

Resúmenes bibliográficos

Ramos-Garibay A, Navarrete-Franco G, Venadero-Albarrán F, Domínguez-Gómez A, Trejo-Acuña JR, Salazar-Del Valle JJ et al. Circumscribed hypokeratosis: report on a series of 7 Mexican cases and review of the literature. (*Hipoqueratosis circunscrita: Reporte de una serie de 7 casos en mexicanos y revisión de la literatura*). *Am J Dermatopathol.* 2016; 38: 399-408.

La hipoqueratosis palmoplantar circunscrita (HPC) es una dermatosis recientemente descrita, con un cuadro clínico e histopatología bien definidos. En este artículo se comunican siete casos estudiados en el Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua» de la Ciudad de México entre los años 2012 y 2015. La HPC fue descrita por Amparo Pérez et al. en 2002 quienes publicaron una serie de 10 casos con características clínicas y patológicas similares. Actualmente existen 86 casos reportados en la literatura.

Teorías sobre la patogénesis

La HPC es de etiología desconocida. La teoría más aceptada propone la presencia de una clona genética anormal de queratinocitos. El trauma local se ha descrito como un evento precipitante en su desarrollo. Böer y Falk describieron el primer caso asociado a VPH tipo 4 y en 2007 Berk publicó el segundo caso. Ishiko y cols. concluyeron que un decremento en los niveles de Queratina-2E induce fragilidad en los corneocitos. Cinotti y Rongioletti observaron bajos niveles de filagrina y corneodesmosina, así como disminución en la expresión del inhibidor linfoepitelial de tipo Kazal. Estos cambios llevan a un acelerado proceso de descamación, provocando una disminución en el grosor de la capa córnea. Urbina y cols. sugirieron que las anomalidades se debían a una degradación temprana de los desmosomas en la capa granular superior y de los cérneodesmosomas de la capa córnea más inferior. Tanioka y cols. publicaron dos casos que desarrollaron cambios en la expresión de la Queratina 9 y Conexina 26.

Manifestaciones clínicas

La HPC predomina en mujeres entre 40 y 70 años. Existen reportes de su presentación desde los dos hasta los 84 años de edad. En algunos casos las lesiones se presentaron desde el nacimiento, por lo que algunos autores la consideraron «HPC congénita». Generalmente son solitarias, aunque existen reportes de dos o más lesiones en un mismo paciente. Los sitios más comúnmente afectados son palmas y plantas; sin embargo, existen comunicaciones de casos con afección en dedos y en tronco. La manifestación clínica característica consiste en la presencia de una sola lesión circunscrita, eritematosa, oval, de bordes definidos, con una superficie deprimida, la cual es generalmente asintomática. Los diagnósticos diferenciales que deben realizarse con mayor frecuencia son con enfermedad de Bowen y poroqueratosis. Algunos casos se han visto asociados a quemaduras, actividades manuales (escritura, jardinería), picaduras de insectos, contacto con irritantes e infección del virus del papiloma humano (VPH) tipo 4.

Diagnóstico

El estudio histopatológico es esencial para el diagnóstico de HPC. La pieza debe incluir el borde de la lesión y en lo posible es preferible realizar una extirpación completa. En la histopatología se observa hiperqueratosis con un área abrupta de hipoqueratosis. Se ha observado que la queratina en el borde de la lesión tiende a ser más eosinofílica. Es posible que la pérdida de la capa córnea incremente la susceptibilidad a la irritación y esto explique la paraqueratosis. Erkek y cols. describieron una protrusión leve del acrosiringio en los corneocitos, lo cual se corroboró en tres de los casos reportados en este artículo. La capa granulosa suele ser normal o estar disminuida. Las crestas interpapilares son normales, aun cuando puede apreciarse una disposición irregular de la capa espinosa. El eritema es causado por los vasos sanguíneos dilatados y tortuosos que se encuentran por debajo de la delgada capa córnea. Se aprecia un escaso infiltrado inflamatorio y el resto de la dermis se encuentra sin cambios.

En la dermatoscopia se observa descamación, eritema homogéneo y puntilleo de distribución regular.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para HPC. Los casos reportados en la literatura muestran respuesta parcial. Se han utilizado tratamientos tópicos como oclusión con esteroides, calcipotriol, calcitriol, tacrolimus y retinoides, así como combinaciones de éstos, con respuesta parcial. Otras líneas de tratamiento incluyen escisión quirúrgica, rasurado, criocirugía y terapia fotodinámica. Resnik y cols. comunicaron un caso con resolución espontánea.

Reporte de casos

En todos los casos estudiados en la unidad médica ya señalada, se observaron clínicamente áreas deprimidas, con un diámetro aproximado de 8 mm a 7 cm bien circunscritas, de superficie eritematosa que semejaban una exulceración y asintomáticas. Ningún paciente refería antecedentes de traumatismo. Dos de ellos referían cursar con prurito. A los siete pacientes se les realizó biopsia incisional y los hallazgos histopatológicos fueron similares en todos los casos: un borde hiperqueratósico y un área de depresión abrupta de hipoqueratosis (en escalón). En dicho borde se apreciaba queratina hipereosinofílica con patrón deshilachado y una capa espinosa irregular, dermis superior con vasos dilatados y escasos linfocitos. En algunos casos se observaba paraqueratosis, hipogranulosis y protrusión del acrosiringio en los corneocitos. El diagnóstico final en todos los casos fue de HPC. Tres de ellos no fueron tratados, dos recibieron calcipotriol tópico sin presentar mejoría y en dos de ellos se extirpó totalmente la lesión, sin evidencia de recurrencia.

Conclusión

Por la afección no sólo de palmas y plantas, sino también de dedos y tronco, en este artículo se propone utilizar el término de hipoqueratosis circunscrita para este tipo de lesiones. Los autores coinciden con lo reportado por los demás investigadores en que la HPC es el

resultado de la presencia de una clona anormal de queratinocitos y en que el trauma repetitivo menor juega un papel importante en su presentación. Se recomienda la toma de biopsia en todos los casos, la cual debe incluir parte del borde y del área deprimida de la lesión o si es posible, la extirpación total en el caso de lesiones pequeñas.

Angélica Vidal Flores R3D

Cardona-Hernández MA, Fierro-Arias L, Jurado-Santa Cruz F, González-González M, Rivera-Martínez MO, De la Torre-García ME et al. Nail Changes associated with distal renal tubular acidosis (RTA) in pediatric patients. (Cambios ungueales asociados a acidosis tubular renal distal (ATR) en pacientes pediátricos). *Gac Med Mex.* 2015; 151: 573-578.

La acidosis tubular renal (ATR) engloba un conjunto de síndromes que se caracterizan por defectos en el transporte tubular renal y en la secreción de hidrogeniones, pero en los que se mantiene una función glomerular normal.

La ATR puede ser primaria e idiopática (a su vez transitoria o permanente) o secundaria. Se clasifica en cuatro tipos, los principales son: la acidosis tubular distal (ATD) o tipo I y la proximal (ATP) o tipo II.

La detención en el crecimiento es el signo primordial de este padecimiento. Los lactantes tienen retraso en el desarrollo y en la dentición. En los pacientes con ATD es frecuente el desarrollo de urolitiasis y nefrocálculos. En la ATP por el contrario, las manifestaciones clínicas y la hipercalciuria son infrecuentes. En la exploración física existen datos que pueden sugerir trastornos genéticos o malformaciones renales como son: deformidad de los pabellones auriculares, alteración de la columna lumbosacra y/o de genitales.

Para establecer el diagnóstico es de gran utilidad la toma de una gasometría y examen general de orina. El tratamiento de la ATR tiene el objetivo de corregir la acidosis metabólica y encontrar la dosis adecuada de mantenimiento con algún medicamento alcalinizante.

Cambios ungueales y enfermedad renal

Las uñas «mitad y mitad» o de Lindsay son un hallazgo frecuente en nefrópatas con algún grado de elevación de azoatos, o en aquéllos en tratamiento con hemodiálisis. Se cree que se deben a una alteración a nivel del lecho ungueal, más que de la matriz. Histológicamente se observa un incremento en el número de capilares y en el grosor de sus paredes en el lecho. Se aprecian además depósitos de melanina en la porción distal de la uña. Lindsay propuso que dichas manifestaciones se deben a una constrictión venosa permanente en el lecho, lo que con el tiempo provoca una particular discromía; sin embargo, el mecanismo exacto aún se desconoce.

En el Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua» se estudiaron tres casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de ATR distal referidos por alteraciones ungueales que presentaron en común una banda de leuconiquia transversal en la zona proximal de la uña que afectaba 50% de la misma, la cual se interrumpía abruptamente con una decoloración rojiza distal marcada. En ninguno de los casos se observaron datos clínicos o de gabinete de nefropatía. Los cambios mencionados no incluyan la digitopresión ni en el crecimiento de la lámina ungueal. El examen micológico realizado en todos ellos fue negativo. Se indicó terapia con reparadores ungueales en una base hídrica con fuente de azufre, sílice, urea y precursores de colágeno.

Los autores comunican en este trabajo una reducida serie de casos, por lo que no puede establecerse que la ATR distal tenga una relación directa o sea la causa principal de desarrollar una onicopatía.

Después de realizar una revisión bibliográfica exhaustiva no se encontraron otros reportes en la literatura internacional que mencionaran cambios ungueales asociados a esta entidad.

Nayelli Olivares Oropeza R2D

Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. (Índice de masa corporal y riesgo de 22 tipos de cáncer: estudio de cohorte basado en una población de 5.24 millones de adultos en el Reino Unido). *Lancet.* 2014; 384: 755-765. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60892-8.

Introducción

Conocer los efectos del aumento en el tejido adiposo en la salud se ha convertido en un tema prioritario debido al incremento de la obesidad en años recientes. Muchos investigadores han sugerido que el índice de masa corporal (IMC) es un predictor de riesgo de cáncer en varios órganos. Los estudios que se han realizado al respecto tienen varias limitaciones e inconsistencias. El objetivo del estudio publicado en este artículo fue investigar si existía relación entre el IMC y los sitios más comunes de desarrollo de cáncer, a través de la recolección de datos obtenidos en la consulta de primer nivel de atención.

Método

Diseño del estudio: estudio de cohorte, prospectivo, realizado en el Reino Unido en 9% de la población. Se recolectaron los siguientes datos: peso, talla, antecedentes de tabaquismo, alcoholismo y estilo de vida. Posteriormente los pacientes fueron referidos a un segundo nivel para su diagnóstico y tratamiento. El tiempo de duración de la investigación fue desde el año 1987 hasta julio de 2012.

Se incluyeron pacientes mayores de 16 años. Se reclutaron 10,038,812 de los cuales 3,853,762 no tenían medición de IMC, por lo que se excluyeron. De los restantes, 818,309 no tuvieron seguimiento, 102 tenían datos inconsistentes, 122,661 tenían un diagnóstico de cáncer previo a la medición de IMC, por lo que el resultado final se obtuvo de 5,243,978 pacientes. Se utilizó el modelo de Cox para investigar la asociación entre IMC y 22 de los tipos de cáncer más comunes; éstos incluían: cáncer de mama, próstata, colon, recto, pulmón, melanoma, vejiga, estómago, esófago, linfoma no Hodgkin, leucemia, ovario, páncreas, mieloma múltiple, riñón, cérvix, cavidad oral, tiroides y vesícula.

Resultados

El IMC estuvo relacionado con 17 de los 22 tipos de cáncer incluidos. Cada 5 kg/m² de incremento en el IMC se relacionó de forma lineal con cáncer de útero ($p < 0.0001$), vesícula ($p < 0.0001$), riñón ($p < 0.0001$), cérvix ($p < 0.0035$), tiroides ($p < 0.0088$) y leucemia ($p < 0.0001$). El IMC también se asoció positivamente a cáncer en hígado, colon, ovario y mama, pero esta relación dependía de las características de cada individuo. Se observó una asociación

inversa con cáncer de próstata, de mama premenopáusico y en no fumadores. Tomando en cuenta la causalidad, 41% del cáncer uterino, 10% del de vesícula, riñón, hígado y colon pudieron atribuirse al exceso de peso. Se calculó que 1 kg/m² de incremento en el IMC puede inducir la presencia de uno de los 10 tipos de cáncer asociados positivamente.

Discusión

De acuerdo con los resultados en este artículo se observó una asociación positiva entre el IMC y 17 tipos de cáncer, aunque hubo variaciones, dependiendo del estado general de cada paciente. Un IMC alto se relacionó de forma lineal con el incremento de riesgo de cáncer de útero, vesícula, riñón, cérvix, tiroides y leucemia. Se observaron asociaciones no lineales pero sí positivas en el cáncer de ovario y en el de mama postmenopáusico, con modificaciones de acuerdo con los factores individuales. El IMC tiene una asociación inversa con el cáncer de mama premenopáusico y el de próstata. No se observó asociación positiva con cáncer de recto, cerebro, vejiga, linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple, al igual que para cáncer de pulmón y de cavidad oral, en estos dos últimos los resultados no fueron concluyentes, ya que dependían de si el paciente era fumador, exfumador o no fumador.

Según los autores éste es el primer estudio a gran escala que relaciona los efectos del IMC con el desarrollo de cáncer. Los resultados de esta investigación son consistentes con otras previamente realizadas.

El estudio tiene algunas limitaciones, dentro de éstas se encuentra la decisión para la toma del IMC en el primer nivel de atención, la cual estuvo relacionada básicamente con el peso que aparentaba el paciente o por su estado de salud, lo que puede resultar en un sesgo para la selección y a su vez tiene repercusión en la elaboración de programas de salud pública. Otras limitantes son que los fumadores pudieron haber sido clasificados erróneamente al recolectar los datos, al igual que los pacientes alcohólicos, lo cual puede influir en el resultado. No se recolectó información sobre la actividad física, factores reproductivos en las mujeres, enfermedades infecciosas (por ejemplo antecedentes de hepatitis B o C).

Conclusión

El IMC se asocia al riesgo de desarrollar cáncer, influye el estado general de cada individuo, lo que sugiere que diferentes mecanismos están relacionados con los distintos tipos de cáncer; no obstante, es necesario realizar más estudios para obtener datos definitivos.

Paulina Corona Castillo R2D

Olguín-García MG, Jurado-Santa Cruz F, Peralta-Pedrero ML, Morales-Sánchez MA. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of oral isotretinoin in the treatment of recalcitrant facial flat warts. (Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de isotretinoína en el tratamiento de verrugas planas faciales recalcitrantes). J Dermatolog Treat. 2015; 26 (1): 78-82.

Las verrugas son lesiones de piel y mucosas causadas por el virus del papiloma humano (VPH). La regresión espontánea completa se observa entre 40 y 60% de los pacientes después de dos

años. En el tercio restante pueden persistir y ser refractarias a diferentes tratamientos.

La isotretinoína inhibe la replicación de las células infectadas por VPH debido a su papel en el crecimiento y diferenciación celular. Existe una relación inversa entre la concentración de retinoides y las células epiteliales infectadas con DNA de VPH, lo que sugiere una regulación de la replicación viral.

El objetivo principal de la presente investigación fue demostrar la seguridad y eficacia del uso de la isotretinoína como tratamiento alternativo para este tipo de verrugas.

Métodos

Se realizó un estudio de 12 semanas, doble ciego, controlado con placebo en el Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua» en la Ciudad de México. La prueba se condujo bajo los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las Guías de la Buena Práctica Clínica.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes mayores de 18 edad, con diagnóstico histológico confirmado de verrugas faciales, con tres años de evolución y con tres tratamientos consecutivos sin resolución de las lesiones: tretinoína, imiquimod, 5-fluorouracilo, crioterapia con nitrógeno líquido, cimetidina y sulfato de zinc. Se suspendió el tratamiento tópico al menos tres semanas antes del inicio del estudio. Con valores normales en las pruebas de funcionamiento hepático y lípidos. También se incluyeron pacientes del sexo femenino sin riesgo de embarazo y que aceptaran utilizar anticonceptivos hormonales o dispositivo intrauterino. Se excluyeron pacientes con síndrome de Sjögren y enfermedad renal o hepática. Los criterios para suspender el tratamiento fueron: embarazo, elevación de transaminasas, colesterol y triglicéridos dos veces o más, comparados con los niveles basales.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir cápsulas de isotretinoína 30 mg en el grupo 1, o cápsulas idénticas, pero farmacológicamente inactivas en el grupo 2. La aleatorización fue realizada por el investigador principal mediante el empleo de una tabla de números aleatorios. Se tomaron fotografías digitales y se llevaron a cabo evaluaciones clínicas los días uno, 28, 56 y 84 del estudio. Se solicitaron biometría hemática, pruebas de función hepática y perfil de lípidos los días uno, 28 y 84. También se efectuó un examen oftalmológico los días uno y el 84. A todos los pacientes se les instruyó para llenar un registro diario y se contaron sus cápsulas en cada visita.

Objetivo

El objetivo principal fue observar la reducción en el número de verrugas a la semana 12.

Tamaño de muestra

Se estudiaron 16 pacientes en el grupo de isotretinoína y 15 del placebo. El análisis estadístico se efectuó utilizando proporciones, media, percentiles, así como las pruebas Mann-Whitney U, T de Student, Wilcoxon y Fisher.

Resultados

Todos los pacientes del grupo de isotretinoína presentaron completa resolución de las verrugas, mientras que ninguno de los

pacientes del grupo placebo mostró mejoría ($p < .0001$). El evento adverso más frecuente fue la queilitis. No se encontraron cambios estadísticamente significativos en los resultados de laboratorio.

Limitaciones

Los efectos adversos del medicamento son fácilmente reconocibles por los dermatólogos, aunque los hallazgos fueron tan contundentes que no tuvo impacto en los resultados. Otra limitación fue la falta de seguimiento en la búsqueda de recurrencia al suspender el medicamento.

Conclusión

La isotretinoína es un medicamento efectivo en el tratamiento de verrugas planas faciales recalcitrantes, con un conocido y manejable buen perfil de seguridad.

Valeria González R2D

Alijotas-Reig J. Human adjuvant-related syndrome or autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. Where have we come from? Where are we going? A proposal for new diagnostic criteria. (Síndrome humano relacionado a adyuvante, o síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes. ¿De dónde venimos? ¿Hacia dónde vamos? Propuesta para nuevos criterios diagnósticos) Lupus. 2015; 24: 1012-1018.

La enfermedad humana por adyuvantes fue descrita en 1964 por Miyoshi en pacientes tratados con silicón o parafina, los cuales presentaron respuestas sistémicas autoinmunes o granulomatosas. Recientemente Shoenfeld y Agmon-Levy acuñaron el término síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA, por sus siglas en inglés), el cual engloba las características clínicas y de laboratorio descriptas previamente por Miyoshi y describen nuevos criterios diagnósticos, otras enfermedades asociadas y la participación de agentes diferentes como el ácido hialurónico.

Dentro del sistema inmunológico los biomaterials actúan más como adyuvantes que como activadores directos de las células T. Poseen la capacidad de activar la respuesta inmunológica tanto por la vía innata como la adaptativa, ya sea imitando moléculas de las paredes bacterianas o los residuos de CpG no metilados del ADN, uniéndose a los receptores tipo Toll (TLR) y reforzando las actividades de las células presentadoras de antígenos, aumentando así las reacciones locales a los antígenos, con mayor liberación de citoquinas inflamatorias por los linfocitos T cooperadores. En huéspedes predisponentes, dos o más estímulos pueden desencadenar una respuesta inmunológica anormal.

El síndrome de ASIA incluye enfermedades como la silicosis y síndromes como el de la Guerra del Golfo, el de miofascitis macrofágica, de postvacunación, del aceite tóxico español, de Ardystil y del edificio enfermo (SBS) relacionado con el aire acondicionado, los contaminantes y la baja calidad del aire.

Los criterios diagnósticos que proponen Shoenfeld y cols. se dividen en mayores y menores. Se requieren seis criterios mayores y al menos dos menores positivos para realizar el diagnóstico definitivo. Dentro de ellos se encuentra el estímulo externo obligatorio, manifestaciones neurológicas, mialgias, fatiga, sueño no reparador, deterioro cognitivo, resequedad de boca, síndrome del intestino irritable y el contar con un resultado histopatológico

característico. No obstante, algunos de los criterios sugeridos son ambiguos o demasiado subjetivos para ser evaluados con precisión y coinciden con los descritos para del síndrome de fatiga crónica, avalados por el Instituto Nacional de la Salud, por lo que se sugiere utilizar estos nuevos criterios con fines más objetivos para ser discutidos y validados por expertos.

Criterios propuestos:

Mayores	Menores
1. Exposición a estímulos externos: biomateriales, vacunas, anilinas u otros materiales orgánicos/ inorgánicos antes de las manifestaciones clínicas	1. Historia reciente de haber estado en contacto con factores desencadenantes que preceden a la aparición de las manifestaciones clínicas
2. Tiempo de latencia mínimo de 1-2 semanas, de 1-2 meses para vacunas, y 1 mes para biomateriales	2. Aparición <i>de novo</i> de <i>Livedo reticularis</i> diseminada y/o eritema en las manos que aparece en el inicio de las manifestaciones clínicas
3. Cuadro clínico *Localizado o regional: nódulos inflamados, edema de la piel o angioedema, induración de la piel; pseudoabscesos; linfadenopatía, paniculitis, morfea, sarcoidosis-like * Sistémico: nódulos inflamados distantes; artritis; sicca o síndrome de Sjögren; miositis o debilidad muscular, paniculitis extensa, involucro neurológico desmielinizante	3. Positividad para cualquier autoanticuerpo y/o hiper-gammaglobulinemia y/o ACE elevado y/o DHL elevada y/o hipocomplementemia
4. Biopsia con imagen de cuerpo extraño tomada del área afectada o de un nódulo linfático. Hallazgos compatibles con trastornos autoinmunes/enfermedades granulomatosas	
5. La eliminación de los materiales induce mejoría	
6. HLA compatible (HLA B8, HLA DRB1, HLA DR3, HLA DQB1, o una combinación de haplotipos)	

Los criterios propuestos requieren la presencia de tres de los catalogados como mayores o dos mayores y dos menores basados en el cuadro clínico, resultados de laboratorio y hallazgos histopatológicos.

Ana Karla Díaz Noriega R2D