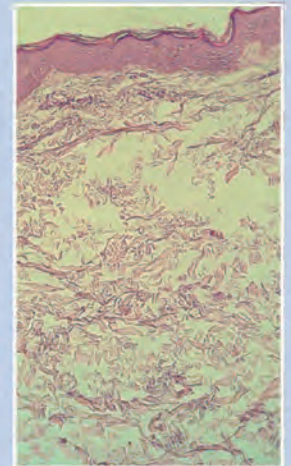
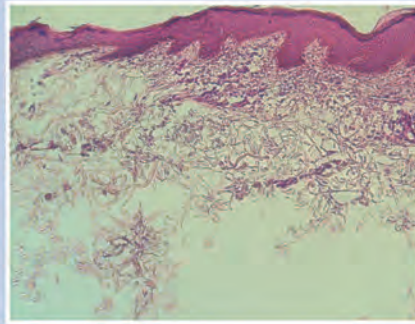




CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

Vol.: 29 Números 2 y 3 Mayo-Diciembre 2020



Neoformación subescapular blanda con telangiectasias (pp. 94,95)

Artículo original ● *Eficacia y seguridad de dos esquemas de tratamiento de isotretinoína en adultos con rosácea: ensayo clínico aleatorizado*

Artículos de revisión ● *Acné y lácteos: ¿existe una asociación?*
● *Patogénesis de vitíligo. Teoría autoinmune*

Casos clínicos ● *Calcifilaxis*
● *Enfermedad por IgA lineal del adulto*
● *Telangiectasia nevoide unilateral adquirida*

Casos para diagnóstico ● *Neoformación digital*
● *Neoformación subescapular blanda con telangiectasias*

Resúmenes bibliográficos



NUEVO

LIPIKAR BAUME AP+M

[AQUA POSAE FILIFORMIS] + [MICRORÉSYL] **NUEVO**
EL 1er BÁLSAMO QUE INHIBE LA FORMACIÓN DEL BIOFILM.
PARA UN MEJOR BALANCE DEL MICROBIOMA CUTÁNEO.

TRIPLE EFICACIA DE REPARACIÓN

- HUMECTACIÓN INMEDIATA
- CALMANTE (ANTI-PRURITO)
- ESPACIA LOS BROTES DE RESEQUEDAD

MEJORA LA CALIDAD DE VIDA EN UN 69%



MEJORA LA CALIDAD DEL SUEÑO **+35%**

MEJORA LA DURACIÓN DEL SUEÑO **+42%**

Estudio clínico: 24 adultos y 27 niños con dermatitis atópica moderada a severa (SCORAD promedio 42). Lipikar Baume AP+M y Lipikar Syndet AP+ por lo menos 1 vez al día. Evaluación clínica al D0 y D14.



98% DE LOS NIÑOS SE SIENTEN MÁS SEGUROS

96% SE SIENTEN MENOS ESTRESADOS

Estudio observacional en pacientes en entre 4 y 91 años de edad, atópica leve a moderada, Lipikar Baume AP+M por lo menos 1 vez al día.



Avalado por:



NUEVO

Quadriloid®

Lidocaína / Hidrocortisona / Clotrimazol / Neomicina

es *Quadriacción*

Alivia los **Q**uadros **D**ermatológicos¹

1 Anestésico¹

2 Antiinflamatorio¹

3 Antimicrobiano¹

4 Antifúngico¹

Consultar IPP
QUADRILOID



Referencias: Quadriloid®. Información para prescribir. Laboratorios Liomont.
Reg. Núm. 033M2019 SSA VI. Aviso de Publicidad No. 1993300202C3187



LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938
www.liomont.com



ESR EMPRESA
SOCIALMENTE
RESPONSABLE

Linea
Dermatológica
LIOMONT

CICLOFERON[®]

aciclovir

Líder como Antiviral específico
en VARICELA y HERPES¹



Reincorpora al pequeño
paciente a sus actividades²

BIBLIOGRAFÍA: 1. INTE CICLOFERON®. 2. Castañeda JL. Tratamiento de la varicela con Aciclovir en presentación oral y spray en la práctica privada en niños mexicanos. Rev Enf Infec Pediatr. 2005; 72:112-6. Tabletas Reg. Núm. 050M97 SSA IV, suspensión Reg. Núm. 236M93 SSA IV y solución en spray Reg. Núm. 586M2000 SSA IV. Aviso de publicidad.103300203A6479

VALEXTRA®

Valaciclovir

Un **avance**
en el **tratamiento**
antiherpético¹

- * Limita la propagación vírica¹
- * Es bien tolerado¹
- * Aminora el dolor neuropático²
- * Acorta la duración de la neuralgia postherpética³
- * Acelera la curación de las lesiones¹



IPP VALEXTRA®



Referencias: 1. García A, Silvia García Sánchez JA, et al. Valaciclovir en el tratamiento de la primoinfección por el virus del herpes genital: estudio comparativo. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2001; 19(01). 2. Serra J. Tratado de dolor neuropático. Editorial panamericana. 2006. 3. Vicente D, Cilla G, Pérez Trullero E. Tratamiento del Herpes Zoster. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2003;27:81-89. 4. Información para prescribir Valextra®, Liomont México. Reg. Núm. 033M2012 SSA IV. Num. Aviso de publicidad no. 173300202C3026



TRANACIX®

NUEVO
PRODUCTO

Crema con 3% de ÁCIDO TRANEXÁMICO

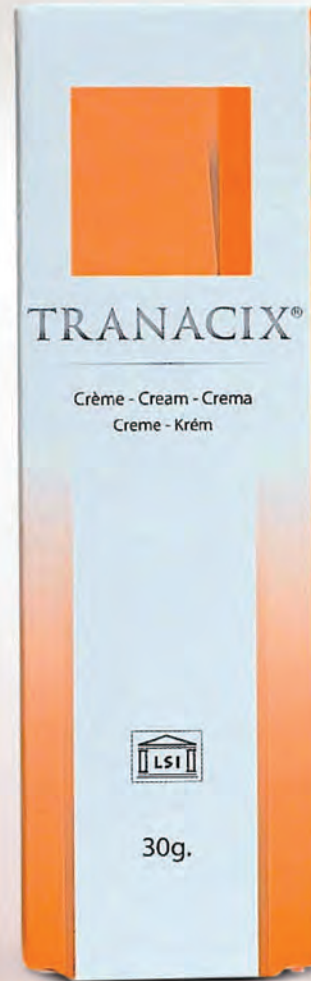
TRANACIX® Crema Envase con 30gr.

Crema con 3% de
Ácido Tranexámico

- Auxiliar para el manejo del melasma
- Ayuda a inhibir la síntesis de melanina, mediada por la plasmina y a reducir el número de vasos sanguíneos en la dermis.



LA EFICACIA DEL ÁCIDO TRANEXÁMICO TÓPICO AL 3% SE COMPROBÓ EN MELASMA EN VARIOS ESTUDIOS CLÍNICOS PUBLICADOS



Semana 0 Semana 4 Semana 8 Semana 12



KIM, ET AL-2016- Clinical and Experimental Dermatology

TA 2%
2 x día



LSI SILDERMA



"Excelencia en Dermatología"



REVISTA DEL
CENTRO
DERMATOLOGICO
PASCUA

ASOCIACIÓN MEXICANA DE ACCIÓN CONTRA
LA LEPROSA, A.C.



Tels. 8589-8527 al 31.
E-mail: emyc@medigraphic.com

Director General
Dr. José Rosales J.

Coordinación Editorial y Publicidad
Dra. María de la Luz Rosales J.
Graciela González Cazañas
Ma. Loreto Echeverría Torres

Producción Editorial
Ing. Víctor Rosales J.

Coordinación Gráfica y Diseño
D.G. Verónica Bautista Grageda

La **Revista del Centro Dermatológico Pascua** es una publicación cuatrimestral. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a: Av. Dr. Vértiz 464, Col. Buenos Aires, C.P. 06780, Ciudad de México.

Revista del Centro Dermatológico Pascua: Certificado de Licitud de Título núm. 7341. Certificado de Licitud de Contenido núm. 5295. Registro de Reserva del Derecho de Autor núm. 2536-93.

Arte, diseño, composición tipográfica, pre prensa e impresión por: **Graphimedic, S.A. de C.V.** Tels. 55 8589-8527 al 31.
E-mail: dermatologicopascua@medigraphic.com Impreso en México. Distribuida por el Centro Dermatológico Pascua.

Disponible en versión completa en <http://www.medigraphic.com/dermatologicopascua>



REVISTA DEL
CENTRO
DERMATOLÓGICO
PASCUA

ÓRGANO OFICIAL DEL CENTRO DERMATOLÓGICO
"DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

**Auspiciada por la
Asociación Mexicana de Acción
Contra la Lepra, A.C.**

DIRECTORA EDITORIAL

Dra. Obdulía Rodríguez R.

EDITOR

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

COORDINADORAS EDITORIALES

Dra. Gisela Navarrete Franco

Dra. Myrna del Carmen Rodríguez Acar

COMITÉ EDITORIAL

Dra. Lourdes Alonzo Romero Pareyón

Dr. Armando Medina Bojórquez

Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez

**CENTRO
DERMATOLÓGICO
PASCUA**

DIRECTOR

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

SUBDIRECTOR DE ATENCIÓN MÉDICA

Dr. Armando Medina Bojórquez

JEFE DE LA CONSULTA

Dra. Myrna del Carmen Rodríguez Acar

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez

SERVICIOS

CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Dr. Julio Enríquez Merino

DERMATOLOGÍA GENERAL

Dra. Guadalupe Domínguez Ugalde
Dra. Angélica Villanueva Otamendi
Dr. Miguel Ángel Cardona Hernández
Dra. Larissa López Cepeda
Dra. Guadalupe Olguín García
Dr. Juan Ramón Trejo Acuña

DERMATOLEPROLOGÍA

Dra. Obdulía Rodríguez Rodríguez
Dra. Myrna del Carmen Rodríguez Acar

DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

Dra. María Enriqueta Morales Barrera

DERMATOONCOLOGÍA

Dr. Armando Medina Bojórquez
Dr. Daniel Alcalá Pérez
Dra. Sonia Torres González

DERMATOPATOLOGÍA

Dra. Gisela Navarrete Franco
Dr. José Alberto Ramos Garibay
Dra. Maribet González González

DERMATOSIS REACCIONALES

Dra. Blanca Ma. de Lourdes Alonzo-Romero
Pareyón

ENFERMEDADES COLAGENOVASCULARES

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Dra. Virginia Martínez Estrada

ENFERMEDADES VESICULOAMPOLLOSAS

Dra. Josefina De Peña Ortiz

**INFECCIONES DE
TRANSMISIÓN SEXUAL**

Dra. Sara Pérez Cortés

FOTOTERAPIA

Dra. María Antonieta Domínguez Gómez

DERMATOLOGÍA VULVAR

Dra. Mónica Vences Carranza

ÚLCERAS

Dra. Fabiola Jiménez Hernández

PSORIASIS

Dr. César Maldonado García

REHABILITACIÓN

Dra. Dina María Sotomayor López

OFTALMOLOGÍA

Dr. Arturo Guarneros Campos

PATOLOGÍA BUCAL

Dra. Laura Fernández Cuevas

MICOLOGÍA

Dra. María del Carmen Padilla Desgarenes

LABORATORIO GENERAL

QBP. Lucila Hernández Caravantes
Tec. Carlos Alberto García González

**LABORATORIO DE
INMUNODERMATOLOGÍA**

QFB. Gibran Pérez Montesinos

RAYOS X

Tec. Roberto Peña Ochoa

INFORMÁTICA

Ing. José Luis Ángeles Alcántara
Lic. Luis Antonio González González



Artículo original

- 47 **Eficacia y seguridad de dos esquemas de tratamiento de isotretinoína en adultos con rosácea: ensayo clínico aleatorizado**
Fermín Jurado-Santa Cruz,
Tania Raisha Torres-Victoria,
María Luisa Peralta-Pedrero,
María Julia Garza-Zúñiga,
Martha Alejandra Morales-Sánchez

Artículos de revisión

- 56 **Acné y lácteos: ¿existe una asociación?**
Karla Leticia Valdés-Morales,
Ana Karen Romero-Guzmán,
María Teresa Rosas-Morett,
Martha Alejandra Morales-Sánchez
- 61 **Patogénesis de vitiligo. Teoría autoinmune**
Germán Guerrero Oliva,
Ximena Trejo Ortega,
María Luisa Peralta Pedrero,
Gibrán Pérez Montesinos,
Martha Alejandra Morales Sánchez,
Fermín Jurado Santa Cruz

Casos clínicos

- 77 **Calcifilaxis. Comunicación de un caso**
Fabiola Jiménez-Hernández,
Luisa Fernanda Baldassarri-Ortego,
Valeria Álvarez-Rivero
- 81 **Enfermedad por IgA lineal del adulto**
Josefina de Peña-Ortiz,
Maribet González-González,
Denisse Herrera-Bringas
- 86 **Telangiectasia nevoide unilateral adquirida**
Juan Ramón Trejo-Acuña,
Maribet González-González,
María José García-Alonso

Casos para diagnóstico

- 90 **Neoformación digital**
Miguel Ángel Cardona-Hernández,
Maribet González-González,
Wendy Carolina González-Hernández
- 94 **Neoformación subescapular blanda con telangiectasias**
Juan Ramón José de Jesús Trejo-Acuña,
José Alberto Ramos-Garibay,
Karla Patricia Estrada-Ramírez,
María Teresa Rosas-Morett

97 Resúmenes bibliográficos

Original article

- 47 ***Efficacy and safety of two isotretinoin treatment schemes in adults with rosacea: randomized clinical trial***
Fermín Jurado-Santa Cruz,
Tania Raisha Torres-Victoria,
María Luisa Peralta-Pedrero,
María Julia Garza-Zúñiga,
Martha Alejandra Morales-Sánchez

Review

- 56 ***Acne and dairy: Is there an association?***
Karla Leticia Valdés-Morales,
Ana Karen Romero-Guzmán,
María Teresa Rosas-Morett,
Martha Alejandra Morales-Sánchez
- 61 ***Pathogenesis of vitiligo. Autoimmune theory***
Germán Guerrero Oliva,
Ximena Trejo Ortega,
María Luisa Peralta Pedrero,
Gibrán Pérez Montesinos,
Martha Alejandra Morales Sánchez,
Fermín Jurado Santa Cruz

Clinical cases

- 77 ***Calciphylaxis. Case report***
Fabiola Jiménez-Hernández,
Luisa Fernanda Baldassarri-Ortego,
Valeria Álvarez-Rivero
- 81 ***Linear IgA disease of adults***
Josefina de Peña-Ortiz,
Maribet González-González,
Denisse Herrera-Bringas
- 86 ***Acquired unilateral nevoid telangiectasia***
Juan Ramón Trejo-Acuña,
Maribet González-González,
María José García-Alonso

Cases for diagnosis

- 90 ***Digital neoformation***
Miguel Ángel Cardona-Hernández,
Maribet González-González,
Wendy Carolina González-Hernández
- 94 ***Soft subscapular neoformation with telangiectasias***
Juan Ramón José de Jesús Trejo-Acuña,
José Alberto Ramos-Garibay,
Karla Patricia Estrada-Ramírez,
María Teresa Rosas-Morett

97 *Bibliographic abstracts*



Eficacia y seguridad de dos esquemas de tratamiento de isotretinoína en adultos con rosácea: ensayo clínico aleatorizado

Efficacy and safety of two isotretinoin treatment schemes in adults with rosacea: randomized clinical trial

Fermín Jurado-Santa Cruz,* Tania Raisha Torres-Victoria,* María Luisa Peralta-Pedrero,*
María Julia Garza-Zúñiga,* Martha Alejandra Morales-Sánchez*

RESUMEN

Introducción: La rosácea es una enfermedad inflamatoria cutánea que afecta la calidad de vida. La isotretinoína es una alternativa terapéutica en casos graves. Existe controversia sobre la eficacia de dosis bajas de isotretinoína para el tratamiento de la rosácea pápulo-pustular. **Material y métodos:** Ensayo clínico aleatorizado que reclutó 68 pacientes con rosácea pápulo-pustular. Los participantes se asignaron aleatoriamente a dos dosis de isotretinoína, el grupo A recibió 20 mg/día y el grupo B, 10 mg/día durante 12 semanas. Las variables de respuesta fueron el conteo de lesiones, el nivel de eritema y melanina a las cero, cuatro, ocho y 12 semanas. Se midió el cambio en la calidad de vida a las 12 semanas y los efectos adversos durante todo el estudio. La recidiva se evaluó a las 24 semanas. **Resultados:** La reducción en el número de lesiones fue similar en ambos grupos, al igual que la incidencia de efectos adversos. La calidad de vida mejoró en ambos grupos al igual que el nivel de eritema. El nivel de melanina fue menor al final del tratamiento en el grupo que recibió 20 mg/día de isotretinoína. **Conclusiones:** La eficacia y seguridad de ambos esquemas de dosis de isotretinoína es similar, por lo que se recomienda el empleo de 10 mg/día de isotretinoína para pacientes con rosácea pápulo-pustular.

Palabras clave: Rosácea, isotretinoína, calidad de vida, ensayo clínico.

ABSTRACT

Introduction: Rosacea is an inflammatory skin disease that affects quality of life. Isotretinoin is a therapeutic alternative in severe cases. Controversy exists about the efficacy of low-dose isotretinoin for the treatment of papulo-pustular rosacea. **Material and methods:** Randomized clinical trial enrolling 68 patients with papulo-pustular rosacea. Participants were randomly assigned to two doses of isotretinoin, group A received 20 mg/day and group B 10 mg/day for 12 weeks. The response variables were the lesion count, the level of erythema and melanin at zero, four, eight and 12 weeks. Change in quality of life at 12 weeks and adverse effects were measured throughout the study. Recurrence was assessed at 24 weeks. **Results:** The reduction in the number of lesions were similar in both groups, as well as the incidence of adverse effects. The quality of life improved in both groups, as did the level of erythema. The level of melanin was lower at the end of the treatment in the group that received 20 mg/day of isotretinoin. **Conclusions:** The efficacy and safety of both isotretinoin dose schedules are similar, due to this results the use of isotretinoin 10 mg/day is recommended for patients with papulo-pustular rosacea.

Keywords: Rosacea, isotretinoin, quality of life, clinical trial.

* Unidad de Enseñanza e Investigación, Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», Servicios de Salud Pública de la Ciudad de México, Ciudad de México, México.

Citar como: Jurado-Santa Cruz F, Torres-Victoria TR, Peralta-Pedrero ML, Garza-Zúñiga MJ, Morales-Sánchez MA. Eficacia y seguridad de dos esquemas de tratamiento de isotretinoína en adultos con rosácea: ensayo clínico aleatorizado. Rev Cent Dermatol Pascua. 2020; 29 (2-3): 47-55. <https://dx.doi.org/10.35366/99916>



INTRODUCCIÓN

La rosácea es una enfermedad inflamatoria cutánea caracterizada por eritema, telangiectasias, pápulas y pústulas en cara; de predominio en frente, mejillas, nariz y mentón. Puede ocasionar cambios fimatosis secundarios a hipertrofia de las glándulas sebáceas y fibrosis e inflamación ocular.^{1,2} Predomina entre la segunda y tercera décadas de la vida; afecta más a mujeres que a hombres.³ Una revisión sistemática en el 2018 calculó la prevalencia global de rosácea en 5.46% en la población adulta.⁴ Es más prevalente en adultos con fototipos claros (Fitzpatrick I y II).⁵ En fototipos oscuros, la rosácea puede estar subestimada, ya que el eritema y las telangiectasias son difíciles de detectar, la prevalencia de rosácea en raza negra es de 2% y en población latina de 3.9%.⁶

En la rosácea se ha demostrado que existe una falla en la regulación del sistema inmune innato que provoca una inflamación excesiva y vasodilatación en respuesta a factores ambientales.⁷ El diagnóstico se sustenta en la exploración física; de acuerdo a las lesiones que predominan se clasifica en: eritemato-telangiectásica, pápulo-pustular, fimatosa y ocular. El criterio diagnóstico más importante de acuerdo con la Sociedad Nacional de Rosácea es el eritema centro-facial fijo, que puede intensificarse periódicamente. Las manifestaciones secundarias reconocidas son la sensación urente o de adormecimiento, edema y xerosis centro-facial.⁸ Como enfermedad cutánea, la rosácea impacta de forma negativa en la calidad de vida del paciente en la esfera emocional y social, así como la autopercepción y autoestima.⁹

El tratamiento actual de la rosácea está enfocado en controlar las manifestaciones clínicas con medicamentos tópicos, orales y/o dispositivos de luz; aunado al cuidado de la piel y cambios en el estilo de vida.¹⁰ Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de doxiciclina a dosis bajas y metronidazol tópico o ácido azelaico, como la primera línea de tratamiento en la rosácea pápulo-pustular moderada a grave. Sin embargo, se reportan recaídas posteriores a la interrupción de la doxiciclina. Otros tratamientos eficaces son: ivermectina tópica, brimonidina tópica, tetraciclinas vía oral, isotretinoína, láser y luz pulsada.² Estudios previos han demostrado la efectividad de la isotretinoína para la rosácea pápulo-pustular grave o resistente a tratamiento con tetraciclinas. Las dosis empleadas en la mayoría de los ensayos clínicos han sido similares a las administradas en pacientes con acné (0.5-1 mg/kg/día). No obstante, estudios más recientes han de-

mostrado la efectividad de la isotretinoína a dosis bajas (0.1-0.3 mg/kg/día) para el tratamiento de la rosácea pápulo-pustular, con la ventaja de la disminución de la incidencia de los efectos adversos.¹¹⁻¹³ Ante esta evidencia científica, el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la isotretinoína a dosis de 10 mg/día, en comparación con la dosis habitual de 20 mg/día para el tratamiento de la rosácea pápulo-pustular moderada a grave en adultos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado en adultos (18 a 59 años de edad) con rosácea pápulo-pustular moderada a grave del Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua». El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética en Investigación institucionales. Todos los pacientes aceptaron participar voluntariamente y firmaron carta de consentimiento informado. Se consideró que un paciente presentaba rosácea pápulo-pustular moderada a grave cuando en la evaluación global obtenía dos o tres puntos en eritema, pápulas, pústulas y telangiectasias. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: tratamiento durante los últimos tres meses (orales, tópicos y/o láser), tabaquismo, consumo frecuente (semanal) de bebidas alcohólicas, formas especiales de rosácea como extrafacial y pioderma facial, pacientes con enfermedades contraindicadas o que pueden empeorar con el uso de isotretinoína, tales como insuficiencia renal, hepática, hipervitaminosis A o dislipidemia. Se tomaron estudios de laboratorio (biometría hemática, prueba de función hepática, perfil de lípidos, CPK y hormona gonadotropina coriónica humana fracción beta en mujeres) antes del reclutamiento para evaluar su elegibilidad. Todas las mujeres fueron enviadas al ginecólogo para el inicio de un método anticonceptivo.

Los participantes que cumplieron los criterios de selección del estudio fueron asignados aleatoriamente (lista creada en sealedenvelope.com) a alguno de los dos grupos de intervención: el grupo A recibió 20 mg de isotretinoína al día, mientras que el grupo B recibió 10 mg al día, durante 12 semanas. Los participantes fueron evaluados a las cero, cuatro, ocho y 12 semanas de la intervención por un médico dermatólogo encargado de identificar y realizar el conteo de lesiones faciales. La variable de resultado principal fue el cambio en el número de lesiones inflamatorias y no inflamatorias. El eritema persistente y las telangiectasias se calificaron en una escala del 0 al 3 de acuerdo a su intensidad y frecuencia. También se

cuantificó el índice de eritema y melanina (escala del 0 al 999) con la sonda Mexameter MX18 (Courage + Khazaka electronic GmbH). El mexámetro es un equipo que mide los dos principales componentes que dan el color a la piel: hemoglobina y melanina, a través de los principios de absorción y reflexión. Este equipo emite tres longitudes de onda de luz específicas y un receptor mide la luz reflejada. Al definirse la cantidad de luz emitida es posible calcular la luz absorbida por la piel. Se evaluó la calidad de vida utilizando la versión en español del cuestionario *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), que a mayor puntaje indica una menor calidad de vida. Dicho cuestionario es un instrumento que consta de 10 ítems, cuyo marco temporal abarca los últimos siete días. Cada una de las preguntas incluye cuatro posibles respuestas con puntuaciones del 0 al 3. Las dimensiones de la calidad de vida que mide son: síntomas y percepciones, actividades diarias, ocio, trabajo/estudio, relaciones interpersonales y tratamiento. La puntuación va desde cero, que se traduce en un impacto mínimo en la calidad de vida, hasta 30 puntos, que refleja el máximo impacto en la calidad de vida. El conteo de lesiones, la medición de eritema, melanina, los estudios de laboratorio y la toma de fotografías se realizó a las cero, cuatro, ocho y 12 semanas del estudio. La calidad de vida se midió a las cero y 12 semanas, mientras que la recidiva se evaluó a las 24 semanas. Se definió recidiva como la presencia de más lesiones que las reportadas a las 12 semanas. Los efectos adversos se midieron por medio de evaluaciones clínicas y mediante bitácoras, donde se registró el día de inicio del síntoma y mediante pruebas de laboratorio durante las visitas cuatro, ocho y 12. El criterio para interrumpir las intervenciones fueron las alteraciones grado 2 de los resultados de los estudios de laboratorio, establecidos por el Instituto Nacional de Cáncer 2003, definidos como grado 2 aquéllos con los siguientes valores: triglicéridos 376-750 mg/dL, colesterol total 301-400 mg/dL, ALT/AST 101-200 mg/dL, leucocitos 2.0 a 2.9×10^3 /mL, plaquetas 50-74 $\times 10^3$ /mL y hemoglobina 8-9.9 g/dL.

El tamaño de muestra se calculó utilizando la fórmula para comparar dos proporciones, considerando una diferencia en el número de lesiones inflamatorias entre ambos grupos de 10%, alfa de 0.5 y beta de 20%, se consideraron pérdidas durante el seguimiento de 20%. Los datos fueron analizados con el programa SPSS versión 21.0 (SPSS Chicago, IL). Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias y las cuantitativas con distribución normal utilizando la media y la desviación estándar; en caso contrario, se

calculó la mediana y el rango intercuartílico (RIQ). Para analizar las diferencias en el conteo de lesiones, índices de eritema, melanina y calidad de vida se utilizó la prueba t de Student en caso de distribución normal, o la U de Mann-Whitney en caso contrario. Se consideró que existían diferencias estadísticamente significativas (entre los grupos) con un resultado de alfa menor a 0.05.

RESULTADOS

Se reclutaron 34 pacientes por grupo (**Figura 1**). En el grupo A, donde se otorgó 20 mg/día de isotretinoína, 70.5% completaron el seguimiento a 12 semanas. Hubo 10 pérdidas, seis pacientes no acudieron a las citas de seguimiento (semana ocho y/o 12), dos pacientes suspendieron por decisión propia, un paciente refirió mialgias sin elevación de CPK y un paciente tuvo elevación de CPK junto con mialgias, por lo que se decidió su suspensión. En el grupo B, donde recibieron 10 mg/día de isotretinoína, 73.5% completaron el tratamiento, hubo nueve pérdidas de seguimiento. De éstos, siete pacientes no acudieron a las citas de control (semana ocho y/o 12), un paciente refirió síntomas depresivos, por lo que se decidió su suspensión y un paciente tuvo elevación en el valor de bilirrubinas (BT 2.7 mg/dL).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características basales en ambos grupos de tratamiento (**Tabla 1**). Predominó el sexo femenino en ambos grupos, con más de 60% de los casos.

Eficacia

Al comparar los resultados en ambos grupos a la semana 12 de seguimiento, se encontró un mayor número de pápulas y pústulas en el grupo A (isotretinoína 20 mg) con una mediana de 29 pápulas (RIQ 20-41), y de 22 pápulas (RIQ 15-38) en el grupo B (isotretinoína 10 mg), $p = 0.248$. La mediana de pústulas contabilizadas fue de siete en el grupo A (RIQ 2-15) y de cinco en el grupo B (RIQ 2-10), $p = 0.519$. La mediana de la calificación de las telangiectasias basales en el grupo A fue de uno y en el grupo B de dos, mientras que a la semana 12 fue de uno en ambos grupos, sin significancia estadística. El eritema transitorio basal en ambos grupos fue similar, dos (rango 2-3) y a las 12 semanas fue el mismo para ambos, dos (1-2), $p = 0.694$. Al comparar los resultados entre las visitas cuatro, ocho y 12 (**Figuras 2 y 3**), no se encontraron diferencias significativas en cuanto a pápulas, pústulas, telangiectasias o eritema transitorio entre los grupos de intervención (**Tabla 2, Figuras 4 y 5**).

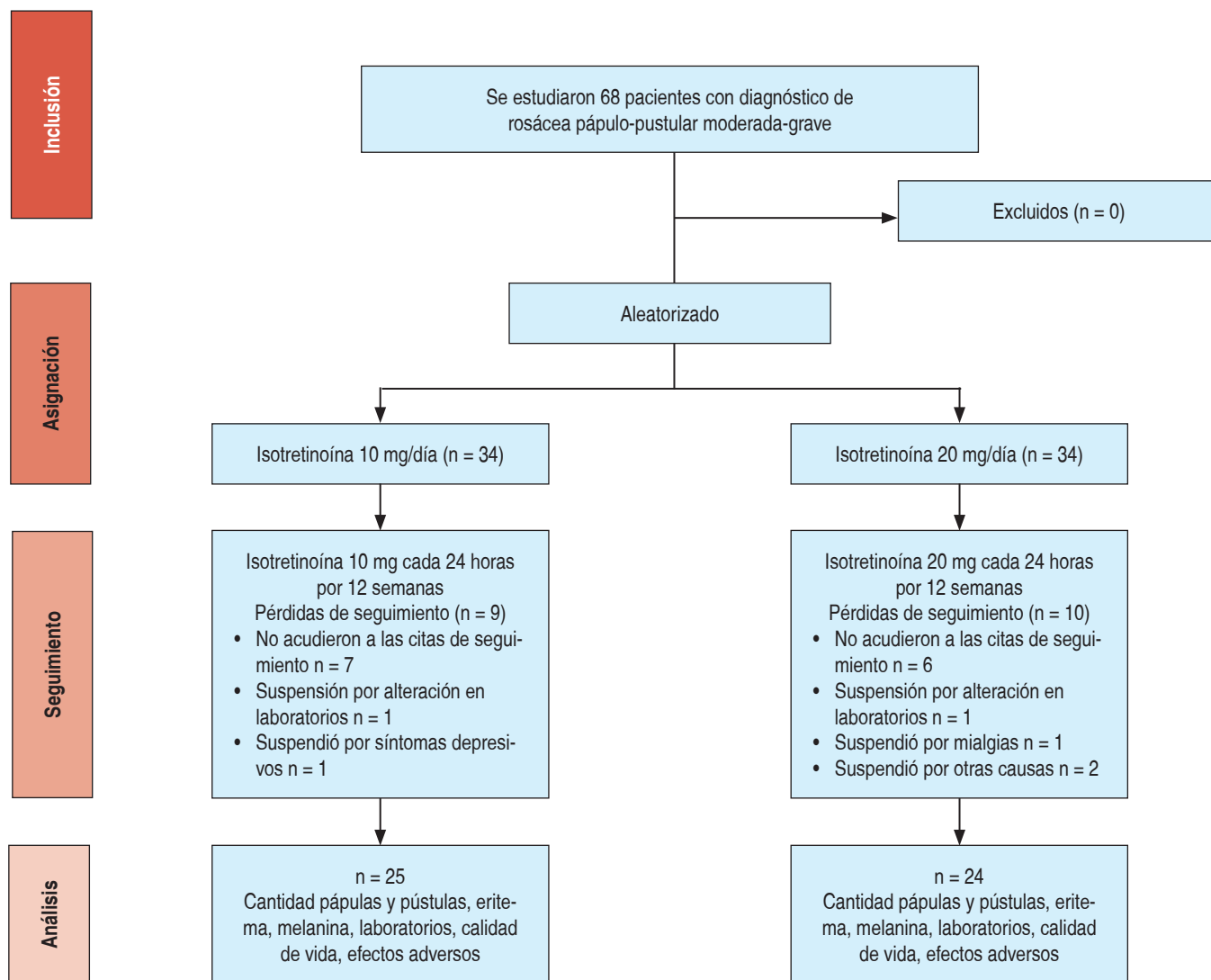


Figura 1: Diagrama de flujo del estudio de acuerdo a CONSORT.

Tabla 1: Comparación entre grupos.

	Grupo A (20 mg/día)	Grupo B (10 mg/día)	p
Edad (años)	36 ± 10	39 ± 10	0.197
Sexo femenino (%)	81.8	66.7	0.130
Pústulas basales*	7 (2-15)	5 (2-10)	0.519
Pápulas basales*	29 (20-41)	22 (15-38)	0.248
DLQI*	6.5 (3.0-11.0)	7.0 (3.5-11.5)	

*Mediana y rango intercuartílico.
DLQI = Dermatology Life Quality Index.

En cuanto a los resultados de los estudios de laboratorio, sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa en el valor de colesterol total, triglicéridos, GGT y LDL-C (Tabla 3), pero sin relevancia clínica. Se observó una elevación significativa del colesterol total a la semana ocho en el grupo A (20 mg/día), con un colesterol total de 179 ± 33 mg/dL; mientras que el grupo B tuvo valores de 157 ± 30 mg/dL, ($p < 0.05$). A la semana cuatro hubo una elevación significativa en el grupo A de los niveles de triglicéridos, con una mediana de 133 mg/dL (RIQ 99-183); por su parte, en el grupo B fue de 100 mg/dL (RIQ 76-130). El LDL-C estuvo elevado a la semana ocho con un valor promedio de 121 ± 32 en el grupo A y en el grupo B de 98 ± 35 ($p < 0.05$). A la semana cuatro, la mediana del valor

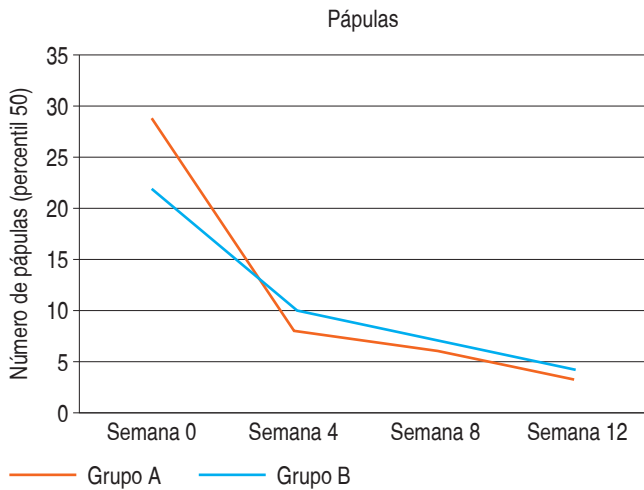


Figura 2: Número de pápulas por visita.

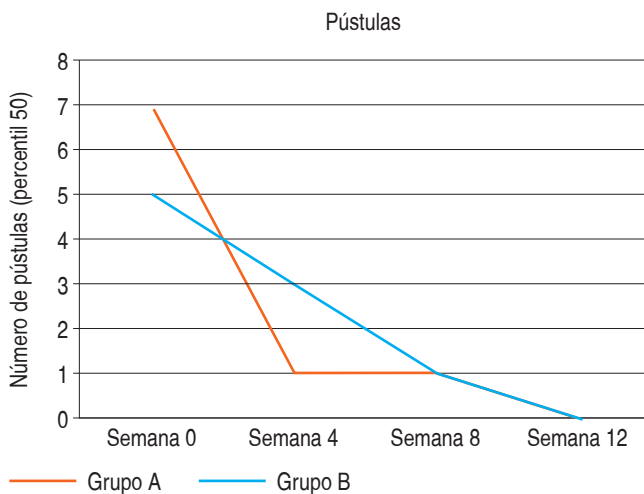


Figura 3: Número de pústulas por visita.

de gamma-glutamyl transferasa (GGT) en el grupo A fue de 27 mg/dL (RIQ 20 a 40) y el grupo B de 21 mg/dL (RIQ 13-29). Aunque hubo diferencias estadísticamente significativas de algunos parámetros de laboratorio, con valores más altos en el grupo A, este aumento de los niveles no fue clínicamente significativo ni ameritó la interrupción del tratamiento en ninguno de los dos grupos.

Se encontraron diferencias en el valor de melanina a las semanas ocho y 12. El grupo A (20 mg/día) tuvo una mediana de 198 (RIQ 173-246); mientras que el B (10 mg/día) tuvo una mediana de 213 (RIQ 194-246), $p < 0.05$. En la semana 12 el grupo A tuvo una mediana de 176 (RIQ 141-212); mientras que la del grupo B fue de 208 (RIQ 180-241), $p < 0.05$ (Tabla 4).

Efectos adversos

Los efectos adversos se valoraron a la semana cuatro, ocho y 12 (Tabla 5). A la semana cuatro, 58.8% de los pacientes en el grupo B con 10 mg/día presentaron algún síntoma. El principal síntoma fue la xerosis en 29.4% de los casos. En el grupo A (20 mg/día), 52.9% presentó algún efecto adverso sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En este grupo, los síntomas principales fueron la xerosis, y el dolor en 23.5% cada uno, y prurito en 14.7%. A la semana ocho, los efectos adversos presentados fueron menores, siendo 26.5% en ambos grupos y predominando la xerosis con 8.8% en el grupo de 20 mg/día de isotretinoína y en 14.7% del grupo de isotretinoína 10 mg/día. A la semana 12, 5.9% de los pacientes en ambos grupos presentaron algún efecto adverso. No se presentaron diferencias ni clínicas ni estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Calidad de vida

La calidad de vida se midió en la visita basal y en la semana 12, al término del tratamiento. No se documentaron diferencias en los puntajes de la calidad de vida entre los grupos de intervención. Se compararon las preguntas

Tabla 2: Variables clínicas basales y por visita.

Variables	Basal	Semana 4	Semana 8	Semana 12
Pápulas (n)				
Grupo A	29 (20-41)	8 (3-18)	6 (3-14)	3 (2-8)
Grupo B	22 (15-38)	10 (8-17)	7 (4-16)	4 (1-10)
Pústulas (n)				
Grupo A	7 (2-15)	1 (0-4)	1 (0-3)	0 (0-1)
Grupo B	5 (2-10)	3 (0-5)	1 (0-4)	0 (0-2)
Telangiectasias (n)				
Grupo A	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)
Grupo B	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)
Eritema transitorio (n)				
Grupo A	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (1-2)
Grupo B	2 (2-3)	2 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-2)
Eritema no transitorio (n)				
Grupo A	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (1-2)
Grupo B	3 (2-3)	2 (2-2)	2 (1-3)	2 (2-2)
DLQI (n)				
Grupo A	6.5 (3.0-11.0)	–	–	1.0 (0.0-3.0)
Grupo B	7.0 (3.5-11.5)	–	–	1.0 (0.0-3.0)

Mediana (rango intercuartílico).

DLQI = Dermatology Life Quality Index.



Figura 4:

Paciente del grupo A isotretinoína 20 mg/día. **A)** Basal, **B)** Semana 12.

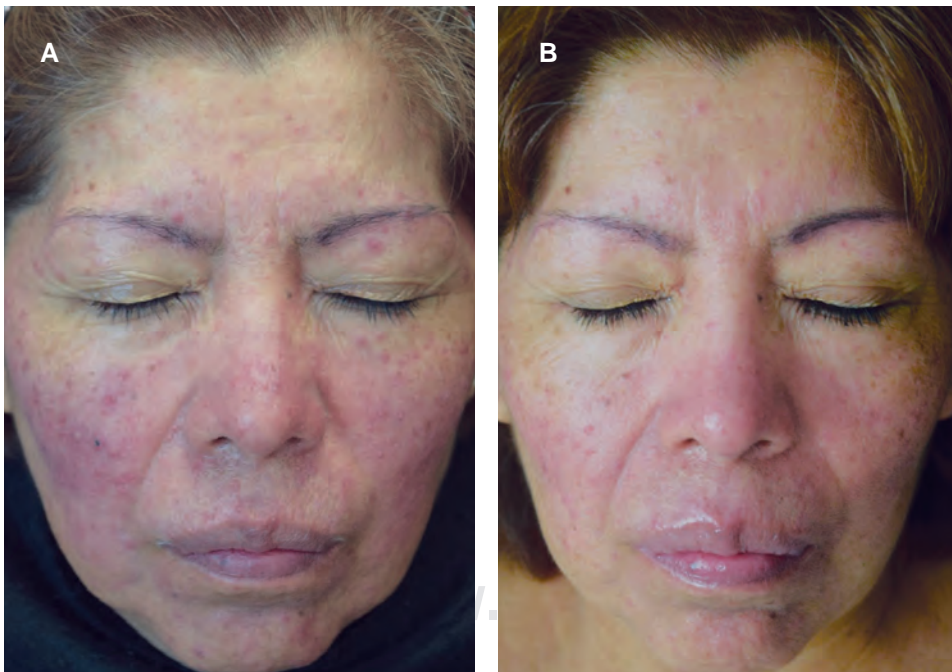


Figura 5:

Paciente del grupo B isotretinoína 10 mg/día. **A)** Basal, **B)** Semana 12.

entre ambos grupos de manera individual de las semanas cero y 12, y no se encontraron diferencias. En la primera visita en el grupo A, la mediana del puntaje fue de 6.5 (RIQ 3.0-11.0) mientras que la del grupo B fue de 7 (RIQ

3.5-11.5). Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas sí hubo una disminución en los puntajes de la calidad de vida a las 12 semanas en ambos grupos, con una disminución promedio de un punto (0-3).

Recidiva a la semana 24

Se realizó seguimiento a los pacientes que acudieron a las 12 semanas posteriores al término de las intervenciones. Se definió recaída a la semana 24 como la presencia de un mayor número de lesiones inflamatorias (pápulas o pústulas) en comparación con la semana 12. Del grupo B (10 mg/día) acudieron 16/25 (64%), mientras que del grupo A (20 mg/día) acudieron 7/24

(29%). En el grupo B, los pacientes que recibieron la dosis más baja (10 mg/día), 68% (11/16) presentaron recaída, mientras que en el grupo A (20 mg/día) 71% la presentó.

DISCUSIÓN

La relevancia de este estudio radica en que los resultados obtenidos arrojan que no hay una diferencia signifi-

Tabla 3: Laboratorios basales y por visita.

Variables	Basal	Semana 4	Semana 8	Semana 12
AST (U/L)				
Grupo A	20 (15-25)	23 (14-44)	22 (13-28)	20 (18-23)
Grupo B	20 (15-34)	20 (16-27)	20 (13-32)	20 (17-25)
ALT (U/L)				
Grupo A	20 (17-28)	22 (17-29)	19 (17-25)	18 (13-24)
Grupo B	19 (17-26)	21 (16-25)	19 (16-25)	21 (14-28)
GGT (U/L)				
Grupo A	24 (15-44)	27 (20-40)	26 (18-40)	24 (17-37)
Grupo B	19 (13-26)	21 (13-29)	20 (14-34)	21 (14-30)
Bilirrubina total (mg/dL)				
Grupo A	0.53 (0.35-0.76)	0.45 (0.40-0.70)	0.51 (0.37-0.70)	0.48 (0.29-0.63)
Grupo B	0.51 (0.40-0.72)	0.58 (0.48-0.96)	0.58 (0.41-0.77)	0.47 (0.37-0.92)
Bilirrubina indirecta (mg/dL)				
Grupo A	0.30 (0.21-0.52)	0.30 (0.20-0.49)	0.30 (0.20-0.50)	0.30 (0.19-0.45)
Grupo B	0.30 (0.22-0.49)	0.40 (0.30-0.70)	0.33 (0.26-0.53)	0.30 (0.21-0.60)
Bilirrubina directa (mg/dL)				
Grupo A	0.20 (0.13-0.22)	0.18 (0.14-0.24)	0.18 (0.10-0.24)	0.15 (0.12-0.21)
Grupo B	0.19 (0.14-0.27)	0.21 (0.18-0.30)	0.19 (0.14-0.22)	0.18 (0.12-0.28)
Fosfatasa alcalina (U/L)				
Grupo A	80 (70-95)	84 (68-107)	82 (71-98)	84 (74-91)
Grupo B	81 (71-92)	77 (68-92)	75 (64-92)	78 (66-89)
Glucosa en ayuno (mg/dL)*				
Grupo A	96 ± 25	91 ± 20	92 ± 8	94 ± 6
Grupo B	90 ± 19	90 ± 9	94 ± 15	91 ± 10
Colesterol total (mg/dL)*				
Grupo A	168 ± 25	173 ± 32	179 ± 33	169 ± 29
Grupo B	161 ± 24	159 ± 35	157 ± 30	167 ± 22
LDL-C (mg/dL)*				
Grupo A	109 ± 28	112 ± 27	121 ± 32	111 ± 30
Grupo B	100 ± 23	104 ± 26	98 ± 35	108 ± 24
HDL-C (mg/dL)*				
Grupo A	47 ± 20	43 ± 10	41 ± 11	50 ± 24
Grupo B	47 ± 18	46 ± 9	56 ± 54	47 ± 9
Triglicéridos (mg/dL)				
Grupo A	116 (90-153)	133 (99-183)	113 (88-177)	115 (100-159)
Grupo B	102 (85-140)	100 (76-130)	103 (92-159)	104 (86-126)

Mediana (rango intercuartílico). * Media y desviación estándar.

Valores en **negrita** tuvieron una $p < 0.05$. El resto no fue significativo.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; GGT = gamma-glutamil transferasa.

Tabla 4: Medición de melanina con mexámetro basal y en cada visita.

Variable	Basal	Semana 4	Semana 8	Semana 12
Mexámetro melanina				
Grupo A	215 (182-248)	190 (166-207)	198 (173-246)	176 (141-212)
Grupo B	235 (198-243)	205 (173-235)	213 (194-246)	208 (180-241)
Mexámetro eritema				
Grupo A	490 (463-556)	508 (434-556)	507 (475-555)	444 (397-487)
Grupo B	505 (480-546)	500 (451-553)	474 (433-569)	485 (454-511)

Mediana (rango intercuartílico).

Valores en **negrita** tuvieron una $p < 0.05$. El resto no fue significativo.

cativa entre administrar 10 o 20 mg/día de isotretinoína para el tratamiento de la rosácea. En nuestro estudio, ambos esquemas terapéuticos lograron una reducción clínicamente significativa del número de pápulas y pústulas, así como del eritema. Al realizar el análisis por intención a tratar, considerando las pérdidas en ambos grupos, los resultados fueron similares. Los efectos adversos clínicos y de parámetros de laboratorio fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La eficacia de ambos esquemas de isotretinoína se vio reflejada en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes a las 12 semanas del tratamiento.

En la última revisión sistemática Cochrane, se concluyó que las dosis bajas de isotretinoína son de 3 a 36% más efectivas que la doxiciclina a dosis de 50-100 mg/día para el tratamiento de la rosácea pápulo-pustular,

con un RR de 1.18 (IC95% 1.03-1.36).¹⁴ El primer estudio que demostró la eficacia de la isotretinoína para el tratamiento de la rosácea fue realizado por Gollnick. En este estudio se observó que la isotretinoína a dosis de 0.3 mg/kg de peso es superior al placebo e igual que la doxiciclina para lograr una reducción de 90% de las lesiones inflamatorias. También evidenciaron que es más segura la dosis de 0.3 mg/kg que la de 0.5 mg/kg, la cual ocasiona más cuadros de dermatitis facial como efecto secundario.¹⁵ Estos resultados fueron similares a los reportados posteriormente por Sbidian en un estudio con pacientes diagnosticados con rosácea de difícil tratamiento. En este estudio se demostró que la dosis de 0.25 mg/kg peso es efectiva para el tratamiento de la rosácea pápulo-pustular resistente a tratamiento de primera línea.¹⁶ En el nuestro, a las 12 semanas hubo una disminución promedio de 86% de pápulas y de 83% de pústulas en ambos grupos, sin encontrarse diferencias ni clínicas ni estadísticamente significativas con ambos esquemas de isotretinoína (10 mg vs 20 mg/día). La dosis de 10 mg/día es equivalente a 0.1 mg/kg peso al día y la de 20 mg/día a la de 0.3 mg/kg de peso.

Los estudios previos no exploraron el porcentaje de recidiva de las lesiones inflamatorias al término del tratamiento con isotretinoína. Aunque en nuestro estudio pocos pacientes acudieron a la cita de seguimiento, a las 24 semanas se observó que 68 y 71% de los pacientes en los grupos de 10 vs 20 mg/día, presentaron recidiva de las lesiones inflamatorias. Es decir, la recidiva parece ser similar con ambos esquemas terapéuticos. Los dermatólogos debemos considerar que posterior a un esquema de 12 semanas de isotretinoína, los pacientes presentarán recidiva.

Un resultado interesante medido de manera objetiva fue la valoración de la melanina con el uso del mexámetro, con el cual se documentó que el grupo que recibió 20 mg/día de isotretinoína presentó una reducción

Tabla 5: Efectos adversos durante cada visita.

	Grupo A	Grupo B	p
Efectos adversos (%)			
Semana 4	52.90	58.80	0.466
Semana 8	26.50	26.50	1.000
Semana 12	5.90	5.90	1.000
Dolor (%)			
Semana 4	17.6	11.8	0.734
Semana 8	8.8	2.9	0.307
Semana 12	2.9	2.9	1.000
Xerosis (%)			
Semana 4	23.5	29.4	0.392
Semana 8	8.8	14.7	0.355
Semana 12	2.9	5.9	0.500
Prurito (%)			
Semana 4	14.7	8.8	0.355
Semana 8	5.9	0.0	0.246
Semana 12	2.9	5.9	0.500

del índice de melanina a las semanas ocho y 12, ($p < 0.05$). En la literatura existe un reporte de caso de una paciente que padecía tanto acné como melasma, y que al recibir isotretinoína tuvo una mejoría importante en el melasma.¹⁷ Se conocen los efectos de la tretinoína tópica en el tratamiento del melasma; sin embargo, no se conocen muy bien los efectos del tratamiento con retinoides orales en pacientes con melasma.

Es importante señalar que la principal limitación de este estudio fue el no completar el tamaño de muestra calculado para demostrar equivalencia de ambos esquemas terapéuticos (valor beta final de la muestra de 0.05). Sin embargo, las fortalezas metodológicas del mismo fueron la aleatorización de la asignación a las intervenciones, la evaluación de las lesiones inflamatorias por parte de un investigador cegado a las intervenciones y la medición objetiva del eritema y de la melanina utilizando la sonda mexámetro; así como el registro de los efectos secundarios a través de las bitácoras de los pacientes y de los estudios de laboratorio.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio sustentan que la administración de 10 mg/día de isotretinoína para el tratamiento de la rosácea pápulo-pustular es similar a la dosis de 20 mg/día. Y que aunque en nuestra muestra la incidencia de efectos secundarios fue similar, en estudios previos se ha observado que una menor dosis diaria de isotretinoína reduce la incidencia de efectos adversos graves que ameriten la suspensión del tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

A Quetzalli Georgina Chirino-Castillo y Germán Guerrero-Oliva por su participación en el reclutamiento de pacientes y apoyo en los procedimientos del estudio. Las cápsulas de isotretinoína fueron donadas por el laboratorio Progela Pharma, marca Gelcupro. El personal del laboratorio Progela Pharma no estuvo involucrado en el diseño, reclutamiento ni en ningún procedimiento del estudio, incluido el análisis estadístico y la redacción del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Van Zuuren EJ. Rosacea. *New Engl J Med*. 2017;377:1754-1764. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1506630>.
2. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Van der Linden MM, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD003262.
3. Powell FC. Rosacea. *N Engl J Med*. 2005;352:793-803.

4. Gether L, Overgaard LK, Egeberg A, Thyssen JP. Incidence and prevalence of rosacea: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018;179:282-289. Available in: <https://doi.org/10.1111/bjd.16481>.
5. Culp B, Scheinfeld N. Rosacea: a review. *P T*. 2009;34:38-45.
6. Amir A, Scott AD, Amy JM, Steven F. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis. *Dermatol Online J*. 2014;20(10):13030/qt1mv9r0ss.
7. Marson JW, Baldwin HE. Rosacea: a wholistic review and update from pathogenesis to diagnosis and therapy. *Int J Dermatol*. 2020;59:e175-e182. Available in: <https://doi.org/10.1111/ijd.14757>.
8. Gallo RL, Granstein RD, Kang S, Mannis M, Steinhoff M, Tan J et al. Standard classification and pathophysiology of rosacea: The 2017 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:148-155. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.037>.
9. Zeichner JA, Eichenfield LF, Feldman SR, Kasteler JS, Ferrusi IL. Quality of life in individuals with erythematotelangiectatic and papulopustular rosacea: findings from a web-based survey. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2018;11:47-52.
10. Thiboutot D, Anderson R, Cook-Bolden F, Draeos Z, Gallo RL, Granstein RD et al. Standard management options for rosacea: the 2019 update by the National Rosacea Society Expert Committee. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1501-1510. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.01.077>.
11. Hoting E, Paul E, Plewig G. Treatment of rosacea with isotretinoin. *Int J Dermatol*. 1986;25:660-663. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1986.tb04533.x>.
12. Rademaker M. Very low-dose isotretinoin in mild to moderate papulopustular rosacea; a retrospective review of 52 patients. *Australas J Dermatol*. 2018;59:26-30. Available in: <https://doi.org/10.1111/ajd.12522>.
13. Sbidian E, Vicaut E, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dréno B et al. A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1124-1129. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.025>.
14. Van Zuuren EJ, Ben Carter ZF, van der Linden M, Charland L. Interventions for rosacea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015:CD003262.
15. Gollnick H, Blume-Peytavi U, Szabó EL, Meyer KG, Hauptmann P, Popp G et al. Systemic isotretinoin in the treatment of rosacea –doxycycline– and placebo-controlled, randomized clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8:505-515. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07345.x.
16. Sbidian E, Vicaut É, Chidiack H, Anselin E, Cribier B, Dréno B, Chosidow O. A randomized-controlled trial of oral low-dose isotretinoin for difficult-to-treat papulopustular rosacea. *J Invest Dermatol*. 2016;136:1124-1129. doi: 10.1016/j.jid.2016.01.025.
17. Lenz CR, Aldrich SL. Effect of systemic isotretinoin treatment on melasma: a case study and literature review. *Clinical Dermatology Open Access Journal*. 2019; 1-6. Available in: <https://doi.org/10.23880/cdoaj-16000182>.

Correspondencia:

Martha Alejandra Morales-Sánchez

José María Vértiz Núm. 464,

Col. Buenos Aires, 06840,

Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México, México,

E-mail: marthamoralessanchez@gmail.com.



Acné y lácteos: ¿existe una asociación?

Acne and dairy: Is there an association?

Karla Leticia Valdés-Morales,* Ana Karen Romero-Guzmán,†
María Teresa Rosas-Morett,§ Martha Alejandra Morales-Sánchez¶

RESUMEN

Históricamente, la relación entre el acné y la dieta ha sido controversial. En los últimos años, se han estudiado diversos factores dietéticos y su relación con el acné; de los más estudiados han sido los lácteos. Se han propuesto diversos componentes en la leche que pueden estar involucrados en la fisiopatología del acné, tanto directa como indirectamente. Además, se han realizado múltiples estudios observacionales en diferentes poblaciones en los que se intenta corroborar o descartar esta asociación; dichos estudios culminaron en la publicación de tres revisiones sistemáticas con metaanálisis. En esta revisión se exponen los puntos más importantes encontrados en la literatura en cuanto a acné y lácteos.

Palabras clave: Acné, dieta, lácteos.

ABSTRACT

Historically, relationship between acne and diet has been controversial. Over the last few years, different foods and nutrition factors and their relationship with acne have been studied; dairy products have been some of the most studied. Several components of dairy products have been implicated in acne pathogenesis, with direct and indirect mechanisms. Multiple observational studies trying to determine the relationship of dairy and acne have been done on different populations; these studies led to the publication of three systematic reviews and metaanalysis. On this review, we cover the most important concepts regarding dairy products and acne found in literature.

Keywords: Acne, diet, dairy.

INTRODUCCIÓN

El acné es una enfermedad muy común y es uno de los principales motivos de consulta dermatológica; se ha reportado que afecta hasta 95% de adolescentes hombres y 85% de adolescentes mujeres, de éstos hasta 20% presentará acné moderado a severo y en una gran mayoría persistirá hasta la adultez.¹⁻³ Clínicamente esta entidad se caracteriza por la presencia de comedones, pápulas y pústulas.⁴ Se han estudiado diversos factores ambientales asociados al acné; su relación con la dieta data de manera formal desde

1885 cuando Bulkley publicó estudios dietéticos en 1,500 pacientes con acné. Posteriormente en 1949, Robinson sugirió a su vez el probable rol de los lácteos en la patología del acné.^{5,6}

Por otra parte, también se encuentra la percepción de los pacientes de la dieta con el acné; en una encuesta realizada a 49 casos, 92% percibía que el acné se asociaba con la dieta, y de éstos 47% percibía asociación entre el acné y los lácteos.⁷

Aún existe controversia entre dicha asociación, hasta el momento se han realizado estudios observacionales y revisiones sistemáticas que han tratado de encontrar relación. Es importante conocer las bases científicas acerca de la dieta con el acné y establecer su asociación para poder realizar recomendaciones adecuadas.⁸

* Residente de tercer año de Dermatología.

† Residente de segundo año de Dermatología.

§ Residente de primer año de Dermatología.

¶ Jefe de Enseñanza e Investigación.



¿CÓMO AFECTAN LOS LÁCTEOS EL ACNÉ?

Para comprender la asociación entre los lácteos y el acné es necesario abordar su biopatología; el acné es una enfermedad crónica inflamatoria que afecta a la unidad pilosebácea y se asocia con hiperseborrea, alteración en los ácidos grasos, desregulación hormonal, hiperqueratinización folicular e inducción de la inflamación por medio del sistema inmune.⁴

El incremento de los niveles de factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) se ha correlacionado con mayor número de lesiones de acné ya que promueve la proliferación de queratinocitos e incrementa la síntesis lipídica,⁴ los aminoácidos derivados de la leche y la caseína se han asociado a un incremento del mismo.⁹⁻¹¹ El incremento en los niveles de IGF-1 activa el factor de transcripción Forkhead-box-O1 (FoxO1) que es responsable de la regulación de la secreción de glándulas sebáceas, así como un modulador del complejo 1 de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTORC1), molécula que se ha asociado a enfermedades inflamatorias como la obesidad y la diabetes, y que en estudios recientes se ha implicado en la activación de sebocitos y acneogénesis.¹²⁻¹⁴ Por otra parte, IGF-1 incrementa los niveles de receptores de testosterona y andrógenos, lo que culmina en formación de lesiones de acné;^{15,16} asimismo, la leche contiene andrógenos y factores de crecimiento que a su vez pueden aumentar los niveles de IGF-1. Debe enfatizarse que no es el contenido de IGF-1 el responsable de estos eventos, sino la estimulación provocada por aminoácidos en la leche que promueve la síntesis de IGF-1.¹⁷

Las proteínas de la leche tienen un rol en el desarrollo del acné, los aminoácidos esenciales de cadena ramificada derivados de la leche pueden inducir secreción de insulina postprandial. Se ha demostrado que la leche causa un incremento desproporcionado de los niveles de insulina, con una respuesta insulinémica hasta seis veces mayor a lo correspondiente a su índice glucémico.^{15,18} La lactoalbúmina, otro componente de la leche, puede estimular la producción de IGF-1 y activar la vía mTORC1. Por el otro lado, algunos estudios se han centrado en la betacelulosa, proteína de la leche que se encarga de activar múltiples factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico expresado en queratinocitos y sebocitos, resultando en la activación de la fosfoinositol-3-cinasa (PI3K) y en la proliferación de los mismos.¹⁹

Algunos estudios confirman que la leche pasteurizada contiene microRNA bioactivos que interfieren directamente con la activación de IGF-1.¹⁷ A su vez el

microRNA-148a suprime la DNA-metiltransferasa-1, la cual promueve señalización androgénica incrementando el riesgo de acné.²⁰ Se ha determinado que la ebullición y fermentación disuelven estas moléculas, por lo que su relación con el desarrollo de lesiones de acné se ve disminuido en productos derivados de la leche, como se mencionará más adelante.^{11,20}

A continuación, desglosaremos algunos de los estudios más representativos que se han realizado para evaluar la relación entre el consumo de lácteos y el acné, incluyendo los tres metaanálisis.

ASOCIACIÓN ENTRE LÁCTEOS Y ACNÉ

Se han realizado múltiples estudios observacionales, en los cuales se valora la asociación entre lácteos y acné. En 2018, se publicaron tres revisiones sistemáticas con metaanálisis. Los estudios incluidos fueron similares, mas no idénticos por diferentes criterios de selección y distintos análisis por subgrupo. Aghasi y colaboradores incluyeron 14 estudios en los que se analizaron cuatro de cohorte, siete casos y controles y tres transversales; el rango de edad fue de 9 a 30 años.¹¹ Juhl y su grupo incluyeron 14 estudios, de los cuales cuatro fueron longitudinales, cinco de casos y controles y cinco de transversales, que incluían pacientes de siete a 30 años de edad.²¹ Por último, Dai y su equipo incluyeron 13 estudios, de los cuales cuatro eran de cohorte, cuatro casos y controles y cinco transversales, con rango de edad de nueve a 60 años.¹⁷ En los análisis de Aghasi y Juhl se incluyó la asociación entre la ingesta de cualquier lácteo con el acné. Aghasi y colaboradores incluyeron cinco estudios con asociación estadísticamente significativa (Odds Ratio (OR) 2.16, IC 95% 1.20-5.67); sin embargo, se reportó heterogeneidad importante entre estudios; Juhl y su equipo reportaron un OR combinado de 1.25 (IC 95% 1.15-1.36) al combinar el OR de todos los estudios incluidos.

En un subgrupo de tres estudios, Dai¹⁷ y colaboradores reportaron una asociación no significativa entre consumo de leche y acné leve (OR 1.14, IC 95% 0.86-1.51); sin embargo, en el subgrupo de cinco estudios en los que se incluyeron casos de acné moderado-grave sí se encontró una asociación estadísticamente significativa (OR 1.18, IC 95% 1.01-1.37).

TIPOS DE LECHE Y ACNÉ

Comúnmente la leche de vaca está disponible en diferentes presentaciones de acuerdo al contenido de grasa: leche entera contiene 3.5% de grasa; leche baja

en grasa contiene 2% de grasa; y sin grasa o leche descremada. Adebamowo y colaboradores en 2006 investigaron la relación entre lácteos y acné en más de 47,000 mujeres adultas a las que se les realizó un cuestionario con respecto a su dieta durante la preparatoria. Encontraron que la leche descremada se correlacionaba significativamente con acné OR 1.44 (IC 95% 1.21-1.72; $p = 0.003$) comparado con la leche entera OR 1.12 (IC 95% 1-1.25; $p = 0.56$).²² Este estudio fue muy criticado por su diseño retrospectivo, por lo que el mismo grupo de investigación realizó otros dos estudios en 273 niños y 94 niñas adolescentes (9 a 15 años) confirmando los resultados previos, en ambos fue significativo el consumo de leche descremada con un OR de 1.19.^{23,24}

Por el contrario, LaRosa y su grupo condujeron en 2016 un estudio de casos y controles en 225 pacientes con edad entre 14-19 años, reportando que la leche descremada desencadena acné más que la leche entera, con diferencia estadísticamente significativa entre el consumo de leche diario de pacientes con acné que aquéllos sin acné ($p = 0.01$). La limitante del estudio es que incluyó cuestionarios de autorreporte en cuanto a la ingesta.²⁵ Igualmente, en un estudio longitudinal de adolescentes noruegos ($n = 2,489$), no se encontró correlación entre acné y la ingesta de leche, yogur y queso.²⁶

Los tres metaanálisis demostraron una asociación entre el consumo de leche y el acné como se muestra en la **Tabla 1**. En el estudio de Aghasi y colaboradores se calculó la OR para cada tipo de leche: leche entera OR 1.48 (IC 95% 1.31-1.66), leche baja en grasa OR 1.25 (IC 95% 1.10-1.43) y leche descremada OR 1.82 (IC 95% 1.34-2.47).¹¹ Los resultados del metaanálisis de Juhl fueron: OR 1.22 (IC 95% 1.06-1.41) para leche entera y OR 1.32 (IC 95% 1.16-1.52) para leche baja en grasa/descremada.²¹ Por último, Dai y su grupo calcularon: leche entera OR 1.13 (IC 95% 1.05-1.21), leche baja en grasa OR 1.14 (IC 95% 1.08-1.22) y le-

che descremada OR 1.24 (IC 95% 1.13-1.37).¹⁷ En los tres estudios se demuestra una mayor asociación del acné con el consumo de leche descremada. Se han postulado dos hipótesis acerca de estos resultados: la leche entera contiene mayor cantidad de grasa, por lo que produce mayor saciedad con menor ingesta, mientras que la leche con menor porcentaje de grasa requiere de mayor ingesta para la saciedad, llevando a un mayor consumo de proteína de leche.¹⁷ Asimismo, se ha hipotetizado que en el procesamiento de la leche baja en grasa y descremada puede disminuir la concentración de moléculas responsables de la producción de acné.¹¹

Después de la publicación del metaanálisis, Juhl y colaboradores realizaron un estudio con aleatorización mendeliana en 20,416 adultos daneses (basados en el alelo asociado a producción de lactasa) para corroborar los hallazgos en su estudio; sin embargo, en su población no se encontró una relación estadísticamente significativa entre acné y el consumo de leche.²⁷ Por otro lado, en 2019 se publicó un nuevo estudio de casos y controles realizado en Kabul con 279 casos de 10-24 años, en donde se demostró una asociación menor con leche baja en grasa que con leche entera OR 1.95 (IC 95% 1.10-3.45).⁵

CANTIDAD DE CONSUMO DE LECHE Y ACNÉ

Además del tipo de leche, también se ha analizado si un consumo alto se relaciona con un mayor riesgo para acné, encontrando resultados muy variables.

El estudio realizado en Kabul mostró que el consumo de leche entera más de 3 días por semana se asoció a acné moderado o severo OR 2.36 (IC 95% 1.39-4.01).⁵ En Malasia, un estudio de casos y controles (57 casos y 57 controles) demostró que el consumo de dos vasos de leche al día incrementaba la incidencia de acné hasta el doble.²⁸ En el estudio de Ulvestad y colaboradores se encontró que la incidencia de acné era más alta en

Tabla 1: Asociación del acné con el consumo de leche y sus diferentes tipos.

	Dai ¹⁷ OR (IC95%)	Aghasi ¹¹ OR (IC95%)	Juhl ²¹ OR (IC95%)
Cualquier leche	1.16 (1.09-1.24)	1.48 (1.31-1.66)	1.28 (1.13-1.44)
Leche entera	1.13 (1.05-1.21)	Sin asociación 1.48 (1.31-1.66)	1.22 (1.06-1.41)
Leche baja en grasa	1.14 (1.08-1.22)	1.25 (1.10-1.43)	1.32 (1.16-1.52)
Leche descremada	1.24 (1.13-1.37)	1.82 (1.34-2.47)	1.32 (1.16-1.52)

OR = *odds ratio*; IC = intervalo de confianza.

hombres y mujeres que consumían dos o más tazas de leche entera al día.²⁶ Di Landro y su equipo condujeron un estudio de casos-controles en Italia, incluyendo 205 pacientes de 10 a 24 años con acné moderado-severo y 358 controles sin acné o acné leve; reportaron un riesgo incrementado OR 1.78 (IC 95% 2.31-5.05) en los que consumían más de tres porciones de leche a la semana.²⁹ En Nigeria, se llevó a cabo un estudio transversal en adolescentes y la prevalencia de acné fue mayor en quienes reportaron la ingesta diaria de leche como bebida (72.6 vs 62.0%).³⁰

Por otra parte, los tres metaanálisis coinciden en la relación entre el consumo de leche y el acné. Juhl y colaboradores encontraron una relación proporcional entre mayor consumo y acné: un consumo de dos o más vasos al día con un OR de 1.43 (IC 95% 1.09-1.88), un vaso por día con un OR de 1.41 (IC 95% 1.05-1.90); el consumo de dos a seis vasos por semana sin asociación estadísticamente significativa (OR 1.24, IC 95% 0.95-1.62).²¹ Dai y su grupo reportaron que el consumo de un vaso de leche al día o menos se asociaba a acné con un OR de 1.08 (IC 95% 1.00-1.17) y el consumo mayor a un vaso por día con un OR de 1.12 (IC 95% 1.01-1.24).¹⁷ El grupo de Aghasi y colaboradores encontró un mayor riesgo para acné en los pacientes con mayor consumo de leche, a diferencia de los de menor consumo OR 1.48 (IC 95% 1.31-1.66), dicho riesgo se incrementaba 83, 13 y 26% por cada ración diaria adicional de lácteos, leche entera y leche descremada respectivamente.¹¹

OTROS LÁCTEOS

Hasta el momento, no se ha encontrado una relación significativa entre la ingesta de queso, yogur y acné. Aghasi y colaboradores incluyeron cuatro estudios en su metaanálisis sin encontrar asociación entre el consumo de yogur/queso y acné (OR 0.90, IC 95% 0.73-1.11).¹¹ El grupo de Juhl reportó un OR de 1.22 (IC 95% 1.0-1.5, $p = 0.05$) para la ingesta de queso y un OR de 1.36 (IC 95% 1.05-1.77, $p = 0.02$) para la ingesta de yogur.²¹

CONCLUSIÓN

La evidencia actual señala una relación positiva entre el consumo de leche y acné; sin embargo, está basada principalmente en estudios observacionales con un nivel de calidad bajo-moderado. En las tres revisiones sistemáticas existentes, los autores concuerdan en lo siguiente: la heterogeneidad de los estudios incluidos y el número limitado de investigaciones disponibles para

cada análisis de subgrupo. Además, en algunos de los estudios incluidos, el diagnóstico de acné era reportado por el mismo paciente en cuestionarios^{22-24,26,31-33} y para valorar el consumo de lácteos utilizaron diferentes cuestionarios dietéticos.

Hasta la fecha, no hay ningún estudio aleatorizado de alta calidad para hacer una fuerte recomendación en cuanto a disminuir el consumo. Sin embargo, diseñar un estudio prospectivo o incluso un ensayo clínico para determinar la asociación entre lácteos y acné es difícil. A pesar de las debilidades reportadas en los estudios observacionales, todos demuestran una tendencia positiva hacia esta asociación y es la evidencia con la que contamos.

Con todo esto, podemos advertir que el consumo de leche (entera, baja en grasa y descremada) puede estar asociado a un incremento en el acné; mientras que los derivados (yogur y queso) no han demostrado dicha relación. Por lo tanto, recomendar disminuir el consumo de leche, en particular leche descremada, posee un grado de recomendación moderado y debe ser individualizado a cada paciente.

Por último, el pilar del tratamiento para el acné no lo constituye la dieta, es sólo uno de los muchos factores involucrados en la etiopatogenia de la enfermedad. Es importante que este concepto lo transmitamos a nuestros pacientes para el mejor entendimiento de su dermatosis y evitar que se basen en recomendaciones externas poco fundamentadas.

REFERENCIAS

1. Burton JL, Cunliffe WJ, Stafford I, Shuster S. The prevalence of acne vulgaris in adolescence. *Br J Dermatol.* 1971; 85: 119-126.
2. Ghodsi SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 2136-2141.
3. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ et al. New insights into the management of acne: an update from the global alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: S1-50.
4. Moradi TS, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* 2015; 1: 15029.
5. Aalemi AK, Anwar I, Chen H. Dairy consumption and acne: a case control study in Kabul, Afghanistan. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019; 12: 481-487.
6. Robinson HM. The acne problem. *South Med J.* 1949; 42: 1050-1060, illust.
7. Nguyen QG, Markus R, Katta R. Diet and acne: an exploratory survey study of patient beliefs. *Dermatol Pract Concept.* 2016; 6: 21-27.
8. Bronsnick T, Murzaku EC, Rao BK. Diet in dermatology: part I. Atopic dermatitis, acne, and nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71: 1039.e1-1039.e12.

9. Rich-Edwards JW, Ganmaa D, Pollak MN, Nakamoto EK, Kleinman K, Tserendolgor U et al. Milk consumption and the prepubertal somatotrophic axis. *Nutr J*. 2007; 6: 28.
10. Rahaman SMA, De D, Handa S, Pal A, Sachdeva N, Ghosh T et al. Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF-1 and acne severity. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75: 768-773.
11. Aghasi M, Golzarand M, Shab-Bidar S, Aminianfar A, Omidian M, Taheri F. Dairy intake and acne development: a meta-analysis of observational studies. *Clin Nutr*. 2019; 38: 1067-1075.
12. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. *Br J Dermatol*. 2016; 174: 1299-1307.
13. Cerman AA, Aktas E, Altunay I, Arici JE, Tulunay A, Ozturk FY. Dietary glycemc factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75: 155-162.
14. Melnik BC. Acne vulgaris: the metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*. 2018; 36: 29-40.
15. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015; 8: 371-388.
16. Danby FW. Diet and acne. *Clin Dermatol*. 2008; 26: 93-96.
17. Dai R, Hua W, Chen W, Xiong L, Li L. The effect of milk consumption on acne: a meta-analysis of observational studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32: 2244-2253.
18. Ostman EM, Liljeberg Elmstahl HG, Bjorck IM. Inconsistency between glycemc and insulinemic responses to regular and fermented milk products. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74: 96-100.
19. Melnik BC. Evidence for acne-promoting effects of milk and other insulinotropic dairy products. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2011; 67: 131-145.
20. Melnik BC. Milk disrupts p53 and DNMT1, the guardians of the genome: implications for acne vulgaris and prostate cancer. *Nutr Metab (Lond)*. 2017; 14: 55.
21. Juhl CR, Bergholdt HKM, Miller IM, Jemec GBE, Kanters JK, Ellervik C. Dairy intake and acne vulgaris: a systematic review and meta-analysis of 78,529 children, adolescents, and young adults. *Nutrients*. 2018; 10: 1049.
22. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 52: 207-214.
23. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA et al. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J*. 2006; 12: 1.
24. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA et al. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 787-793.
25. LaRosa CL, Quach KA, Koons K, Kunselman AR, Zhu J, Thiboutot DM et al. Consumption of dairy in teenagers with and without acne. *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75: 318-322.
26. Ulvestad M, Bjertness E, Dalgard F, Halvorsen JA. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: 530-535.
27. Juhl CR, Bergholdt HKM, Miller IM, Jemec GBE, Kanters JK, Ellervik C. Lactase persistence, milk intake, and adult acne: a mendelian randomization study of 20,416 danish adults. *Nutrients*. 2018; 10: 1041.
28. Suppiah TSS, Sundram TKM, Tan ESS, Lee CK, Bustami NA, Tan CK. Acne vulgaris and its association with dietary intake: a Malaysian perspective. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2018; 27: 1141-1145.
29. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67: 1129-1135.
30. Okoro EO, Ogunbiyi AO, George AO, Subulade MO. Association of diet with acne vulgaris among adolescents in Ibadan, southwest Nigeria. *Int J Dermatol*. 2016; 55: 982-988.
31. Tsoy N. The influence of dietary habits on acne. *World J Med Sci*. 2013; 8: 212-216.
32. Wolkenstein P, Misery L, Amici JM, Maghia R, Branchoux S, Cazeau C et al. Smoking and dietary factors associated with moderate-to-severe acne in French adolescents and young adults: results of a survey using a representative sample. *Dermatology*. 2015; 230: 34-39.
33. Wolkenstein P, Machovcova A, Szepietowski JC, Tennstedt D, Veraldi S, Delarue A. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32: 298-306.

Correspondencia:

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez

Dr. Vértiz Núm. 464, Esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, Alcaldía Cuauhtémoc,
06780, Ciudad de México, México
Tel.: 5538-7033

E-mail: marthamoralessanchez@gmail.com



Patogénesis de vitíligo. Teoría autoinmune

Pathogenesis of vitiligo. Autoimmune theory

Germán Guerrero Oliva,* Ximena Trejo Ortega,* María Luisa Peralta Pedrero,*
Gibrán Pérez Montesinos,* Martha Alejandra Morales Sánchez,* Fermín Jurado Santa Cruz*

RESUMEN

El vitíligo se considera la discromía adquirida más frecuente, representa de 2 a 4% de la consulta dermatológica en México, siendo éste uno de los países con mayor incidencia. Comprender los mecanismos por los cuales ocurre la eliminación de los melanocitos, implica diferentes enfoques. El vitíligo es un trastorno complejo, multifactorial, no pueden aplicarse los mismos mecanismos patogénicos en todos los casos y diferentes vías patogénicas podrían participar simultáneamente. El presente trabajo tiene como finalidad mostrar el panorama general que se tiene respecto a la teoría inmunológica del vitíligo. Se abordan factores desencadenantes intrínsecos y extrínsecos, procesos celulares, participación de las especies reactivas de oxígeno, participación del sistema inmunológico y su relación con otras enfermedades. Además, se incluyen las bases genéticas y ambientales que se ha observado interactúan en la muerte de los melanocitos. Se recopiló información sobre las diferentes líneas de investigación en las cuales se continúa trabajando para conocer más sobre la patogénesis de esta enfermedad.

Palabras clave: Inmunología, vitíligo, patogénesis, estrés oxidativo.

ABSTRACT

Vitiligo is considered the most frequent acquired dyschromia, causing 2 to 4% of the dermatological consultation in Mexico, being this one of the countries with the highest incidence. Understanding the mechanisms by which melanocyte loss occurs is a fragmented approach, it is a complex, multifactorial disorder, the same causal mechanisms cannot have problems in all cases, and different pathogenic mechanisms can work together, the present work has as its objective to show the overall picture that it has regarding the immunological theory of vitiligo, intrinsic and extrinsic triggers are addressed, cellular processes, participation of reactive oxygen species, participation of the immune system and its relationship with other diseases. The genetic and environmental bases that have been seen to interact in the death of melanocytes are also included, and information is collected on the different lines of research in which work continues to learn more about the pathogenesis of this disease.

Keywords: Immunology, vitiligo, pathogenesis, oxidative stress.

INTRODUCCIÓN

El vitíligo es la discromía adquirida más frecuente, se considera una leucodermia melanocitopénica, afecta de 0.5 a 2% de la población mundial.¹ El país con la incidencia más alta es India con 8.8%, a éste le siguen México y Japón.² En México, el vitíligo ocupa entre el tercero y quinto lugar entre todas las dermatosis. Puede aparecer a cualquier edad; su mayor incidencia está entre los 10 y 30 años de edad, afecta a todas las razas, se presenta por igual en hombres y mujeres. Se caracteriza por presentar manchas acrómicas en la piel

y/o mucosas,^{3,4} en la mayoría de las manchas no hay melanocitos.^{5,6} Clínicamente puede afectar cualquier región corporal o distribuirse siguiendo los dermatomas, constituyendo las variedades no segmentaria o segmentaria, respectivamente.

Dependiendo de la actividad de la enfermedad se puede clasificar como progresivo o estable.⁶ De 2014 a 2016 en el Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», 57% de los de los pacientes correspondieron al sexo femenino, la frecuencia observada en los subtipos para el vitíligo segmentario fue de 42.7% y para el no segmentario fue de 57.3%. El vitíligo es

* Área de Investigación del Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua». CDMX, México.

Citar como: Guerrero OG, Trejo OX, Peralta PML, Pérez MG, Morales SMA, Jurado SCF. Patogénesis de vitíligo. Teoría autoinmune. Rev Cent Dermatol Pascua. 2020; 29 (2-3): 61-76. <https://dx.doi.org/10.35366/99918>



un trastorno complejo y multifactorial; es probable que participen de manera aislada o en conjunto diferentes mecanismos de daño.^{3,7} Se han postulado múltiples teorías para explicar la patogénesis del vitíligo y los mecanismos que finalmente conducen a la pérdida de melanocitos. Los mecanismos más importantes incluyen la predisposición genética, estado redox alterado sumado al daño de melanocitos (teoría bioquímica),⁸⁻¹³ respuesta simpática aumentada y daño de melanocitos mediado por catecolaminas/neurotransmisores (teoría neural), y deterioro en la adhesión de melanocitos (melanocitorragia).¹⁴⁻¹⁹ La combinación de éstos intenta explicar la patogénesis del vitíligo (teoría de la combinación o teoría integrada).²⁰ La teoría autoinmune como mecanismo para la destrucción de los melanocitos es la más aceptada, la respaldan estudios epidemiológicos, clínicos, experimentales así como la asociación del vitíligo con otros trastornos autoinmunes.^{3,13,20-33}

VITÍLIGO Y GENÉTICA

El vitíligo se considera una enfermedad con susceptibilidad genética con rasgos poligénicos,^{21,34-36} es más frecuente en los familiares de primer grado de los pacientes con vitíligo.²³ Por estudios de asociación del genoma se han identificado aproximadamente 50 *loci* de susceptibilidad para el vitíligo, alrededor de 90% involucran inmunidad innata y adaptativa y 10% están relacionados con los antígenos de melanocitos y las vías de respuesta al estrés biológico.^{3,13,27,29,37}

Los *loci* de susceptibilidad que codifican para los componentes del sistema inmunológico innato son NLRP1, IFIH1 (MDA5), CASP7, C1QTNF6, inductor de interferón β que contiene el dominio TIR (TRIF).³⁸ Los *loci* de susceptibilidad del sistema inmunológico adaptativo se relacionan con: HLA clase I y II, PTPN22, IL2R α , GZMB, FOXP3, BACH2, CD80 y CCR6, algunos de ellos se comparten con otros trastornos autoinmunes como diabetes tipo 1, enfermedad tiroidea y artritis reumatoide.³⁹⁻⁴³ El papel clave de los antioxidantes en el vitíligo también ha sido sugerido por asociación de genes candidatos, se observó una asociación significativa entre el polimorfismo de nucleótido único (SNP) rs3565214 dentro de NRF2 y vitíligo.²⁷

El polimorfismo del gen CDH1 que codifica E-cadherina se estudió en el vitíligo, se concluyó que participa en el conjunto de elementos que dan origen al vitíligo y se asocia con comorbilidades autoinmunes.⁴⁴ También el polimorfismo en la endonucleasa-1 apirimidínica, una de las enzimas que repara el daño

en el ADN puede predisponer el desarrollo del vitíligo.⁴⁵ El gen de la proteína de unión aXBP1 codifica un factor de transcripción que media la activación de la respuesta de proteínas desplegadas (UPR), como un *locus* de susceptibilidad para el vitíligo generalizado.^{39,46-48}

FACTORES DESENCADENANTES

Los elementos que participan en el daño autoinmune en el vitíligo son: los melanocitos, las células efectoras del sistema inmunológico y los desencadenantes ambientales.⁴⁹ Varios estímulos exógenos y endógenos se han relacionado con la aparición de la enfermedad.^{23,42,50,51} Los estímulos exógenos que se involucran durante la exposición al medio ambiente son radiación UVA, UVB, rayos X, traumatismos, productos químicos citotóxicos como fenoles, monobenzona, orto y para-quinoles catecólicos que se encuentran en los tintes para el cabello, resinas/adhesivos y tirosina. Algunas enfermedades también tienen una participación activa en la exacerbación de vitíligo como las neoplasias malignas, infecciones graves, trastornos neurales, desequilibrio del calcio así como la aplicación de medicamentos, hormonas y vacunas; se ha relacionado también con el embarazo y el estrés psicógeno.⁴⁵ Entre los estímulos endógenos en los melanocitos se consideran la síntesis de melanina, el metabolismo celular, la proliferación, la diferenciación, la apoptosis y las reacciones inmunológicas.^{8,13,20,30,45,52} Se cree que los factores exógenos y endógenos inducen estrés oxidativo en los melanocitos como lo indican los altos niveles de especies reactivas de oxígeno (ERO) que se encuentran en la piel lesionada (principalmente peróxido de hidrógeno y peroxinitrito).^{8,13,30,45,52}

Dentro de los factores endógenos, se ha observado que los melanocitos de pacientes con vitíligo tienen una incapacidad heredada para resolver el estrés celular, presentan anomalías intrínsecas y anomalías en las vías de transducción de señales, lo que los hace susceptibles a daño nuclear y de membrana,^{20,51,53} los datos anteriores son compatibles con una condición de senescencia prematura inducida por el estrés que afecta la melanogénesis, proliferación, diferenciación celular, apoptosis y plegamiento de proteínas.^{8,20,50} Hay una reducción en el factor de crecimiento de melanocitos y el factor de células madre, normalmente secretados por los queratinocitos. Los melanocitos también presentan mitocondrias anormales, compartimentación melanosómica anormal y retículo endoplásmico (RE) dilatado.^{23,54,55}

Los melanocitos en el vitíligo tienen mayor sensibilidad al estrés oxidativo debido a la reducción de la expresión de catalasa y glutatión peroxidasa, enzimas que se sabe metabolizan especies reactivas de oxígeno (ERO).⁵⁶

Los melanocitos de pacientes con vitíligo han demostrado ser más difíciles de cultivar que los melanocitos de personas sin vitíligo, además, el proceso de melanogénesis es altamente costoso en energía, implica una importante hidroxilación y oxidación, durante el proceso se libera peróxido de hidrógeno, un precursor de especies reactivas de oxígeno.^{10,23,53,57-59}

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO

Existen niveles elevados de ERO tanto en la piel lesionada como en la piel aparentemente sana.²⁰ El estrés oxidativo ocurre cuando la tasa de generación de ERO excede la capacidad de la célula para su eliminación.²⁰ Los melanocitos no eliminan radicales libres de forma normal, lo que los hace susceptibles de generar estrés y daño de su membrana celular y membrana nuclear.⁵¹ Las ERO endógenas y exógenas incluyen el oxígeno «singlete» (1O_2), anión superóxido (O_2^-), radicales hidroxilo (OH^\cdot), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), anión de peroxinitrito ($ONOO^-$) y óxido nítrico (NO).^{50,60-62} Diversas vías metabólicas conducen a la generación incontrolada de ROS, las mitocondrias podrían ser la principal fuente de ERO en el vitíligo.²⁰ Las ERO pueden crear un ambiente que contribuye a la producción de citocinas proinflamatorias y la activación del sistema inmunológico.^{20,53,57}

CAUSAS DEL AUMENTO DE ERO

Hay varios motivos por los cuales el nivel de H_2O_2 puede elevarse en la piel con vitíligo tales como: aumento de las actividades de la óxido nítrico sintasa (ONS) y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH),⁶³ aumento en la monoamino oxidasa A (MAO-A) que causa una acción citotóxica directa e indirecta al aumentar la producción de catecolaminas.^{64,65} Actividad de la oxidasa de neutrófilos y macrófagos, fotooxidación de la biopterina epidérmica-6, degradación de las bases de purina al ácido úrico por xantina oxidasa, actividad de la óxido nítrico sintasa (ONS) inducible por la epidermis.⁵⁰

Se ha comunicado que ciertos elementos inducen a las células a generar ERO como el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$),⁶⁶ el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), además se incluye la participación de IL-6 e IL-1.⁵⁰

CONSECUENCIAS DEL AUMENTO DE ERO EN LAS CÉLULAS

El estrés oxidativo desempeña un papel esencial al activar las respuestas autoinmunes en vitíligo, la acumulación de ERO puede causar daño al ADN, oxidación de proteínas, fragmentación y peroxidación lipídica.²⁰ Las ERO son reflejo de la pérdida de la homeostasis redox de los melanocitos, por lo tanto, los melanocitos en situación de estrés generan patrones moleculares asociados al daño (PMAD) y autoantígenos, que en conjunto pueden activar la inmunidad innata y adaptativa, lo que lleva a la disfunción y muerte de los melanocitos a través de una cascada inflamatoria.⁶⁷

La melanogénesis es una vía metabólica que requiere la síntesis de gran cantidad de proteínas para formar tirosinasa (TYR) y otras enzimas relacionadas.⁶⁸ La tirosinasa es una enzima del melanocito que cataliza los pasos de la síntesis de melanina y es un autoantígeno importante reconocido por anticuerpos en pacientes con vitíligo.^{69,70} El aumento de los niveles de ERO modifica la TYR y otras proteínas melanogénicas.¹³ El H_2O_2 desactiva la dihidropteridina reductasa y, por lo tanto, da como resultado la modificación del sitio activo y favorece la síntesis y reciclaje de biopterina defectuosa, que en consecuencia interrumpe la síntesis de melanina.²⁰ Un aumento en los niveles de tetrahidrobiopterina (6-BH4) conduce a la inhibición de la enzima fenilalanina hidroxilasa y provoca reducción en la síntesis de L-tirosina, que da como resultado deterioro en la producción de melanina.⁶⁵

En las mitocondrias se produce alteración del potencial transmembrana mitocondrial y el complejo de la cadena respiratoria aumenta la malato deshidrogenasa mitocondrial con modificación de los componentes lipídicos de la membrana mitocondrial.⁶⁷ La sobreexpresión del miembro 2 de la subfamilia M del receptor de potencial transitorio de canal catiónico (TRPM2), impulsado por la participación de H_2O_2 , aumenta el flujo de calcio mitocondrial y facilita la apoptosis de los melanocitos.⁷¹ En la piel de pacientes con vitíligo se han observado altas concentraciones de H_2O_2 a nivel epidérmico y un nivel reducido de catalasa. El H_2O_2 desactiva la catalasa, la tioredoxina reductasa (TRX) y la metionina sulfóxido reductasa. La desactivación mediada por H_2O_2 de la acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa induce altos niveles de acetilcolina en la epidermis de pacientes con vitíligo.^{23,50}

El estrés oxidativo se extiende al RE, el cual se dilata en los melanocitos. El RE es un sensor de estrés celular y el sitio de maduración de proteínas que requiere un

entorno regulado para facilitar la formación de enlaces químicos necesarios para la estructura de la proteína secundaria y terciaria. La interrupción del balance redox y la interrupción de la maquinaria de plegado del RE resulta en la acumulación de proteínas mal plegadas, que a su vez activa la respuesta de proteínas no plegadas o mal plegadas (UPR).^{20,58,72,73}

La UPR mejora el estrés del RE al disparar una interrupción transitoria en la síntesis de proteínas, aumenta la expresión de chaperonas que facilitan el plegamiento de proteínas y aumenta también la degradación de las proteínas mal plegadas. Si la célula no consigue este objetivo, la UPR dirige todo hacia la apoptosis. Puede activarse la degradación asociada a RE (DARE); sin embargo, la activación sostenida resulta en apoptosis.^{20,27,45} Los melanocitos pueden adaptarse a la actividad continua de UPR y evadir la muerte inducida.²⁷ La UPR comprende tres ramas de señalización paralelas: la vía del factor de iniciación de la traducción eucariota (eIF2 α), el factor de transcripción activador 6 α (ATF6 α) activado por estrés del retículo endoplásmico, la enzima-1 que requiere inositol (IRE1) y la proteína 1 de unión a la caja X (XBP1).^{20,39,74}

La calreticulina (CRT), proteína del retículo endoplásmico que modula el calcio intracelular en la progresión de vitíligo,⁴⁵ se traslada a la superficie de los melanocitos desde la luz del retículo endoplásmico bajo estrés oxidativo.^{45,46}

La CRT también induce la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α que se correlaciona con las respuestas inmunitarias,⁷⁴ también ayuda en la presentación de antígenos y a romper la tolerancia inmunitaria.⁴⁵ La sobreexpresión de la CRT de superficie aumenta la predisposición de los melanocitos a la apoptosis, esto último proporciona abundantes péptidos antigénicos a las células presentadoras de antígeno que conducen a la activación de las células T, promoviendo así la autoinmunidad.⁷⁴ El desequilibrio redox de los lípidos de la membrana puede alterar su funcionalidad, lo que puede afectar la transducción intracelular mediada por receptores de membrana, transporte de electrones y energía mitocondrial.⁶⁷

El aumento del estrés oxidativo y el defecto de adhesión están estrechamente vinculados. La peroxidación lipídica modifica la organización de los lípidos dentro de las membranas celulares. Los melanocitos de los pacientes con vitíligo tienen una expresión alterada de la E-cadherina.⁷⁵ La E-cadherina es una molécula de adhesión dependiente de calcio que une los melanocitos a los queratinocitos circundantes.⁷⁶ Un aumento en el estrés oxidativo disminuye la cantidad de E-cadherina

en la membrana celular, debido a la activación de la cinasa Src, que desestabiliza el complejo E-cadherina/ β -catenina en la membrana por fosforilación, que induce su desprendimiento de la capa basal de la epidermis en condiciones de estrés.^{75,77-79} Las integrinas unen los melanocitos a la membrana basal. La exposición al estrés reduce aún más la expresión de E-cadherina, ésta es menor en comparación con los queratinocitos. La expresión reducida de E-cadherina interrumpe el contacto melanocito-queratinocito, desarraiga los melanocitos de su ubicación basal y éstos comienzan a moverse hacia arriba entre la epidermis.^{44,52} Ya que el estrés oxidativo afecta directamente la cantidad de E-cadherina en la membrana de los melanocitos, el estado de peroxidación de los lípidos de la membrana puede considerarse un marcador predictivo de la progresión de la despigmentación en pacientes con vitíligo.⁸⁰ La E-cadherina se encuentra distribuida de manera desordenada y reducida en los melanocitos obtenidos de la piel clínicamente normal de pacientes con vitíligo y se distribuye uniformemente entre la piel lesionada.^{44,52,75} No se han encontrado diferencias entre la piel con vitíligo y no lesional con respecto a los niveles de beta catenina y colágeno IV.⁸¹ Se ha demostrado que las tensiones mecánicas de rutina y la fricción provocan el desprendimiento de estos melanocitos con deficiencia de E-cadherina.⁵²

El estrés oxidativo confiere un mecanismo explicable de cómo se inicia el vitíligo; sin embargo, no puede explicar todo del proceso de la enfermedad.⁶⁷ Los queratinocitos con bajas concentraciones de catalasa favorecen el estrés oxidativo, puesto que la catalasa es la enzima principal implicada en la eliminación de H₂O₂, su disminución propicia la aparición de estrés biológico.^{65,82}

La frecuencia elevada de células Th17, junto con un nivel más alto de IL-17, está fuertemente correlacionada con la actividad, la extensión y gravedad. Su actividad influye en la producción de TNF- α , que también está elevado en el vitíligo.^{9,67,83-86} La IL-17 aumenta los efectos de TNF- α , IL-1 β o IL-6 para inhibir la función y supervivencia de los melanocitos.⁸⁷ Al liberar IL-17, las células Th17 pueden inducir la secreción de citocinas proinflamatorias, que a su vez reclutan y activan linfocitos mononucleares fuertemente involucrados en la progresión de la enfermedad.⁸³

DEFENSA CONTRA EL ESTRÉS OXIDATIVO

La eliminación de daños o la reparación de enzimas ayudan en la regeneración de biomoléculas y la recu-

peración del daño oxidativo.⁶⁷ La homeostasis celular en la piel está dada por mecanismos de defensa, estas defensas incluyen enzimas tales como superóxido dismutasa,^{8,33} catalasa,⁸ glutatión reductasa (GR), glutatión peroxidasa (GP), glutatión-S-transferasa (GST), tioredoxina reductasa (TRX), tioredoxina peroxidasa (TPX) y metionina sulfóxido reductasa A (MetSO A) y B (MetSO B).⁵⁰ Se incluyen antioxidantes moleculares pequeños como la vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E (alfa-tocoferol), glutatión, ácido lipoico, algunos aminoácidos (metionina y triptófano), el selenio y las tetrahidrobiopterinas 6 y 7.^{50,67} También se incluyen los betacarotenos, la ubiquinona, la ferritina, la metalotioneína,⁴⁵ el *polypodium leucotomos* y el *Ginkgo biloba*.⁸⁸ Los antioxidantes administrados por vía tópica o sistémica teóricamente serían prometedores, aunque los resultados son variables.⁸⁹⁻⁹²

Aparte de la función antioxidante enzimática y no enzimática, existen otras vías que pueden proteger a los melanocitos del daño oxidativo como la vía del factor nuclear eritroide 2 (Nrf2), elemento de respuesta antioxidante (ARE), hemoxigenasa 1 (HO-1) denominada vía Nrf2/ARE/HO-1.^{45,67,93,94} El factor de transcripción Nrf2 está involucrado en la activación de UPR, regula los genes que contienen los elementos de respuesta antioxidante en sus promotores y proteínas codificantes que protegen contra el daño oxidativo provocado por lesiones e inflamación.^{20,95} Se ha demostrado que la vía Nrf2/ARE/HO-1 es funcionalmente deficiente en la epidermis de pacientes con vitíligo.⁹⁶ Esto es importante para el mantenimiento del estado redox dentro de las células, ya que podrían ayudar a reducir el daño a la E-cadherina que es sostenido por el estrés lipoperoxidativo.⁷⁵ En la **Figura 1** se resume la participación de los factores endógenos y exógenos en la patogenia del vitíligo.

PARTICIPACIÓN DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO EN EL VITÍLIGO

Inmunidad innata

Las células NK y CD representan la inmunidad innata. La inmunidad innata es el enlace entre el estrés oxidativo y los receptores de reconocimiento de patrones (PRR); cuando los ligandos PRR se derivan de patógenos virales y bacterianos, se les conoce como patrones moleculares asociados con patógenos (PMAP).^{23,58} En el vitíligo el sistema inmunológico innato se activa sin un reconocimiento específico de antígeno, lo logra a través de los PRR por «señales de peligro».^{20,23,58}

En el vitíligo ocurre algo denominado «inflamación estéril», los melanocitos en respuesta al estrés liberan PMAD, activando los PRR para iniciar la inflamación.⁵⁸ Los PMAD no están relacionados con los patrones moleculares asociados con patógenos (PMAP).⁹⁷ Los PMAD en vitíligo proporcionan la señal de peligro y actúan como ligando para los receptores de reconocimiento de patrones innatos (receptores de peaje y receptores de oligomerización de nucleótidos), los PMAD pueden ser secretados por las células, liberados durante el daño celular o su muerte o pueden ser transportados por exosomas.⁵⁸ En el vitíligo la monobenzona aumenta la secreción de exosomas por los melanocitos,^{58,98} los exosomas son microvesículas secretadas por las células como un medio de comunicación de célula a célula.⁵⁸ La secreción de exosomas proporciona un medio por el cual los melanocitos comunican el estrés al sistema inmunológico innato.⁵⁸

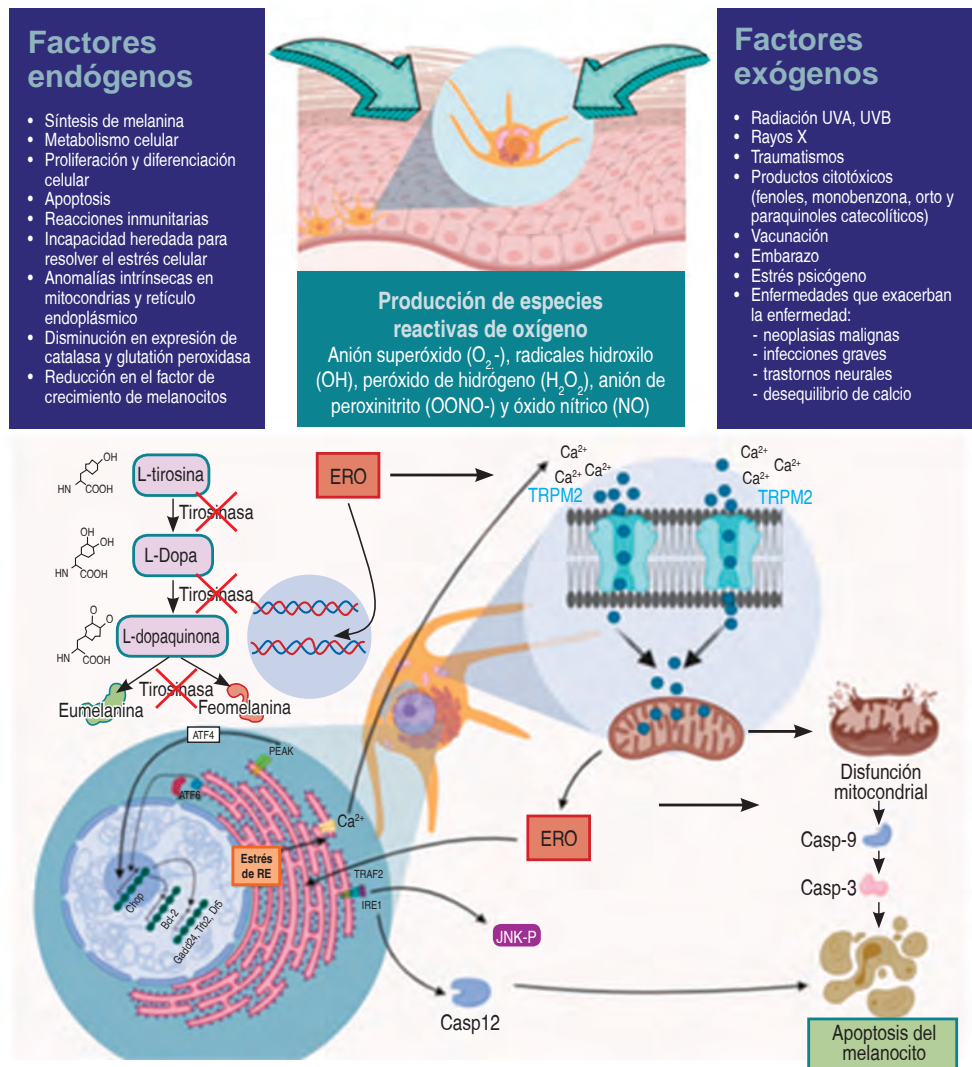
Los PMAD secretados por exosomas pueden ser miARN y principalmente proteínas de choque térmico (HSP70). El miARN miR-29b es inducido por estrés oxidativo y los exosomas que contienen miR-29b inducen la activación de macrófagos, los exosomas liberan antígenos diana del vitíligo que son reconocidos por las CD, contribuyen a su activación y conducen a la inducción de respuestas de células T autoinmunes contra los melanocitos y los melanosomas.⁹⁸

HSP70 es una familia de proteínas que incluye HSP70 constitutivo y HSP70 inducible (HSP70i), HSP70i acelera la progresión de la enfermedad.^{67,99-103} La HSP70 activa y propicia la migración de células asesinas naturales (NK) al producir señales inflamatorias y proinflamatorias,⁵⁸ induce células dendríticas inflamatorias, las células dendríticas elevan la expresión del ligando inductor de apoptosis relacionado con el receptor de factor de necrosis tumoral (TRAIL), y los receptores HSP70i en su superficie.^{67,104,105}

CD91 inducido por HSP70i, ayuda a explicar los mecanismos moleculares que HSP70i utiliza para activar las células dendríticas.^{67,106} Hsp70i al interactuar con el ADN mitocondrial y en conjunto con HMGB1 y CRT, HSP70i aceleran la progresión de la enfermedad.^{99,100,103} HMGB1 actúa como una alarma y puede interactuar con múltiples sensores y receptores inmunes como productos finales de glicación avanzada (RAGE) así como TLR2, TLR4 y TLR9 que conduce a la activación de NF-κB y a la producción de IL-6 y TNF-α.⁶⁰

Retomando a los PRR, éstos se dividen en dos subgrupos según su distribución: endosómicos o citosólicos.²⁰ Estos receptores están originalmente es-

Patogénesis del vitiligo



pecializados en la detección de patógenos a través de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP).²⁰ En los endosomas, estos receptores incluyen receptores tipo Toll (TLR) como TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9. TLR3 reconoce el ARN de cadena doble (ds), TLR7 y TLR8 reconocen el ARN de cadena sencilla (ss), TLR9 detecta la presencia de ADN que contiene CpG, lo que lleva a la transcripción de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-6 e interferón tipo I (IFN) α/β . Dentro del grupo de receptores endosómicos en células dendríticas y melanocitos se encuentran también los receptores similares a dominios de oligomerización de nucleótidos (NOD) (NLR) y receptores tipo RIG-I (RLR).^{20,60,107}

En el citosol, los receptores de ácido nucleico abarcan los receptores similares al gen I (RIG-I) inducible por ácido retinoico, los sensores y receptores de ADN citosólico están involucrados en la formación del inflamasoma.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Los receptores citosólicos reclutan la proteína adaptadora ASC para formar un complejo de inflamasoma que activa la caspasa 1, lo que lleva al procesamiento y la liberación de IL-1 β e IL-18.^{111,112}

Se han descrito varios inflamasomas que son definidos por las proteínas receptoras de tipo NOD que contienen: el inflamasoma NLRP1 (NALP1), el inflamasoma LRP3 (NALP3) y el inflamasoma IPAF (NLRC4).¹¹³ La expresión de NLRP1 e IL-1 β en la piel

perilesional de vitíligo se asocia con la progresión de la enfermedad.¹¹⁴

Las respuestas inmunitarias antes mencionadas activan las células dendríticas que transportan y presentan antígenos específicos de los melanocitos a las células T en los tejidos linfoides.^{23,49,54}

Las citocinas secretadas son la señal inicial para ayudar a las células T a localizar los melanocitos estresados, ya que los melanocitos de la epidermis están alejados de los vasos sanguíneos, las quimiocinas actúan como quimioatrayentes para guiar la migración de las células T, promueven el reclutamiento de células T CD8 circulantes en el tejido periférico.²³ HSP70i potencia la generación de IFN- α por un subconjunto de células dendríticas y posteriormente, la expresión de CXCL9 y CXCL10 por los queratinocitos, conocida de manera importante por el reclutamiento de células T CXCR3+CD8+ o como cascada inflamatoria de HSP70i-pDCs-IFN- α -CXCL9 y CXCL10-CTL. Las quimiocinas CXCL9, 10 y 11 inducidas por IFN- γ son altamente expresadas en la piel y sangre.^{33,42,106,115} CXCL10 se requiere para la progresión y mantenimiento de la enfermedad, por lo que se sugiere como biomarcador para monitorear la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.⁴²

INMUNIDAD ADAPTATIVA

La inmunidad celular en el vitíligo tiene una mayor participación, mientras que la inmunidad humoral probablemente tiene un papel secundario.¹¹⁶ En las áreas de vitíligo perilesional, el receptor conocido como el ligando de la apoptosis relacionado con TNF (TRAIL) y CD se observa cerca de los melanocitos que expresan el receptor TRAIL. Los melanocitos sólo expresan una pequeña cantidad de TRAIL-R2 en su superficie y cantidades marginales de TRAIL-R1 y R3.^{117,118}

Los melanocitos muertos se convierten en una fuente de antígenos para su procesamiento por las CD y su presentación a las células T. En las lesiones tempranas de vitíligo se encuentran células T CD4 y CD8 acompañadas de macrófagos para eliminar residuos celulares y ayudar en la restauración de tejidos.¹¹⁷ Los macrófagos y las células dendríticas inducen respuestas de células Treg y Th17, respectivamente. HSP70i mediante la activación de células dendríticas puede regular la inhibición de la actividad de macrófagos de las Treg y apoyar la autoinmunidad mediada por Th17.^{67,119}

El vitíligo en humanos y ratones refleja en la piel una respuesta relacionada con la vía T-helper 1 (Th1) específica de IFN- γ y las citocinas dependientes de

IFN- γ .¹²⁰⁻¹²⁵ La proporción de células CD4+/CD8+ aumenta en la sangre periférica con predominio de células CD8 en la sangre de pacientes con vitíligo.^{23,126} Las células T CD8+ citotóxicas, específicas para los melanocitos, han estado muy implicadas en su destrucción.^{23,127} Se han detectado células T CD8 específicas para antígenos de melanocitos, el antígeno de melanoma reconocido por las células T (MelanA/MART-1), tirosinasa 1 y 2 y la glucoproteína 100 (gp100).^{67,116,127-134}

Los anticuerpos contra los melanocitos humanos normales se han detectado con ensayos de inmunoprecipitación específicos,^{135,136} y tienen un efecto citolítico en los melanocitos.¹³⁷ La presencia de estos anticuerpos contra melanocitos se ha relacionado con la actividad de la enfermedad.¹³⁸ No está claro si estos anticuerpos participan en el inicio de la enfermedad o son un resultado secundario.¹¹⁶

Otra observación importante es la expresión del antígeno de linfocitos cutáneos (CLA) por las células CD8+, un receptor de referencia en la piel que podría reclutar células T desde la circulación hasta la piel afectada.^{67,131,139} En la piel perilesional de vitíligo inflamatorio en la unión dermoepidérmica se encuentran linfocitos CD4+ y CD8+,^{3,34} expresan la granzima B y producen citocinas relacionadas con Tc1 como IFN- γ , TNF- α e IL-17.¹³⁵⁻¹³⁸ Se ha observado que IFN- α inhibe directamente la melanogénesis (inhibición funcional o cualitativa) y da como resultado la apoptosis de los melanocitos (inhibición cuantitativa).¹⁴⁰ Induce la senescencia de los melanocitos y promueve la liberación de la proteína de choque térmico HSP70, que marca el daño de los melanocitos por la respuesta inmunitaria innata.¹⁴¹

Estudios *in vivo* realizados en modelos de ratón similares mostraron que la despigmentación en ratones depende de IFN- γ , mientras que los mediadores citotóxicos como la perforina o la granzima eran prescindibles.^{122,142,143} El IFN- γ y las quimiocinas inducidas (CXCL9 y CXCL10) se expresan en gran medida en la piel y la sangre de pacientes con vitíligo.²³ Además, IFN- γ y CXCL10 se requieren tanto para la progresión como para el mantenimiento de la enfermedad.^{23,144}

La CXCL10 sérica es mayor en pacientes con vitíligo en comparación con los controles sanos, su nivel se encuentra asociado con actividad de la enfermedad y disminuye significativamente después de un tratamiento exitoso, por lo cual se podría utilizar como biomarcador para monitorear la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.²³ La CXCL10 impulsa el reclutamiento de células T CD8 al interactuar con el receptor CXCR3, que se expresa en las células T auto-

rractivas tanto en la sangre como en la piel lesional. El eje $\text{IFN-}\gamma\text{-CXCL10-CXCR3}$ es considerado por algunos autores como el controlador clave de la autoinmunidad en el vitíligo. Se monitoreó el $\text{IFN-}\gamma$ y se observó que fue producido principalmente por CTL, por lo que el eje $\text{IFN-}\gamma\text{-CXCL10-CXCR3}$ se transforma en un circuito de retroalimentación positiva.^{122,124,142,145-147}

El $\text{INF-}\gamma$ causa directamente apoptosis de melanocitos y favorece la entrada de células T activadas en la piel a través de quimiocinas liberadas también por los queratinocitos.¹⁴⁷

PARTICIPACIÓN DE LOS QUERATINOCITOS

El daño a los queratinocitos puede generar apoptosis de melanocitos, este daño a los queratinocitos produce niveles bajos de citocinas que estimulan los melanocitos, como el factor de células madre (SCF) y la endotelina 1 (ET-1), también produce altos niveles de citocinas que inhiben los melanocitos, como el $\text{TNF-}\alpha$ y la IL-6, esto causa una apoptosis posterior o muerte de melanocitos. Por lo tanto, el envejecimiento acelerado de los queratinocitos en el vitíligo puede estar involucrado en su patogénesis.⁵⁰ Los queratinocitos del vitíligo podrían tener una participación importante a través de la liberación de ligandos de quimiocinas fundamentales para el reclutamiento de células T. La activación de la respuesta de proteínas mal plegadas (UPR) en queratinocitos indujo la producción de CXCL16, CXCL9, CXCL10, lo que llevó al reclutamiento de linfocitos T CD8 CXCR6⁺ y se demostró que iniciaron respuesta inmunitaria adaptativa,^{20,148} esto era distinto de los estímulos de citocinas tradicionales como $\text{TNF-}\alpha$, interferón gamma ($\text{IFN-}\gamma$) e IL-1 β , conocida por inducir la producción de citocinas, también puede actuar como un inductor de células Th17.¹¹⁴

La vía Th1 se considera bastante significativa en el vitíligo, y se cree que estas células T producen cantidades elevadas de $\text{IFN-}\gamma$. En la cascada de señalización de $\text{IFN-}\gamma$ son importantes las cinasas Janus (JAK) y los transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT). Las JAK ubicadas dentro de los queratinocitos se activan una vez que el $\text{IFN-}\gamma$ se une a su receptor en un queratinocito,^{67,149} su activación es seguida de la translocación de STAT1 al núcleo, donde activa la transcripción de genes sensibles a $\text{IFN-}\gamma$ tempranos e intermedios que incluyen CXCL9 y 10. CXCL9 y 10 son quimiocinas que actúan sobre el receptor CXCR3 presente en las células T y resultan en un mayor reclutamiento de células T citotóxicas en la piel con vitíligo.^{115,150}

CÉLULAS T DE MEMORIA RESIDENTES

La piel humana contiene cerca de 20,000 millones de células T, la mayoría de ellas son células T residentes de memoria (T_{RM}).¹⁵⁶ Las T_{RM} en la piel emergen de precursores de células T que carecen del marcador de células efectoras KLRG1, la TRM reside en tejidos de barrera epitelial, en la interfaz entre el entorno y el hospedero, no circulan en la sangre periférica y actúan independientemente del reclutamiento de células T desde la circulación;¹⁵¹ asimismo, proliferan localmente, pueden estimularse de manera repetida y proporcionan una defensa inmunitaria rápida en el sitio donde se encuentran, este enfoque puede ayudar a explicar la recurrencia de una lesión de vitíligo en la misma ubicación. Por lo regular, las células T_{RM} proporcionan una rápida defensa localizada contra patógenos invasores y recurrentes, responden rápidamente a los antígenos o patógenos extraños que intentan romper el epitelio de la piel, lo que lleva a una inmunidad protectora.^{67,152,153} En las células T_{RM} se ha identificado un fenotipo de memoria con un programa transcripcional distinto, expresan marcadores de superficie celular, se ha identificado como fenotipo CD122 (receptor de IL-15), CD103, CD69, CD49a y CD44, aunque se requieren más estudios de laboratorio para demostrar sus funciones interactuando con otras células y citocinas,⁶⁷ están involucradas en la regulación descendente de la expresión en la superficie del receptor 1 de la esfingosina fosfato 1 (S1PR1) requerido para la salida de células T de los tejidos,⁶⁷ muestran un fenotipo de memoria efectora y expresan altos niveles de receptores de localización a piel como CLA y el receptor de quimiocinas CCR4, CD69, CD103.¹⁵¹

Las T_{RM} se acumulan tanto en la epidermis como en la dermis de la piel perilesional de pacientes con vitíligo, las T_{RM} específicas de melanocitos se caracterizan por la expresión de bajos niveles de CXCR3 y altos niveles de citocinas proinflamatorias $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IFN-}\gamma$, las células T_{RM} específicas contra melanocitos están presentes en el vitíligo.¹⁵¹ La acumulación de T_{RM} en la piel perilesional de pacientes con enfermedad estable enfatiza su participación durante la reactivación de la enfermedad, esto podría ocurrir durante los brotes repetitivos de la enfermedad, lo que lleva al reclutamiento de nuevas poblaciones de T_{RM} en piel, no sólo en el lugar del brote, sino en el resto del cuerpo. La función de las células T_{RM} se basa en la captación de lípidos exógenos y el metabolismo oxidativo, existe un vínculo entre el estrés oxidativo y la inmunidad adaptativa de memoria.⁶⁷ Las T_{RM} liberan citocinas inflamatorias, son estimuladas por IL-15 y están preparadas para la respuesta citotóxica

con la expresión de moléculas efectoras como perforina y granzima B.^{54,67}

Las células T_{RM} y las células T recirculantes de memoria (T_{CM}) colaboran para mantener las lesiones, entendiendo así al vitíligo como una enfermedad que se relaciona con la memoria de la piel.⁶⁷ Se encuentran células T CD8+ de memoria residente tanto en el vitíligo activo como en el vitíligo estable, lo que podría conducir a recaídas.¹⁵⁴ Las T_{RM} pueden tener la función alterada y generar una respuesta autorreactiva local. La activación inadvertida de estos T_{RM} debe controlarse estrechamente, una población residente de células T reguladoras puede proliferar localmente y amortiguar la respuesta de T_{RM} de la piel, existe así pérdida de «autotolerancia» en la piel de vitíligo.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ La inhibición de las células T reguladoras (T_{REG}) por T_{RM} y citocinas proinflamatorias producidas (como IFN- γ y TNF- α) podrían tener un efecto indirecto en la inhibición de la regeneración de melanocitos.

CÉLULAS T REGULADORAS

Las células T reguladoras (T_{REG}) pueden proliferar localmente y amortiguar las respuestas de las células T de memoria efectoras de la piel, se encargan de la supresión de las células T autorreactivas.¹⁵⁸ Las células T_{REG} suprimen las células T CD8+, hacen que las células T CD8 sean hipoproliferativas e hipoproducidas de citocinas.¹⁵⁹ Cuando las células T CD8+ no son inhibidas pueden contribuir a una despigmentación duradera.²⁶ En pacientes con vitíligo las células T_{REG} se encuentran disminuidas en número y tienen funcionamiento deficiente, lo que aumenta el daño contra los melanocitos, en pacientes con vitíligo hay alteraciones en la función de células T_{REG} . Dentro de las alteraciones presentes se encuentra menor expresión del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y disminución significativa en la expresión de FOXP3. El factor de transcripción FOXP3 puede regular negativamente la activación de las células T y los genes de las citocinas (p. ej. IL-2, IL-4); regula también las moléculas inmunosupresoras de la superficie de las células (p. ej. CD25, CTLA-4). Existe disminución en el receptor *homing* CCL22 en la piel del vitíligo, la sobreexpresión de CCL22 restablece la población de T_{REG} residente y puede suprimir la actividad del vitíligo.^{119,129,160}

VITÍLIGO Y OTRAS ENFERMEDADES

Los pacientes con vitíligo y sus familiares tienen mayor riesgo de desarrollar otras enfermedades autoinmu-

nes.²³ La teoría autoinmune sugiere que los melanocitos son destruidos por un mecanismo autoinmune. La correlación entre vitíligo y autoinmunidad se centra en:

1. Prevalencia de los mismos trastornos autoinmunes en familiares de primer grado no afectados de pacientes con vitíligo así como afectación en los ojos y el oído interno.^{21,161,162}
2. Alta prevalencia de autoanticuerpos contra los melanocitos en pacientes con vitíligo.¹⁵¹
3. La presencia frecuente de trastornos autoinmunes concomitantes se observa en 10-15% de los pacientes con vitíligo en comparación con 1-2% de la población general.¹⁵¹ En el Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua» se encontraron trastornos autoinmunes en pacientes con vitíligo segmentario en 0.7%, en vitíligo generalizado en 0.11% y vitíligo universal en 6.2%.
4. Linfocitos infiltrantes en el margen de las lesiones de vitíligo, CTL circulantes específicos de melanocitos en pacientes con vitíligo.^{131,163,164}

El vitíligo puede estar asociado con varias enfermedades autoinmunes como enfermedades autoinmunes de tiroides, alopecia areata, halo nevus, enfermedad de Addison, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, dermatomiositis, esclerodermia, psoriasis, anemia perniciosa y enfermedades inflamatorias del intestino (evento poco frecuente).^{42,165-167,172} Las enfermedades autoinmunes afectan hasta 20% de los pacientes caucásicos.^{168,169} La tiroiditis de Hashimoto es de los trastornos más comunes asociados con el vitíligo.^{169,170} El vitíligo puede estar presente en todos los síndromes poliglandulares autoinmunes (APS).¹⁷¹ Las mujeres tienen más probabilidades de tener enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, artritis reumatoide, LES y síndrome de Sjögren, mientras que los hombres tienen más probabilidades de tener psoriasis. Además, el LES y el síndrome de Sjögren son más frecuentes en pacientes de edad avanzada, mientras que la miastenia gravis es más frecuente en pacientes jóvenes con vitíligo.¹⁶⁶ Aunque todavía no se conoce bien el papel de los anticuerpos antimelanocitos en el vitíligo, se han encontrado altos niveles de autoanticuerpos circulantes en aproximadamente 10% de los pacientes, especialmente contra la tirosinasa 1 y 2 (TRP-1 y TRP-2).¹⁷²⁻¹⁷⁵ Su detección podría estar relacionada con el daño de los queratinocitos y melanocitos.³² Se ha comunicado el desarrollo de vitíligo en receptores de trasplante de médula ósea de donantes que tienen vitíligo.^{49,176,177} Molecularmente en el vitíligo

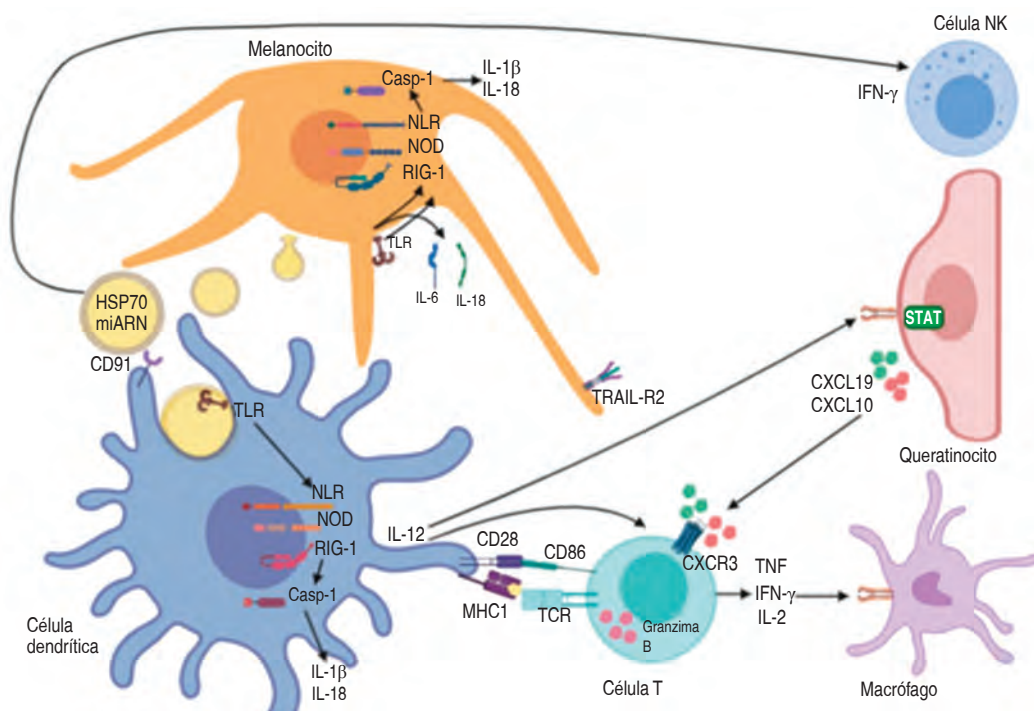


Figura 2:

Inmunidad innata y adaptativa en la patogénesis del vitíligo.

se ha demostrado que el interferón gamma (IFN- γ) es un mediador importante en las acciones de los linfocitos T citotóxicos, similar al liquen plano y al LES.⁵⁴ La primera evidencia directa de respuestas de células T citotóxicas que causan despigmentación de la piel provino de pacientes con melanoma, donde la mayoría de las células T que infiltran tumores de melanoma son reactivas a MelanA y gp100.^{178,179} Esta disregulación conduce a una capacidad disminuida para amortiguar los procesos inflamatorios activos y, por lo tanto, un umbral reducido para desarrollar trastornos autoinmunes.¹⁸⁰ En la **Figura 2** se esquematiza la interacción patogénica de la inmunidad innata y adaptativa en el vitíligo.

CONCLUSIONES

Es notoria la incidencia del vitíligo en México, una enfermedad con patogenia muy compleja que afecta de manera significativa la calidad de vida de quienes la padecen. Se han propuesto diferentes hipótesis para explicar el origen de esta enfermedad, aun así, sigue siendo de gran utilidad conceptualizar al vitíligo como una enfermedad autoinmune. Esta teoría es respaldada por los anticuerpos presentes en la piel de los pacientes con esta enfermedad y trastornos autoinmunes agregados. Los estudios recientes han enriquecido los detalles de cómo la respuesta oxidativa permite la activación

del sistema inmunológico, lo que abre interesantes perspectivas para innovar estrategias de tratamiento.

No podemos atribuir la patogénesis de esta enfermedad sólo a un deterioro inmunológico, cuando es evidente que existen diferentes factores en la consolidación de esta enfermedad. Investigaciones posteriores podrían centrarse en relacionar a mayor profundidad la participación del fenómeno de Koebner y la alteración presente en E-cadherina así como en el nuevo enfoque que se tiene con la participación de los queratinocitos, lo que podría llevar al desarrollo de terapias blanco en contra de los factores endógenos en los melanocitos. Es relativamente común en estos pacientes encontrar familiares de primer grado con vitíligo, demostrando que el factor genético es fundamental en el desarrollo de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Rodríguez-Cerdeira C, Arenas GR. El vitíligo, una enfermedad estigmática: un recorrido a través de su historia. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2011; 39: 278-282.
2. Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. *Br J Dermatol.* 2008; 159: 1051-1076.
3. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet.* 2015; 386: 74-84.

4. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, Taieb A. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1: 15011.
5. Taieb A. Vitiligo as an inflammatory skin disorder: a therapeutic perspective. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012; 25: 9-13.
6. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012; 25: E1-13.
7. Goding CR. Melanocytes: the new black. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007; 39: 275-279.
8. Bassiouny DA, Shaker O. Role of interleukin-17 in the pathogenesis of vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2011; 36: 292-297.
9. Khan R, Satyam A, Gupta S, Sharma VK, Sharma A. Circulatory levels of antioxidants and lipid peroxidation in Indian patients with generalized and localized vitiligo. *Arch Dermatol Res*. 2009; 301: 731-737.
10. Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, Beazley WD, Gaze DC, Tobin DJ et al. *In vivo* and *in vitro* evidence for hydrogen peroxide (H₂O₂) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1999; 4: 91-96.
11. Dammak I, Boudaya S, Ben Abdallah F, Turki H, Attia H, Hentati B. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation at the tissue level in patients with stable and active vitiligo. *Int J Dermatol*. 2009; 48: 476-480.
12. Sravani PV, Babu NK, Gopal KV, Rao GR, Rao AR, Moorthy B et al. Determination of oxidative stress in vitiligo by measuring superoxide dismutase and catalase levels in vitiliginous and non-vitiliginous skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; 75: 268-271.
13. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, Pandya AG, Harris JE; Vitiligo Working Group. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77: 1-13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.048>
14. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Tenascin is overexpressed in vitiligo lesional skin and inhibits melanocyte adhesion. *Br J Dermatol*. 1997; 137: 171-178.
15. Gauthier Y, Cario-Andre M, Lepreux S, Pain C, Taieb A. Melanocyte detachment after skin friction in non lesional skin of patients with generalized vitiligo. *Br J Dermatol*. 2003; 148: 95-101.
16. Gauthier Y, Cario Andre M, Taieb A. A critical appraisal of vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy? *Pigment Cell Res*. 2003; 16: 322-332.
17. Kroll TM, Bommiasamy H, Boissy RE, Hernandez C, Nickoloff BJ, Mestril R et al. 4-Tertiary butyl phenol exposure sensitizes human melanocytes to dendritic cell-mediated killing: relevance to vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2005; 124: 798-806.
18. Ricard AS, Pain C, Daubos A, Ezzedine K, Lamrissi-Garcia I, Bibeyran A et al. Study of CCN3 (NOV) and DDR1 in normal melanocytes and vitiligo skin. *Exp Dermatol*. 2012; 21: 411-416.
19. Cario-André M, Pain C, Gauthier Y, Taieb A. The melanocytorrhagic hypothesis of vitiligo tested on pigmented, stressed, reconstructed epidermis. *Pigment Cell Res*. 2007; 20: 385-393.
20. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taieb A. Vitiligo: focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54: 52-67.
21. Patel S, Rauf A, Khan H, Meher BR, Hassan SSU. A holistic review on the autoimmune disease vitiligo with emphasis on the causal factors. *Biomed Pharmacother*. 2017; 92: 501-508. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.095>
22. Manolache L, Benea V. Stress in patients with alopecia areata and vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21: 921-928.
23. Strassner JP, Harris JE. Understanding mechanisms of autoimmunity through translational research in vitiligo. *Curr Opin Immunol*. 2016; 43: 81-88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2016.09.008>
24. Colucci R, Dragoni F, Moretti S. Oxidative stress and immune system in vitiligo and thyroid diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2015; 2015: 631927.
25. Picardo M, Taieb A, editors. *Vitiligo*. London: Springer; 2010.
26. Le Poole IC, Luiten RM. Autoimmune etiology of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun*. 2008; 10: 227-243.
27. Manga P, Elbuluk N, Orlov SJ. Recent advances in understanding vitiligo. *F1000Res*. 2016; 5: F1000 Faculty Rev-2234. Available from: <https://f1000research.com/articles/5-2234/v1>
28. Spritz RA. Shared genetic relationships underlying generalized vitiligo and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2010; 20: 745-754.
29. van Geel NA, Mollet IG, De Schepper S, Tjin EP, Vermaelen K, Clark RA et al. First histopathological and immunophenotypic analysis of early dynamic events in a patient with segmental vitiligo associated with halo nevi. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2010; 23: 375-384.
30. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo pathogenesis and emerging treatments. *Dermatol Clin*. 2017; 35: 257-265. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2016.11.014>
31. Nicolaidou E, Mastrafsi S, Tzanetakou V, Rigopoulos D. Childhood vitiligo. *Am J Clin Dermatol*. 2019; 20: 515-526. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00430-0>
32. Dell'Anna ML, Cario-André M, Bellei B, Taieb A, Picardo M. *In vitro* research on vitiligo: strategies, principles, methodological options and common pitfalls. *Exp Dermatol*. 2012; 21: 490-496.
33. Le Poole IC, Mehrotra S. Replenishing regulatory T cells to halt depigmentation in vitiligo. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2017; 18: S38-S45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jisp.2016.10.023>
34. Spritz RA. Recent progress in the genetics of generalized vitiligo. *J Genet Genomics*. 2011; 38: 271-278. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgg.2011.05.005>
35. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol Behav*. 2017; 176: 139-148.
36. Czajkowski R, Mecinska-Jundzill K. Current aspects of vitiligo genetics. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014; 31: 247-255.
37. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Gowan K, Riccardi SL, Holland PJ et al. Genome-wide analysis identifies a quantitative trait locus in the MHC class II region associated with generalized vitiligo age of onset. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 1308-1312.
38. Jin Y, Mailloux CM, Gowan K, Riccardi SL, LaBerge G, Bennett DC et al. NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1216-1225.
39. Birlea SA, Jin Y, Bennett DC, Herbstman DM, Wallace MR, McCormack WT et al. Comprehensive association analysis of candidate genes for generalized vitiligo supports XBP1, FOXP3, and TSLP. *J Invest Dermatol*. 2011; 131: 371-381.
40. Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo: autoimmune pathways and an inverse relationship with malignant melanoma. *Genome Med*. 2010; 2: 78.

41. Spritz RA. Six decades of vitiligo genetics: genome-wide studies provide insights into autoimmune pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2012; 132: 268-273.
42. Rork JF, Rashighi M, Harris JE. Understanding autoimmunity of vitiligo and alopecia areata. *Curr Opin Pediatr.* 2016; 28: 463-469.
43. Jin Y, Andersen GHL, Santorico SA, Spritz RA. Multiple functional variants of IFIH1, a gene involved in triggering innate immune responses, protect against vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2017; 137: 522-524.
44. Levy C, Khaled M. Ecad vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015; 28: 376-377.
45. Xie H, Zhou F, Liu L, Zhu G, Li Q, Li C et al. Vitiligo: how do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? *J Dermatol Sci.* 2016; 81: 3-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2015.09.003>
46. Chen JJ, Huang W, Gui JP, Yang S, Zhou FS, Xiong QG et al. A novel linkage to generalized vitiligo on 4q13-q21 identified in a genomewide linkage analysis of Chinese families. *Am J Hum Genet.* 2005; 76: 1057-1065.
47. Ren Y, Yang S, Xu S, Gao M, Huang W, Gao T et al. Genetic variation of promoter sequence modulates XBP1 expression and genetic risk for vitiligo. *PLoS Genet.* 2009; 5: e1000523.
48. Acosta-Alvear D, Zhou Y, Blais A, Tsikitis M, Lents NH, Arias C et al. XBP1 controls diverse cell type- and condition-specific transcriptional regulatory networks. *Mol Cell.* 2007; 27: 53-66.
49. Boissy RE, Spritz RA. Frontiers and controversies in the pathobiology of vitiligo: separating the wheat from the chaff. *Exp Dermatol.* 2009; 18: 583-585.
50. Guerra L, Dellambra E, Brescia S, Raskovic D. Vitiligo: pathogenetic hypotheses and targets for current therapies. *Curr Drug Metab.* 2010; 11: 451-467.
51. Iannella G, Greco A, Didona D, Didona B, Granata G, Manno A et al. Vitiligo: pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev.* 2016; 15: 335-343. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.12.006>
52. Picardo M, Bastonini E. A new view of vitiligo: looking at normal-appearing skin. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 1713-1714. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2015.92>
53. Jimbow K, Chen H, Park JS, Thomas PD. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 55-65.
54. Bishnoi A, Parsad D. Clinical and molecular aspects of vitiligo treatments. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 1509.
55. Tobin DJ, Swanson NN, Pittelkow MR, Peters EM, Schallreuter KU. Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo. *J Pathol.* 2000; 191: 407-416.
56. Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, Can M. The role of oxidants and antioxidants in generalized vitiligo at tissue level. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004; 18: 683-686.
57. Maresca V, Roccella M, Roccella F, Camera E, Del Porto G, Passi S et al. Increased sensitivity to peroxidative agents as a possible pathogenic factor of melanocyte damage in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 1997; 109: 310-313.
58. Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr Opin Immunol.* 2013; 25: 676-682. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2013.10.010>
59. Puri N, Mojamdar M, Ramaiah A. *In vitro* growth characteristics of melanocytes obtained from adult normal and vitiligo subjects. *J Invest Dermatol.* 1987; 88: 434-438.
60. Zailaie MZ. Epidermal hydrogen peroxide is not increased in lesional and non-lesional skin of vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 2017; 309: 31-42.
61. Shi MH, Wu Y, Li L, Cai YF, Liu M, Gao XH et al. Meta-analysis of the association between vitiligo and the level of superoxide dismutase or malondialdehyde. *Clin Exp Dermatol.* 2017; 42: 21-29.
62. Xiao BH, Shi M, Chen H, Cui S, Wu Y, Gao XH et al. Glutathione peroxidase level in patients with vitiligo: a meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 3029810. doi: 10.1155/2016/3029810.
63. Hann SK, Nordlund J. *Vitiligo: a monograph on basic and clinical science.* Oxford: Blackwell Science; 2000. pp. 137-141.
64. Morrone A, Picardo M, de Luca C, Terminali O, Passi S, Ippolito F. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res.* 1992; 5: 65-69.
65. Wood JM, Schallreuter KU. Studies on the reactions between human tyrosinase, superoxide anion, hydrogen peroxide and thiols. *Biochim Biophys Acta.* 1991; 1074: 378-385. doi: 10.1016/0304-4165(91)90088-x. PMID: 1653610.
66. Camara-Lemarroy CR, Salas-Alanis JC. The role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of vitiligo. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14: 343-350.
67. Wang Y, Li S, Li C. Perspectives of new advances in the pathogenesis of vitiligo: from oxidative stress to autoimmunity. *Med Sci Monit.* 2019; 25: 1017-1023.
68. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Gani AR, Ansarullah M, Ramachandran AV et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol.* 2013; 22: 245-250.
69. Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP, Kemp EH. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 865-876.
70. Jin Y, Birlea SA, Fain PR, Gowan K, Riccardi SL, Holland PJ et al. Variant of TYR and autoimmunity susceptibility loci in generalized vitiligo. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1686-1697.
71. Kang P, Zhang W, Chen X, Yi X, Song P, Chang Y et al. TRPM2 mediates mitochondria-dependent apoptosis of melanocytes under oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2018; 126: 259-268. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.022>
72. Boissy RE, Liu YY, Medrano EE, Nordlund JJ. Structural aberration of the rough endoplasmic reticulum and melanosome compartmentalization in long-term cultures of melanocytes from vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 1991; 97: 395-404.
73. Eletto D, Chevet E, Argon Y, Appenzeller-Herzog C. Redox controls UPR to control redox. *J Cell Sci.* 2014; 127: 3649-3658.
74. Zhang Y, Liu L, Jin L, Yi X, Dang E, Yang Y et al. Oxidative stress-induced calreticulin expression and translocation: new insights into the destruction of melanocytes. *J Invest Dermatol.* 2014; 134: 183-191. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.268>
75. Wagner RY, Luciani F, Cario-André M, Rubod A, Petit V, Benzekri L et al. Altered E-cadherin levels and distribution in melanocytes precede clinical manifestations of vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 1810-1819.
76. Tang A, Eller MS, Hara M, Yaar M, Hirohashi S, Gilchrist BA. E-cadherin is the major mediator of human melanocyte adhesion to keratinocytes in vitro. *J Cell Sci.* 1994; 107: 983-992

77. Rotzer V, Hartlieb E, Vielmuth F, Gliem M, Spindler V, Waschke J. E-cadherin and Src associate with extradesmosomal Dsg3 and modulate desmosome assembly and adhesion. *Cell Mol Life Sci.* 2015; 72: 4885-4897.
78. Roskoski R Jr. Src protein-tyrosine kinase structure, mechanism, and small molecule inhibitors. *Pharmacol Res.* 2015; 94: 9-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2015.01.003>
79. Gayraud C, Bernaudin C, Déjardin T, Seiler C, Borghi N. Src- and confinement-dependent FAK activation causes E-cadherin relaxation and β -catenin activity. *J Cell Biol.* 2018; 217: 1063-1077.
80. Delmas V, Larue L. Molecular and cellular basis of depigmentation in vitiligo patients. *Exp Dermatol.* 2019; 28: 662-666.
81. Reichert Faria A, Jung JE, Silva de Castro CC, de Noronha L. Reduced immunohistochemical expression of adhesion molecules in vitiligo skin biopsies. *Pathol Res Pract.* 2017; 213: 199-204. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2016.12.019>
82. Schallreuter KU, Wood JM, Ziegler I, Lemke KR, Pittelkow MR, Lindsey NJ et al. Defective tetrahydrobiopterin and catecholamine biosynthesis in the depigmentation disorder vitiligo. *Biochim Biophys Acta.* 1994; 1226: 181-192.
83. Filipp FV, Birlea S, Bosenberg MW, Brash D, Cassidy PB, Chen S et al. Frontiers in pigment cell and melanoma research. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2018; 31: 728-735. doi: 10.1111/pcmr.12728.
84. Elela MA, Hegazy RA, Fawzy MM, Rashed LA, Rasheed H. Interleukin 17, interleukin 22 and FoxP3 expression in tissue and serum of non-segmental vitiligo: a case- controlled study on eighty-four patients. *Eur J Dermatol.* 2013; 23: 350-355.
85. Basak PY, Adiloglu AK, Ceyhan AM, Tas T, Akkaya VB. The role of helper and regulatory T cells in the pathogenesis of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 256-260. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2008.09.048>
86. Wang CQ, Cruz-Inigo AE, Fuentes-Duculan J, Moussai D, Gulati N, Sullivan-Whalen M et al. Th17 cells and activated dendritic cells are increased in vitiligo lesions. *PLoS One.* 2011; 6: e18907.
87. Wang CQF, Akalu YT, Suarez-Farinas M, Gonzalez J, Mitsui H, Lowes MA et al. IL-17 and TNF synergistically modulate cytokine expression while suppressing melanogenesis: potential relevance to psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2013; 133: 2741-2752. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.237>
88. Parsad D, Pandhi R, Juneja A. Effectiveness of oral Ginkgo biloba in treating limited, slowly spreading vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28: 285-287.
89. Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Sala R, Venturini M, Ottaviani M, Vidolin AP et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32: 631-636.
90. Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral *Polypodium leucotomos* extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007; 21: 942-950.
91. Singh A, Kanwar AJ, Parsad D, Mahajan R. Randomized controlled study to evaluate the effectiveness of dexamethasone oral minipulse therapy versus oral minocycline in patients with active vitiligo vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014; 80: 29-35.
92. Song X, Xu A, Pan W, Wallin B, Kivlin R, Lu S et al. Minocycline protects melanocytes against H₂O₂-induced cell death via JNK and p38 MAPK pathways. *Int J Mol Med.* 2008; 22: 9-16.
93. Konigsberg FM. Nrf2: La historia de un nuevo factor de transcripción que responde a estrés oxidativo. *Rev Educ Bioquímica.* 2007; 26: 18-25.
94. Song P, Li K, Liu L, Wang X, Jian Z, Zhang W et al. Genetic polymorphism of the Nrf2 promoter region is associated with vitiligo risk in Han Chinese populations. *J Cell Mol Med.* 2016; 20: 1840-1850.
95. Chang Y, Li S, Guo W, Yang Y, Zhang W, Zhang Q et al. Simvastatin Protects Human Melanocytes from H₂O₂-Induced Oxidative Stress by Activating Nrf2. *J Invest Dermatol.* 2017; 137: 1286-1296. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.020>
96. Jian Z, Li K, Song P, Zhu G, Zhu L, Cui T et al. Impaired activation of the Nrf2-ARE signaling pathway undermines H₂O₂-induced oxidative stress response: a possible mechanism for melanocyte degeneration in vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2014; 134: 2221-2230. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2014.152>
97. Richmond JM, Frisoli ML, Harris JE. Innate immune mechanisms in vitiligo: danger from within. *Curr Opin Immunol.* 2013; 25: 676-682. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2013.10.010>
98. van den Boorn JG, Picavet DI, van Swieten PF, van Veen HA, Konijnenberg D, van Veelen PA et al. Skin-depigmenting agent monobenzone induces potent T-cell autoimmunity toward pigmented cells by tyrosinase haptentation and melanosome autophagy. *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 1240-1251. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.16>
99. Denman CJ, McCracken J, Hariharan V, Klarquist J, Oyarbide-Valencia K, Guevara-Patiño JA et al. HSP70i accelerates depigmentation in a mouse model of autoimmune vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 2041-2048.
100. Mosenson JA, Zloza A, Nieland JD, Garrett-Mayer E, Eby JM, Huelmann EJ et al. Mutant HSP70 reverses autoimmune depigmentation in vitiligo. *Sci Transl Med.* 2013; 5: 174ra28.
101. Mosenson JA, Zloza A, Klarquist J, Barfuss AJ, Guevara-Patino JA, Poole IC. HSP70i is a critical component of the immune response leading to vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012; 25: 88-98. doi: 10.1111/j.1755-148x.2011.00916.x
102. Mosenson JA, Flood K, Klarquist J, Eby JM, Koshoffer A, Boissy RE et al. Preferential secretion of inducible HSP70 by vitiligo melanocytes under stress. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014; 27: 209-220.
103. Jacquemin C, Rambert J, Guillet S, Thiolat D, Boukhedoui N, Doutre MS et al. Heat shock protein 70 potentiates interferon alpha production by plasmacytoid dendritic cells: relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis. *Br J Dermatol.* 2017; 177: 1367-1375.
104. Vázquez MB, Sureda M, Rebollo J. Dendritic cells I: basic biology and functions. *Inmunología.* 2012; 31: 21-30.
105. Kumar R, Herbert PE, Warrens AN. An introduction to death receptors in apoptosis. *Int J Surg.* 2005; 3: 268-277.
106. Bhardwaj S, Rani S, Srivastava N, Kumar R, Parsad D. Increased systemic and epidermal levels of IL-17A and IL-1 β promotes progression of non-segmental vitiligo. *Cytokine.* 2017; 91: 153-161. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2016.12.014>
107. Mesa-Villanueva M, Patiño PJ. Receptores tipo Toll: entre el reconocimiento de lo no propio infeccioso y las señales endógenas de peligro. *Inmunología.* 2006; 25: 115-130.

108. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*. 2000; 408: 740-745.
109. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science*. 2004; 303: 1526-1529. doi: 10.1126/science.1093620
110. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature*. 2001; 413: 732-738.
111. Kerur N, Veetil MV, Sharma-Walia N, Bottero V, Sadagopan S, Otageri P et al. IFI16 acts as a nuclear pathogen sensor to induce the inflammasome in response to Kaposi Sarcoma-associated herpesvirus infection. *Cell Host Microbe*. 2011; 9: 363-375. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.008.
112. Hornung V, Ablasser A, Charrel-Dennis M, Bauernfeind F, Horvath G, Caffrey DR et al. AIM2 recognizes cytosolic dsDNA and forms a caspase-1-activating inflammasome with ASC. *Nature*. 2009; 458: 514-518. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature07725>
113. Schroder K, Tschopp J. The inflammasomes. *Cell*. 2010; 140: 821-832.
114. Marie J, Kovacs D, Pain C, Jouary T, Cota C, Vergier B et al. Inflammasome activation and vitiligo/nonsegmental vitiligo progression. *Br J Dermatol*. 2014; 170: 816-823.
115. Ferrari SM, Fallahi P, Santaguida G, Virili C, Ruffilli I, Ragusa F et al. Circulating CXCL10 is increased in non-segmental vitiligo, in presence or absence of autoimmune thyroiditis. *Autoimmun Rev*. 2017; 16: 946-950.
116. Kemp EH, Gavalas NG, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. *Autoimmun Rev*. 2007; 6: 138-142.
117. Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Westerhof W, Das PK. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance. *Am J Pathol*. 1996; 148: 1219-1228.
118. Zhang XD, Nguyen T, Thomas WD, Sanders JE, Hersey P. Mechanisms of resistance of normal cells to TRAIL induced apoptosis vary between different cell types. *FEBS Lett*. 2000; 482: 193-199.
119. Dwivedi M, Kemp EH, Laddha NC, Mansuri MS, Weetman AP, Begum R. Regulatory T cells in vitiligo: implications for pathogenesis and therapeutics. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 49-56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.002>
120. Taher ZA, Lauzon G, Maguiness S, Dytoc MT. Analysis of interleukin-10 levels in lesions of vitiligo following treatment with topical tacrolimus. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 654-659.
121. Reviews A, Pintelaan D. Autoimmunity Reviews. 2014.
122. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8 α^+ T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol*. 2012; 132: 1869-1876. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.463>
123. Antonelli A, Ferrari SM, Fallahi P. The role of the Th1 chemokine CXCL10 in vitiligo. *Ann Transl Med*. 2015; 3: S16.
124. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su MW et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*. 2014; 6: 223ra23.
125. Santaguida MG, Del Duca SC, Virili C, Gargano L, Centanni M. The presence of non-segmental vitiligo modifies intracellular cytokine subsets in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010; 23: 1203-1209.
126. Ogg GS, Dunbar PR, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med*. 1998; 188: 1203-1208.
127. van den Boorn JG, Konijnberg D, DelleMijn TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol*. 2009; 129: 2220-2232. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2009.32>
128. Wankowicz-Kalinska A, van den Wijngaard RM, Tigges BJ, Westerhof W, Ogg GS, Cerundolo V et al. Immunopolarization of CD4+ and CD8+ T cells to type-1-like is associated with melanocyte loss in human vitiligo. *Lab Invest*. 2003; 83: 683-695.
129. Lili Y, Yi W, Ji Y, Yue S, Weimin S, Ming L. Global activation of CD8+ cytotoxic T lymphocytes correlates with an impairment in regulatory T cells in patients with generalized vitiligo. *PLoS One*. 2012; 7: e37513.
130. Lang KS, Caroli CC, Muhm A, Wernet D, Moris A, Schitteck B et al. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol*. 2001; 116: 891-897.
131. Palermo B, Campanelli R, Garbelli S, Mantovani S, Lantelme E, Brazzelli V et al. Specific cytotoxic T lymphocyte responses against Melan-A/MART1, tyrosinase and gp100 in vitiligo by the use of major histocompatibility complex/peptide tetramers: the role of cellular immunity in the etiopathogenesis of vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2001; 117: 326-332.
132. Mandelcorn-Monson RL, Shear NH, Yau E, Sambhara S, Barber BH, Spaner D et al. Cytotoxic T lymphocyte reactivity to gp100, MelanA/MART-1, and tyrosinase, in HLA-A2-positive vitiligo patients. *J Invest Dermatol*. 2003; 121: 550-556.
133. Adams S, Lowes MA, O'Neill DW, Schachterle S, Romero P, Bhardwaj N. Lack of functionally active Melan-A(26-35)-specific T cells in the blood of HLA-A2 β vitiligo patients. *J Invest Dermatol*. 2008; 128: 1977e80.
134. Zhou L, Shi YL, Li K, Hamzavi I, Gao TW, Huggins RH et al. Increased circulating Th17 cells and elevated serum levels of TGF- β and IL-21 are correlated with human non-segmental vitiligo development. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015; 28: 324-329. doi: 10.1111/pcmr.12355.
135. Naughton GK, Eisinger M, Bystryn JC. Antibodies to normal human melanocytes in vitiligo. *J Exp Med*. 1983; 158: 246-251.
136. Naughton GK, Reggiardo D, Bystryn JC. Correlation between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 1986; 15: 978-981.
137. Harning R, Cui J, Bystryn JC. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo. *J Invest Dermatol*. 1991; 97: 1078-1080. doi: 10.1111/1523-1747.ep12492607.
138. Cui J, Harning R, Henn M, Bystryn JC. Identification of pigment cell antigens defined by vitiligo antibodies. *J Invest Dermatol*. 1992; 98: 162-165. doi: 10.1111/1523-1747.ep12555773.
139. Zúñiga-Rosales Y, González-Herrera Y, Miyares-Díaz E, Rodríguez-Pelíer CV. Vitiligo: hipótesis autoinmune. *Rev Biomed*. 2014; 25: 145-155.

140. Englaro W, Bahadoran P, Bertolotto C, Busca R, Dérijard B, Livolsi A et al. Tumor necrosis factor alpha-mediated inhibition of melanogenesis is dependent on nuclear factor kappa B activation. *Oncogene*. 1999; 18: 1553-1559.
141. Wang S, Zhou M, Lin F, Liu D, Hong W, Lu L et al. Interferon- γ induces senescence in normal human melanocytes. *PLoS One*. 2014; 9: e93232.
142. Gregg RK, Nichols L, Chen Y, Lu B, Engelhard VH. Mechanisms of spatial and temporal development of autoimmune vitiligo in tyrosinase-specific TCR transgenic mice. *J Immunol*. 2010; 184: 1909-1917.
143. Webb KC, Tung R, Winterfield LS, Gottlieb AB, Eby JM, Henning SW et al. Tumour necrosis factor- α inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol*. 2015; 173: 641-650.
144. Yang L, Wei Y, Sun Y, Shi W, Yang J, Zhu L et al. Interferon-gamma inhibits melanogenesis and induces apoptosis in melanocytes: a pivotal role of CD8+ cytotoxic T lymphocytes in vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 2015; 95: 664-670.
145. Chatterjee S, Eby JM, Al-Khami AA, Soloshchenko M, Kang HK, Kaur N et al. A quantitative increase in regulatory T cells controls development of vitiligo. *J Invest Dermatol*. 2014; 134: 1285-1294. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2013.540>
146. Richmond JM, Masterjohn E, Chu R, Tedstone J, Youd ME, Harris JE. CXCR3 depleting antibodies prevent and reverse vitiligo in mice. *J Invest Dermatol*. 2017; 137: 982-985. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2016.10.048>
147. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: a pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol*. 2015; 151: 1110-1112. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.1520
148. Richmond JM, Bangari DS, Essien KI, Currimbhoy SD, Groom JR, Pandya AG et al. Keratinocyte-derived chemokines orchestrate T-cell positioning in the epidermis during vitiligo and may serve as biomarkers of disease. *J Invest Dermatol*. 2017; 137: 350-358.
149. Lee AY. Role of keratinocytes in the development of vitiligo. *Ann Dermatol*. 2012; 24: 115-125.
150. Clark RA, Chong B, Mirchandani N, Brinster NK, Yamanaka K, Dowgiert RK et al. The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol*. 2006; 176: 4431-4439.
151. Lotti T, D'Erme AM. Vitiligo as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014; 32: 430-434. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.11.011>
152. Watanabe R, Gehad A, Yang C, Scott LL, Teague JE, Schlapbach C et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med*. 2015; 7: 279ra39.
153. Park CO, Kupper TS. The emerging role of resident memory T cells in protective immunity and inflammatory disease. *Nat Med*. 2015; 21: 688-697.
154. Boniface K, Jacquemin C, Darrigade AS, Dessarthe B, Martins C, Boukhedouni N et al. Vitiligo skin is imprinted with resident memory CD8 T cells expressing CXCR3. *J Invest Dermatol*. 2018; 138: 355-364. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.08.038>
155. Granata G, Greco A, Iannella G, Granata M, Manno A, Savastano E et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome--Insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 830-836. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.05.006>
156. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Gallo A, Magliulo G, Fusconi M et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 837-844. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2015.05.005>
157. Greco A, Gallo A, Fusconi M, Magliulo G, Turchetta R, Marinelli C et al. Cogan's syndrome: an autoimmune inner ear disease. *Autoimmun Rev*. 2013; 12: 396-400. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.012>
158. Seneschal J, Clark RA, Gehad A, Baecher-Allan CM, Kupper TS. Human epidermal Langerhans cells maintain immune homeostasis in skin by activating skin resident regulatory T cells. *Immunity*. 2012; 36: 873-884.
159. Maeda Y, Nishikawa H, Sugiyama D, Ha D, Hamaguchi M, Saito T et al. Detection of self-reactive CD8 α T cells with an anergic phenotype in healthy individuals. *Science*. 2014; 346: 1536-1540.
160. Ben Ahmed M, Zaraq I, Rekik R, Elbeldi-Ferchiou A, Kourda N, Belhadj Hmdia N et al. Functional defects of peripheral regulatory T lymphocytes in patients with progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012; 25: 99-109.
161. Kroon MW, Vrijman C, Chandek C, Wind BS, Wolkerstorfer A, Luiten RM et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Horm Res Paediatr*. 2013; 79: 137-144.
162. Sawicki J, Siddha S, Rosen C. Vitiligo and associated autoimmune disease: retrospective review of 300 patients. *J Cutan Med Surg*. 2012; 16: 261-266.
163. Balagula Y, Garbe C, Myskowski PL, Hauschild A, Rapoport BL, Boers-Doets CB et al. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int J Dermatol*. 2011; 50: 129-146.
164. Palermo B, Garbelli S, Mantovani S, Scoccia E, Da Prada GA, Bernabei P et al. Qualitative difference between the cytotoxic T lymphocyte responses to melanocyte antigens in melanoma and vitiligo. *Eur J Immunol*. 2005; 35: 3153-3162.
165. Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatology*. 2013; 227: 311-315.
166. Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol*. 2018; 57: 1157-1164.
167. Baldini E, Odorisio T, Tuccilli C, Persechino S, Sorrenti S, Catania A et al. Thyroid diseases and skin autoimmunity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018; 19: 311-323.
168. Castanet J, Ortonne JP. Pathophysiology of vitiligo. *Clin Dermatol*. 1997; 15: 845-851. doi: 10.1016/s0738-081x(97)00125-9.
169. Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003; 16: 208-214.
170. Cunliffe WJ, Hall R, Newell DJ, Stevenson CJ. Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol*. 1968; 80: 135-139.
171. Amerio P, Tracanna M, De Remigis P, Betterle C, Vianale L, Marra ME et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B+C and 4. *Clin Exp Dermatol*. 2006; 31: 746-749.

172. Kemp EH, Emhemad S, Akhtar S, Watson PF, Gawkrödger DJ, Weetman AP. Autoantibodies against tyrosine hydroxylase in patients with non-segmental (generalised) vitiligo. *Exp Dermatol.* 2011; 20: 35-40.
173. Kemp EH, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Immunoprecipitation of melanogenic enzyme autoantigens with vitiligo sera: evidence for cross-reactive autoantibodies to tyrosinase and tyrosinase-related protein-2 (TRP-2). *Clin Exp Immunol.* 1997; 109: 495-500.
174. Kemp EH, Waterman EA, Gawkrödger DJ, Watson PF, Weetman AP. Autoantibodies to tyrosinase-related protein-1 detected in the sera of vitiligo patients using a quantitative radiobinding assay. *Br J Dermatol.* 1998; 139: 798-805.
175. Baharav E, Merimski O, Shoenfeld Y, Zigelman R, Gilbrud B, Yecheskel G et al. Tyrosinase as an autoantigen in patients with vitiligo. *Clin Exp Immunol.* 1996; 105: 84-88.
176. Neumeister P, Strunk D, Apfelbeck U, Sill H, Linkesch W. Adoptive transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Lancet.* 2000; 355: 1334-1335.
177. Cho SB, Roh MR, Chung KY, Lee KH, Park YK. Generalized vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85: 82-83.
178. Kawakami Y, Suzuki Y, Shofuda T, Kiniwa Y, Inozume T, Dan K et al. T cell immune responses against melanoma and melanocytes in cancer and autoimmunity. *Pigment Cell Res.* 2000; 13 Suppl 8: 163-169.
179. Yee C, Thompson JA, Roche P, Byrd DR, Lee PP, Piepkorn M et al. Melanocyte destruction after antigen-specific immunotherapy of melanoma: direct evidence of t cell-mediated vitiligo. *J Exp Med.* 2000; 192: 1637-1644.
180. Dwivedi M, Laddha NC, Arora P, Marfatia YS, Begum R. Decreased regulatory T-cells and CD4(+)/CD8(+) ratio correlate with disease onset and progression in patients with generalized vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013; 26: 586-591. doi: 10.1111/pcmr.12105.

Correspondencia:

Dr. Germán Guerrero Oliva

Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua».

Dr. Vértiz Núm. 464, Col. Buenos Aires,

Alcaldía Cuauhtémoc, 06780, Ciudad de México.

E-mail: germanguerrerooliva7@gmail.com



Calcifilaxis. Comunicación de un caso

Calciphylaxis. Case report

Fabiola Jiménez-Hernández,* Luisa Fernanda Baldassarri-Ortego,† Valeria Álvarez-Rivero‡

RESUMEN

La calcifilaxis se define como la isquemia o necrosis cutánea de dermis y tejido celular subcutáneo que se manifiesta clínicamente por la presencia de úlceras crónicas y dolorosas ocasionadas por calcificación vascular, la cual se desarrolla principalmente en pacientes en terapia con diálisis peritoneal por insuficiencia renal crónica. Una vez realizado el diagnóstico, el pronóstico es bastante desalentador. En este artículo comunicamos el caso y la evolución de una paciente de 58 años con calcifilaxis.

Palabras clave: Calcifilaxis, úlceras crónicas, enfermedad renal crónica, diálisis peritoneal.

ABSTRACT

Calciphylaxis is a condition caused by the ischemia and necrosis of dermis and subcutaneous tissue in patients undergoing dialysis due to chronic kidney disease. It is clinically characterized by chronic, painful-non healing ulcers. The prognosis is rather bleak. In this article, we present the case and evolution of a 58 year old, female patient with the diagnosis of calciphylaxis secondary to chronic kidney disease.

Keywords: Calciphylaxis, chronic ulcers, chronic kidney disease, peritoneal dialysis.

INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis fue descrita por primera vez por Hans Seyle en 1961.¹

Conocida también como *arteriopatía calcificante urémica*, se le define como la necrosis o isquemia cutánea por calcificación vascular, lo cual provoca la oclusión de la vasculatura dérmica y del tejido celular subcutáneo, ocasionando a nivel cutáneo el desarrollo de úlceras crónicas y dolorosas.¹

Epidemiología

La calcifilaxis puede presentarse en 1-4%^{2,3} de los pacientes en tratamiento con diálisis peritoneal crónica, aproximadamente 2.5 años después de haber iniciado el procedimiento.^{1,4}

Fisiopatogenia

Las alteraciones metabólicas observadas en los pacientes renales crónicos en terapia de sustitución renal, como la hiperfosfatemia e hipocalcemia, provocan un desajuste en el balance entre los promotores e inhibidores de calcificación vascular,⁵ favoreciendo el cambio de las células de músculo liso a un fenotipo osteoblástico, lo cual promueve la generación de depósitos de cristales de hidroxapatita de calcio en la capa media de los vasos sanguíneos.⁶ Por otro lado, el uso de antagonistas de la vitamina K como la warfarina, que es un medicamento comúnmente empleado en este grupo de pacientes, inhibe la producción de la proteína de matriz extracelular Gla, inhibidor potente de calcificación de los vasos sanguíneos.⁵

Los depósitos de los cristales de calcio y la trombosis vascular de los vasos sanguíneos en las paredes de la microvasculatura se extienden hasta afectar los vasos arteriales más grandes, ocasionando necrosis cutánea.

* Dermatóloga.

† Residente del tercer año de Dermatología.

‡ Residente del primer año de Dermatología.



Cuadro clínico

Habitualmente las lesiones se ubican en el tercio proximal de extremidades inferiores así como en la región abdominal, sitios donde el tejido adiposo suele ser más abundante.^{7,8} Es bilateral y con tendencia a la simetría. Inicia con áreas dolorosas, bien circunscritas, de color violáceo, en las que posteriormente se desarrolla necrosis, dando lugar a úlceras crónicas, muy dolorosas, de bordes cortados a pico, refractarias a tratamiento. Frecuentemente se superinfectan, la piel circundante se palpa infiltrada, indurada. Puede acompañarse de *livedo reticularis*.⁹

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en las características clínicas, y por los antecedentes personales patológicos del paciente. Para corroborar el diagnóstico se puede realizar una biopsia de piel; sin embargo, las complicaciones del procedimiento pueden llegar a ser mayores que los beneficios.¹⁰ En el estudio histopatológico de la pieza destaca la presencia de calcificación de la capa media, fibrosis de la íntima y trombosis vascular en vasos sanguíneos de dermis profunda y tejido celular subcutáneo. La tinción con *Von Kossa* demuestra la presencia de calcificación en los vasos sanguíneos.⁹

La tomografía computarizada SPECT-CT muestra los sitios de calcificación vascular. Tiene sensibilidad de 87% y especificidad de 97%.^{11,12}

Los diagnósticos diferenciales incluyen úlceras por insuficiencia venosa o arterial y por neuropatía diabética, así como úlcera hipertensiva de Martorell, pioderma gangrenoso y émbolos de colesterol. Es importante identificar la causa, ya que el tratamiento y pronóstico de cada una de estas entidades es distinto.⁷

Tratamiento

El tratamiento debe ser multidisciplinario, en conjunto con el médico dermatólogo, nefrólogo, cirujano plástico y personal de cuidados paliativos.⁵ Debe estar encaminado a cuatro puntos principales:⁷

1. Detener la calcificación vascular. Se sugiere la realización de hemodiálisis cinco veces por semana para mejorar el estado metabólico del paciente.
2. Descalcificación de vasos calcificados. El tiosulfato de sodio es un quelante de sodio que hace al calcio más soluble en agua para favorecer su eliminación a través de la diálisis. Puede administrarse a dosis

de 5-25 mg IV al terminar, o después de la diálisis, y debe mantenerse dos meses después de la remisión del cuadro.

3. Manejo de las heridas. No se recomienda desbridación quirúrgica debido a que el daño arterial existente complicaría la evolución. En caso de lesiones infectadas y con exudado puede realizarse tratamiento avanzado de heridas, aplicando apósitos antibacterianos o terapia dirigida, previo cultivo del agente patógeno. Los tratamientos con dispositivos de presión negativa y con oxígeno hiperbárico pueden ser de utilidad para el tratamiento de úlceras refractarias al manejo estándar.¹³
4. Manejo del dolor. Para la analgesia se prefiere el uso de fentanilo y metadona en pacientes con daño renal.^{7,14}

Pronóstico

Una vez corroborado el diagnóstico, el pronóstico es bastante desalentador, con probabilidad de supervivencia a un año en 50% de los casos, y a dos años en el 20%.⁴ Las patologías asociadas como la anemia o la proteinuria dificultan los tratamientos para favorecer la cicatrización, por lo que el manejo se limita a controlar la infección y el dolor. La mortalidad asciende hasta 60% en caso de afectar tronco, miembros superiores y pene.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente del sexo femenino, de 58 años, residente de la Ciudad de México, con insuficiencia renal crónica estadio V secundaria a hipertensión arterial sistémica, diagnosticada dos años antes, en tratamiento por servicio médico institucional con losartán, atorvastatina y eritropoyetina. Desde hace dos meses se encuentra en terapia de sustitución de la función renal con hemodiálisis tres veces a la semana. Acude a la consulta externa de dermatología por presentar desde hace 18 meses, una dermatosis diseminada a miembros inferiores que afecta cara externa de piernas derecha e izquierda, en tercio distal, bilateral y con tendencia a la simetría, constituida por dos úlceras, la mayor de ellas de aproximadamente de 6 × 4 cm, de forma irregular, con tejido de granulación y necrosis en la base, con bordes en sacabocado, regulares y bien definidos, con olor fétido, eritema, induración y costras en la periferia. De evolución crónica y muy dolorosa (**Figuras 1 y 2**). No se palpan los pulsos pedio y tibial posteriores de forma bilateral, y el estudio con ultrasonido Doppler manual demostró disminución del flujo vascular en

ambas piernas. Se realiza una angiorresonancia que demuestra la presencia de calcificación arterial de miembros inferiores con insuficiencia arterial (**Figura 3**). Se solicitó la realización de un cultivo de la secreción de una de las úlceras, donde se observó desarrollo de *Morganella morganii*, sensible a amikacina, cefepima, ciprofloxacino y cefoxitina.

El estudio histopatológico se difiere debido a la insuficiencia arterial bilateral con la que cursa la paciente, lo cual contraindica su realización. Se establece el diagnóstico definitivo de úlceras distales por calcifilaxis secundaria a enfermedad renal crónica, y se inicia tratamiento con un esquema antibiótico con ciprofloxacino 500 mg cada ocho horas por 14 días, fomentos secantes, analgésicos opioides, desbridantes enzimáticos en crema y cicatrizantes tópicos. Se interconsulta a los servicios de nefrología para ajustar manejo de hemodiálisis, así como angiología para mejorar la función arterial.



Figura 1: Úlcera en tercio distal de cara interna de extremidad inferior izquierda.



Figura 2: Úlcera en tercio distal de cara externa de extremidad inferior derecha.

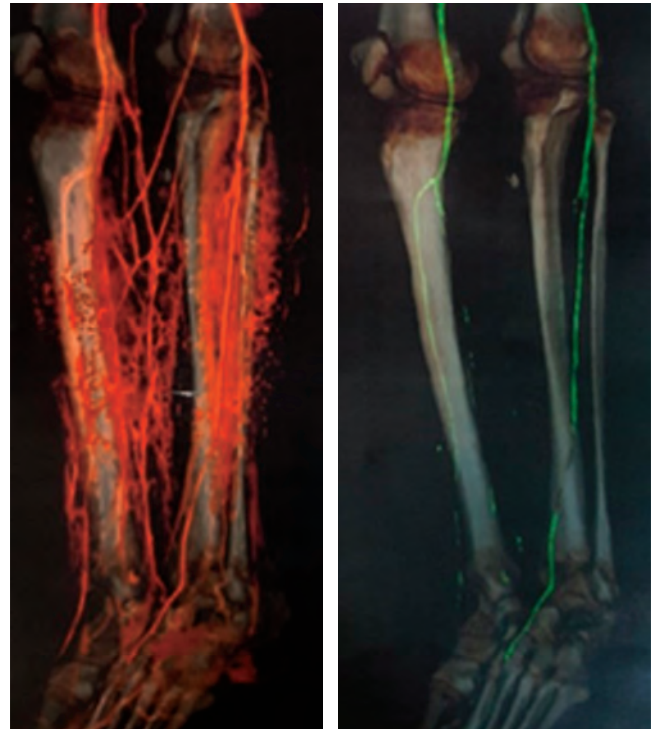


Figura 3: Angiorresonancia magnética se destaca la ausencia de flujo vascular en ambas piernas.

Desafortunadamente, la paciente falleció poco tiempo después de acudir a este centro por complicaciones de la insuficiencia renal crónica con que cursaba.

CONCLUSIÓN

La calcifilaxis es un padecimiento que se observa en pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento de sustitución renal, manifestándose como úlceras dolorosas, crónicas, refractarias a tratamiento. El diagnóstico suele ser clínico y se recomienda un manejo multidisciplinario para prevención de nuevos depósitos de calcio en los vasos sanguíneos, remoción del calcio ya existente y manejo adecuado de las heridas y del dolor del paciente. El pronóstico es desalentador, con una mortalidad de 50% de los pacientes que presentan úlceras al año posterior a la aparición de las lesiones.

REFERENCIAS

1. Saito T, Mima Y, Sugiyama M, Miyazawa N, Iida A, Kanazawa N et al. Multidisciplinary management of calciphylaxis: a series of 5 patients at a single facility. *CEN Case Rep*. 2019; (0123456789). Available in: <https://doi.org/10.1007/s13730-019-00439-8>.

2. Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 1139-1143.
3. Nigwekar SU. Calciphylaxis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017; 26: 276-281.
4. Gaisne R, Péré M, Menoyo V, Hourmant M, Larmet-Burgeo D. Calciphylaxis epidemiology, risk factors, treatment and survival among French chronic kidney disease patients: a case-control study. *BMC Nephrol.* 2020; 21: 1-11.
5. Seethapathy H, Noureddine L. Calciphylaxis: approach to diagnosis and management. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019; 26: 484-490. Available in: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.09.005>.
6. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1704-1714.
7. García-Lozano JA, Ocampo-Candiani J, Martínez-Cabriales SA, Garza-Rodríguez V. An update on calciphylaxis. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19: 599-608.
8. Meegada S, Annakula M, Challa T, Peddi P. Calciphylaxis: a deceiving cellulitis. *Cureus.* 2019; 11: e6518.
9. Colboc H, Moguelet P, Bazin D, Carvalho P, Dillies AS, Chaby G et al. Localization, morphologic features, and chemical composition of calciphylaxis-related skin deposits in patients with calcific uremic arteriopathy. *JAMA Dermatology.* 2019; 155: 789-796.
10. Musso CG, Enz PA, Kowalczyk A, Cozzolino M, Brandenburg V, Nigwekar S. Differential diagnosis of calciphylaxis in chronic dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2020; 52: 595-597. Available in: <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02388-z>.
11. Faizi N, Kazmi S. Universal health coverage. There is more to it than meets the eye. *J Fam Med Prim Care.* 2017; 6: 169-170. Available in: <http://www.jfmpc.com/article.asp?issn=2249-4863;year=2017;volume=6;issue=1;spage=169;epage=170;aulast=Faizi>.
12. Herrera-Martínez Y, Martín-Marcuatu JJ, Mohigefer-Barrera J, Jiménez-Hoyuela JM, García-Jiménez R. Imagen híbrida (SPECT/TC) en el diagnóstico precoz de un paciente con calcifilaxis. *Nefrología.* 2020; 40: 576-578. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.11.003>.
13. Dado DN, Huang B, Foster DV, Nielsen JS, Gurney JM, Morrow BD et al. Management of calciphylaxis in a burn center: a case series and review of the literature. *Burns.* 2019; 45: 241-246. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.09.008>.
14. Chang JJ. Calciphylaxis: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Adv Skin Wound Care.* 2019; 32: 205-215.

Correspondencia:

Dra. Fabiola Jiménez Hernández

Dr. Vértiz Núm. 464 Esq. Eje 3 Sur,

Col. Buenos Aires, 06780,

Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX

Tels. 55 5538-7033 y 55 5519-6351

E-mail: drajimenezher@gmail.com



Enfermedad por IgA lineal del adulto

Linear IgA disease of adults

Josefina de Peña-Ortiz,* Maribet González-González,† Denisse Herrera-Bringas§

RESUMEN

La enfermedad por IgA lineal es una dermatosis autoinmune poco frecuente, caracterizada clínicamente por la presencia de ampollas de contenido seroso o serohemático, tensas, que producen prurito en grado variable. Su evolución y pronóstico es distinto en niños y adultos. En este artículo presentamos el caso de una paciente adulta con lesiones muy diseminadas, que tuvo buena respuesta con el tratamiento con dapsona y prednisona.

Palabras clave: IgA lineal, ampollas de contenido seroso, dapsona.

ABSTRACT

Linear IgA bullous dermatosis is a rare, autoimmune dermatosis, clinically characterized by the presence of blisters with serous or serohematic fluid, strained, with variable pruritus degrees. The course and prognosis are different in children and adults. In this article we present the case of an adult female patient, with disseminated disease, and good response to treatment with dapsone and prednisone.

Keywords: Linear IgA, blisters with serous fluid, dapsone.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por IgA lineal, también conocida como «Dermatitis bulosa por IgA lineal», es una dermatosis ampollosa poco frecuente, autoinmune y adquirida, caracterizada a nivel ultraestructural por el depósito de IgA lineal a lo largo de la unión dermoepidérmica, evidente por inmunofluorescencia directa.¹

Historia

La primera descripción de la enfermedad por IgA lineal la realizó Bowen en 1901 como una variante de la dermatitis herpetiforme.² Fue hasta 1979 cuando Jablonska y colaboradores la reconocieron como una entidad diferente debido a los hallazgos clínicos y por inmunohistoquímica.³

Epidemiología

Se calcula una incidencia de 0.2-2.3 por 1,000,000 de habitantes por año.⁴ En Europa se incrementa hasta un 0.5 por 1,000,000 habitantes. Países como China y otros en Asia publican una frecuencia aún mayor.

Afecta tanto a niños como a adultos con dos picos de incidencia: el primero en la infancia temprana, y el segundo en pacientes mayores de 60 años.⁵

Fisiopatología

Existen diversas teorías sobre los posibles factores que propician la producción de autoanticuerpos IgA, desde infecciones producidas por el virus varicela zóster, autoinmunidad, antecedente de ingesta de medicamentos como vancomicina, ampicilina y ceftriaxona, y la presencia de tumores malignos.

La predisposición genética (en el caso de los pacientes pediátricos) tiene un papel importante. En ellos se han identificado algunos haplotipos HLA

* Dermatóloga.

† Dermatopatóloga.

§ Residente del tercer año de Dermatología.



específicos como el HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DQ2 y HLA-CW7.⁴

Los hallazgos ultraestructurales demuestran la presencia de autoanticuerpos IgA dirigidos contra las proteínas de la membrana basal (derivadas del antígeno BP180) contra desmocolina 1 y anticuerpos IgA anti-Dsg-1 o anti-Dsg3,⁶ los cuales se depositan en forma lineal.

La inmunidad celular también se encuentra alterada, ya que los linfocitos T CD4 se activan provocando el reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos que liberan citocinas proinflamatorias, perpetuando la enfermedad.

CUADRO CLÍNICO

La enfermedad por IgA lineal se caracteriza clínicamente por la aparición gradual o súbita de ampollas de contenido seroso, tensas, sobre una piel eritematosa, lo cual ocasiona prurito de grado variable. Las lesiones en adultos predominan en tronco, extremidades superiores y glúteos.⁷ Suele cursar con exacerbaciones y remisiones, por lo que se le considera una enfermedad persistente. Por el contrario, en los niños el inicio es en general súbito; el padecimiento sigue un curso benigno, y se autolimita.³ Específicamente en este grupo etario se describe la presencia de ampollas que confluyen en forma anular, dando la imagen en «collar de perlas».⁷

En una revisión de 2013, Chanal y colaboradores encontraron que la enfermedad inducida por fármacos se manifiesta con ampollas de mayor tamaño. En estos casos es frecuente observar el signo de Nikolsky positivo, con todo lo que éste representa, debido a que la evolución del padecimiento es más grave en estos pacientes.¹

Diagnóstico

Se basa en las características de topografía y morfología clásicas de la dermatosis, y por los hallazgos del estudio histopatológico. En los cortes teñidos con hematoxilina y eosina se observa una ampolla subepidérmica con presencia de neutrófilos y ocasionalmente eosinófilos. El diagnóstico se confirma solicitando la realización de inmunofluorescencia directa de la biopsia de piel, la cual pone en evidencia el depósito de IgA lineal en la unión dermoepidérmica. La inmunofluorescencia indirecta, positiva en 30-50% de los casos, muestra la presencia de autoanticuerpos circulantes tipo IgA contra la membrana basal dermoepidérmica.⁸

Tratamiento

El tratamiento de elección en las formas espontáneas es la administración de dapsona a dosis de 1-2 mg/kg/día, con vigilancia estrecha de los pacientes por el riesgo de desarrollar efectos adversos, dentro de los cuales tenemos hemólisis, agranulocitosis, metahemoglobinemia, hepatitis medicamentosa, *rash* y otros menos graves, aunque frecuentes como cefalea, síntomas gastrointestinales y neuropatía periférica.

Cuando la enfermedad se encuentra muy diseminada, se puede agregar prednisona a dosis de 15-30 mg/día.

Otras opciones terapéuticas descritas con resultados variables son el empleo de inmunoglobulina G intravenosa a dosis de 2-4 g/kg por ciclo cada cuatro semanas y sulfapiridina de 1-1.5 g/día.⁹

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 47 años de edad, originaria de la Ciudad de México, con antecedentes de intolerancia a los carbohidratos.

Acude a la consulta externa de dermatología por un padecimiento de 10 meses de evolución, caracterizado por la presencia de «ampollas y comezón en el cuerpo», a decir de la paciente, por lo que acudió a la consulta privada de un dermatólogo, quien la diagnostica como pénfigo, e indica manejo con prednisona 50 mg/día, logrando remisión parcial de la dermatosis a los dos meses de tratamiento. Sin embargo, al suspender el mismo, presenta exacerbación de la enfermedad, motivo por el cual acude al Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua».

A la exploración física se observa una dermatosis diseminada, con tendencia a la generalización, respetando piel cabelluda, palmas y plantas (**Figura 1**), constituida por vesículas y ampollas tensas de contenido seroso de 3-8 mm, costras sanguíneas y hemáticas así como manchas residuales (**Figura 2**) que confluyen formando algunas placas. Evolución crónica y pruriginosa.

Se realiza biopsia de una de las vesículas, y con tinción de rutina se observó una ampolla subepidérmica (**Figura 3**) con restos de fibrina en el interior y presencia de polimorfonucleares (**Figura 4**), por lo que se solicita inmunofluorescencia e inmunohistoquímica para IgA e IgG (**Figura 5**), las cuales fueron reportadas como positivas, concluyendo que se trata de una enfermedad por IgA lineal.

Se inicia tratamiento con prednisona 75 mg/día, dapsona 100 mg/día, metformina 850 mg/día, emoliente

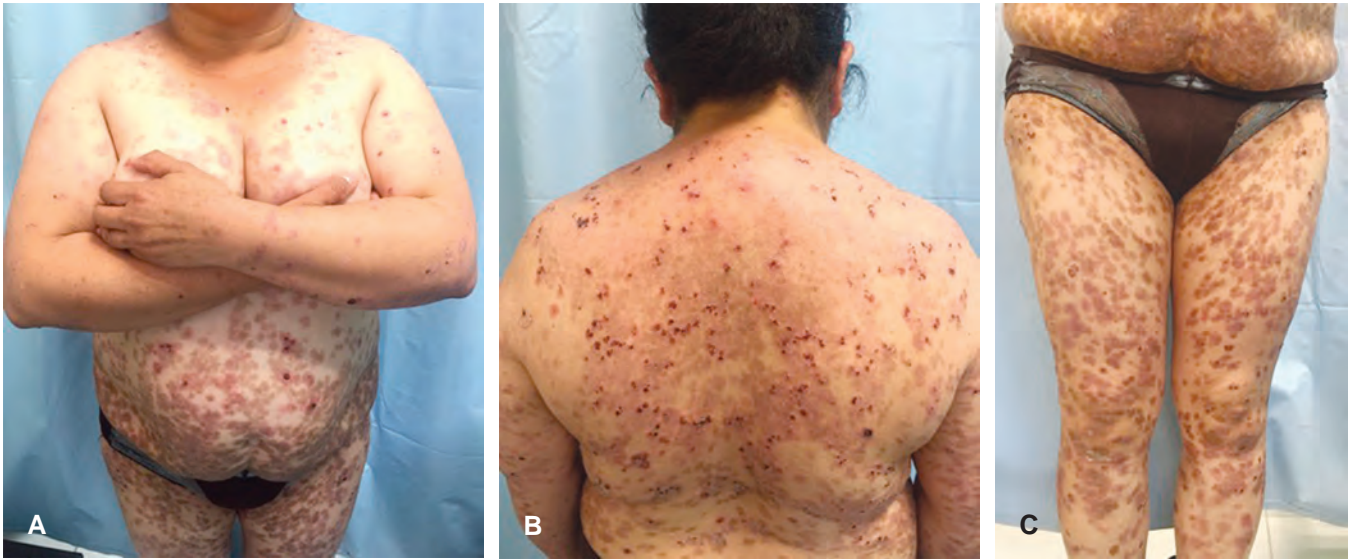


Figura 1: A-C) Aspecto general de la dermatosis.



Figura 2: A mayor detalle se observa una ampolla de contenido seroso, exulceraciones, eritema y manchas residuales.

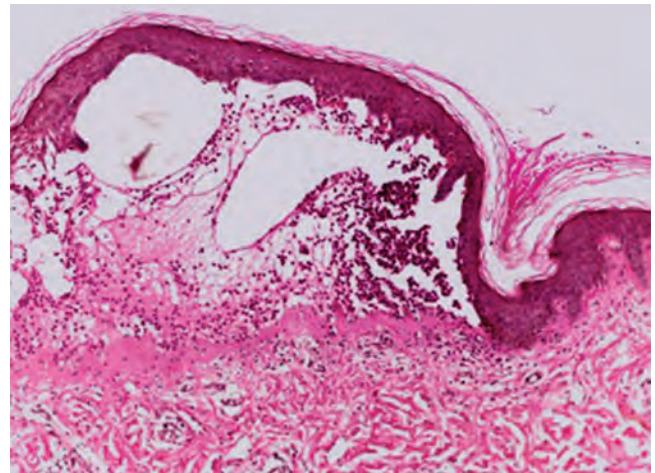


Figura 3: Ampolla subepidérmica que contiene fibrina y restos celulares (H&E 10x).

y filtro solar con horario y se solicitan exámenes de laboratorio de control.

La dosis de prednisona se fue disminuyendo en forma gradual hasta suspenderla.

La paciente evolucionó en forma favorable, y cinco meses después de haber iniciado el tratamiento acude

presentando únicamente manchas residuales (**Figura 6**). Se le indica continuar sólo con la ingesta de dapsona 100 mg/día, sin desarrollar efectos secundarios. Continúa en vigilancia en el Servicio de Enfermedades Ampollosas Autoinmunes del Centro Dermatológico Pascua.

COMENTARIO

Este caso en particular nos lleva a reflexionar sobre la gran variedad de manifestaciones clínicas que

se pueden observar en las diferentes enfermedades ampollas autoinmunes y sobre la escasa frecuencia con que se presentan algunas otras, como es el caso que nos ocupa. Por lo anterior, es de suma importancia integrar lo más pronto posible un diagnóstico correcto, teniendo como base una historia clínica lo más completa posible así como el resultado del estudio histopatológico y el de la inmunofluorescencia.

Es importante también realizar los diagnósticos diferenciales, y administrar el tratamiento adecuado lo más pronto posible por el tiempo que sea necesario.

En el caso de esta paciente, se tuvieron que prescribir dosis altas de esteroides debido a la extensión

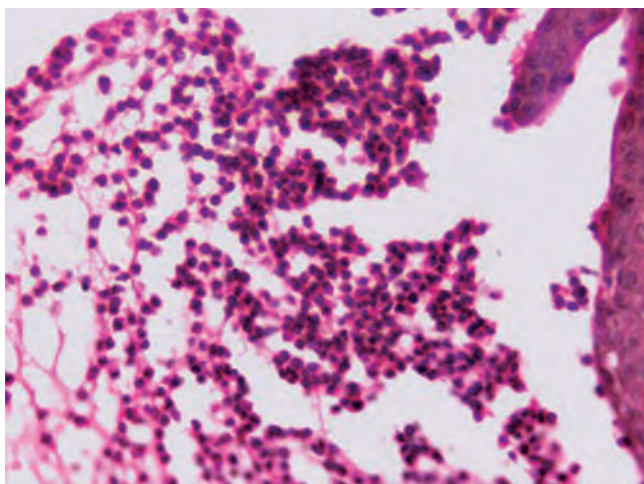


Figura 4: Contenido de la ampolla constituido principalmente por polimorfonucleares (H&E 40x).

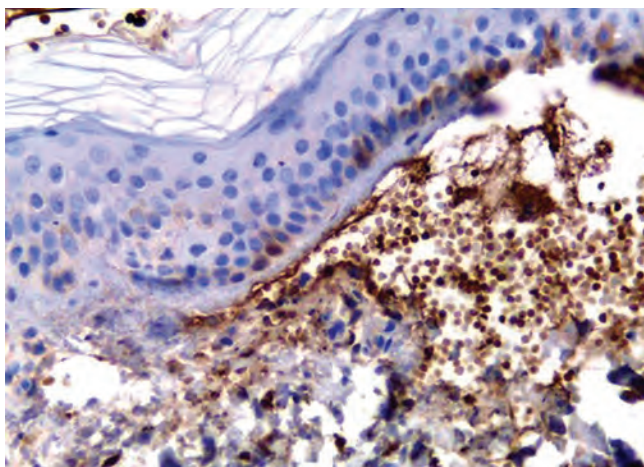


Figura 5: Inmunohistoquímica positiva para depósitos de IgA lineal.



Figura 6: Evolución después de cinco meses de tratamiento. Se observan numerosas manchas residuales.

de la dermatosis, las cuales se pudieron suspender en pocos meses.

El seguimiento de estos pacientes debe ser estrecho por la posibilidad de recaídas al disminuir la dosis de los medicamentos, o por cursar con infecciones u otras comorbilidades.

REFERENCIAS

1. Chanal J, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Duong TA, Thomas M, Valeyrie-Allanore L. Linear IgA bullous dermatosis: comparison between the drug-induced and spontaneous forms. *Br J Dermatol.* 2013;169:1041-1048.
2. Chaudhari S, Mobini N. Linear IgA bullous dermatosis a rare clinicopathologic entity with an unusual presentation. *Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8:43-46.
3. Caballero EG, Chiesura V, Hernández M, Valente E, Kurpis M, Ruiz LA. Dermatitis por depósito lineal de IgA: comunicación de tres casos y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol.* 2014;64:7-10.
4. Bennett CN, Rosario-Collazo JA. *Linear IgA dermatosis.* [Updated 2019 Jun 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available in: <https://europepmc.org/books/NBK526113;jsessionid=DCA963885EF1BF994F9EFA6F548F1E4A>.
5. Venning AV. Linear IgA disease: clinical presentation, diagnosis, and pathogenesis. *Dermatol Clin.* 2011;29:453-458.
6. Calonje E. *McKee's pathology of the skin with clinical correlations.* Vol. 1: USA: Saunders Elsevier.p. 166.
7. Leuci S, Ruoppo E, Adamo D, Calabria E, Mignogna MD. Oral autoimmune vesicobullous diseases: classification, clinical

presentations, molecular mechanisms, diagnostic algorithms, and management. *Periodontol 2000*. 2019;80:77-88.

8. Fuentelsaz del Barrio V, Campos DM. Dermatitis IgA lineal de la infancia. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2013;15:141-145.
9. García-García C, Cepeda-Valdés R, Alarcón G, Gómez-Garza AA, Salas-Alanís JC. Dermatitis ampollar por depósitos de IgA lineal: reporte de un caso. *Medicina Universitaria*. 2013;15:135-140.

Correspondencia:

Dra. Josefina De Peña Ortiz

Dr. Vértiz Núm. 464 esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, 06780,
Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.
Tel. 5519-6351.

E-mail: jovi.60@hotmail.com

www.medigraphic.org.mx



Telangiectasia nevoide unilateral adquirida

Acquired unilateral nevoid telangiectasia

Juan Ramón Trejo-Acuña,* Maribet González-González,‡ María José García-Alonso§

RESUMEN

La telangiectasia nevoide unilateral es un padecimiento poco frecuente, congénito o adquirido, que afecta principalmente a las mujeres, la cual se asocia a una influencia hormonal por hiperestrogenismo. Se caracteriza clínicamente por la presencia de múltiples telangiectasias distribuidas de forma lineal, unilateral, siguiendo las líneas de Blaschko. La telangiectasia nevoide unilateral suele ser una dermatosis persistente. No existe un tratamiento específico; sin embargo, en ocasiones, en los casos adquiridos, puede remitir de manera espontánea.

Palabras clave: Telangiectasia nevoide unilateral, hiperestrogenismo, líneas de Blaschko, hormonal.

ABSTRACT

Unilateral nevoid telangiectasia is a rare condition that can have a congenital or acquired origin. It is more common in women, and can be associated with hormonal influence such as hyperestrogenism. Clinically it is characterized by multiple, unilateral, linearly arranged telangiectases in a Blaschko pattern. Unilateral nevoid telangiectasia is usually a persistent condition, and it has not a specific treatment, but sometimes, in acquired cases, it can remit spontaneously.

Keywords: Unilateral nevoid telangiectasia, hyperestrogenism, Blaschko pattern, hormonal.

INTRODUCCIÓN

La telangiectasia nevoide unilateral (TNU), también llamada *Telangiectasia superficial del dermatoma unilateral*, es un padecimiento poco frecuente, de incidencia desconocida. Fue descrita por primera vez en 1899 por Blaschko.^{1,2}

Su fisiopatología exacta aún se desconoce, aunque algunos autores han detectado cierta asociación con estados de hiperestrogenismo, considerando la influencia de los receptores estrogénicos presentes en el endotelio vascular así como su papel en el proceso de angiogénesis.^{2,3}

Se han publicado casos de TNU en pacientes durante la pubertad, el embarazo, por la administración de anticonceptivos orales, por la ingesta de terapia de sustitución hormonal, por alcoholismo,

cirrosis, hipertensión portal, síndrome carcinoide e hipertiroidismo.²

Un hallazgo importante es que esta dermatosis se ha observado en pacientes hombres y mujeres previamente sanos, por lo que las asociaciones mencionadas no siempre están presentes.⁴

Las manifestaciones cutáneas son el resultado del mosaicismo de células mesodérmicas, lo cual condiciona su distribución siguiendo las líneas de Blaschko.⁵ Se ha observado que ciertos factores estrogénicos desencadenan la proliferación y dilatación vascular, y que los niveles de receptores estrogénicos y de progesterona en la piel afectada de estos pacientes se encuentran incrementados, además se sugiere que pueden existir alteraciones en dichos receptores, lo cual favorece que los estrógenos circulantes desencadenen un proceso de angiogénesis.⁶

La TNU puede ser congénita o adquirida. La forma congénita es muy rara; tiene un patrón de herencia au-

* Dermatólogo.

‡ Dermatopatóloga.

§ Residente del segundo año de Dermatología.



tosómico dominante. Se desarrolla durante el periodo neonatal, o poco tiempo después. Afecta principalmente a los hombres. La forma adquirida es mucho más frecuente, se observa principalmente en mujeres jóvenes, y puede o no asociarse a las patologías mencionadas previamente.⁷

Clínicamente la TNU se caracteriza por la presencia de múltiples telangiectasias distribuidas de forma lineal, unilateral, siguiendo el trayecto de un dermatoma, o las líneas de Blaschko, con una predilección por el hemicuerpo superior hasta en 80%, afectando principalmente la cara, cuello, hombro, brazo y tórax.^{7,8} En algunos casos puede observarse un halo blanquecino, también llamado *halo anémico* alrededor de las telangiectasias.^{7,9}

Las imágenes histopatológicas muestran cortes constituidos por múltiples vasos de pequeño calibre de paredes delgadas, dilatados, congestionados, ubicados en la dermis superficial, media, y en menor cantidad en la dermis profunda. No se observan datos de neoangiogénesis.^{1,7,10}

El diagnóstico se realiza mediante correlación clínico-histopatológica.

Los principales diagnósticos diferenciales que hay que considerar son: el angioma serpiginoso de Hutchinson, la telangiectasia hemorrágica familiar, la telangiectasia esencial generalizada, la telangiectasia macularis eruptiva perstans y los angiomas estelares simples.^{6,10}

La TNU suele ser un padecimiento persistente de evolución crónica. No existe un tratamiento específico, aunque los casos adquiridos en algunas ocasiones pueden remitir de manera espontánea si se detecta la causa subyacente.

Por la evolución y naturaleza de esta patología, se sugiere únicamente mantener en observación al paciente. Dentro de las opciones terapéuticas disponibles se encuentran el uso de camuflaje cosmético, la electrocoagulación y el empleo de diversas modalidades de láser como el de luz pulsada, Nd:YAG y CO₂, todos ellos con resultados variables.^{1,6,9}

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 33 años de edad, soltera, originaria y residente de la Ciudad de México. En cuanto a antecedentes personales patológicos, únicamente destaca la realización de una cirugía cardíaca a los tres años de edad por probable conducto arterial persistente. En lo relacionado a sus antecedentes ginecoobstétricos, refiere uso de dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel durante los últimos tres años. Resto de antecedentes negativos o irrelevantes para el padecimiento actual. La

paciente acude a consulta por una dermatosis diseminada a tronco y extremidad superior izquierda. De la primera compromete cara superior y posterior de hombro, y cara posterior del hemitórax izquierdo en su tercio superior. De la segunda, afecta cara anterolateral del brazo, pliegue antecubital, cara anterolateral del antebrazo y dorso de la mano. Es unilateral. La dermatosis es de aspecto monomorfo, constituida por numerosas manchas vasculares de forma y tamaño variable, bien limitadas, así como algunas otras manchas color café oscuro, y algunas telangiectasias que siguen un trayecto que tiende a ser lineal, discontinuo. De evolución crónica y asintomática (*Figuras 1 a 3*). Al interrogatorio dirigido, la paciente refiere una evolución de siete meses, con aparición de las primeras lesiones en pliegue antecubital, las cuales posteriormente aumentaron en número, diseminándose al resto de los segmentos corporales ya mencionados. Acudió con un médico particular, quien inició tratamiento con loratadina, cloranfenicol e hidrocortisona en crema por tiempo no especificado, sin mejoría, por lo que suspendió dicho tratamiento y decide acudir a esta unidad médica para valoración y tratamiento.



Figura 1: Numerosas manchas color café oscuro, algunas otras de aspecto vascular y telangiectasias en trayecto lineal no continuo en cara anterior del antebrazo.



Figura 2: Telangiectasias y manchas oscuras y vasculares en cara posterior de antebrazo.

Con el diagnóstico clínico presuntivo de telangiectasia nevoide unilateral versus angioma serpiginoso, se realizó una biopsia incisional de una de las lesiones del hombro. El estudio histopatológico describe una epidermis con escasa capa córnea, aplanamiento de los procesos interpapilares e hiperpigmentación de la capa basal. En dermis superficial se observan vasos dilatados y congestionados, rodeados por infiltrados moderadamente densos, constituidos por linfocitos e histiocitos, además de algunas zonas con extravasación de eritrocitos; resto del corte sin alteraciones (*Figuras 4 y 5*). Con esto se realiza un diagnóstico histopatológico de dermatitis perivascular superficial con extravasación de eritrocitos, y al realizar correlación clínico-histopatológica se concluye que se trata de un caso de telangiectasia nevoide unilateral adquirida (TNUA). Se solicitan estudios de laboratorio para completar el abordaje (biometría hemática, química sanguínea, perfil de hepatitis viral, prueba de embarazo), todos ellos con resultados dentro de parámetros normales. Se explica ampliamente a la paciente la naturaleza y evolución de su padecimiento. Al ser el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel el único factor hormonal identificado en la paciente, se sugiere que, en conjunto con el Servicio de Ginecología, se considere cambiar el método de planificación familiar por uno no hormonal. Se da tratamiento con medidas generales.



Figura 3: Lesiones vasculares que se extienden desde el hombro y cara posterior del hemitórax izquierdo.

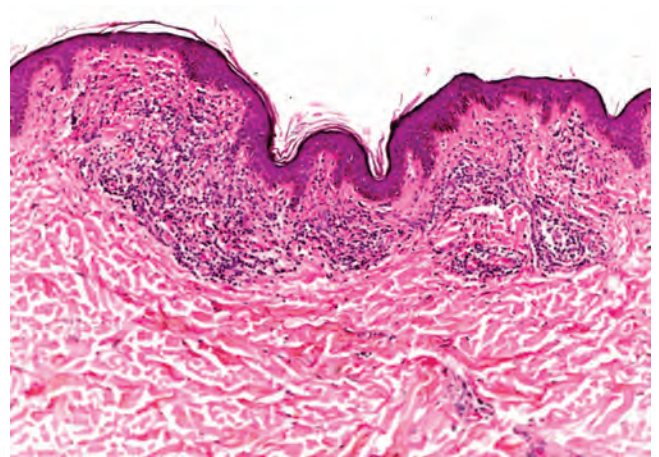


Figura 4: Epidermis con aplanamiento de los procesos interpapilares (H&E 10x).

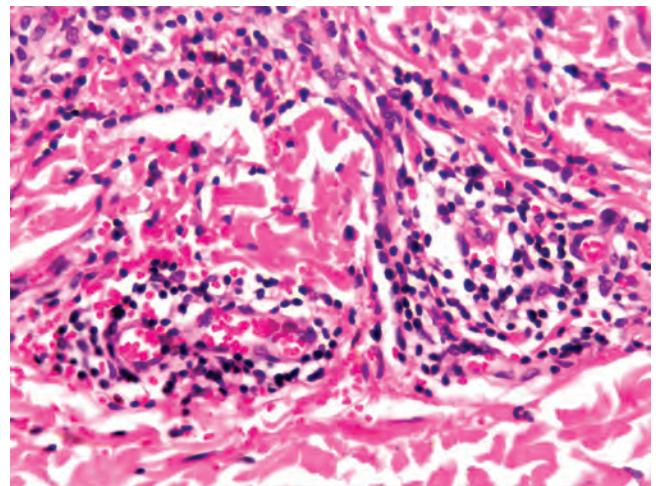


Figura 5: Vasos dilatados y congestionados rodeados por moderados infiltrados linfohistiocitarios (H&E 40x).

COMENTARIO

Este caso ejemplifica las manifestaciones de una dermatosis muy poco frecuente, que comparte características clínicas con lo publicado en la literatura internacional. Su diagnóstico es un reto para el médico tratante, considerando su baja frecuencia y grado de sospecha clínica.

Este es el tercer caso registrado en el Centro Dermatológico Pascua en las últimas dos décadas.

Es importante recordar que, al realizar el abordaje diagnóstico, es imperativo descartar otras patologías y tratar de identificar algún factor desencadenante

para tratarlo lo más pronto posible. En el caso de la paciente, motivo de esta comunicación, no pudo identificarse ninguno.

Por otro lado, se debe comunicar de forma adecuada al paciente el pronóstico y naturaleza de su dermatosis pues, aunque tiene un curso benigno, el impacto por las alteraciones cosméticas que pueden desarrollarse en estos pacientes es importante, por lo que deben considerarse y ofrecer las opciones terapéuticas pertinentes.

REFERENCIAS

1. Navarrete FG, González GM, Espinosa AA, Maya ASE, López ZI, Gaxiola AEA. Telangiectasia nevoide unilateral asociada con hepatitis tipo A. *Dermatol Rev Mex*. 2013; 57: 136-139.
2. Hynes LR, Shenefelt PD. Unilateral nevoid telangiectasia: occurrence in two patients with hepatitis C. *J Am Acad Dermatol*. 1997; 36: 819-822.
3. Sadick NS, Urmacher C. Estrogen and progesterone receptors: their role in postsclerotherapy angiogenesis telangiectatic matting. *Dermatol Surg*. 1999; 25: 539-543.
4. Karabudak O, Dogan B, Taskapan O, Harmanyeri Y. Acquired unilateral nevoid telangiectasia syndrome. *J Dermatol*. 2006; 33: 825-826.
5. Rodríguez-Bandera AI, Feito-Rodríguez M, Vorlicka K, De Lucas-Laguna R. Líneas de Blaschko y otros mosaicismos cutáneos. *Piel*. 2013; 28: 457-468.
6. Arias M, González R, Retamar R, López MC, Demarchi M, Kien MC et al. Telangiectasia nevoide unilateral. Comunicación de cuatro casos. *Dermatología Argentina Unidad De Dermatología Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich"*. *Centro Chouela Dermatología*. 2008; 15: 44-48.
7. Guedes R, Leite L. Unilateral nevoid telangiectasia: a rare disease? *Indian J Dermatol*. 2012; 57: 138-140. doi: 10.4103/0019-5154.94288.
8. Kreft B, Marsch WC, Wohlrab J. Unilateral nevoid telangiectasia syndrome. *Dermatology*. 2004; 209: 215-217.
9. Ramírez-Andreo A, Gómez-Avivar P, Tercedor J, Fernández-Vilariño E, Morales E, García-López C et al. Telangiectasia nevoide unilateral. *Actas Dermosifiliogr*. 2003; 94: 258-259.
10. Cardona-Hernández MA, Navarrete FG, González GM, Cabrera PA. Telangiectasia nevoide unilateral. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2015; 24: 52-55.

Correspondencia:

Dr. Juan Ramón Trejo Acuña
Dr. Vértiz Núm. 464 Esq. Eje 3 Sur,
Col. Buenos Aires, 06780,
Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.
Tel. 5519-6351.
E-mail: hermesjuanderma@hotmail.com



Neoformación digital

Digital neoformation

Miguel Ángel Cardona-Hernández,* Maribet González-González,†
Wendy Carolina González-Hernández‡

CASO CLÍNICO

El caso corresponde a un hombre de 62 años, originario y residente del Estado de México, sin antecedentes de importancia para su padecimiento actual.

Acude a consulta por una «lesión en el dedo», a decir de él, que ha crecido lentamente durante dos años. A la exploración física se observa una dermatosis localizada a la extremidad superior izquierda, la cual afectaba mano, y de ésta la cara dorsal del dedo me-



Figura 1:

A mayor
acercamiento.

* Dermatólogo.

† Dermatopatóloga.

‡ Residente del tercer año de Dermatología.

Citar como: Cardona-Hernández MA, González-González M, González-Hernández WC. Neoformación digital. Rev Cent Dermatol Pascua. 2020; 29 (2-3): 90-93. <https://dx.doi.org/10.35366/99922>



Figura 2:
Aspecto dermatoscópico de la lesión.

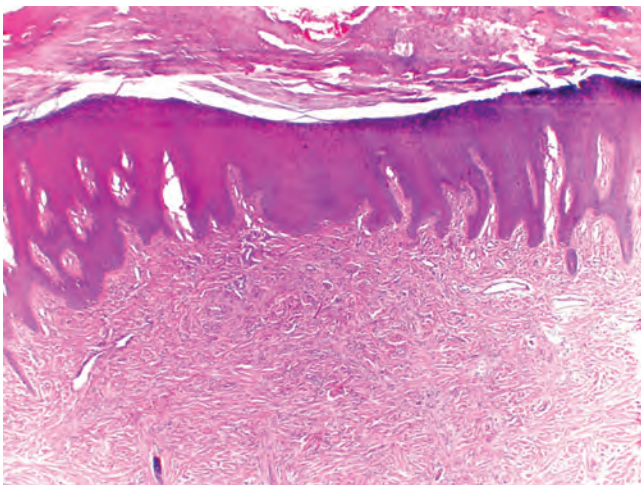


Figura 3: Epidermis con hiperqueratosis, hipergranulosis y acantosis regular. En el espesor de la dermis se observa una neoformación. H&E 4x.

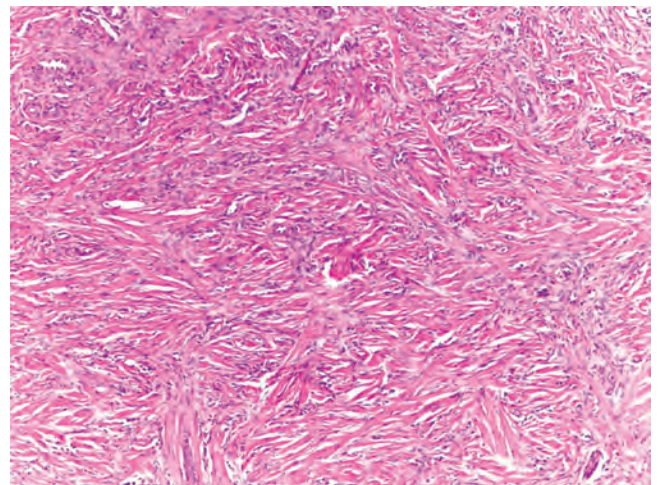


Figura 4: Neoformación constituida por células fusiformes entremezcladas con fibras de colágeno gruesa que siguen diversos trayectos. H&E 10x.

ñique, a nivel de la falange media, constituida por una neoformación exofítica, oval, de aspecto queratósico, de 1 × 0.8 cm, de bordes bien definidos y superficie anfractuosa en algunas áreas. De evolución crónica y asintomática (**Figura 1**). A la dermatoscopia con luz polarizada se observa una neoformación con áreas blanquecinas centrales y escama gruesa, con eritema en su periferia (**Figura 2**). No había recibido tratamiento previo. Con la sospecha de un probable tumor de anexos se realiza biopsia excisional, la cual

reporta: epidermis con hiperqueratosis, paraqueratosis focal, hipergranulosis y zonas con acantosis regular moderada (**Figura 3**), en el espesor de la dermis se observan células de núcleo fusiforme, y otras de tipo epiteloide, las cuales se entremezclan con fibras de colágena gruesa; se disponen en haces y siguen diversos trayectos (**Figura 4**).

Con los datos proporcionados, ¿cuál es su diagnóstico?

DIAGNÓSTICO: DERMATOFIBROMA

El dermatofibroma, también conocido como «histiocitoma cutáneo fibroso», pertenece al grupo de neoformaciones benignas de tejidos blandos más frecuentes.¹

Antes del año 2003 no se habían reportado casos en topografía digital, considerándose en la actualidad una localización muy poco frecuente.²

Por lo general, se desarrolla en mujeres entre la segunda y tercera décadas de la vida, comprometiendo tronco y extremidades, tanto superiores como inferiores. Sin embargo, existen comunicaciones de casos desarrollados a cualquier edad y en topografías poco frecuentes, como falanges, palmas, plantas, piel cabelluda y cara. Específicamente, la afectación digital se ha observado hasta en 2% de algunas series de casos, en pacientes de nueve hasta 70 años, predominando en hombres en una proporción 2:1.³⁻⁷

Kyung-Hwa y colaboradores detectaron una concordancia entre la localización de estas lesiones a nivel digital y la mano dominante en los individuos afectados (83.3%).⁴ Ellos observaron que se manifestaba como una neoformación de aspecto nodular, circunscrita y firme, hiperpigmentada o no, de aproximadamente 0.5 a 1 cm de diámetro, de evolución crónica (en promedio de 11.2 meses), asintomática o con ligero dolor al roce.^{2,4} En cuatro pacientes el dedo involucrado fue el medio, en tres el dedo índice y en uno el pulgar. La ubicación dorsal fue la más común (50%).⁴

Lehmer y colaboradores reportaron una serie de 26 casos de dermatofibromas de localización digital, afectando a personas de 27 a 70 años, con una proporción de afectación hombre-mujer de 2-2.5:⁵

Su fisiopatogenia es aún desconocida, sin embargo, cuando las lesiones se ubican en las falanges, se le ha relacionado con procesos reactivos-reparadores desencadenados por traumatismos^{3,6} (sobre todo por picaduras de insectos), lo cual induce una proliferación benigna de fibroblastos.^{1,2}

De manera habitual, se manifiesta como una neoformación de consistencia firme, hemiesférica, generalmente hiperpigmentada, de alrededor de 0.5 a 1 cm de diámetro, localizada en extremidades inferiores o tronco. En general es asintomática,¹ sin embargo, en algunas ocasiones los pacientes refieren prurito o dolor a la palpación.² En algunos casos estos tumores crecen rápidamente,⁸ aunque la mayoría de ellos cursa con una evolución estacionaria, sin cambios durante años.⁴ A la palpación se puede observar el «signo de la pastilla», en el cual la neoformación se deprime al comprimir sus caras laterales entre dos dedos, pero la presencia

de este signo no es de utilidad cuando se presentan lesiones a nivel digital.^{2,5,9}

El diagnóstico se basa principalmente en las características clínicas y el interrogatorio. A la exploración dermatoscópica se observa una red de pigmento periférica, con un área cicatrizal central.⁶ La biopsia cutánea se realiza en los casos en los que el diagnóstico clínico es dudoso.⁷

Entre los diagnósticos diferenciales se incluyen: nevo melanocítico, carcinoma basocelular, queratoacantoma y dermatofibrosarcoma protuberans.⁸

Histopatología

El estudio histopatológico muestra una epidermis hiperplásica e hiperpigmentada. A nivel de la dermis, se aprecian células fusiformes sin atipias, dispuestas en fascículos elongados paralelos a la epidermis, que están rodeados por estroma colagenoso o, menos frecuentemente, mixoide. En algunas ocasiones también se pueden observar histiocitos espumosos, células gigantes multinucleadas, infiltrados focales de células inflamatorias y hemosiderina. En la periferia de la lesión característicamente se observan haces individuales de colágena hialina rodeados por células tumorales.^{9,10} Estos hallazgos se extienden hasta el tejido celular subcutáneo.

Dentro del diagnóstico diferencial histopatológico se deben considerar los siguientes tumores: perineuroma, fibromixoma acral superficial, fibroqueratoma acral y dermatofibrosarcoma protuberans acral,^{6,10,11} siendo este último el más importante.

El estudio por inmunohistoquímica muestra positividad para el factor XIIIa y vimentina, siendo CD34 negativo, a diferencia del dermatofibrosarcoma protuberans.^{9,10} También se han detectado otros marcadores útiles para su diferenciación como: vimentina, actina músculo específica, KP-1 y HAM56.⁶

En especial en los casos en los que el dermatofibroma se ubica a nivel digital, se debe hacer diagnóstico diferencial con un tumor de la infancia llamado «fibromatosis digital infantil», el cual aparece casi exclusivamente en los dedos, se desarrolla en el primer año de vida y se manifiesta como neoformaciones del color de la piel, ocasionando en algunos casos deformidad y disfunción motriz, llegando a presentar regresión espontánea en meses o años posteriores.¹¹⁻¹⁴

La falta de familiarización con esta topografía puede resultar en tratamientos agresivos innecesarios. No se requiere de alguno en especial, excepto que la lesión sea sintomática, siendo la extirpación quirúrgica el trata-

miento de elección. Se han descrito otras alternativas de tratamiento como la criocirugía, la cual ha demostrado resultados variables.¹⁵

La recurrencia clínica en estos tumores es poco frecuente si se extirpa completamente.¹²

COMENTARIO

Se comunica este caso debido a la topografía y morfología poco frecuentes, comparadas con los dermatofibromas comunes. Es necesario realizar un estudio histopatológico ante la duda diagnóstica. El dermatofibroma se debe añadir a la lista de diagnósticos diferenciales de neoformaciones circunscritas en topografía digital.

Lo poco frecuente de la topografía digital en esta patología podría resultar en tratamientos agresivos innecesarios, por lo que es preciso establecer un diagnóstico certero.

REFERENCIAS

1. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K et al. Fitzpatrick dermatología en medicina general. 8a ed. Buenos Aires; Editorial Médica Panamericana. 2014. p. 710.
2. Yamamoto T, Umeda T, Nishioka K. Dermatofibroma of the digit: report of six cases. *Dermatology*. 2003; 207: 79-81.
3. Mentzel T. Cutaneous mesenchymal tumours: an update. *Pathology*. 2014; 46: 149-159.
4. Kyung-Hwa N, Sang-Woo P, Seok-Kweon Y. A clinicohistopathological analysis of cutaneous fibrous histiocytomas of the finger. *Indian J Dermatol*. 2020; 65: 401-405.
5. Lehmer L, Ragsdale B. Digital dermatofibromas-common lesion, uncommon location: a series of 26 cases and review of the literature. *Dermatol Online J*. 2011; 17: 2.
6. Hernández-Salazar A, Saeb-Lima M, Domínguez-Cherit J. Dermatofibroma en dedos de las manos. *Piel*. 2012; 27: 416-422.
7. Ramesh R, Jenkins R. Digital dermatofibroma: common lesion, uncommon site. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68 (Suppl. 1): AB48.
8. Requena L, Fariña MC, Fuente C, Piqué E, Olivares M, Martín L et al. Giant dermatofibroma. A little-known clinical variant of dermatofibroma. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 30: 714-718.
9. Luzar B, Calonje E. Cutaneous fibrohistiocytic tumors an update. *Histopathology*. 2010; 56: 148-165.
10. Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. *Connective tissue tumors*. En: Calonje JE, Brenn T, Lazar AJ, McKee PH. *McKee's pathology of skin*. 4th ed. China. Elsevier Saunders. 2012. p. 627.
11. Weedon D. *Fibrous tumors and tumor-like proliferations*. En: Weedon D. *Weedon's skin pathology*. 3rd ed. Edinburg: Churchill Livingstone/Elsevier. 2010, pp. 758-759.
12. Gaufin M, Michaelis T, Duffy K. Cellular dermatofibroma: clinicopathologic review of 218 cases of cellular dermatofibroma to determine the clinical recurrence rate. *Dermatol Surg*. 2019; 45: 1359-1364.
13. Laskin WB, Miettinen M, Fetsch JF. Infantile digital fibroma/fibromatosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 tumors from 57 patients with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 1-13.
14. Taylor HO, Gellis SE, Schmidt BA, Upton J, Rogers GF. Infantile digital fibromatosis. *Ann Plast Surg*. 2008; 61: 472-476.
15. Lanigan S. Cryotherapy for dermatofibromas. *Clin Exp Dermatol*. 1987; 12: 121-123.

Correspondencia:

Dr. Miguel Ángel Cardona Hernández

Dr. Vértiz Núm. 464 Esq. Eje 3 Sur,

Col. Buenos Aires, 06780,

Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX

Tel. 55 5634-9919

E-mail: drmiguelcardona08@gmail.com

www.medigraphic.org.mx



Neoformación subescapular blanda con telangiectasias

Soft subscapular neoformation with telangiectasias

Juan Ramón José de Jesús Trejo-Acuña,* José Alberto Ramos-Garibay,‡
Karla Patricia Estrada-Ramírez,§ María Teresa Rosas-Morett¶

CASO CLÍNICO

Se trata de un hombre de 37 años, originario y residente de la Ciudad de México, quien acude a consulta por una dermatosis localizada a tronco, la cual afectaba la región subescapular izquierda, constituida por una neoformación subcutánea, de 1 × 1.3 cm hemiesférica, pediculada, del color de la piel, de consistencia blanda,

de bordes bien definidos, y con telangiectasias en su superficie, de evolución crónica, asintomática. (**Figura 1**). A la dermatoscopia sólo se observan áreas color rosa pálido y numerosos vasos lineales ramificados (**Figura 2**). Refería 10 meses de evolución. Sin tratamiento previo. Resto de piel y anexos sin alteraciones. Se realizó una biopsia escisional, la cual mostró una epidermis de características normales, dermis

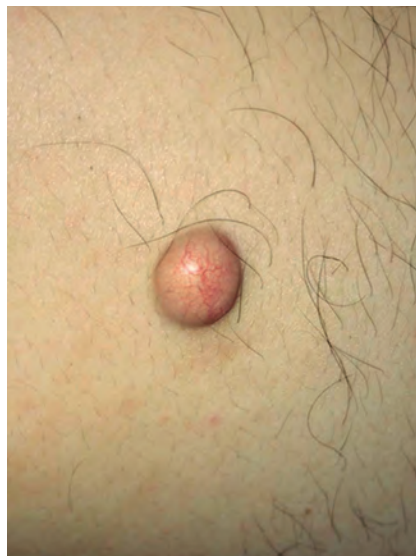


Figura 1:

Neoformación hemiesférica, del color de la piel, de consistencia blanda, pediculada, con numerosas telangiectasias en su superficie.

* Dermatólogo.

‡ Dermatopatólogo.

§ Residente del tercer año de Dermatología.

¶ Residente del primer año de Dermatología.

Citar como: Trejo-Acuña JRJJ, Ramos-Garibay JA, Estrada-Ramírez KP, Rosas-Morett MT. Neoformación subescapular blanda con telangiectasias. Rev Cent Dermatol Pascua. 2020; 29 (2-3): 94-96. <https://dx.doi.org/10.35366/99923>

reticular con fibras de colágena que se entremezclan con células adiposas. Resto del corte sin alteraciones (**Figuras 3 a 5**).

Con los datos antes proporcionados, ¿cuál es su diagnóstico?

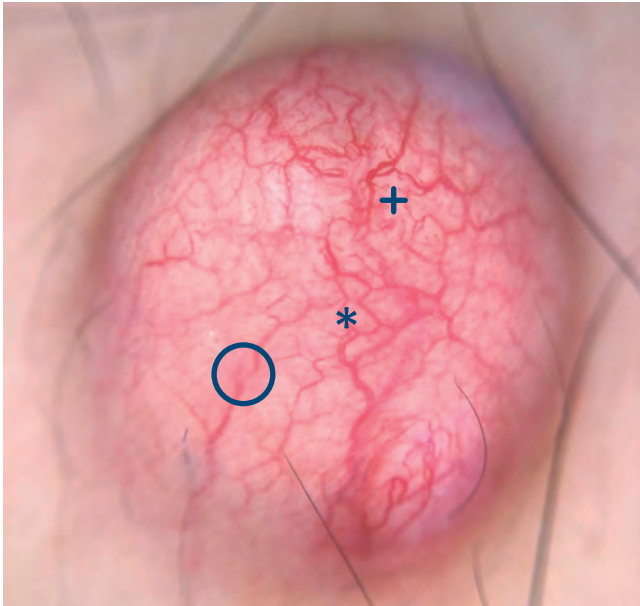


Figura 2: Imagen dermatoscópica. Numerosos vasos lineales irregulares ramificados (*), aislados en horquilla (+) y áreas rosadas sin estructuras (círculo).

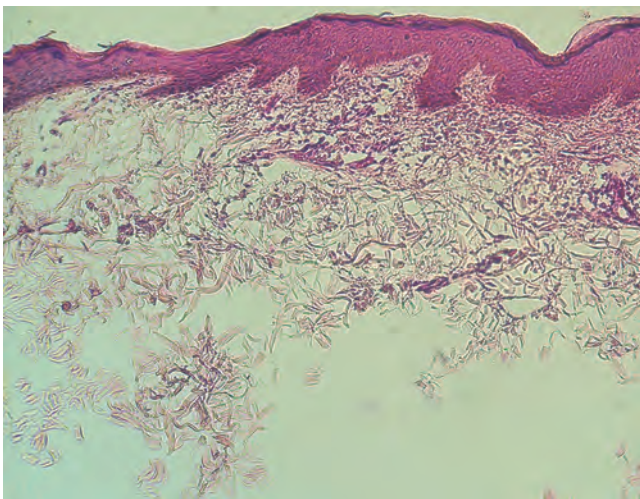


Figura 3: Epidermis sin alteraciones. Dermis reticular con fibras de colágeno. Imagen histológica (H&E 4x).

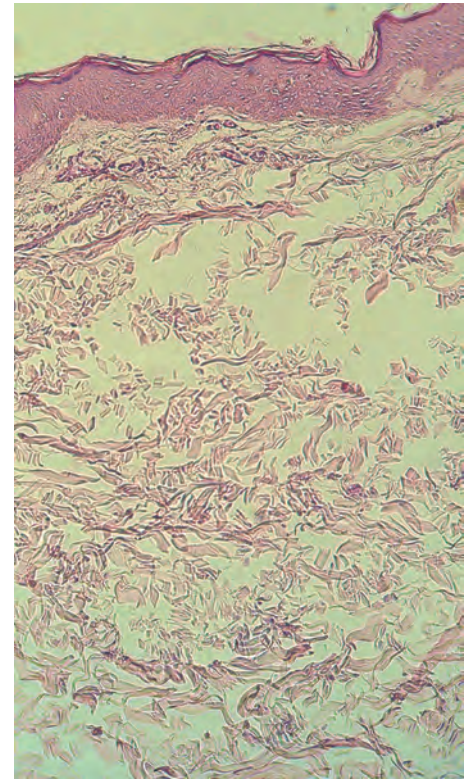


Figura 4:

Mayor aumento de los hallazgos descritos en la figura 1. Imagen histológica (H&E 10x).

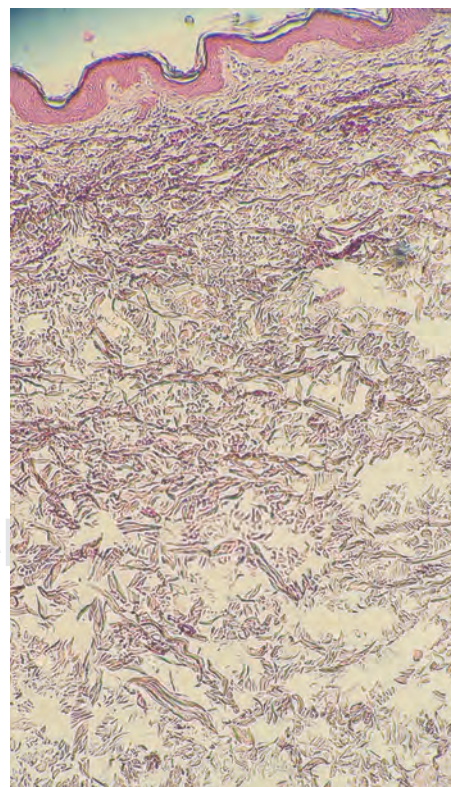


Figura 5:

Fibras de colágeno entremezcladas con células adiposas. Imagen histológica (H&E 4x).

DIAGNÓSTICO: FIBROLIPOMA

El fibrolipoma (FL) es una variedad histopatológica poco frecuente del lipoma. Los lipomas son tumores benignos constituidos por tejido adiposo maduro, agrupados en lóbulos divididos por septos, que se pueden presentar de forma superficial o profunda.¹⁻³ Los FL se caracterizan a nivel histopatológico por estar constituidos por abundante tejido fibroso.² Un estudio previo publicó que los FL constituyen 0.3% de los tumores benignos de la piel.⁴

Son más frecuentes en hombres adultos entre la quinta y sexta décadas de la vida y, por el contrario, poco frecuentes en menores de 20 años de edad.³

La etiología del FL es aún desconocida. Se han descrito varios mecanismos posibles, por ejemplo: acúmulo de nidos embrionarios de células lipoblásticas, metaplasia de células musculares, y degeneración grasa.⁵ Existen dos hipótesis: la congénita y la adquirida. La congénita lo atribuye a un factor genético causado por un desequilibrio endocrino que concluye con la formación de un tumor fibromatoso degenerado, o por la formación del mismo por lipoblastomatosis.^{2,4,6} La teoría adquirida involucra la diferenciación de células mesenquimales multipotenciales dando lugar a metaplasia en un lipoma preexistente, todo lo anterior secundario a un traumatismo local o isquemia prolongada.^{4,5} Es importante mencionar que metabólicamente las células grasas del FL son distintas de las células grasas normales, ya que las primeras no se utilizan para la producción de energía.⁵

Los hallazgos clínicos del FL varían dependiendo de su localización y tamaño. Generalmente se manifiesta como una neoformación subcutánea, del color de la piel o amarillenta, tamaño variable, de forma oval, con bordes bien definidos, superficie lisa, de consistencia blanda o firme, de crecimiento lento. Cuando compromete la cavidad oral, suelen observarse vasos sanguíneos en su superficie.^{2,6} Existen publicaciones de FL sésiles.⁷ El principal sitio de afectación es la mucosa oral, seguido de la lengua.^{6,7} La presentación suele ser asintomática, y los pacientes acuden a consulta por presentar una masa palpable. Rara vez refieren dolor o disfunción muscular.⁵

El diagnóstico definitivo se lleva a cabo mediante el estudio histopatológico, en el cual se aprecia una neoformación constituida por adipocitos maduros y bandas compactas de tejido conectivo, secundaria a un incremento progresivo del tejido fibroso. A diferencia del lipoma, se puede o no observar una cápsula con hialinización del tejido fibroso.^{1,8,9} Las bandas fibrosas pueden mostrar una pseudoinfiltración focalizada.⁷

El componente fibroso sólo se aprecia si el tumor es encapsulado.⁷

Aunque los FL son tumores benignos, existen reportes de conversión a liposarcoma.^{2,8}

El tratamiento de elección es la extirpación completa de la lesión. Se ha observado que las lesiones fuera de cavidad oral presentan una tasa mayor de recidiva.^{6,10}

El tratamiento se lleva a cabo principalmente con fines cosméticos, pues no ocasiona daño funcional.^{4,8}

COMENTARIO

El FL es una variedad histopatológica poco frecuente de lipoma. El caso que se comunica en este artículo tenía una presentación clínica poco frecuente, con un crecimiento lento y progresivo. Se extirpó totalmente y hasta el momento no ha tenido recidiva. El tratamiento quirúrgico es la terapia de elección y la histopatología fue la clave para su diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Lee SY, Jung SN, Sohn WI, Kwon H, Yoo G. Submuscular fibrolipoma of the forehead. *J Craniofac Surg*. 2010; 21: 1993-1994.
2. Corredor-Osorio R, Ramos-Pineda N, Orellana ME. Fibrolipoma on upper eyelid in child. *GMS Ophthalmol Cases*. 2016; 6: Doc03.
3. Stock N. Adipocytic tumors. *Ann Pathol*. 2015; 35: 41-53.
4. Shin SJ. Subcutaneous fibrolipoma on the back. *J Craniofac Surg*. 2013; 24: 1051-1053.
5. Kumaraswamy SV, Madan N, Keerthi R, Shakti S. Lipomas of oral cavity: case reports with review of literature. *J Maxillofac Oral Surg*. 2009; 8: 394-397.
6. Iwase M, Saida N, Tanaka Y. Fibrolipoma of the buccal mucosa: a case report and review of the literature. *Case Rep Pathol*. 2016; 2016: 5060964.
7. Iaconetta G, Friscia M, Cecere A, Romano A, Dell'Aversana OG, Califano L. Rare fibrolipoma of the tongue: a case report. *J Med Case Rep*. 2015; 9: 177.
8. Jung SN, Shin JW, Kwon H, Yim YM. Fibrolipoma of the tip of the nose. *J Craniofac Surg*. 2009; 20: 555-556.
9. Patterson JW. *Weedon's skin pathology*. 4th ed. (Livingstone/Elsevier C, ed.). Edinburgh Churchill Livingstone Elsevier, 2016. doi: 10.1097/pap.0b013e3182026f09.
10. Fregnani ER, Pires FR, Falzoni R, Lopes MA, Vargas PA. Lipomas of the oral cavity: clinical findings, histological classification and proliferative activity of 46 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 32: 49-53.

Correspondencia:

Dr. Juan Ramón Trejo Acuña,

Dr. Vértiz Núm. 464 Esq. Eje 3 Sur,

Col. Buenos Aires, 06780,

Alcaldía Cuauhtémoc, CDMX.

Tel. 5519-6351.

E-mail: hermesjuanderma@hotmail.com



Gold LS, Del Rosso JQ, Kircik L, Bhatia ND, Hooper D, Nahm WK et al. Minocycline 1.5% foam for the topical treatment of moderate to severe papulopustular rosacea: results of 2 phase 3, randomized, clinical trials. (Espuma de minociclina al 1.5% para el tratamiento tópico de rosácea pápulo-pustular moderada a severa: resultados de 2 ensayos clínicos aleatorizados en fase 3). *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82: 1166-1173. doi: 10.1016/j.jaad.2020.01.043.

Antecedentes

La rosácea es una enfermedad cutánea inflamatoria, crónica, que afecta la cara. En Estados Unidos, aproximadamente 16 millones de personas la padecen. Se caracteriza clínicamente por la presencia de eritema facial central, telangiectasias, edema, pápulas y pústulas.

Para su tratamiento, en la actualidad existen diferentes terapias tópicas: ácido azelaico, metronidazol e ivermectina, entre otros, que en general son bien tolerados y efectivos; sin embargo, requieren de un uso continuo para mantener sus efectos terapéuticos. Las tetraciclinas por vía oral, como la doxiciclina y la minociclina, son frecuentemente utilizadas para el tratamiento de la rosácea pápulo-pustular moderada a severa, se les ha asociado con el desarrollo de diferentes efectos adversos sistémicos, pudiendo evitarse lo anterior si se utilizan en forma tópica.

FMX103 1.5% es una espuma de minociclina al 1.5% empleada para el tratamiento tópico de rosácea pápulo-pustular moderada a severa. Ésta forma farmacéutica permite observar la eficacia de la minociclina en este padecimiento, reduciendo el riesgo de efectos adversos sistémicos.

Diseño del estudio

Se realizaron dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, idénticos, multicéntricos, en 100 ciudades de Estados Unidos, iniciados en junio del 2017 (FX2016-11 (estudio 11) y FX2016-12 (estudio 12)).

Los individuos elegidos fueron incluidos en una muestra aleatoria 2:1 para recibir espuma de minociclina al 1.5% (FMX103) contra vehículo en espuma. Los participantes aplicaron el tratamiento una vez al día por 12 semanas, a la misma hora todos los días en capa delgada sobre toda la cara. Las evaluaciones fueron realizadas al inicio y a las cuatro, ocho y 12 semanas.

Se incluyeron hombres y mujeres mayores de 18 años con rosácea pápulo-pustular moderada a severa, definida por el investigador con un puntaje en la evaluación global de 3 (moderado), o 4 (severo), con 15-75 pápulas y pústulas faciales, y no más de dos nódulos faciales. Fue necesario que los participantes tuvieran historia o presencia de eritema facial y/o rubefacción, y se les indicó que minimizaran la exposición a factores externos que pudieran desencadenar brotes de rosácea.

Se excluyeron pacientes con lesiones en ojos y piel cabe lluda, mujeres embarazadas, en periodo de lactancia, o que planearan un embarazo próximo, e individuos con excesivo

vello facial, o con algún otro padecimiento de la piel que pudiera interferir con el diagnóstico o evaluación de la rosácea, individuos con rinofima moderado a severo, con telangiectasias severas, o con edema facial tipo placa, individuos en tratamiento con retinoides tópicos u orales o suplementos con vitamina A seis meses previos, o aquéllos en tratamiento con antibióticos sistémicos o corticosteroides sistémicos un mes previo, o antibióticos o corticosteroides tópicos dentro de las dos semanas previas al estudio.

El objetivo primario fue evaluar la mejoría observada, contando las lesiones inflamatorias, y determinando la proporción de participantes que alcanzaron el éxito con el tratamiento prescrito, con un puntaje en la evaluación global del investigador de 0 a 1, y al menos una disminución de 2 grados de mejoría, desde la semana basal a la 12.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 12 un total de 751 participantes (FMX103 1.5%, n = 495, vehículo en espuma, n = 256), y en el estudio 11 un total de 771 participantes (FMX103 1.5%, n = 514, vehículo en espuma, n = 257). No se observaron diferencias significativas entre las características demográficas basales de la enfermedad en aquéllos que recibieron tratamiento con FMX103 1.5% y el vehículo en espuma en ningún estudio.

FMX103 1.5% cumplió el objetivo primario a la semana 12 en los dos estudios, ya que demostró reducción estadísticamente significativa en la cuenta absoluta de lesiones inflamatorias de la semana basal a la semana 12, comparado con el vehículo (estudio 11: -17.57 vs -15.65, p = 0.0031; estudio 12: -18.54 vs -14.88, p = 0.0001), y también demostró ser superior al vehículo al alcanzar un puntaje en la evaluación global del investigador de 0 a 1, y al menos una disminución de 2 grados al evaluar la mejoría, (estudio 11: 52.1 vs 43.0%, p = 0.0273; estudio 12: 49.1 vs 39.0%, p = 0.0077).

La eficacia clínica se observó a la semana cuatro en los dos estudios, y se mantuvo durante toda la duración del tratamiento en más de 1,000 participantes.

La aplicación diaria de FMX103 1.5% por 12 semanas fue segura y bien tolerada. La tasa de abandono de los participantes fue baja, con cifras similares entre FMX103 1.5% y el vehículo.

Conclusión

La minociclina tópica FMX103 1.5% en espuma parece ser eficaz, segura y bien tolerada en el tratamiento de rosácea pápulo-pustular de moderada a severa.

Participantes elegibles de estos dos ensayos fueron incluidos en un nuevo estudio de extensión para evaluar la seguridad y tolerabilidad de la minociclina por vía tópica al 1.5% aplicada durante 40 semanas más, por lo que, con los resultados de éste, se espera corroborar los hallazgos antes mencionados.

Graciela Astrid Acatitla Acevedo, R1D.



Jiménez-Herrera EA, Ríos-Garza Z, Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F, Morales-Sánchez MA. Prognostic factors in Mexican patients with patchy and other types of alopecia areata. (Factores pronóstico en pacientes mexicanos con Alopecia Areata en placas y de otro tipo). *Skin Appendage Disord.* 2020; 6: 296-303. doi: 10.1159/000508925.

En el campo de la dermatología, la alopecia areata (AA) es el segundo padecimiento que causa alopecia no cicatrizal, después de la alopecia androgenética. Afecta aproximadamente 2% de la población mexicana. La principal causa que ocasiona la ausencia de cabello es «la pérdida del privilegio inmune del folículo», lo cual condiciona que las células del sistema inmune ataquen y destruyan la raíz del folículo piloso. La AA se ha asociado con algunas enfermedades autoinmunes sistémicas, el curso de la enfermedad es impredecible, y los factores condicionantes de progresión y remisión son aún controversiales. La severidad se evalúa utilizando el índice SALT (*Severity of Alopecia Tool*).

Material y métodos

Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de AA, de cualquier edad y género, atendidos en el Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua» de febrero a diciembre del 2017. Los pacientes debían estar cursando con actividad de la dermatosis, presentando al menos dos de los siguientes criterios: prueba *pull-test* positiva, consistencia acolchonada de la placa, a la tricoscopia pelos en «signo de admiración», distrofia folicular y puntos negros.

En la primera visita, los pacientes llenaron un cuestionario de factores sociodemográficos, así como de antecedentes familiares y personales patológicos de AA: vitiligo, dermatitis atópica, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad tiroidea, enfermedad de intestino irritable, artritis reumatoide, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, enfermedad cardiovascular, toxicomanías y alergias. Al año de seguimiento se actualizaron los datos de estas mismas enfermedades, registrándose en ese momento resultados de exámenes de laboratorio, y tratamiento.

Características clínicas de la AA: se registraron edad de inicio, duración, número de episodios activos, patrón de pérdida de pelo, tratamientos previos y afectación o no de uñas y pelo del cuerpo. Un dermatólogo evaluó la severidad con la escala SALT al inicio y a los 12 meses. Se estableció como «progresión de la enfermedad» el incremento en un año en la escala SALT comparada con la inicial, y la «no progresión» si no se incrementó o disminuyó la puntuación en la escala SALT durante un año. Los pacientes con SALT de cero al año se clasificaron como remitidos.

Se evaluó la adherencia al tratamiento mediante un cuestionario, considerándose buena adherencia un porcentaje de 90-100% y mala adherencia < 90%.

Resultados

Se incluyeron 120 pacientes, excluyéndose 16 que no regresaron para revisión posterior al Centro Dermatológico. Se encontró que la mayoría de los pacientes cursaban con alopecia en placas, con un SALT bajo al inicio.

Se observó afectación en el pelo del cuerpo en 15 pacientes con AA en placas, un paciente con AA total, y uno con AA universal, sin diferencias estadísticamente significativas ($p =$

0.08). En 15 pacientes hubo progresión, y en 89 no. Ochenta por ciento de los casos que mostraron progresión tenían AA en placas, de ellos, 53.3% afectaba el pelo del cuerpo; 59.9% tuvo buena adherencia al tratamiento. En 35 pacientes del grupo de no progresión se observó remisión de la enfermedad, con una baja prevalencia en la afectación del pelo del cuerpo y las uñas.

En ambos grupos la principal causa de no adherencia al tratamiento fue la falta de tiempo, el olvidar aplicar el medicamento y la irritación que se desarrollaba con el tratamiento tópico.

Factores asociados al curso de la enfermedad: se observó que el inicio a edad temprana y la afectación del pelo del cuerpo fueron más frecuentes en pacientes con progresión de la dermatosis ($p = 0.02$ y $p < 0.01$ respectivamente). Se encontraron diferencias significativas en la edad (media de 24 vs 35 años, $p = 0.01$), la afectación ungueal, (33.3 vs 8.6%, $p < 0.03$), compromiso del pelo del cuerpo (53.3 vs 5.7%, $p < 0.01$), terapia con corticoide intralesional (53.8 vs 5.9%, $p < 0.01$), corticoterapia sistémica (38.5 vs 5.9%, $p < 0.01$), y el uso de psoraleno tópico (38.5 vs 11.8%, $p = 0.04$). La buena adherencia al tratamiento fue más evidente en el grupo de remisión ($p = 0.02$).

Discusión

La AA se ha asociado a herencia familiar en primer grado; sin embargo, en este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos con este antecedente, y los que no lo tenían. Se observó que el inicio temprano, y los tipos de AA con pérdida de pelo muy extensa desarrollaron mayor progresión de la enfermedad. Se determinó que el factor pronóstico más importante asociado a progresión fue la afectación del pelo del cuerpo, y se le relacionó a pérdida muy extensa de cabello y a enfermedad refractaria. En estudios anteriores se encontró que la ofiasis y la AA total mostraron mayor progresión. En este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tipos de AA.

La adherencia al tratamiento es un factor pronóstico modificable.

Conclusión

En la AA el compromiso corporal se asoció a enfermedad progresiva y a peor pronóstico en pacientes con AA en México.

Diana Karen López Araiza Esparza, R1D.

Morales-Sánchez MA, Barragán-Dessavre M, Peralta-Pedrero ML, Quezada-Morales RP, Jurado-Santa Cruz F. Quality of clinical trials for the prevention of keratinocyte cancer. (Calidad de los ensayos clínicos para la prevención de cáncer de queratinocitos). *Int J Dermatol.* 2020; 59: 1332-1340.

El cáncer de queratinocitos, anteriormente conocido como «cáncer de piel no melanoma», es el cáncer cutáneo más común en los seres humanos. Incluye al carcinoma de células basales, con 285 casos por cada 100,000 personas, y al carcinoma cutáneo de células escamosas, con 77 casos por cada 100,000 personas en el Reino Unido. El objetivo de este estudio fue determinar el riesgo de sesgo y la calidad de los ensayos clínicos publicados centrados en la prevención del cáncer de queratinocitos en grupos de alto riesgo que no reciben terapia inmunosupresora, así como

identificar debilidades y proponer soluciones o alternativas para el diseño de ensayos futuros.

Material y métodos

En este estudio se realizó una revisión sistemática para la búsqueda de ensayos clínicos en los que el resultado principal fuera la prevención del cáncer de queratinocitos en grupos de alto riesgo que no recibieron terapia inmunosupresora. Para su análisis se utilizó la estrategia publicada en el Registro Internacional Prospectivo de revisiones sistemáticas (registro PROSPERO), así como las recomendaciones de la declaración CONSORT para evaluar la calidad de los artículos publicados. Para determinar el riesgo de sesgo se utilizó la herramienta descrita en el manual de colaboración Cochrane.

Resultados

En total se analizaron 23 ensayos clínicos centrados en la prevención del carcinoma de queratinocitos en grupos de alto riesgo que no recibieron terapia inmunosupresora. En dichos ensayos se incluyeron 10,454 pacientes, de los cuales 2,400 eran mujeres, 7,859 eran hombres y 195 no estaban identificados por género. En la evaluación de la reproducibilidad de las intervenciones se encontraron todos los datos en los artículos, excepto en el ensayo clínico realizado por Naylor y colaboradores, quienes no especificaron la cantidad de protector solar utilizado. En algunos otros los autores no describieron los procesos para la generación de la secuencia (30.4%), el ocultamiento de la asignación (39.1%), así como el cegamiento del personal y los participantes (13%), por lo que se clasificaron como poco claros para la evaluación de riesgos. Se encontró alto riesgo de sesgo de selección en dos artículos (8.7%), sesgo de desempeño en nueve (39.1%), sesgo de detección en cuatro (17.4%), sesgo de deserción en 20 (86.9%) y sesgo de notificación en 14 (60.9%). Se encontró un bajo riesgo de sesgo en 10 estudios (43.5%), sesgo de desempeño en 11 (47.8%), sesgo de detección en 14 (60.9%), sesgo de deserción en dos (8.7%), y sesgo de notificación en seis (26.1%). En 40% de los ensayos analizados los autores omitieron la siguiente información de la lista de verificación CONSORT: descripción del diseño del ensayo, número de pérdidas y exclusiones posterior a la aleatorización, número de participantes analizados, resultados del subgrupo y análisis ajustado, tamaño del efecto estimado, precisión de los resultados primarios y secundarios, análisis auxiliares, número de registro y acceso al protocolo de prueba completo. Los criterios menos descritos en los ensayos fueron: diseño del estudio (9.09%), presentación de los resultados en medidas de asociación (razón de riesgo, riesgo relativo o razón de posibilidades), diferencia relativa de riesgo y tamaño del efecto. La mayoría de las investigaciones no especificaron si ejecutaron un ensayo paralelo, secuencial, cruzado, factorial o de grupo.

Conclusión

La mayoría de los ensayos clínicos analizados en esta revisión sistemática mostraron alto riesgo de sesgo, principalmente por las carencias en el reporte de la metodología. Se propone a los equipos de investigación en prevención de cáncer de queratinocitos diseñar y notificar estudios controlados

siguiendo los criterios CONSORT, así como proporcionar toda la información necesaria para evaluar posibles sesgos. Los autores también señalan la importancia de que todas las revistas soliciten el cumplimiento de estos criterios para aceptación de los artículos.

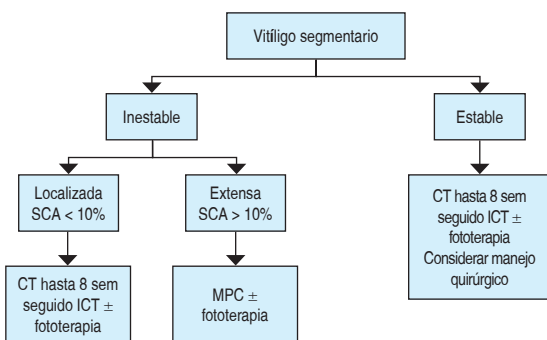
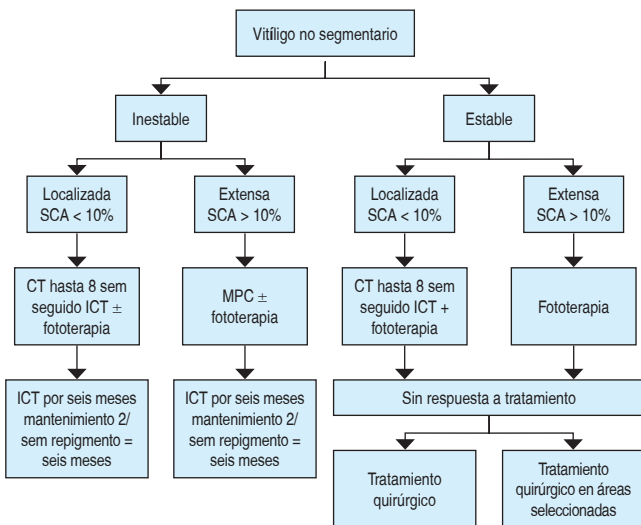
Elvia Andrés Hernández, R1D.

Dellatorre G, Alves Pereira-Antelo D, Buense BR, Ferreira CT, Follador I, Gontijo RD et al. Consensus on the treatment of vitiligo-Brazilian Society of Dermatology. (Consenso sobre el tratamiento del vitiligo-Sociedad Brasileña de Dermatología). *An Bras Dermatol.* 2020; 95 Suppl 1: 70-82. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.007.

El vitiligo es una enfermedad mucocutánea, autoinmune, ocasionada por destrucción selectiva parcial o completa de los melanocitos. La causa es desconocida, pero es bien sabido el hecho de que existe una influencia genética. Clínicamente se caracteriza por la presencia de manchas hipocrómicas o acrómicas de evolución crónica. Dichas lesiones pueden ubicarse en sitios localizados o diseminarse, por lo que su clasificación actual se realiza acorde a su localización, conformando 2 grupos: el vitiligo segmentario (VS) y el vitiligo no segmentario (VNS). Los miembros del *Consejo Global de Vitiligo* establecieron que el análisis de estabilidad de la enfermedad debe incluir una combinación de la historia, fotografías y escalas clínicas (VASI, VETF). Se le considera estable cuando no se observan lesiones nuevas, sin aumento de tamaño de lesiones antiguas, sin fenómeno de Koebner o despigmentación perifolicular «en confeti». Hasta el momento, la FDA no ha aprobado ningún tratamiento específico para esta patología. Previamente no se ha descrito ningún consenso brasileño sobre este tema. El objetivo de este artículo fue publicar una guía para el tratamiento farmacológico y quirúrgico del vitiligo, basada en revisiones bibliográficas, realizada por un conjunto de expertos en dermatología, analizando la evidencia más reciente sobre el tema.

Material y métodos

Se solicitó la participación de siete dermatólogos, a los que se les asignaron dos variedades de tratamiento para su revisión. Se abarcaron tres modalidades de tratamiento: la terapia tópica, sistémica y quirúrgica. La tópica constaba principalmente de la aplicación de dos grupos de fármacos: los corticosteroides y los inhibidores de la calcineurina. La terapia sistémica incluyó la administración de corticosteroides, metotrexato, azatioprina, antioxidantes orales, fototerapia y láser. Por último, la terapia quirúrgica se clasificó en técnicas celulares y de tejido. Cada una de las modalidades de tratamiento fue revisada por tres expertos. Dos de ellos se encargaron de la revisión del tratamiento quirúrgico. Posteriormente un coordinador reunió las diferentes versiones y desarrolló un borrador acerca de cada uno de los tratamientos, los cuales fueron nuevamente analizados por los expertos, y se redactó un manuscrito final. Se desarrolló un algoritmo de tratamiento basado en las recomendaciones del consenso, según la clasificación del vitiligo (VS y VNS) y la estabilidad de la enfermedad.



SCA: superficie corporal afectada, CT: corticosteroides tópicos, MPC: minipulso de corticosteroides orales, ICT: corticosteroide intralesional.

Los autores concluyeron que el tratamiento estándar para vitiligo en los casos localizados o inestables fue el empleo de corticosteroides e inhibidores de la calcineurina tópicos; para el manejo de vitiligo generalizado progresivo se usaron minipulsos con corticosteroides; para las formas extensas el uso de fototerapia UVB de banda corta. La terapia quirúrgica queda reservada para vitiligo segmentario y generalizado estable.

Los autores concluyen que hasta este momento no se cuenta con algún tratamiento tópico o sistémico específico para el manejo del vitiligo; sin embargo, el desarrollo de nuevos fármacos como los inhibidores JAK prometen resultados alentadores.

María Fernanda Santos Ortiz, R1D.

Borucki R, Werth VP. Expert perspective: an evidence-based approach to refractory cutaneous lupus erythematosus. (Perspectiva de expertos: un enfoque basado en la evidencia para el lupus eritematoso cutáneo refractario). *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72: 1777-1785. doi: 10.1002/art.41480.

Antecedentes

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es una enfermedad crónica, autoinmune, que se manifiesta clínicamente con una gran variedad de formas. La enfermedad se clasifica según el tipo de lesiones cutáneas: lupus eritematoso discoide (LED), subconjunto de lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) y lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS).

Desafortunadamente, las opciones de tratamiento con las que se cuenta en la actualidad son limitadas, y la evidencia de efectividad con esos fármacos a menudo es poca. Algunos tratamientos que han demostrado ser efectivos en la enfermedad sistémica pueden no ser tan efectivos en la variedad cutánea, lo que dificulta la extrapolación de la evidencia disponible para el tratamiento de lupus eritematoso sistémico (LES).

El objetivo de este artículo fue examinar la evidencia disponible acerca de los fármacos utilizados para el tratamiento de LEC refractario, y proponer un algoritmo de tratamiento para ayudar en el enfoque de estos desafiantes casos.

Evidencia previa

La primera línea de tratamiento para LEC son los glucocorticoides. Los inhibidores de calcineurina por vía tópica pueden ser utilizados como una alternativa a largo plazo, o acompañando a los glucocorticoides tópicos, especialmente para tratar áreas donde la piel es más delgada.

Para la enfermedad más severa, o aquella en donde se observe incremento en la extensión de las lesiones, se debe considerar como primera línea de tratamiento la administración de antimetabólicos. Existe preferencia por el uso de hidroxicloroquina (HCQ) por su menor cantidad de efectos secundarios. Si la enfermedad no responde a HCQ, puede agregarse quinacrina. Si no responde a estos medicamentos, se cambia la HCQ por cloroquina.

En algunos casos es razonable considerar la administración de dapsona para aquellos pacientes que no pueden tolerar la ingesta de antipalúdicos, o en el caso de enfermedad refractaria, aunque la evidencia es bastante limitada.

Más allá de los agentes tópicos y antipalúdicos, la mayoría de los tratamientos preferidos para LEC implican cierto grado de inmunosupresión, por lo cual deben ser monitoreados de cerca. El metotrexato (MTX) es otro medicamento que se puede agregar a los fármacos de primera línea. Las dosis más bajas de MTX utilizadas para LEC, en conjunto con la administración de ácido fólico, han demostrado ser efectivos con pocos efectos secundarios. Otro medicamento eficaz es el mofetil micofenolato (MMF), útil en aquellos casos en los que no pueda administrarse el MTX por una enfermedad hepática o por ingesta de alcohol, así como en los casos en los que algún otro agente no ha demostrado efectividad. Es válido utilizarlo como fármaco de segunda línea. El principal efecto secundario que se observa con el MMF son las alteraciones a nivel gastrointestinal que pueden mejorar al administrar una formulación con cubierta entérica. La azatiopina (AZA) en LEC a menudo se evita, ya que los tratamientos mencionados anteriormente son más efectivos; sin embargo, existen múltiples informes de casos tratados con AZA como terapia de segunda línea antes de conocerse la efectividad del MTX y MMF.

La talidomida se ha empleado en el tratamiento de LEC refractario y, más recientemente, uno de sus derivados, la lenalidomida, como una opción de tratamiento de tercera línea segura y eficaz.

Las pacientes deben evitar el embarazo y realizarse pruebas de diagnóstico mensuales mientras reciban este medicamento. Aunque la evidencia es limitada, la lenalidomida podría empeorar el LES, aunque sigue siendo una buena opción para los pacientes con LEC refractario.

Nuevos fármacos como el rituximab y el belimumab que han demostrado su eficacia en el LES no se utilizaron específicamente en LEC y, por lo tanto, no existe suficiente evidencia que respalde su uso en esta variedad de lupus.

Conclusión

Además de las opciones de tratamiento disponibles actualmente para LEC, existen varias terapias prometedoras (anifrolumab, BIIB059, iberdomida) en diversas etapas de desarrollo, cuya administración puede ser muy útil en el tratamiento de casos difíciles. Muchos fármacos que en la actualidad se están probando para el LES incluyen la observación de la mejoría de lesiones cutáneas analizadas objetivamente con la escala CLASI, que evidencia mucho mejor la eficacia del fármaco en las lesiones cutáneas.

Es probable que las nuevas terapias en un futuro cercano amplíen los enfoques para el tratamiento del LEC.

Lilia Yolanda Camacho Frausto, R1D.

Bolton C, Chen Y, Hawthorne R, Schepel IRM, Harriss E, Hofmann SC et al. Systematic review: monoclonal antibody-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. (Revisión sistemática: Anticuerpo monoclonal induce lesiones de lupus eritematoso subagudo). *Drugs R D.* 2020; 20: 319-330. doi: 10.1007/s40268-020-00320-5. PMID: 32960413; PMCID: PMC7691410.

El lupus eritematoso (LE) es un padecimiento autoinmune, en el cual los procesos inflamatorios aberrantes conducen a una lesión celular que se manifiesta con diversos patrones de enfermedad. Las lesiones cutáneas pueden surgir en forma aislada, o ser parte de la enfermedad sistémica. Éstas tienen una prevalencia de alrededor de 70 por cada 100,000 pacientes. Se les clasifica en subtipos agudos, subagudos o crónicos. El lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) es un subconjunto fenotípico descrito por primera vez en 1979 como un intermediario entre el lupus eritematoso cutáneo (LEC) transitorio, agudo y el LEC cicatrizante crónico. Carece de criterios diagnósticos de consenso, y su patogenia es aún poco conocida. Existen datos limitados sobre su etiología, sus características clínicas y el curso natural de la enfermedad. Se ha implicado a numerosos medicamentos como desencadenantes de un cuadro de LECS, incluidos los productos de anticuerpos monoclonales (Abm).

Métodos

En esta revisión sistemática se diseñó un conjunto de criterios de diagnóstico para LECS, contando con la colaboración de un panel de especialistas multinacional y multiespecializado, quienes emplearon una estrategia de búsqueda de dos capas con cinco bases de datos para casos de LECS inducido por Abm. Para analizar la relación entre el uso relativo de Abm y la cantidad de casos de LECS notificados, se calculó la cantidad estimada de usuarios de Abm a partir de los datos comerciales globales del 2013 al 2018.

Resultados

Al analizar 40 artículos se identificaron 52 casos de LECS inducido por Abm. Se realizó un estudio de cohorte, en donde 73% eran mujeres, con una edad media de 61 años. La mayoría de los pacientes tenían ascendencia europea blanca (94%). La artritis inflamatoria fue la indicación más común para la terapia con Abm al momento de desarrollar lesiones de LECS (40%). En 50% de los casos fue inducido por la administración de agentes con factor de necrosis antitumoral (TNF)- α , involucrando Etanercept (19%), golimumab, infliximab o adalimumab. Los inhibidores de los puntos de control inmunitario fueron el segundo tipo más frecuente de Abm que ocasionó LECS inducido (25%). El lapso de tiempo promedio de aparición de lesiones después de iniciar la terapia con Abm fue de nueve semanas. Un promedio de tres dosis del fármaco precedió al inicio de lesiones de LECS.

Las lesiones se distribuyeron con mayor frecuencia en el tronco (68%) y los brazos (64%); 85% de los pacientes eran positivos para ANA, 62% tenía anticuerpos anti-Ro, 27% tenía anticuerpos anti-ADN bicatenario (ADNdc) y 42% tenía anticuerpos antihistona; 22% de los pacientes mostró anomalías hematológicas. En 29% de los casos fueron evidentes otros hallazgos clínicos o en exámenes de laboratorio. Se registraron numerosos enfoques de tratamiento para LECS inducido por Abm; 16% de los pacientes fue tratado sólo con la suspensión del biológico como primera línea; 31% fue tratado sólo con corticosteroides tópicos; 37% recibió corticosteroides orales, ya sea solos o en combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Después de suspender el fármaco, las lesiones duraron un promedio de siete semanas.

Discusión

En pacientes con LECS inducido por Abm, esta revisión sistemática encontró una proporción similar de pacientes con anticuerpos anti-Ro detectables (62% en esta revisión vs 72.1-100%), ANA (85% en esta revisión, frente a 64-100%), y anticuerpos anti-ADNdc (27 frente a 21%). Los pacientes con LECS inducido por Abm tuvieron una evolución adecuada, sin casos de nefritis lúpica o afectación del SNC. Las lesiones sobre las piernas se han descrito como más características del LECS inducido por fármacos que del LECS idiopático.

Los corticosteroides tópicos se consideran el tratamiento de elección en la enfermedad cutánea limitada en el LEC. Se ha sugerido la aplicación de inhibidores de la calcineurina por vía tópica en el LECS refractario a corticosteroides; sin embargo, se ha observado que en esta variedad son menos eficaces, en comparación con otros subtipos de LEC en términos de opciones sistémicas. Los FARME, específicamente los antipalúdicos, se han utilizado durante mucho tiempo por sus adecuados efectos inmunomoduladores y para evitar los efectos adversos observados con los corticosteroides; por vía oral, su utilización debe limitarse a enfermedades graves debido a alta frecuencia de efectos secundarios.

Conclusión

Los autores realizaron la primera revisión sistemática sobre LECS inducido por Abm, señalando a los fármacos desencadenantes,

los signos clínicos, los hallazgos de laboratorio, el pronóstico y los enfoques de tratamiento. Se identificaron tasas elevadas de asociación entre el uso de inhibidores de puntos de control, y agentes anti-TNF- α .

Lizbeth Candelaria de la Cruz Peñaloza, R1.

Aguilar-Flores C, Castro-Escamilla O, Ortega-Rocha EM, Maldonado-García C, Jurado-Santa Cruz F, Pérez-Montesinos G et al. Association of pathogenic Th17 cells with the disease severity and its potential implication for biological treatment selection in psoriasis patients. (Asociación de células Th17 patogénicas con la severidad de la enfermedad y su potencial implicación en la elección del tratamiento biológico en pacientes con psoriasis). *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 8065147. doi: 10.1155/2020/8065147.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria autoinmune en la cual existe una diferenciación aberrante de queratinocitos que se manifiesta a nivel histopatológico por engrosamiento de la epidermis, y clínicamente por placas eritematosas, escamosas, bien delimitadas. Su prevalencia en el mundo se calcula que es de 2 a 3%. Si bien su etiología es aún desconocida, se sabe que la respuesta inmune es un factor importante en su fisiopatología debido a la gran producción de citocinas, como la IL-17 y la IL-22, que se observan tanto en las lesiones de piel como en sangre. Dichas citocinas reclutan y activan a otras células del sistema inmune, estimulando la proliferación de queratinocitos. Las células Th 17 también se observan en gran cantidad en las lesiones cutáneas y en sangre en estos pacientes, contribuyendo a la fisiopatología mediante la producción de IL-17 e IL-22.

La evidencia reciente sugiere que existen dos fenotipos de células Th17: las convencionales, que producen IL-17, y son portadoras del factor de transcripción ROR γ t+, y las patogénicas, que pueden originarse de los Th17 convencionales, cambiando la expresión del factor de transcripción y de las citocinas. Estos últimos producen IFN- γ , IL17 y TNF α , ya sea de manera simultánea, o expresando únicamente TNF α . En el paciente con psoriasis se ha demostrado la presencia de células IL 17+, CD4+ IFN- γ +, en las lesiones cutáneas, así como niveles altos de IFN- γ , IL17 y TNF α en sangre, lo que sugiere la presencia del fenotipo patogénico de Th17.

A pesar de la eficacia de los tratamientos utilizados para la psoriasis, se ha observado que algunos pacientes no responden o pierdan la capacidad de respuesta al mismo, lo que sugiere que existe un cambio en las citocinas involucradas.

En este estudio se determinó el fenotipo de células Th17 en lesiones de piel y en sangre en pacientes con psoriasis, y se realizó una correlación entre la severidad de la enfermedad y su posible implicación al momento de elegir el tratamiento.

Para ello se reclutaron 40 pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades del CMN SXXI y en el Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua» con el diagnóstico de psoriasis, que no hubieran recibido tratamiento tópico ni sistémico por al menos 15 días o un mes, respectivamente. El médico tratante fue el encargado de calcular la escala de severidad de psoriasis (PASI), la superficie corporal afectada (BASI) y el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI), así como de obtener las muestras de sangre y la toma de biopsias.

Las biopsias de piel fueron observadas con microscopia confocal e inmunofluorescencia. El análisis de los niveles de IL-17 e IFN- γ se realizó a través de la obtención de células mononucleares de sangre periférica que fueron teñidas y activadas con antiCD3 y anti CD28 purificadas, posteriormente se cultivaron en medio RPMI. Se utilizó un inhibidor del transportador de proteínas para medir la producción intracelular de citocinas. Por último, los resultados fueron entregados al dermatólogo, quien inició tratamiento con biológico, y 12 semanas después de la dosis de inducción se revaloró al paciente con las mismas escalas.

Respecto a los resultados, se observó una mayor cantidad de células Th17 CD4+ ROR γ t+(fenotipo convencional) en la piel lesionada con respecto a la piel no lesionada. También se observó una correlación significativa positiva entre el porcentaje de Th17 en piel lesionada y el PASI.

También se apreció un incremento significativo de células TH17 IL-17+ CD4+ IFN+ (fenotipo patogénico) en la piel lesionada, en comparación con la piel no lesionada; sin embargo, no se detectó una correlación positiva entre la presencia de estas células y la severidad de la enfermedad.

El porcentaje de células Th17 CD4+ ROR γ t+ y de CD4+ IL-17+ IFN- γ t+ en sangre periférica es mayor en pacientes con psoriasis que en los sujetos sanos, y al evaluarse la producción de citocinas, se encontró una mayor proporción de Th17 INF γ t+ en los pacientes con psoriasis, determinándose también una correlación positiva entre Th17 INF γ t+ y el puntaje de severidad PASI, lo que nos indica que entre más alto el puntaje PASI, más se incrementa la adquisición del fenotipo patogénico por parte de las células Th17.

Se observó que bajo una fuerte estimulación, los Th17 adquieren la capacidad de expresar dinámicamente IL-17. Esto se observó tras la estimulación con TCR, con la producción única de INF- γ t+. Cuando se agregó PMA/inomicina, (sustancia capaz de inducir varias vías de señalización) hubo producción tanto de IL-17 como de INF- γ t+ en algunos pacientes, mientras que en otros se mantuvo la producción de INF- γ t+ estable, concluyendo que la producción de citocinas por parte de las células Th17 es diferente en cada caso. En este artículo se comunican tres casos representativos en los que se realizó un análisis inmunológico integral para la toma de decisiones con respecto a la terapia biológica más adecuada. Se administró secukinumab (anticuerpo monoclonal anti IL-17) a aquellos pacientes con producción única de IL-17, y adalimumab (anticuerpo monoclonal anti TNF α) tras la estimulación con TCR, observándose mejoría clínica en los tres pacientes, con base en las escalas de severidad.

Conclusión

Estos resultados sugieren fuertemente que la evaluación de IL-17 e IFN- γ en las células Th17 podría considerarse un marcador inmunológico esencial para decidir si un paciente podría ser candidato para recibir terapia biológica, y servir de ayuda para elegir el anticuerpo bloqueador más adecuado. De la misma manera, el análisis inmunológico puede ser útil en conjunto con los hallazgos clínicos para decidir si un tratamiento se debe continuar o cambiar.

Paulina Méndez Islas, R1D.

Wu SZ, Muddasani S, Alam M. A systematic review of the efficacy and safety of microneedling in the treatment of melasma. (Una revisión sistemática de la eficacia y seguridad de las microagujas en el tratamiento del melasma). *Dermatol Surg.* 2020; 46: 1636-1641. doi: 10.1097/DSS.0000000000002763. PMID: 32897944.

Antecedentes

El melasma es una alteración adquirida de hiperpigmentación que afecta principalmente la cara en mujeres. El mMASI (*modified melasma area and severity index*) es una escala de medición que mide la gravedad del melasma. Se basa en el grado de oscurecimiento y el porcentaje de afectación en cada área. El tratamiento de primera línea consiste en evitar la exposición directa a radiación ultravioleta, y el empleo de despigmentantes tópicos. La llamada «triple terapia» (hidroquinona-tretinoína-fluocinolona) a menudo produce resultados insatisfactorios debido a la presencia de depósitos de melanina dérmica más profundos, en los que las cremas tópicas no pueden penetrar adecuadamente. La microaguja es un procedimiento mínimamente invasivo que implica la administración de agujas finas en la piel para facilitar la administración de fármacos transdérmicos. La microlesión resultante parece regular los genes involucrados en la diferenciación epidérmica y la remodelación tisular *in vitro*, lo cual induce mejoría en el tratamiento del melasma.

En esta revisión sistemática, los autores tuvieron como objetivo principal proporcionar una visión general de la evidencia disponible para el uso de microagujas en el tratamiento del melasma.

Método

Se realizó una búsqueda de literatura en PubMed/MEDLINE utilizando el término de búsqueda «microneed[tiab] y melasma [tiab]». Los títulos y resúmenes fueron revisados para cumplir los criterios de inclusión al tratarse de estudios originales que utilizaron microaguja sola o en combinación con otro tratamiento, reportando al menos una medida de resultado de la gravedad del melasma. Se excluyeron los estudios de la llamada «microaguja caliente». Se realizó una revisión de texto completo para verificar si se apeaban a los criterios de selección. La calidad de la evidencia en cada artículo incluido se evaluó utilizando los estándares del Centro de Medicina Basada en la Evidencia 2009. Además, los estudios se consideraron de baja calidad si el tamaño de la muestra era de 30 o menos. Se realizó un análisis cualitativo, después de estratificar los estudios por pregunta clínica y diseño del estudio. La fortaleza de las recomendaciones se realizó con base en los criterios de Clasificación de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluaciones (GRADE).

Resultados

Se incluyeron ocho estudios para su análisis. En uno se evaluó la eficacia de la microaguja como monoterapia, el cual demostró que se redujo en 9% el mMASI a la semana, en comparación con el grupo que utilizó sólo protector solar. Seis estudios utilizaron la microaguja en combinación con agentes tópicos, de éstos, uno evaluó el ácido tranexámico tópico y otro microagujas, se obtuvieron resultados superiores en este último. En un ensayo clínico aleatorizado no ciego, se comparó la inyección de ácido tranexámico con

ácido tranexámico tópico mediante microagujas. Ambos mostraron mejoría del mMASI, aunque no hubo diferencia significativa entre ellos. En un estudio prospectivo se comparó el plasma rico en plaquetas inyectado directamente con el tópico utilizando microagujas. El mMASI se redujo en promedio 42% con microagujas, y 30% con la inyección, esta diferencia no fue significativa. Otro estudio más comparó la aplicación de un suero tópico despigmentante. Se utilizó con y sin microagujas. El mMASI se redujo 52 y 35% respectivamente, no se notificaron pruebas estadísticas comparando los dos grupos. En una serie de seis pacientes con melasma refractario a crema despigmentante, la aplicación de microagujas más el uso de crema de triple combinación en dos sesiones redujeron el mMASI en 70%. Una segunda serie de casos demostró que la microaguja, en combinación con la vitamina C tópica, redujo el mMASI en 33% a los seis meses, aunque hubo recurrencia en cinco pacientes. En otro estudio más, aleatorizado, se observó que la combinación de láser Nd:YAG con conmutación Q de 1,064 nm, microagujas y vitamina C tópica redujo el mMASI en 65%, en comparación con 25% con Nd:YAG conmutado Q solo; la recurrencia fue común en ambos grupos. Las sesiones con microagujas en monoterapia o combinadas con agentes tópicos en general fueron bien toleradas. Los eventos adversos incluyeron ardor, eritema, edema y un caso de urticaria. En un estudio se reportó hipopigmentación en dos casos tratados con la combinación de microagujas y láseres Nd:YAG con conmutación Q de 1,064 nm.

Conclusión

Los autores concluyen que se puede hacer una recomendación débil de que las microagujas en combinación con agentes despigmentantes pueden ser eficaces en el tratamiento del melasma, aunque la microaguja y los tratamientos tópicos no parecen ser superiores a la inyección directa de agentes despigmentantes. La microaguja puede simplemente facilitar la administración de medicamentos tópicos hacia la epidermis y la dermis.

Se necesitan más estudios bien diseñados para dilucidar aún más el mecanismo de acción de la microaguja en el tratamiento del melasma, para evaluar más la seguridad de este tratamiento, y para comparar la eficacia de la administración de fármacos empleando microagujas con otras modalidades de tratamiento.

Nabil de Anda Ortiz, R1D.

Farang A, Hammam M, Alnaidany N, Badr E, Elshaib M, El-Swah A et al. Methimazole in the treatment of melasma: a clinical and dermoscopic study. (Metimazol en el tratamiento de melasma: un estudio clínico y dermatoscópico). *J Clin Aesthet Dermatol.* 2021; 14: 14-20.

El melasma es una hiperpigmentación que afecta las áreas fotoexpuestas de la cara. Su incidencia aproximada se calcula entre 1.5-33.3%, predomina en mujeres con fototipo cutáneo oscuro.

En cuanto a su tratamiento, el estándar de oro es la aplicación de hidroquinona, con resultados variables, y con los ya conocidos efectos adversos. El metimazol es un fármaco antitiroideo. En el año 2002 se descubrió que su aplicación cutánea en cobayos inducía despigmentación; esto se lleva a cabo a través de la inhibición de peroxidasas en los melanocitos cutáneos y por inhibición de metabolitos intermedios de la melanina. Además, se

demonstró que también inhibe a la enzima tirosinasa, por lo que, teóricamente, podría interferir con la hidroxilación de tirosina a dihidroxifenilalanina en los melanocitos, que es el paso clave en la biosíntesis de melanina. Al ser un inhibidor tanto de la tirosinasa como de la peroxidasa, actúa sobre varios pasos durante el proceso de melanogénesis, sugiriendo su posible papel como monoterapia o coadyuvante de otros agentes en el tratamiento del melasma. Asimismo, se demostró una acción protectora solar, lo cual se suma a su efecto despigmentante.

En búsqueda de alternativas más seguras, se realizó el siguiente estudio, cuyo objetivo general fue investigar el efecto despigmentante del metimazol y la seguridad de su empleo en el tratamiento del melasma.

Se incluyeron 30 mujeres diagnosticadas clínicamente con melasma epidérmico (56.7%), dérmico (26.7%) y mixto (16.6%), con rangos de edad entre 31 y 53 años, de nacionalidad egipcia, que no habían utilizado tratamientos previos para el melasma al menos un mes antes del estudio.

Se realizaron mediciones de la severidad del melasma en cada hemirrostro, pre y postintervención, y se evaluaron las siguientes variables: **porcentaje de mejoría con la puntuación hemi-MASI (hemi-melasma area and severity index), dermatoscopia y una encuesta de autosatisfacción.**

Durante la intervención se sometieron a micropunciones con agujas de 0.25 a 0.5 mm empleando *dermapen*, aplicando una crema con metimazol al 5% en el lado derecho del rostro, y una crema placebo del lado izquierdo una vez a la semana. Se instruyó a las pacientes para que cada dos horas durante el día se aplicaran bloqueador solar y dos veces al día crema con metimazol al 5% del lado derecho y placebo del lado izquierdo. La duración del estudio fue de 12 semanas.

La crema de metimazol al 5% fue fabricada con comprimidos triturados del medicamento en un vehículo para su aplicación tópica.

Resultados del porcentaje de mejora en la puntuación hemi-MASI

El porcentaje promedio de mejoría de la puntuación en el lado derecho fue de $38.72 \pm 26.96\%$, mientras que el del lado izquierdo fue de 0%.

Resultados del estudio dermatoscópico

Del lado derecho mostró desvanecimiento del tono del pigmento, sin cambios en el patrón o vascularización, mientras que en el lado izquierdo no se observaron cambios. El porcentaje de mejora en el tono del pigmento fue de $15.72 \pm 24.3\%$ en el lado derecho, contra 0% en el lado izquierdo.

Resultados de satisfacción del paciente

Para el lado derecho, tres pacientes (10%) la calificaron como excelente, 11 (36.7%) la calificaron como bien, siete (23.3%) como regular y nueve (30%) informaron bajo grado de satisfacción; por otro lado, todos los casos (100%) reportaron bajo grado de satisfacción con el tratamiento aplicado en su lado izquierdo ($p < 0.001$).

Efectos secundarios: se observó eritema en una paciente, y en otra se detectó hiperpigmentación postinflamatoria en ambos lados de la cara. Se sugiere que estos efectos secundarios podrían ser el resultado del procedimiento y no de las preparaciones tópicas.

Ninguna de las pacientes mostró alteraciones significativas en el nivel de TSH, lo que indica que no hubo deterioro de la función tiroidea.

Investigaciones previas informaron que dos casos de melasma resistente a hidroquinona mejoraron con la aplicación de metimazol tópico durante ocho semanas; otro estudio demostró una disminución de la puntuación mMASI con este medicamento en 25 pacientes iraníes; sin embargo, los autores de otro trabajo concluyeron que este fármaco no es más eficaz que la hidroquinona, aunque los investigadores sí observaron que su aplicación es superior al empleo de ácido kójico al 4%.

Tasa de recurrencia: tres meses después de la última sesión, se reevaluó a nueve pacientes (el resto no se presentó). Se registró recurrencia en dos de éstas; sin embargo, ambas refirieron no utilizar bloqueador solar de manera regular.

Discusión

Se observó mejoría clínica de la enfermedad empleando la puntuación hemi-MASI en el lado de la cara tratado con metimazol. En 10 y 36.7% de los casos se lograron muy buenas y buenas respuestas al tratamiento, respectivamente. La evaluación dermatoscópica del lado derecho de la cara mostró una marcada disminución en el tono del pigmento.

En este estudio, las pacientes con los tipos de melasma epidérmico y mixto lograron una mejoría significativamente mayor que aquellas con el tipo dérmico. Estos resultados apoyan la sugerencia de que esta última variante es resistente a los tratamientos habituales. Por otro lado, en este trabajo se observó una mejoría significativa en las pacientes con patrón malar de melasma, probablemente porque la mayoría de estos casos que afectaban esta región se clasificaron como tipo epidérmico.

Los autores de este trabajo aclaran que desafortunadamente no existen ensayos similares que hayan utilizado sesiones con *dermapen* o dermatoscopia, y sólo se han publicado unos pocos estudios en los que se utilizó por vía tópica la crema de metimazol al 5%; estos estudios tampoco emplearon dermatoscopia para realizar una comparación.

De acuerdo con los resultados de este estudio, el metimazol tiene el potencial de ser un agente terapéutico seguro y prometedor para el tratamiento del melasma a través de sesiones de microagujas aplicadas con *dermapen* con uso tópico entre sesiones; es un fármaco relativamente seguro, con efectos adversos menores.

Para evitar la recurrencia del melasma se deben recomendar acciones que incluyan evitar la exposición solar y el uso regular de protector solar de amplio espectro.

Se recomienda realizar más estudios que involucren poblaciones más grandes para confirmar los hallazgos de este trabajo, con un seguimiento adecuado para detectar recurrencias o efectos adversos tardíos.

Nataly Reyes Soto, R1D.

Valdés-Morales KL, Peralta-Pedrero ML, Jurado-Santa Cruz F, Morales-Sánchez MA. Diagnostic accuracy of dermoscopy of actinic keratosis: a systematic review. (Precisión en el diagnóstico de queratosis actínicas empleando la dermatoscopia: una revisión sistemática). *Dermatol Pract Concept*. 2020; 10: e2020121. doi: <https://doi.org/10.5826/dpc.1004a121>.

Introducción

La queratosis actínica (QA) es una neoplasia cutánea que se desarrolla por exposición solar crónica en piel expuesta al sol. Antiguamente se consideraba una lesión precursora de carcinoma de células escamosas; sin embargo, en la actualidad se señala que forma parte del mismo padecimiento. La dermatoscopia es una herramienta utilizada para el diagnóstico de esta dermatosis, con la cual se han descrito diversos patrones: estructuras grises, descamación y líneas romboidales en la variedad pigmentada. Vasos ondulados lineales, aperturas foliculares, rodeadas por una pseudorred de color rosa-rojo y descamación en la QA no pigmentada.

No existen publicaciones previas acerca de la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta patología con el empleo de dicha técnica.

Métodos

El objetivo principal de este estudio fue determinar la sensibilidad y especificidad de la dermatoscopia en el diagnóstico de QA.

Criterios de inclusión/exclusión: mayores de 18 años, protocolos en los que se realizó dermatoscopia como prueba índice, y examen histopatológico como prueba confirmatoria. Estudios en los que ya se contaba con diagnóstico histopatológico, y posteriormente se empleó la técnica dermatoscópica y en los que no existía sesgo por parte del dermatopatólogo. Fueron excluidos los reportes de caso.

Análisis de datos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en EMBASE, MEDLINE, Scopus y el Registro Cochrane hasta agosto de 2019. El riesgo de sesgo se evaluó mediante el instrumento QUADAS-2, la prueba estándar de referencia fue el resultado del estudio histopatológico.

Resultados

Se tomaron en cuenta 1,165 estudios; los autores analizaron 485 títulos y resúmenes. Se eligieron dos trabajos en los que se estudiaron 219 QA para análisis cualitativo. El número y la heterogeneidad de los estudios incluidos limitaron un análisis cuantitativo. En el primer estudio la sensibilidad se calculó en 98.7% y la especificidad en 95%. En el segundo, la sensibilidad fue de 51.2%. El hallazgo dermatoscópico reportado más frecuentemente fue la escama superficial (86.7%), seguida de apertura folicular (83.1%) y pseudorred eritematosa (79.9%), ambos comprendiendo el «patrón en fresa», y por último vasos ondulados lineales (71.2%).

Discusión

Se analizaron dos estudios: uno con bajo riesgo de sesgo y otro con alto riesgo. El hallazgo dermatoscópico más frecuente en ambos fue el «patrón en fresa». A pesar del uso generalizado de la dermatoscopia para el diagnóstico de QA, existen pocos trabajos que evalúen la sensibilidad y especificidad. En el estudio de Zalaudek y colaboradores, la pseudorred roja fue el hallazgo más frecuente (67.1%), seguido de escama y folículos pilosos en diana. En el estudio de Kelati y colaboradores los hallazgos más frecuentes fueron: aspecto romboidal (82.8%), halo gris interior (58.6%), escamas (39.2%), signo de jalea y pigmentación superficial (37.5%). Lee y su grupo, encontraron escama blanquecina-amarillenta en 73.1%, áreas sin estructura blanquecina (50%), fondo rojo (50%), pseudorred roja (46.2%) y rosetas (7.7%). Akay y su equipo incluyeron QA pigmentadas y concluyeron, con base en sus observaciones, que la presencia de pseudorred es un hallazgo específico de ésta. Rosendahl y colaboradores, y Gómez-Martin y su equipo agruparon a la QA en otras entidades, por lo que se excluyeron dichos estudios.

La enfermedad de Bowen y el carcinoma de células escamosas son los principales diagnósticos diferenciales de la QA.

La característica del patrón en fresa es más frecuente en lesiones faciales, pero no es común en las extrafaciales. Este patrón característico también puede estar ausente en diferentes tipos de QA, como el bowenoide, donde se observa un patrón vascular glomerular o vasos en espiral; o en la QA hiperqueratósica en la que predomina la escama.

En los estudios que se excluyeron de esta revisión no se tomaron en cuenta lesiones sospechosas de malignidad. Se considera que es importante incluirlas en estudios futuros, porque estas lesiones son diagnósticos diferenciales de la QA.

También se observó en esta revisión que se utilizaron diferentes términos dermatoscópicos para las estructuras observadas, y se señalaron diferentes patrones entre estudios, por lo que se recomienda adherirse a la terminología publicada por la Sociedad Internacional de Dermatoscopia.

Conclusión

La dermatoscopia es una herramienta práctica para ayudar en el diagnóstico de QA; sin embargo, los estudios que se centran específicamente en la precisión del diagnóstico son escasos.

María Fernanda Villegas Calzada, R1D.



Los trabajos originales deberán ser enviados por triplicado al Editor de la Revista, después de haber cubierto los siguientes requisitos de originalidad y formato:

1. Deberán ser artículos inéditos y no haber sido enviados con anterioridad — o simultáneamente — a otra revista.
2. Los trabajos deberán escribirse en idioma español.
3. El texto deberá estar escrito a máquina o en computadora y presentarse en «cuartillas». Para estos efectos, hay que considerar una «cuartilla» escrita a doble espacio en tamaño carta, conteniendo 28 líneas o renglones y cada renglón 64 «golpes» (espacios unitarios de escritura) y márgenes de tres centímetros a la derecha y a la izquierda del texto.
4. Cada sección del trabajo será iniciada en hoja nueva.
5. La hoja frontal contendrá el título del trabajo, en español, el nombre(s) del(los) autor(es), esto es, nombre(s) y primer y segundo apellidos; Coordinación Servicio o Departamento de procedencia, así como créditos institucionales, lugar donde se realizó el trabajo, y dirección y número telefónico del autor responsable.
6. La segunda hoja llevará un resumen en español, no mayor de 200 palabras, el que deberá ser claro y especificará la finalidad del artículo, material y métodos, resultados relevantes (sin gráficas ni esquemas), comentarios y conclusiones.
7. La tercera hoja llevará el mismo resumen, pero traducido al idioma inglés.
8. Al final de cada resumen deberán señalarse las palabras clave, en español e inglés, que permitan la integración del trabajo a bancos de datos (mínimo 3 palabras clave).
9. El texto propiamente técnico se iniciará en la cuarta cuartilla y cada sección del trabajo (introducción, material y métodos, resultados, comentarios y bibliografía), se iniciará en hoja nueva.
10. En la esquina superior derecha de cada hoja se escribirá el título del trabajo (abreviado o con las primeras palabras), el primer apellido del autor principal y la numeración progresiva correlativa de las hojas, incluyendo la hoja frontal.
11. Las referencias se numerarán en el texto con caracteres arábigos entre paréntesis de acuerdo a su orden de aparición.
12. La lista de referencias se anotará en forma progresiva correlativa, de acuerdo a su presentación en el texto. Las referencias de revistas deberán incluir los siguientes datos: autor(es), título del trabajo, revista que lo publicó, con su abreviatura de acuerdo al Index Medicus, año, volumen y página inicial. Ejemplo:
Eddy GI, Copeland LJ. Fallopian tube carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 64: 546.
Ruiz-Healy F, Pimental G, Rodríguez-Wong U, Vargas de la Cruz J. Enfermedad de Bowen perianal. Reporte de un caso. *Cancerología* 1989;35:923.
13. Las referencias de libros deberán llevar el siguiente orden: autor(es), título, edición (cuando no sea la primera), ciudad, editorial o casa editora, año y páginas inicial y final consultadas. Ejemplo:
Hewitt J, Pelisse M, Paniel BJ. Enfermedades de la vulva. México; Interamericana, McGraw-Hill, 1989; pp. 29-33.
Los capítulos de libros incluirán lo siguiente: Autor(es) y título del capítulo, referencia del libro —tal como se señaló anteriormente— indicando, después del(los) autor(es) del libro, su carácter de editores. Ejemplo:
Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, Eds. *Pathologic Physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia; W.B. Saunders, 1974;pp.457-472.
14. Las fotografías deberán enviarse en color, en papel brillante y que no sobrepasen el tamaño postal (8 x 12 cm). Además, deberán tener al reverso —escrito con lápiz— el número de la fotografía, el nombre abreviado del autor principal y el título del trabajo, así como una flecha que señale la parte superior de la misma. Se enviará un juego de fotografías junto con el trabajo original anexando una relación de ellas con su número progresivo y el texto de pie de foto. Cuando sean más de 6 fotografías y todas —o algunas de ellas— a color, tendrán que ser



aprobadas por el editor. Las fotografías o figuras digitales, deben enviarse en formato JPEG o TIF con una resolución igual o mayor a 300 dpi.

15. Las ayudas explicativas o de refuerzo del texto —como Cuadros, Tablas, Figuras y otros— se presentarán por separado, cada una de ellas debidamente identificada mediante su numeración progresiva correlativa. También deberá indicarse el sitio aproximado del texto donde deberán insertarse, así como los pies de figuras respectivos.

Las instrucciones anteriores están basadas en las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, que aparecen publicadas en las siguientes revistas:

Ann Intern Med 1982;96:776.
Rev Méd IMSS 1983;21:107.
Ann Intern Med 1988;108:258.

Se recomienda consultar estas publicaciones.

Cesión de los derechos de autor:

Con el trabajo enviado, se anexará una carta de cesión de derechos de autor con la firma de todos los autores, la cual deberá incluir el siguiente texto:

Los firmantes del trabajo titulado: "___" informan que dicho trabajo no se ha publicado con anterioridad, ni se ha enviado en forma simultánea a otras revistas y que ceden totalmente los derechos de autor a la Revista del Centro Dermatológico Pascua.

Firmas de autores

Los artículos publicados en la **Revista del Centro Dermatológico Pascua** serán propiedad de la misma y se requerirá autorización para la reproducción —parcial o total— del texto y/o de las Figuras, Tablas o Cuadros que allí aparezcan.

Los anuncios de reuniones médicas, conferencias, cursos u otros asuntos que se consideren de interés para que los lectores de la revista concurren a ellos, deberán ser enviados al editor con suficiente tiempo previo a su celebración, teniendo en cuenta el período establecido para la publicación de la revista.



REVISTA DEL
CENTRO
DERMATOLOGICO
PASCUA

Indizada y compilada en:

Medigraphic, literatura biomédica
<http://www.medigraphic.org.mx>

**Biblioteca de la Universidad de Regensburg,
Alemania**

<http://www.bibliothek.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?notation=WW-YZ&bibid=ZBMED&colors=3&frames=&toc=&ssg=>

**Biblioteca del Instituto de Investigaciones
Biomédicas, UNAM**

http://www.revbiomedicas.unam.mx/_biblioteca/revistas.html

Universidad de Laussane, Suiza
<http://www2.unil.ch/perunil/pu2/>

**Biblioteca de la Universidad Norte
de Paraná, Brasil**

http://www.unopar.br/bibli01/biologicas_periodicos.htm

**LATINDEX. Sistema Regional de Información en
Línea para Revistas Científicas de América Latina,
el Caribe, España y Portugal**
<http://www.latindex.org/>

Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)
<http://portal.revistas.bvs.br>

Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM
<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>

Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)
<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>

**Biblioteca Médica Estatal del Ministerio de
Patrimonio y Cultura, Italia**
<http://bms.beniculturali.it/ejnls/index.php>

**PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas
en Ciencias) UNAM**
<http://periodica.unam.mx>

Google Académico
<http://scholar.google.com.mx/>

**Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung,
Berlin WZB**

<http://www.wzb.eu/de/bibliothek/bestand-recherche/elektron-zeitschriften>

**Virtuelle Bibliothek Universität des Saarlandes,
German**

<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/search.phtml?bibid=SULB&colors=7&lang=de>

University of South Australia. Library Catalogue
<http://search.library.unisa.edu.au/az/a>

**Biblioteca electrónica de la Universidad de
Heidelberg, Alemania**

<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/search.phtml?bibid=UBHE&colors=3&lang=de>

Biblioteca de la Universidad de Bielefeld, Alemania
https://www.digibib.net/jumpto?D_SERVICE=TEMPLATE&D_SUBSERVICE=EZB_BROWSE&DP_COLORS=7&DP_BIBID=UBBIE&DP_PAGE=search&LOCATION=361

**Mercyhurst University. Hammermill Library. Erie,
Pennsylvania**

<http://services.trueserials.com/CJDB/WEB/browse>

**Memorial University of Newfoundland,
Canada**

http://www.library.mun.ca/copyright/index_new.php?showAll=1&page=1

University of Washington Libraries
<http://guides.lib.washington.edu/ejournals>

**Yeungnam University College of Medicine Medical
Library, Korea**

http://medlib.yu.ac.kr/journal/subdb1.asp?table=totdb&Str=%B1%E2%C5%B8&Field=ncbi_sub

**Research Institute of Molecular Pathology (IMP)/
Institute of Molecular Biotechnology (IMBA)
Electronic Journals Library,
Viena, Austria**

http://cores.imp.ac.at/max-perutz-library/journals/details/?tx_ezbf_pi3%5Bjournal_id%5D=109018&cHash=526dbf8e46165edae035353ed109d2dc

University of Nevada, Reno EU
<http://wx2mz2qh4l.search.serialssolutions.com/?L=Wx2Mz2QH4L>

medigraphic

Literatura Biomédica



Más de 77,000 artículos disponibles en versión completa



<https://www.medigraphic.com>



Facebook: MedigraphicOficial



Instagram: medigraphic.lb



Twitter: medigraphic_o





Línea
Fiebre, dolor e
Inflamación



20 tabletas de 6 mg
10 tabletas de 30 mg
Reg. No. 016M2008 SSA IV



Solución Inyectable 8 mg
con 1 ampollita de 2 mL
Reg. No. 76138 SSA IV



Suspensión Inyectable
40 mg con un
frasco ampolla de 2 mL
Reg. No. 317M2005 SSA IV



20 tabletas de 5 mg
Reg. No. 49087 SSA IV



16 cápsulas de 300 mg
Reg. No. 450M2003 SSA IV
Solución Inyectable 300 mg
con 1 ampollita de 2 mL
Solución Inyectable 600 mg
con 1 ampollitas de 4 mL
Solución Inyectable 600 mg
con 5 ampollitas de 4 mL
Reg. No. 356M2003 SSA IV

Línea
Antibióticos



12 cápsulas de 500 mg
20 cápsulas de 500 mg
Reg. No. 059M2003 SSA IV

**PRECIOS
ACCESIBLES**
PERMITEN ADQUIRIR
**TRATAMIENTOS
COMPLETOS**



presteme[®]
(IVERMECTINA) 10 mg/g CREMA

es tiempo de resurgir




Presteme^{MR} No. Reg.
418M2015 SSA IV

Resultados que sus pacientes pueden ver
y que los ayuda a tener confianza ante la rosácea¹

Referencia:

1. Webster G, Schaller M, Tan J, *et al.* Defining treatment success in rosacea as 'clear' may provide multiple patient benefits: Results of a pooled analysis. *J Dermatolog Treat.* 2017 Jun 15:1-23. doi: 10.1080/09546634.2017.1343435. [Epub ahead of print].
No. de Aviso: 193300202C2416

 GALDERMA

Locoid®

17 butirato de hidrocortisona

Eficaz corticoide en crema

- Potente acción antiinflamatoria con bajo riesgo de atrofia cutánea¹
- Buen perfil de seguridad, al ser un dermocorticoide no halogenado^{1,2,3,4}
- Mejoría visible de los síntomas²
- Reduce de manera significativa el eritema, induración y descamación de la piel²

Rápido alivio de la Dermatitis



1. Pierard, G. (2006). Le 17-butyrate d'hydrocortisone (Locoid), un trentenaire toujours innovateur. Revue Médicale de Liege, 61 (2), 128-30.

2. Rajka, G., & Vejjans, H. L. (1986). Hydrocortisone 17-Butyrate (Locoid®) 0.1 % Fatty Cream versus Desonide (Apolan®) 0-1 % Ointment in the Treatment of Patients Suffering from Atopic Dermatitis. Journal of International Medical Research, 14(2), 85-90.

3. Lugo AR. Buen uso de los esteroides tópicos. Med Cutan Ibero LatAm. 2013;41(6):245-53. 4 Grau PS. Corticoides tópicos. Actualización. Med Cutan Ibero LatAm. 2006;16(1):33-8 Reg Núm 77056 SSA IV Aviso de publicidad: 203300202C0577

*Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx *