemolítico del grupo A (SBHGA); en menos medida C y G, y menos frecuentemente otras especies, como staphylococcus aureus<sup>25</sup>.

El conocimiento de la patogenia de la enfermedad es esencial para comprender el curso clínico y la importancia del diagnóstico precoz en el pronóstico de la FN<sup>25,31</sup>.

El proceso se inicia en la fascia superficial, donde las bacterias proliferan y producen toxinas y enzimas que permiten la extensión de la enfermedad de forma horizontal por dicha fascia. Se cree que enzimas como la hialuronidasa degradan la fascia, hecho fundamental en éste proceso. La proliferación bacteriana produce necrosis de la fascia superficial y trombosis de los microvasos, lo que origina la liberación de mediadores inflamatorios e isquemia tisular, que perpetúa la lesión de dichos tejidos<sup>25</sup>. Cuando se destruye la fascia superficial y existe isquemia del tejido celular subcutáneo la infección progresa de forma vertical, afectando a los planos profundos y la dermis superficial, y aparece entonces los signos clínicos cutáneos locales de la FN: necrosis cutánea, ulceración y presencia de lesiones ampollares<sup>25</sup>.

Las manifestaciones clínicas en la FN tipo I suele afectar a pacientes con comorbilidades asociadas y es frecuente encontrar una puerta de entrada. Los pacientes con FN tipo II son habitualmente sanos y suele ser difícil documentar una puerta de entrada.

Existen cuatro signos clínicos principales que deben hacer sospechar la presencia de una infección necrotizante<sup>25</sup>:

1. Edema e induración más allá del área eritematosa
2. Existencia de ampollas o flictenas, en especial de contenido hemorrágico
3. Crepitación o presencia de gas en las pruebas de imagen
4. Ausencia de linfangitis o adenitis asociada.

Se ha descrito una clasificación clínica de la FN en tres estadios:

▲ Primera fase:

Aparecen los signos inflamatorios locales cutáneos, y lo más llamativo es el dolor.

▲ Segunda fase:

Aparecen ampollas o flictenas, induración cutánea y fluctuación. La presencia de ampollas es muy específico, pero poco sensible; aparece tan solo en el 25-30% de los casos y suele traducir una extensa destrucción tisular. Su contenido es inodoro en infecciones estreptocócicas, y fétido en el caso de infecciones anaerobios.

▲ Tercera fase:

Las ampollas se rellenan de contenido hemorrágico, la destrucción de las fibras nerviosas producen anestesia cutánea, la presencia de gas en las infecciones por gérmenes anaerobios da lugar a crepitación y aparece necrosis cutánea<sup>25</sup>. Cuadro 4

Las infecciones invasivas producidas por el SBHGA se acompañan en una tercera parte de las ocasiones por el síndrome de shock tóxico estreptocócico (SSTS), definido como una infección mediada por toxinas del estreptococo asociada a la rápida aparición de shock y fracaso multiorgánico<sup>25,29,31</sup>.

En el 80% de los casos se produce por extensión de una lesión de la piel. En el 20% no se encuentran lesiones en piel (32) Es más común en las extremidades, en especial en las piernas; otro sitio de predilección son la pared abdominal, las zonas perianal e inguinal y heridas postoperatorias. La zona afectada inicialmente está eritematosa, tumefacta, sin márgenes claros, caliente, brillante, sensible al tacto y dolorosa. El proceso progresa rápidamente en el curso de varios días, con cambios de color, desde un rojo púrpura hasta placas de color azul grisáceo. Luego se puede ver la piel rota por ampollas y una gangrena cutánea franca. La zona afectada se vuelve indolora, debido a la anestesia secundaria a trombosis de los pequeños vasos sanguíneos y a la destrucción de los nervios superficiales. La aparición de anestesia puede preceder a la aparición de la necrosis

**Cuadro 4.** Características clínicas de ayuda diagnóstica de la fascitis necrotizante.

<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ I. Aparición súbita</li> <li>▲ II. Localización más frecuente: Abdomen, periné y extremidades</li> <li>▲ III. Asociación a cirugía mayor               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ginecoobstetra</li> <li>• Gastrointestinal</li> <li>• Laparoscópica</li> <li>• Transplante renal</li> <li>• Quemaduras de tercer grado</li> <li>• Síndrome compartimental</li> <li>• Politraumatizados</li> </ul> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Locales               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor</li> <li>• Edema intenso y extenso de la piel</li> <li>• Eritema con áreas de anestesia cutánea debida a necrosis</li> <li>• Apariencia benigna de la piel en un inicio, seguida</li> <li>• Signos evidentes de necrosis</li> <li>• Ampollas con líquido color café claro</li> <li>• Inodoro: Infecciones estreptocócicas</li> <li>• Fétido: Infecciones por anaerobios</li> <li>• A la exploración: Tejido celular subcutáneo color pálido</li> <li>• Se despega con facilidad de la fascia subyacente</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▲ Signos generales: toxicidad sistémica               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fiebre 38 °C</li> <li>• Piel y mucosas pálidas (Anemia)</li> <li>• Deterioro progresivo del estado de conciencia</li> <li>• Hipotensión: 100 % de los casos</li> <li>• Taquicardia</li> <li>• Intranquilidad</li> <li>• Shock</li> <li>• Falla multiorgánica: Renal</li> <li>• Abscesos metastásicos</li> </ul> </li> </ul>

cutánea y proporcionar la clave para pensar que el proceso es una FN y no una simple celulitis. Siempre se encuentra gran toxicidad sistémica y a menudo los pacientes desarrollan shock<sup>31</sup>

Se ha descrito criterios diagnóstico del SSTS:<sup>29</sup>

1. Hipotensión arterial mantenida y signos de hipoperfusión tisular.
2. Insuficiencia renal aguda.
3. Alteración de la coagulación con trombopenia o coagulación intravascular diseminada.
4. Alteraciones hepáticas como elevación de las transaminasas y bilirrubina.
5. Distrés respiratorio.
6. Eritema difuso con o sin descamación posterior.
7. Necrosis de la piel y tejidos blandos.

Se requieren al menos 2 de los criterios mencionados, además de la hipotensión mantenida para definir el SSTS<sup>29</sup>

El diagnóstico de la FN es inicialmente clínico, confirmado siempre por los hallazgos quirúrgicos, histopatológicos y microbiológicos<sup>25,29</sup>.

El aspecto hemorrágico de las lesiones y la aspiración de las flictenas y tejidos permite sugerir el tipo de infección y reconocer con celeridad su naturaleza. El diagnóstico de seguridad es anatómico y se realiza durante la cirugía observando la necrosis de la fascia y demostrando la tunelización mediante la pérdida de resistencia del tejido celular subcutáneo al paso del dedo o algún instrumento quirúrgico. Deben enviarse muestras para estudio histopatológico intraoperatorio, la biopsia por congelación permite el diagnóstico de certeza y algunos la recomiendan además para establecer los límites de la resección<sup>29</sup>

Para el diagnóstico de FN se ha establecido los siguientes criterios diagnósticos<sup>29</sup>:

- ▲ Necrosis de la fascia superficial.
- ▲ Infiltración de la dermis profunda y fascia por Polimorfonucleares (PMN).
- ▲ Trombos fibrinosos en arterias y venas con o sin angieítis.
- ▲ Presencia de cocos Gram (+) en los tejidos afectados.
- ▲ Ausencia de afectación muscular.

Los estudios complementarios que ayudan al diagnóstico son: Cuadro N° 5.

### 1. Laboratorio:

- ▲ Leucocitosis con desviación a la izquierda, hipoalbuminemia (<3g/dl), trombocitopenia, azoemia, hipocalcemia (por saponificación de la grasa), aumento de Creatín fosfoquinasa (CPK), como marcador del compromiso infeccioso muscular, aumento de Bilirrubina, anemia intensa, glucemia, creatinina, sodio, proteína C reactiva.
- ▲ Microbiológicos: estudios microbiológicos positivos a SBHGA asociado o no a Staphylococcus aureus.

### 2. Imagen:

- ▲ Radiografía: En casos complicados no es necesario la realización sistémica de estudios por imágenes. La infección por bacterias anaerobias, en especial Clostridium y bacteroides, puede llevar a la formación de gas que se visualiza en la radiografía.
- ▲ La radiografía convencional en celulitis anaerobia permite detectar espacios de gas limitados a los tejidos superficiales que pueden palpase.
- ▲ Edemas de partes blandas, en caso de presencia de gas se debe descartar la presencia de Clostridios o anaerobios no clostridiales.



**Cuadro 5.** Hallazgos de laboratorio e imágenes en la fascitis necrotizante.

- ▲ I. Exámenes de laboratorio
  - Anemia usualmente intensa
  - Leucocitosis: 15 x 10<sup>9</sup>/dL
  - Hipoalbuminemia: Debajo de 3 g/dL
  - Hipocalcemia: Por saponificación de la grasa
  - Trombopenia
  - Aumento de CPK: Marcador de compromiso infeccioso muscular
  - Estudios microbiológicos positivos: Aerobios y anaerobios
- ▲ II. Radiología
  - Rayos X simple.- Descartar imágenes aéreas: Gas
  - Tomografía computarizada: Estudio de imagen de elección
    - Permite identificar engrosamiento y edema de la fascia profunda
    - Identificar presencia de gas en los planos de la fascia
  - RMN con contraste gadolinio: La más sensible
    - Detectar infecciones complicadas
    - Para ver colecciones líquidas en grasa subcutánea y fascia
    - Ver abscesos
    - Signos de miositis
    - Valorar la extensión del proceso
  - TAC: En cavidades corporales como pelvis, abdomen o tórax.
  - USG (Ultrasonidos): Detectar complicaciones locales.
    - Afectación articular
    - Trombosis venosas
    - Colecciones purulentas.
    - Guiar punciones de drenaje
  - Ecografía: Menos sensible

- ▲ TAC y RNM: de utilidad para localizar el sitio y evaluar la profundidad de la lesión.

**3. Anatomía patológica: biopsia por congelación**

El tratamiento de la FN incluye<sup>25,33-38,39-46</sup>.

- ▲ Soporte hemodinámico
  - Paciente en unidad de cuidados intensivos para manejo integral
  - Reanimación hemodinámica de forma precoz si existe hipotensión o disfunción orgánica
  - Empleo de aminas vasoactivas en caso de shock refractario
  - Reposición de volumen
  - Corrección de las alteraciones electrolíticas
  - Nutrición parenteral
  - Intubación y ventilación mecánica
  - Dialisis en presencia de acidosis o hiperpotasemia grave

- ▲ Tratamiento quirúrgico precoz
  - Es la base del tratamiento de la FN.
  - Su retraso es el principal factor determinante de mortalidad
  - Objetivos de la cirugía:
    - Confirmar el diagnóstico de sospecha
    - Realizar debridamiento quirúrgico extenso
    - Drenaje de las posibles colecciones existentes
    - Obtención de material para diagnóstico microbiológico e histológico
    - Control de la infección local
    - Reevaluación cada 24 horas o tantas veces sea necesario
    - Eliminar todo el tejido necrótico.

▲ Recomendaciones:

- Agentes tópicos, apósitos, autoinjertos similares a grandes quemados

▲ Antibioticoterapia

- Debe iniciarse de forma precoz y empírica ante la sospecha de FN
- El régimen antibiótico debe basarse en la sospecha clínica

• Para FN tipo I

- Ampicilina o ampicilina-sulbactam más clindamicina o metronidazol

Dosis:

Ampicilina-sulbactam: 1,5 - 3 gr cada 6-8 horas IV.

Clindamicina: 600 - 900 mg cada 8 horas IV.

Metronidazol: 500 mg cada 8 horas IV.

- Ampliar cobertura frente a gérmenes gram negativo: Piperacilina-tazobactam o carbapenems (imipenem/cilastina o meropenem ó ertapenem).

Dosis:

Piperacilina-tazobactam: 4,5 gr cada 6 a 8 horas IV.

Imipenem/cilastina: 1 gr. Cada 6 horas IV.

Meropenem: 1 gr. Cada 8 horas IV

Ertapenem: 1 gr cada 8 horas IV.

- Penicilina o clindamicina son eficaces en el tratamiento de FN cervical

• Para FN tipo II (estreptocócica)

- Penicilina G 2 - 4 MU cada 4 a 6 horas IV más clindamicina 600 a 900 mg cada 8 horas.

- Tener presente la resistencia bacteriana.

#### ▲ Otras medidas

- Inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Su efecto benéfico se atribuye a:
  - Capacidad para neutralizar las exotoxinas circulantes
  - Impedir la proliferación de los linfocitos T
  - Inhibir la producción de otros factores de virulencia (TNF- $\alpha$  y la IL-6)
  - Importante incremento de la supervivencia.
- Oxígeno hiperbárico
  - Podría inhibir la producción de exotoxinas y mejorar la capacidad fagocítica de los neutrófilos.

#### ▲ Cuidados generales

- Elevación e inmovilización del miembros afectado
- Sedación
- Analgesia con opiáceos

## IV. CELULITIS NECROSANTE SINÉRGICA

La celulitis necrotizante sinérgica (CNS) es una variante de la fascitis necrotizante (FN) que afecta piel, tejido celular subcutáneo, fascia y músculo causando necrosis tisular y severa toxicidad sistémica de forma rápidamente progresiva. Es una infección polimicrobiana progresiva dolorosa con una elevada mortalidad<sup>9-11</sup>. El mal pronóstico se relaciona con la demografía del paciente habitual: paciente debilitado, de edad avanzada, diabético, en estado de consunción, o paciente obeso, y casi siempre con compromiso cardiovascular y renal.

Los agentes etiológicos implicados son gérmenes anaeróbicos (bacteroides, peptoestreptococo) junto a especies anaeróbicas facultativas (estreptococos diferentes al grupo A), enterobacterias, *Klebsiella* y *E. coli*<sup>12</sup>.

Las manifestaciones clínicas de la CNS son: Dolor, que es importante, presencia de gas en cantidad importante en los tejidos de los pacientes. La lesión se manifiesta con pequeñas úlceras cutáneas, existiendo además zonas circunscritas de gangrena gris azulada con necrosis de tejidos subyacentes, fascia y músculo; son los datos más significativos, junto con una toxicidad sistémica importante. Se localiza en la mayoría de las infecciones en los miembros o en el periné (absceso perirrectal). Son características la marcada toxicidad sistémica y la escasa crepitación. Origina una secreción en "agua de fregar platos" maloliente, copiosa y espesa en zonas diseminadas de necrosis cutánea. La infección es mixta y sinérgica entre bacterias anaerobias y

enterobacterias. Suele ocurrir a nivel anorrectal, urogenital o cutáneo.

El tratamiento consiste en:

- ▲ Alto índice de sospecha y tratamiento agresivo.
- ▲ Intervención quirúrgica precoz y muy agresiva, con debridamiento radical.
- ▲ Antibióticos de amplio espectro.

## V. MIONECROSIS ANAEROBIA (GANGRENA GASEOSA)

La *mionecrosis anaerobia* (MNA) es una infección profunda de la piel, toxémica, que se caracteriza por su rápida progresión, potencialmente mortal, que afecta al músculo y presenta cambios secundarios en la piel. Puede haber gangrena gaseosa en vísceras intraperitoneales, en el cerebro o en los ojos, en ausencia de bacteriemia. La infección puede desarrollarse como complicación de una lesión de músculo, una herida traumática sucia con daño extenso a tejidos blandos y músculo, que incluye el uso de drogas inyectables, o por una cirugía intestinal entre otras.

El patógeno más frecuente es *Clostridium perfringens*, que también forma parte de la flora normal, pero rara vez se asocia con gangrena gaseosa espontánea. En la tinción de Gram del exudado se observan bacilos grampositivos, redondeados y ausencia de leucocitos, incluso en casos de leucocitosis sistémica.

El período de incubación de la mionecrosis anaerobia es breve, de 12 a 24 horas, pero puede ser más prolongado y, rara vez puede desarrollarse después de la celulitis anaerobia.

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la MNA, el primer síntoma es un dolor local intenso, seguido de fiebre, taquicardia e hipotensión. Hay formación de gas que no es muy marcada en el tejido subcutáneo y puede pasar desapercibida por la presencia de edema en el tejido superficial. La piel adquiere un color amarillo oscuro o bronceado con vesículas o ampollas que contienen un líquido marrón oscuro. De la herida o de las lesiones ampollares puede observarse un exudado serosanguinolento. La piel que recubre la lesión puede presentar zonas de necrosis y descamación.

En la cirugía el proceso del músculo es evidente, hay palidez grisácea, sin sangrado, presencia de gas y falta de respuesta muscular al estímulo directo. Debe tratarse en forma inmediata mediante la eliminación del tejido desvitalizado, la administración de antibióticos y el tratamiento sintomático.

En caso de afección de una extremidad, la amputación puede salvar la vida del paciente. La antitoxina no se consigue y el oxígeno hiperbárico se reserva para casos en los que están afectadas las zonas en las que no puede hacerse desbridamiento, pero no se recomienda como monoterapia<sup>25,42</sup>.

El diagnóstico es clínico, el signo principal es un dolor creciente.

El tratamiento consiste en:

- ▲ Elección: Piperacilina-tazobactam 4/0,5 gr. Cada 8 horas IV más vancomicina 1 gr. Cada 12 horas.
- ▲ Alternativa: Imipenem 500 mg cada 6 horas más vancomicina 1 gr. Cada 12 horas.
- ▲ Alergia a betalactámicos: Amikacina 15 mg/kg-peso/24 horas.
- ▲ Infección *C. perfringens*: Penicilina G 2 - 4 MU cada 4 a 6 horas IV más clindamicina 600 - 900 mg cada 8 horas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morton N. Swartz. Skin and soft tissue infections. En Principles and Practice of infectious Diseases de G.Mandell, John Bennett,R.Dolin.Chapter. Editorial Churchill Livingstone.EEUU. ISBN 0-443-08935-3. 1995;72:909-936.
2. Conly J.Soft tissue infections. In Hall JB, Schmidt GA, Wood LDH eds. Principles of critical care. New York Mc Graw-Hill.1992:1325-1334.
3. Stevens DL. Invasive group A streptococcal disease *Infect Agents Dis.* 1996;5(3):157-66
4. Brogan TV, Nizet V,Waldhausen SH. Streptococcal skin infections. *N England J Med* 1996;334(22):1478
5. Bisno AL, Stevens DL.Streptococcal infections of skin and soft tissues *N England J Med* 1996;334(4):240-5
6. Iorianni P, Oliver GC. Synergistic soft tissue infections of the perineum *Dis Colon Rectum* 1992;35:640.
7. Patino JF, Castro D. Necrotizing lesions of soft tissues:a review *World J Surg* 1991;15:235-239.
8. Swartz MN : Skin and soft tissue infections. In Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE(eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, ed 2 New York, Churchill Livingstone, 1990,pg 796.
9. J Garau Alemany. Infecciones graves de la piel y tejidos blandos. *Rev Clin Esp.* 1996.Vol 196:2:44-58.
10. George WL.Other infections of skin, soft tissue and muscle.In Finegold SM, George WL eds.Anaerobic Infections in Humans. New York:Academic Press;1989:491.
11. Ahrenholz DH. Necrotizing soft tissue infections *Surg Clin North Am* 1988;68:199
12. Hook EW, Hooton TM, Horton CA et al. Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults.*Arch Intern Med* 1986;146:295
13. A.Hurlé, MI Campos, H Rosriguez, R Elcuaz, J Arroyo et al. Cutaneous mucormycosis of the thoracic wall. *Clin Infect Dis.* 1996.Vol 22:2:373-374.
14. Asfar SK, Baraka A, Juma T, Aladeen T. Necrotizing fasciitis. *Brit J Surg* 1991;78:838-840.
15. Ersay A, Yilmaz G, Akgun Y, Celik Y. Factors affecting mortality of Fournier's gangrene: review of 70 patients. *ANZ J Surg* 2007; 77: 43-8
16. Baurienne Ferreira PC, Reis JC, Amarente JM, Silva AC, et al. Factors affecting mortality of Fournier's gangrene: review of 43 reconstructive cases. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 175-84
17. Planalles J, Verger A, Rubio I, et al. Fournier's gangrene. *Arch Esp Urol* 2006; 59: 767-71.
18. Chang IJ, Lee CC, Cheng SY, et al. Fulminant gangrenous and crepitating scrotum. *Arch Dermatol* 2006; 142: 767-8.
19. Morpugo E, Galanduk S. Fournier's gangrene. *Surg Clin North Am* 2002; 82: 1213-24.

20. Kiran RP. Fournier's gangrene: a review of 1,726 cases. *Br J Surg* 2000; 87: 718-28.
21. Ahrenholz D. Necrotizing soft tissue infections. *Surg Clin North Am* 1998; 68: 199-214
22. Baskin LS, Carroll PR, Cattolica EV, et al. Necrotizing soft tissue infections of the perineum and genitalia. Bacteriology, treatment and risk assessment. *Br J Urol* 1990; 65: 524-9.
23. Benezri E, Fabiani P, Migliori G, et al. Gangrene of the perineum. *Urology* 1996;47(6):935-9
24. Valenzuela R, Radich P, Hernández J, Toro P. Gangrena escroto peneana
25. Parra P, Perez S, Patiño ME, Castañeda S, García JA. Actualización en fascitis necrotizante. *SeminFund Exp Reumatol* 2012;13(2):41-48.
26. Stevens, DL, Tanner MH, Winship J y col. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin. *The NEJM* 1989, 321(1):1-7.
27. Chelson J, Halstensen A, Haga T y Arne E. Fascitis Necrotizante debida a Streptococos del grupo A en el oeste de Noruega. *The Lancet* 1994;26: 153-158.
28. Bosch T, Riera M, Galmes M, Ramirez A y Alberti S. Infecciones invasoras por streptococo del grupo A: características clínicas y análisis microbiológicos de 31 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19: 371-375
29. Fernández Guerrero M.L, Martínez Quesada G, Bernacer Borja M y Sarasa Corral JL. La gangrena estreptocócica y la así llamada "enfermedad de las bacterias devoradoras de carne" una infección rara y devastadora. *Revista clínica española* 1999; 199 (2): 84-88
30. Bueno Rodríguez P, Mariño Fonseca J, Bueno Rodríguez J, Martínez C, Barreras E. Fascitis necrosante. *Rev. Cubana Ortiz Traumatol* 1999, 13 (1-2): 43-53.
31. Morales JR, Pena E, Polimeni JL, Napoli MC. Infecciones estreptocócicas. En: Jorge Osvaldo Gorodner. *Enfermedades infecciosas*. 2a ed. Rosario-Argentina: Corpus; 2004: 555-566.
32. Tejada Ruiz FJ, Peres Civantos D, Zaheri Beryanaki M, Robles M, Jerez V y Narváez JA. Fascitis necrosante: un nuevo caso. *Rev. Portuguesa de Med Intensiva* 2000; 9(3): 273-275
33. Dele Davies H, McGeer A, Schwartz B y col. Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canadá. *The NEJM* 1996, 335 (8): 547-554.
34. Urschel JD. Necrotizing soft tissue infections. *Postgrad Med Journal* 1999; 75:645-649.
35. Hasham S, Matteucci P, Stanley P y Hart N. Necrotising fasciitis. *BMJ* 2005; 330: 830-832.
36. Bisno AL y Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *The NEJM* 1996; 334(3): 240-245.
37. Cunningham JD, Silver L y Rudikoff D. Necrotizing Fasciitis: A plea for early diagnosis and treatment. *The mount sinai journal of medicine* 2001; 68(4): 253-261.
38. Headley AJ. Necrotizing soft tissue infections: a primary care review. *American Academy of Family Physicians* 2003
39. Loudon I. Fascitis Necrosante, gangrena hospitalaria y fagedeno. *The Lancet* 1995; 26(4):254 -257.
40. Daszenies C, Rahal M y Arregui R. Fascitis necrotizante de cuello. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* 2004; 64: 247-251.
41. Corredoira JC, Toledo A Bermejo R, Rodríguez A y Coira A. Infecciones estreptocócicas fulminantes de partes blandas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18 (1): 16-19.
42. Gutierrez Salgado E, Carrera Gomez J, Ramos Duron L, Marin Martinez M, Casillas Martinez D y Delgadillo Veliz F. Infecciones necrotizantes de tejidos blandos: reporte de un caso. *Rev Cir Plastica* 1999; 9(2): 86-89.
43. Pacheco AM, Bravo I, Candemarin J, Peñaloza S, Galvez J y Palacios R. Fascitis necrotizante postapendicectomía. *Rev Chilena de Cirugía* 2004; 56(1): 35-39.
44. Alvarez Cepeda C, Hermansen Truán C, Valencia Lazo O, Azolas R, Gatica Jiménez F y Castillo Avendaño J. Fascitis necrotizante de pared abdominal secundaria a diverticulitis sigmoidea perforada en una hernia de Spiegel. Reporte de un caso. *Rev Cir Ciruj* 2005; 73: 133-136.
45. Chong A y Delegue M. Necrotizing fasciitis after direct percutaneous endoscopic jejunostomy. *Gastrointestinal endoscopy* 2005; 61(7): 912-913.
46. Rodríguez Marcos. Fascitis necrosante por SBHGA secundario a un esfuerzo muscular. *Enferm infecc microbiol clin.* 2002;20(1):41-49.
47. Rahmouni A, Chosidow O, Mathieu E y col. MR imagine in acute infectious cellulitis. *Radiology* 1994; 149:493-496.
48. Shmid MR, Kossmann T y Duewell S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imagine. *American Journal of Radiology* 1998; 170:615-620.

Correspondencia: Dra. Soky Del Castillo Cabrera  
Email: sokydelcastillo@yahoo.es

Recibido: 15-03-17  
Aceptado: 23-07- 17



# Test de autoevaluación infecciones cutáneas necrotizantes

**Leonardo A. Sánchez-Saldaña**

- 1. LAS INFECCIONES CUTÁNEAS NECROTIZANTES SE CARACTERIZAN POR SER UNA:**
  - a. Infección polimicrobiana del tejido celular subcutáneo
  - b. Inflamación progresiva con necrosis de la piel. Tejido celular cutáneo, fascia y ocasionalmente músculo.
  - c. Infección necrótica causada por bacterias anaeróbicas que afecta en profundidad los músculos
  - d. Infección necrotizante de la piel y celular subcutáneo de mortalidad baja
  - e. Infección superficial necrótica del tejido celular subcutáneo
- 2. LA PRIMERA DESCRIPCIÓN DE LAS INFECCIONES CUTÁNEAS NECROTIZANTES LA REALIZÓ:**
  - a. Hipócrates
  - b. Menelny
  - c. Wilson
  - d. Fournier
  - e. Baurinne
- 3. ¿EN CUÁL DE LOS SIGUIENTES PROCESOS PUEDE ACOMPAÑARSE DE LA ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T DE FORMA MASIVA POR LA GENERACIÓN DE SUPERANTÍGENOS?**
  - a. Celulitis
  - b. Erisipela
  - c. Querión de celso
  - d. Fascitis necrotizante
  - e. Impétigo
- 4. EL TÉRMINO DE FASCITIS NECROTIZANTE FUE ACUÑADO EN 1952 POR:**
  - a. Galeno
  - b. Fournier
  - c. Wilson
  - d. Meneley
  - e. Baurinne
- 5. EL SIGNO CLÍNICO PRINCIPAL QUE DEBE HACERNOS SOSPECHAR DE FASCITIS NECROTIZANTE ES:**
  - a. Edema e induración más allá del área eritematosa
  - b. Existencia de ampolla o flictena en especial de contenido hemorrágico
  - c. Crepitación o presencia de gas en la prueba de imagen
  - d. Ausencia de linfangitis o adenitis asociada
  - e. Todas las anteriores
- 6. MARQUE EL ENUNCIADO CORRECTO EN RELACIÓN A LAS INFECCIONES CUTÁNEAS NECROTIZANTES:**
  - a. Es una entidad frecuente
  - b. Afecta pacientes inmunocomprometidos
  - c. Son causadas principalmente por estreptococos del grupo A
  - d. Son de evolución crónica
  - e. No se acompaña de síntomas generales
- 7. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES CIERTA EN RELACIÓN A LAS INFECCIONES CUTÁNEAS NECROTIZANTES?**
  - a. Procesos infecciosos cutáneos con necrosis progresiva de la pie, tejido celular subcutáneo y fascia
  - b. La etiología es compleja, usualmente aerobios y anaerobios
  - c. Elevada mortalidad relacionada al retraso diagnóstico
  - d. Todas las anteriores son ciertas
  - e. Son ciertas a y b
- 8. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS NO ES CIERTO EN LA CELULITIS GANGRENOSA?**
  - a. Característica principal necrosis del musculo liso
  - b. Grupo de celulitis rápidamente progresiva con extensa necrosis de piel y tejido celular subcutáneo
  - c. Importante exuda cutáneo con abundante polimorfonucleares
  - d. La mayoría de las veces se desarrolla en forma secundaria a la introducción del microorganismo en el sitio infectado
  - e. Usualmente varias presentaciones de celulitis gangrenosa
- 9. EN RELACIÓN A LA GANGRENA ESTREPTOCÓCICA ¿CUÁL AFIRMACIÓN ES FALSA?**
  - a. Ocurre generalmente en diabéticos
  - b. Ocurre después de cirugía abdominal
  - c. Son causadas principalmente por bacterias entéricas
  - d. La necrosis del tejido subcutáneo se manifiesta con aspecto de quemado, necrótico, color negro de la piel subyacente
  - e. La linfangitis es raramente evidente.
- 10. EN LA GANGRENA SINÉRGICA BACTERIANA PROGRESIVA ¿CUÁL ENUNCIADO ES FALSO?**
  - a. Es una celulitis necrosante de curso subagudo
  - b. Se sienta con frecuencia sobre heridas operatorias de cirugía abdominal
  - c. Se caracteriza por una úlcera necrótica irregular con margen oscuro y periferia eritematosa
  - d. Dolor intenso y extensión progresiva
  - e. Es causada habitualmente por Clostridium perfringens.
- 11. ¿CUÁL ENUNCIADO ES CIERTO EN RELACIÓN A LA CELULITIS ANAERÓBICA POR CLOSTRIDIUM?**
  - a. Infección necrotizante de tejidos subcutáneos desvitalizados
  - b. Con frecuencia se afecta la fascia profunda con miositis asociada
  - c. Asienta sobre todo en heridas sucias y anfractuosas y zonas contaminadas por flora fecal
  - d. Todas las anteriores son ciertas
  - e. Son ciertas las opciones a y c.
- 12. EL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN DE LA CELULITIS ANAERÓBICA POR CLOSTRIDIOS ES:**
  - a. Metronidazol
  - b. Penicilina a dosis altas asociado a clindamicina hasta tener el antibiograma adecuado
  - c. Amikacina
  - d. Claritromicina
  - e. Ciprofloxacino
- 13. EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN DE LA GANGRENA SINÉRGICA BACTERIANA PROGRESIVA ES:**
  - a. Exciisión amplia de los tejidos necróticos
  - b. Oxígeno hiperbárico
  - c. Antibióticos sistémicos de amplio espectro que cubra los gérmenes implicados
  - d. Las opciones a y c
  - e. Las opciones a, b y c
- 14. EL PRINCIPAL AGENTE ETIOLÓGICO DE LA CELULITIS ANAERÓBICA POR CLOSTRIDIOS ES:**
  - a. Clostridium perfringens
  - b. Clostridium novyi
  - c. Clostridium septicum
  - d. Clostridium histolyticum
  - e. Clostridium tetani
- 15. LA CARACTERÍSTICA CLÍNICA MÁS NOTABLE DE LA CELULITIS ANAERÓBICA POR CLOSTRIDIUM ES:**
  - a. Dolor local
  - b. Tumefacción tisular
  - c. Supuración oscura a veces mal oliente y formación extensa de gas tisular.
  - d. Toxicidad sistémica
  - e. Edema
- 16. EN RELACIÓN A LA CELULITIS ANAEROBIA NO CLOSTRIDIANA ¿CUÁL ENUNCIADO ES FALSO?**
  - a. Afecta principalmente diabéticos
  - b. La etiología es generalmente mixta
  - c. Siempre presentan gas en la piel con patrón lineal
  - d. Supuración mal oliente
  - e. Presenta severa afección sistémica.
- 17. LA GANGRENA DE FOURNIER ES:**
  - a. Una celulitis necrotizante de la región abdominal
  - b. Una fascitis necrotizante que afecta la región de los genitales maculinos
  - c. Una forma de celulitis gangrenosa cutánea con necrosis extensa de la piel
  - d. Una forma de mucormicosis cutánea necrotizante
  - e. Una forma clínica de celulitis anaeróbica clostidiana



- 18. ¿CUÁL ENUNCIADO ES FALSO EN RELACIÓN A LA GANGRENA DE FOURNIER?**
- Es consecuencia de trombosis de la microvasculatura subcutánea por endarteritis obliterativa que lleva a la necrosis y gangrena del tejido
  - El pronóstico es incierto con alta mortalidad
  - Compromete de manera fulminante y progresiva la vida del paciente
  - Afecta principalmente la región de los genitales de las mujeres
  - En la enfermedad se aíslan múltiples gérmenes.
- 19. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES CIERTO EN RELACIÓN A LA GANGRENA DE FOURNIER?**
- Su frecuencia es mayor en personas de edad avanzada
  - La prevalencia es mayor en los niños
  - Empeoran el pronóstico la diabetes, alcoholismo, VIH, cáncer y desnutrición
  - Son cierta a y b
  - Son ciertas a y c
- 20. SEÑALE EL ENUNCIADO INCORRECTO EN RELACIÓN A LA FASCITIS NECROTIZANTE**
- Forma menos grave de infección de las partes blandas
  - Infección rápidamente progresiva de la piel y partes blandas
  - Rápida destrucción y necrosis tisular
  - Los pacientes desarrollan shock y fracaso multiorgánico
  - Es una autentica urgencia quirúrgica.
- 21. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES HALLAZGOS DE LABORATORIO ES UN MARCADOR DE COMPROMISO INFECCIOSO MUSCULAR?**
- Hipocalcemia
  - Leucocitosis mayor de  $15 \times 10^9/L$ .
  - Aumento de CPK
  - Hipoalbuminemia
  - Transaminasas (TGO + TGP)
- 22. SEÑALE LA RESPUESTA INCORRECTA EN RELACIÓN A LA FASCITIS NECROTIZANTE**
- La fascitis necrotizante tipo I suele afectar a pacientes con comorbilidades
  - La infección en la necrotizante de tipo II es polimicrobiana
  - En la fascitis necrotizante tipo I es frecuente encontrar una puerta de entrada
  - En la fascitis necrotizante tipo II los pacientes son habitualmente sanos
  - Es difícil documentar la puerta de entrada en la fascitis necrotizante tipo II
- 23. LA ELEVADA MORTALIDAD DE LA FASCITIS NECROTIZANTES DEPENDE FUNDAMENTALMENTE DE:**
- Edad: Peor en edades extremas - ancianos y neonatos
  - Estado inmunológico del paciente
  - Asociación a enfermedades crónicas
  - Diagnóstico precoz y tratamiento agresivo inmediato.
  - Todas las anteriores
- 24. EL ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA MIONECROSIS ANAERÓBICA ES:**
- Piperacilina-tazobactam más vancomicina
  - Metronidazol
  - Gentamicina
  - Clindamicina
  - Ciprofloxacina

## RESPUESTAS

### TEST DE AUTOEVALUACIÓN INFECCIONES CUTÁNEAS NECROTIZANTES

Dermatología Peruana 2018;28(2):

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24  
 B A D C E B D A C E E B D A C E B D E A C B E A



# Test de autoevaluación de dermatología 2018-II

## Leonardo A. Sánchez-Saldaña

- ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES CIERTO EN RELACIÓN AL LIQUEN ESCLEROSO?**
  - El cuadro clínico consiste en placas atróficas blancas
  - En hombres afecta el glande y el prepucio
  - 20% de los pacientes tienen manifestaciones extragenitales
  - Todas las anteriores son ciertas
  - Son cierta a y b.
- ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES INCORRECTO EN RELACIÓN CON LA LEUCOPLASIA?**
  - El riesgo de transformación maligna es del 94%
  - La prevalencia de la leucoplasia varía de 1% a 5% en diferentes estudios epidemiológicos
  - El riesgo de transformación maligna, ha sido señalada en un 4%
  - El uso del tabaco en todas sus formas se ha señalado como factor etiológico de la leucoplasia
  - El uso de la nuez del betel se señala como factor etiológico de la leucoplasia.
- EN LA ENFERMEDAD DE DARIER-WHITE, ¿CUÁL ENUNCIADO ES FALSO?**
  - Es un padecimiento familiar hereditario, de carácter dominante
  - La prevalencia de las lesiones orales varía de 15% a 50%
  - Esta genodermatosis se origina como resultado de la mutación del gen ATP2A2, de transmisión autosómico recesivo.
  - Lesiones de la mucosa se caracteriza por pequeño grupos de pápulas y placas planas blanquecinas en los carrillos.
  - El paladar y las encías pueden estar afectadas.
- LA LEUCOPLASIA NO HOMOGENIA SE PRESENTA EN LA SIGUIENTE FORMA CLÍNICA DE:**
  - Moteada
  - Nodular
  - Verrugosa
  - Nodular y verrugosa
  - La forma moteada, nodular y verrugosa.
- EN LAS MUJERES EL LIQUEN ESCLERO-ATRÓFICO GENITAL NO INVOLUCRA:**
  - Surco interlabial
  - Pliegue inguinal
  - Labios menores
  - Labios mayores
  - Región perineal.
- LA PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD DE DARIER-WHITE SE HA RELACIONADO CON:**
  - Defecto genético en la función o formación de los desmosomas y tonofilamentos
  - Defecto en la maduración precoz de las células, con aumento de la velocidad de rotación de las células epidérmicas, con pérdida de la regulación de vitamina A
  - Débil respuesta de los mecanismos inmunitarios.
  - Son ciertas las opciones a, b y c
  - Son ciertas las opciones a y b.
- EL NEVO BLANCO ESPONJOSO SE CARACTERIZA CLÍNICAMENTE POR:**
  - Placas blancas y blandas, de aspecto y consistencia esponjosa a la palpación
  - Lesión blanco-grisácea o lechoso opalino con superficie rugosa o plegada.
  - Grumo blanquecinos, con aspecto de leche cuajada
  - Áreas despapiladas en banda, como una auténtica atrófia cicatricial.
  - Múltiples pápulas y placas pequeñas blanquecinas de contornos irregulares en los carrillos.
- ¿CUÁL AFIRMACIÓN ES CIERTA EN RELACIÓN A LA DISQUERATOSIS DE WITKOP?**
  - Es un proceso hereditario autosómico dominante
  - Afecta las mucosas de la boca y la conjuntiva
  - Tiene el aspecto de masa esponjosa gelatinosa
  - Las manifestaciones clínicas aparecen durante el primer año de vida.
  - Todas las opciones anteriores son ciertas.
- ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES LESIONES ES POTENCIALMENTE MALIGNA?**
  - Eritroplasia
  - Liquen plano erosivo
  - Leucoplasia
  - Las opciones a y c son potencialmente malignas
  - Las opciones a, b y c son potencialmente malignas.
- LA HISTOPATOLOGÍA DEL NEVO BLANCO ESPONJOSO SE CARACTERIZA POR:**
  - Hiperplasia epidermal con acantosis y edema intracelular
  - Hiperplasia del epitelio, paraqueratosis y discreta acantosis, células disqueratosis en la capa basal.
  - Hiperqueratosis con marcada acantosis con vacuolización del citoplasma de las células del estrato espinoso
  - Epitelio hiperplásico, con falta de queratinización, especialmente cuando se combina con atrófia.
  - Hiperplasia epidermal con paraqueratosis, espongiosis e infiltrado en banda en la dermis superior.
- EN RELACIÓN A LAS MANIFESTACIONES ORALES DE LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO CRÓNICO ¿CUÁL NO ES CIERTO?**
  - Las lesiones orales están presentes en un 25% a 45% de los pacientes.
  - Las lesiones se localizan más frecuentemente en los labios y la mucosa del carrillo.
  - Las lesiones se presentan generalmente en el centro de los carrillos, son lesiones ovales circuncritas con centro rojo cicatricial, rodeado de un halo blanquecino más elevado.
  - Las lesiones orales se caracterizan clinicamente por ser placas hiperqueratósicas oscuras.
  - El diagnóstico diferencial debe realizarse con la eritroplasia.
- EN RELACIÓN AL LIQUEN ESCLEROSO DE LA VULVA ¿CUÁL ENUNCIADO ES CIERTO?**
  - Es una dermatosis inflamatoria crónica y autoinmune que afecta predominantemente la región anogenital.
  - Se manifiesta en forma de pápulas hiperqueratósicas en la región de la vulva
  - Clinicamente se presenta como pápulas o placas, solitarias o múltiples, del color de piel en los labios mayores.
  - Es una genodermatosis autosómica dominante con expresividad variable
  - Se ha demostrado que la *Borrelia burgdorferi* es la responsable del liquen escleroso.
- ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES ENTIDADES NO ENTRA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL LIQUEN ESCLEROSO?:**
  - Psoriasis
  - Liquen plano
  - Liquen simple crónico
  - Enfermedad de Hailey-Hailey
  - Penfigoide de las mucosas
- EN RELACIÓN AL LIQUEN PLANO GENITAL ¿CUÁL ENUNCIADO ES CORRECTO?**
  - A nivel vulvar puede aparecer en forma aislada o asociada a otras localizaciones
  - Se estima que aproximadamente el 50% de las mujeres con liquen plano oral tienen afectación vulvar.
  - Dos tercios de las pacientes con liquen plano vulvar padecen del síndrome vulvo-vaginal-gingival.
  - Son ciertas las opciones b y c
  - Son ciertas las opciones a, b y c.
- ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES ENTIDADES ES LA CAUSA MÁS FRECUENTE DE PRURITO VULVAR PRIMARIO?**
  - Dermatitis atópica
  - Liquen simple crónico
  - Eczema de contacto irritativo
  - Psoriasis vulvar
  - Síndrome de Reiter

- 16. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES ES EL FACTOR ETIOLÓGICO MÁS IMPORTANTE DE LA LEUCOPLASIA**
- Agentes químicos
  - Agentes físicos
  - Tabaco
  - Cándida spp.
  - Traumatismos repetidos.
- 17. EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL NEVO BLANCO ESPONJOSO DEBE REALIZARSE CON:**
- La enfermedad de Darier
  - Síndrome de Jadassohn-Lewandowsky
  - La disqueratosis congénita
  - Con Todas las opciones anteriores
  - Con las opciones a y c.
- 18. EN RELACIÓN A LA ERITROPLASIA ¿CUÁL ENUNCIADO ES INCORRECTO?**
- Es una placa rojo intenso que se forma en las membranas mucosas de la boca.
  - Se observa frecuentemente en el piso de la boca, cara ventral de lengua y paladar blando.
  - El 90% de las eritroplasias muestran displasia epitelial severa.
  - El tabaco y el alcohol aumentan el riesgo de padecer eritroplasia
  - Existe alto riesgo de desarrollo de carcinoma de células basales invasivo.
- 19. LA VULVITIS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS ES:**
- Variante vulvar de la balanitis de Zoon
  - Aparece en la mucosa del vestíbulo, epitelio periuretral o labios menores
  - Se presenta como una o más placas eritematosas, brillantes, bien definidas, con un tono característico anaranjado-marronáceo y ocasionalmente moteado puntiforme purpúrico.
  - Los corticoides tópicos potentes son la primera línea terapéutica
  - Todas las anteriores son opciones correctas
- 20. EN RELACIÓN AL LIQUEN PLANO VULVOVAGINAL ¿CUÁL ENUNCIADO ES FALSO?**
- El hallazgo más común son las pápulas y placas blanquecinas hiperqueratósicas.
  - El liquen plano erosivo es la forma clínica de presentación más común
  - Se presenta como eritema intenso, estrías blanquecina, epitelio blanquecino o úlceras o erosiones eritematosas.
  - Suele ser sintomático, caracterizándose por dolor, quemazón, picor asociado a disuria.
  - Existe riesgo de malignización a carcinoma epidermoide entre 2-3%.
- 21. ¿CUÁL AFIRMACIÓN ES CORRECTA EN RELACIÓN A LAS ÚLCERAS AFTOSAS VULVARES?**
- Tienen características similares a las orales
  - La localización más frecuente son los labios mayores
  - Típicamente tiene un borde bien delimitado, irregular, mide entre 1-2 mm de profundidad y presentan eritema perilesional.
  - Todas las opciones anteriores son correctas
  - Son correctas las opciones a y b.
- 22. LAS ÚLCERAS DE LIPSCHÜTZ:**
- Enfermedad crónica multisistémica, asociado a aftas orales y genitales
  - Úlceras recurrentes en los labios menores, acompañadas en ocasiones por artritis
  - Una o más úlceras dolorosas en mujeres generalmente vírgenes y sin antecedentes previos, en el contexto de un síndrome febril y malestar general
  - Aftas vulvares de etiología autoinmunes acompañadas de trastornos gastrointestinales y artritis
  - Es una vulvitis de células plasmáticas.
- 23. EN EL LIQUEN ESCLEROSO ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES CIERTO?**
- Existe gran variabilidad clínica según la localización afectada y el tiempo de evolución
  - Suele iniciarse en la zona alrededor del clítoris
  - En casos avanzados se dispone en un patrón típico en forma de 8 rodeando la zona vulvar y perineal.
  - Son ciertas a y c
  - Son ciertas a, b y c
- 24. EN RELACIÓN AL TRATAMIENTO DEL LIQUEN ESCLEROSO CUAL ENUNCIADO ES INCORRECTO?**
- Los corticoides tópicos de muy alta potencia (propionato de clobetasol 0.05%), constituyen la primera línea terapéutica
  - La frecuencia de aplicación de los corticoides tópicos esta en relación al aspecto de la piel y no en la sintomatología.
  - El pimecrolimus tópico es la droga de primera línea en el liquen escleroso
  - Los labios menores y la región alrededor del clítoris son resistentes a los efectos adversos de los corticoides tópicos (atrofia y telangiectasia) y las terapias largas de mantenimiento son seguras.
  - En pacientes resistentes se ha descrito la utilidad de la ciclosporina, metotrexato y otros inmunosupresores.
- 25. MARQUE LA RESPUESTA INCORRECTA EN RELACIÓN AL PENFIGOIDE DE LAS MUCOSAS**
- Es una dermatosis ampollar no inmunológica que afecta las mucosas.
  - Las mucosas más comúnmente afectadas son la mucosa oral y conjuntival.
  - La vagina y la vulva suele afectarse en un 17-54%
  - Suele aparecer entre los 60 a 80 años
  - Se ha descrito en niños con afectación exclusiva genital
- 26. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES ENTIDADES NO AFECTA LA MUCOSA GENITAL?**
- Enfermedad de Crohn
  - Enfermedad de Hailey-Hailey
  - Pénfigo vulgar
  - Disqueratosis de Witkop-Von Sallman.
  - Liquen simple crónico
- 27. LA ETIOLOGÍA IMPLICADA ACTUALMENTE DE LAS ÚLCERAS DE LIPSCHÜTZ ES:**
- Herpes virus tipo II
  - Virus Epstein-Barr
  - Virus de la hepatitis C
  - Citomegalovirus
  - Autoinmune
- 28. EN EL LIQUEN ESCLEROSO VULVAR EXISTE ASOCIACIÓN CON:**
- Carcinoma epidermoide vulvar
  - Liquen plano vulvar
  - Psoriasis vulvar
  - Todas las anteriores
  - Con b y c
- 29. LOS HALLAZGOS HISTOLÓGICOS DEL NEVO BLANCO ESPONJOSO ES SIMILAR A**
- La leucodermia
  - Liquen plano oral erosivo
  - Disqueratosis intraepitelial benigna hereditaria.
  - Son ciertas las opciones b y c
  - Con ciertas las opciones a y c.
- 30. ¿CUÁL ENUNCIADO ES CIERTO EN RELACIÓN AL LIQUEN ESCLEROATRÓFICO GENITAL?**
- Es causada por una infección crónica por el virus del papiloma
  - No existe riesgo de malignidad
  - El tratamiento consiste corticoides tópicos de alta potencia
  - Afecta exclusivamente a mujeres
  - El 2% de los pacientes hacen manifestaciones clínicas extragenitales.

## RESPUESTAS

### TEST DEL AUTOEVALUACIÓN 2018 - II: CLAVE DE LAS RESPUESTAS

Dermatología Peruana 2018;28(2):

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25

D A C E B D A E E C D A D E B C D E E A D C E C A

26 27 28 29 30

D B A E C

# Información para los autores

Dermatología Peruana se reserva el derecho de publicar solo los trabajos aprobados por el Comité Editorial y hacer modificaciones, en la forma, para preservar el estilo de la revista. Se respetará el orden de recepción.

Los editores no se responsabilizan por las expresiones y conceptos vertidos en los trabajos donde se precisa el autor

El autor principal remitirá el trabajo en el que deberá expresar claramente la autoría, transferencia de derechos de edición y su dirección postal. El Comité Editorial comunicará la aceptación. El autor(es) conservará(n) una copia en razón de que los trabajos presentados no serán devueltos.

El trabajo será remitido al Comité Editorial en original y, en formato A4, con márgenes mínimos de 2,5 cm en una sola cara, a doble espacio, sin enmendaduras, numeradas en forma consecutiva. No excederá el número de páginas establecido para cada tipo de sección; las tablas e ilustraciones, serán adjuntadas en hoja aparte al final del manuscrito.

Solo se usará abreviaturas estándar; deben ser evitadas en el título y en el resumen. Utilizar la palabra completa seguida de la abreviatura entre paréntesis en la primera mención de esta.

## **DERECHOS DE REPRODUCCIÓN (©)**

Sociedad Peruana de Dermatología

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS EN LA CONDUCTA Y REPORTE DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Autoría y contribución**

#### **AUTORÍA**

Un autor es considerado como alguien que ha realizado una contribución intelectual substancial para la realización del estudio.

El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas recomienda los siguientes criterios para determinar autoría de un trabajo:

- Contribuciones substanciales en el concepto y diseño, o recolección de datos, o análisis e interpretación de datos.
- Diseño del artículo o revisión crítica importante para el contenido temático.
- Aprobación final de la versión para ser publicada

Los autores deben cubrir los tres criterios para ser considerados como tales. El financiamiento, recolección de datos o supervisión general por sí solas no justifican la autoría de un estudio. Cuando se realiza un estudio multicéntrico se debe identificar a las personas que toman completa

responsabilidad por el manuscrito. Al enviar un estudio de autoría grupal se debe especificar el nombre del grupo así como el listado de los miembros del mismo que se consideren autores y el autor correspondiente deberá estar preparado para explicar el por qué de la selección y orden de los mismos. Otros miembros del grupo o colaboradores serán listados en los Agradecimientos. Todos los autores deben haber participado de manera suficiente para aceptar responsabilidad pública por el estudio.

No es rol de los editores hacer decisiones sobre autoría/contribución o ser juez en los conflictos de intereses relacionados a autoría.

#### **CONTRIBUIDORES LISTADOS EN AGRADECIMIENTOS**

Todas las personas que hayan contribuido al estudio pero no completen los criterios de autoría deberán ser listadas en la sección de Agradecimientos. Por ejemplo personas que contribuyeron con apoyo técnico, ayuda de redacción, o un departamento que otorgó apoyo general, o financió el estudio.

Personas que contribuyeron de manera significativa pero que no cubren los criterios de autoría deben ser listadas bajo títulos de "Investigador Clínico" o Investigador Participante" y sus funciones o contribuciones ser descritas, como por ejemplo "ayudó como consejero científico", "revisión crítica del diseño del estudio", "recolección de datos" o "atención de pacientes del estudio".

#### **Conflictos de intereses**

Los conflictos de intereses existen cuando un autor o la institución en la que trabaja, el revisor o el editor tienen una relación financiera o personal que puede influenciar inapropiadamente sus acciones.

Para evitar estos conflictos se requiere del autor el envío de los nombres de aquellas personas que hayan colaborado en la investigación bien sea de manera sustancial o solo como asesores, así como las instituciones a las que pertenecen los investigadores y/o de donde hayan obtenido financiamiento. En el caso que alguna institución subvencionadora del estudio obtenga beneficio alguno con los resultados de tal se exigirá del autor una declaración jurada donde afirme: "su acceso a todos los datos y la plena responsabilidad por la integridad de los mismos y la legitimidad del análisis". Si el autor considera que pueda haber algún tipo de conflicto de intereses debe hacerlo saber al editor junto al envío del manuscrito.

#### **Privacidad y confidencialidad**

Los pacientes tienen derecho a su privacidad, la cual no debe ser infringida sin su consentimiento

previo, es por ello que se recomienda a los autores no revelar información que pudiera identificar al paciente, bien con el nombre o las iniciales de este o el número de Historia Clínica o código de exámenes auxiliares, entre otros. En caso que se considere trascendental el material que pueda identificar al paciente (ej. fotografías) se deberá tener el consentimiento del paciente o tutor para su publicación. Se debe buscar mantener en el anonimato la identidad de los pacientes, enmascarar los ojos con una barra negra no se considera protección de dicho anonimato.

#### **Protección de los derechos de los sujetos de estudio**

En el caso de que los sujetos de estudio sean personas, los autores deben especificar que los procedimientos realizados fueron previamente aprobados por un comité de ética y según los estándares de la Declaración de Helsinki. En caso de dudas los autores deben explicar el porqué de sus procedimientos y demostrar que un comité de la institución revisó y aprobó la realización del estudio.

#### **Publicación redundante**

Dermatología Peruana, con la intención de respetar las bases de las leyes internacionales de copyright, conducta ética y costo beneficio del empleo de recursos, no publica artículos previamente reportados en otras revistas. Esto no incluye artículos rechazados por otras revistas o un reporte completo que siga a una investigación preliminar.

#### **EXTENSIÓN Y PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO**

Los manuscritos presentados deben ser enviados con la siguiente información:

- Título y autor. En esta parte señale el título en forma concisa pero explícita, si es necesario, agregar un subtítulo, ambos en castellano e inglés. Además, debe consignarse claramente el nombre completo del autor(es), su grado académico más importante, afiliación institucional y dirección para correspondencia, debe incluir Nombre completo, mayor grado alcanzado, dirección, teléfono, fax, correo electrónico.
- Resumen y palabras claves en castellano e inglés. Es imprescindible exponer el texto en forma concisa, los objetivos, los procedimientos básicos, hallazgos, principales conclusiones, con énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No debe excederlas 250 palabras. Consignar de 3 a 10 palabras claves, las cuales son frases cortas en inglés y castellano con el fin de facilitar la indexación del trabajo. Se recomienda utilizar



las descripciones en ciencias de la salud de DeCD del Bireme, basada en la Medical Subjects Headings (MeSH)® Index Medicus; si los términos no se ubican en estas listas, usar las expresiones corrientes.

- Ilustraciones, envíe las diapositivas o fotografías originales, a color o en blanco y negro; solo se publicará el material de buena calidad fotográfica. Debe indicarse claramente el lado superior e inferior, así como la leyenda de cada ilustración.
- Referencias bibliográficas. Las Referencias deben ser numeradas consecutivamente en el orden en que son mencionadas en el texto, tablas y leyendas, en números arábigos, entre comas o entre paréntesis. En el caso de las referencias de tablas y figuras se seguirá la secuencia según la primera identificación de la tabla o figura en el texto. La lista de referencias bibliográficas se acompañará en hojas aparte, al final del artículo, y se enumerarán consecutivamente según el orden de su aparición en el texto, ajustándose la forma de presentación a las normas dadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org/index.html>).

Los títulos de revistas deben ser abreviados de acuerdo al estilo usado en Index Medicus. También se puede consultar la lista de Revistas indexadas en Medline, se puede acceder a ella a través de la página web de la Librería Nacional de Medicina (*Library's web site*).

Se invita a los autores a consultar la página de la National Library of Medicine's Citing Medicine donde se recomienda más detalladamente los formatos de citación de diversos tipos de referencias.

A continuación se presenta algunos ejemplos.

- Libros: Benett EG ed. *Fundamentals of Cutaneous Surgery*. Washington DC: Mosby Company, 1998; 532-5.
- Capítulos de libros: Ramos V, De Amat F, Galarza C, Ortega-Loayza AG. Cutaneous Arsenicism in Latin America: A Public Health Problem. En: Gosselin JD, Fancher IM. *Environmental Health Risks: Lead Poisoning and Arsenic exposure*. New York: Nova Publishers; 2009.
- Artículos de revistas: Galarza C, Gutiérrez EL, Ramos V, Tello M, Ronceros G, Alvizuri S, et al. Endemic pemphigus foliaceus in a pregnant woman. Report of one case. *Rev Med Chil*. 2009; 137:1205-8.
- Página web: Gobierno de Australia. Cancer in Australia 2001 [Documento en Internet]. Sydney: Australian Institute of Health and Welfare; 2004 [Fecha de acceso: Abril 2009] disponible en: <http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/10083>
- Tesis: Murry BP. The role of heparanase in malignant melanoma and the Development

of a brain slice model to study mechanisms of brain metastatic melanoma in vivo [Tesis para optar el título de Master en Ciencias]. Louisiana: Louisiana State University; 2005.

- Fuente de financiamiento: deben incluirse siempre, en caso que no se haya recibido financiamiento, se tendrá que indicar 'autofinanciado'.
- Agradecimientos: Siempre que sea necesario.

## SECCIONES DE LA REVISTA

Las secciones de la revista comprenden Trabajos de Investigación, Investigaciones cortas, Artículos de Revisión, Comunicaciones Breves, Reseña de Libros, Revista de Revistas y Cartas al Editor.

La extensión máxima es de 2500 palabras para Artículos de Investigación, 1500 para investigaciones cortas y comunicaciones breves, 3000 palabras para Artículos de revisión y 1000 para Reseña de Libros, Revista de Revistas y Cartas al Editor, contados desde el título.

En lo posible se debería enviar un máximo de 4 fotos y 5 tablas y/o gráficos por artículo.

## Trabajos de investigación

En esta sección se incluye trabajos de investigación sobre aspectos clínicos, terapéuticos y/o de laboratorio, debe incluir:

- Introducción, señala la sustentación, los objetivos y el propósito justificación del estudio.
- Material y Métodos, describe en forma concisa el objeto del estudio, se señala los métodos y procedimientos para la replicación y reproducción de los resultados; debe detallar el método estadístico empleado; si menciona medicamentos, instrumentos equipos médicos con nombres comerciales, deben ser señalados con ® seguido del nombre genérico respectivo.
- Resultados, presentarlos en secuencias lógicas, no repetir los datos de los cuadros, ilustraciones o ambos. Destaque los más importantes. No más de 6 tablas y/o figuras en hojas separadas con la numeración y el título en la parte superior y la leyenda o explicación en la parte inferior: Los dibujos a mano, alzadas son inaceptables.
- Discusión, aborda solo los aspectos nuevos más importantes relacionados con otros trabajos, incluye las conclusiones concordantes con los objetivos del trabajo. Si se justifica, proponer nuevas hipótesis e incluir recomendaciones.
- Referencias bibliográficas en máximo de 25.

## Investigaciones cortas

Estos artículos son resultados de investigación, pueden incluirse avances preliminares de investigaciones que por su importancia requieren una rápida publicación, estos deberán estar

redactados hasta en diez páginas (sin contar tablas y figuras). El resumen en español e inglés es no estructurado y tiene un límite de 150 palabras con tres a cinco palabras clave. Contiene una introducción, materiales y métodos, resultados y una discusión de manera concisa. Puede incluirse hasta cuatro tablas o figuras y no más de 15 referencias bibliográficas.

## Artículos de Revisión

Versan sobre temas importantes, pueden incluir con ilustración casuística propia y según su trascendencia ser de mayor extensión que los Artículos Originales.

## Comunicaciones breves

Refieren hallazgos, novedades, hechos o casos médicos con relación a mecanismos de la enfermedad o experiencias clínicas que contribuyan al diagnóstico, tratamiento, etiología y epidemiología de las enfermedades. Se presentan en forma concisa.

## Cartas al Editor

Los lectores podrán formular preguntas, observaciones o compartir experiencias breves relacionadas a los trabajos publicados.

## RESUMEN DE DOCUMENTOS REQUERIDOS

- Artículo original
- Título y autor: Título del artículo. Nombre completo grado académico y afiliación institucional. Dirección postal, teléfono y dirección electrónica del autor.
- Resumen y palabras claves en castellano y en inglés.
- Referencias bibliográficas
- Tablas y figuras; apropiadamente marcadas.
- Leyendas.

## Correspondencia

El autor correspondiente será el responsable primario de comunicarse con la revista y nexos con el resto de autores. Se recibirán cartas de los lectores sobre temas de actualidad o artículos previamente publicados, dando la oportunidad, en caso se trate de una investigación, al autor de responder los comentarios o preguntas planteadas. La revista se guarda el derecho a editar las correspondencias respecto a gramática y extensión a fin de ajustar su tamaño a los efectos de la publicación.

## Suplementos

Los Suplementos son un grupo de artículos relacionados al mismo tema, que se publican de manera separada del número regular. Cuando se crea conveniente se decidirá publicar los artículos en un suplemento especial en lugar de en el número original, dependiendo del tema de este. Se informará previamente al autor.



**VISITA NUESTRA REVISTA**

# DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

**INGRESA A:**

[www.dermatologiaperuana.pe](http://www.dermatologiaperuana.pe)

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA