



# **Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica**



# Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

## EDITORORA

### **Margarita María Velásquez**

Esp. en Dermatología, PhD en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

## COMITÉ EDITORIAL

### **Ana Francisca Ramírez**

Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia.

### **Ángela María Londoño**

Esp. en Dermatología, MSc Epidemiología. Universidad CES. Medellín, Colombia.

### **César González**

Esp. en Dermatología, Universidad El Bosque. Bogotá, D.C., Colombia.

### **Gerzaín Rodríguez**

Esp. en Dermatopatología. Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

### **Juan Raúl Castro**

Esp. en Dermatología, Universidad Nacional de Colombia. Esp. en docencia Universitaria, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá D.C., Colombia.

### **Luis Antonio Castro**

Esp. en Dermatología, Esp, en inmunodermatología. Hospital Militar Central. Universidad Militar nueva Granada, Bogotá DC., Colombia

### **Alberto Lavieri**

Médico Universidad de Buenos Aires, Argentina

Docente Universidad de Buenos Aires, Argentina

Doctor en medicina, Università degli Studi di Milano, Italia

Dermatólogo, Sociedad Argentina de Dermatología

Dermatólogo pediatra, Asociación Argentina de Dermatología Pediátrica

### **Carla Castro**

Médica dermatóloga, coordinadora de la Unidad de Dermatitis Atópica del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Austral.

### **Carlos Serrano**

Esp. en Medicina Interna, Esp. de Alergología. Fundación Valle del Lili, Santiago de Cali, Colombia.

### **Lucy García**

Esp. en Dermatología, MSc en Microbiología. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

### **María Isabel Barona**

Esp. en Dermatología. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

### **Omar Lupi MSc**

PhD en Dermatología. Federal University of Rio de Janeiro, Brasil.

### **Robert Knobler**

Assoc. Prof. of Dermatology (Emeritus), Department of Dermatology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria. Lecturer Department of Dermatology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University New York, New York.

## ASESOR DE ETICA:

### **José María Maya**

Médico, magíster en Dirección Universitaria, Magíster en Salud Pública. Universidad CES, Medellín, Colombia

## CORRECTOR DE ESTILO

### Andrés Mantilla Meluk

Lingüista con énfasis en Comunicación, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

## ASISTENTE EDITORIAL

### Jenny Alexandra Sánchez

Auxiliar administrativa, Instituto técnico Don Bosco / Sena, Medellín, Colombia.

## DISEÑO EDITORIAL

### Valentina Vergara

Diseñadora, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

## DIRECTORA COMERCIAL

### Mónica Elena Rivera

Esp. en Dermatología, Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia.

#### PRESIDENTE:

Oscar Mora Hernández

#### VICEPRESIDENTE:

Claudia Arenas Soto

#### SECRETARIA:

Clara Ines Ortíz Serrano

#### PRESIDENTE HONORARIO:

Edgar Olmos Olmos

#### PRESIDENTE DEL CONGRESO:

Hernán Emilio Duque Romero

#### TESORERA:

Mónica Elena Rivera

#### Vocal principal:

Gloria Sanclemente Mesa

#### Vocal principal:

Carlos De La Roche

#### Vocal principal:

Leonor Molina Prieto

#### Vocal suplente:

Ricardo Flaminio Rojas López

#### Vocal suplente:

Rafael Humberto Rivera Villamil

#### Vocal suplente:

Luis Miguel Covo Segrera

#### Fiscal Honorario:

Adriana Arrunátegui Ramirez

#### Revisor fiscal:

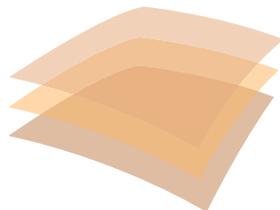
Constanza García Paredes

#### PORTADA

Reacciones adversas medicamentosas cutáneas: enfoque en el servicio de urgencias, Simón Gallo-Echeverri *et al.*

#### CONTRAPORTADA

Hidradenitis ecrina neutrofílica: ¿Una paraneoplasia o reacción medicamentosa?, Leydi Yurani Mantilla-Villabona *et al.*



# AsoColDerma

Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

La Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica está indizada en LATINDEX y avalada en PUBLINDEX

Esta revista está disponible en formato digital en [revista.asocolderma.org.co](http://revista.asocolderma.org.co)

**INFORMACIÓN GENERAL:** Los editores y la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica no asumen ninguna responsabilidad por cualquier daño o injuria a personas u objetos resultantes de la utilización o aplicación de cualquier producto, procedimiento, cirugías, instrucciones o ideas contenidos en el material publicado en esta revista. Ningún procedimiento, prueba o terapia debe ser llevado a cabo a menos que a juicio del lector se justifique el riesgo. Debido a los constantes cambios y adelantos en la ciencia médica, se recomienda que se haga una verificación independiente de diagnósticos y dosificaciones de medicamentos. Los productos mencionados y sus dosis no son responsabilidad de sus autores.

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son propias de ellos

y no necesariamente compartidas por los editores o la Asociación Colombiana de Dermatología, quienes declinan toda responsabilidad por tal material, así como no garantizan, apoyan ni autorizan ningún producto o servicio anunciado en esta publicación ni garantizan ninguna oferta hecha por el fabricante de dicho producto o servicio.

Aunque todo el material publicitario se espera que esté conforme con la ética médica y los estándares actuales, su inclusión en esta publicación no es una garantía o apoyo de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica o de los editores a la calidad de cualquier producto anunciado.

©2012 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

## EDITORIAL

6

### La enseñanza de la dermatología en Colombia

Óscar Mora Hernández

## HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO - PARTE I

8

Yusmay Katherine Berbeo-Velásquez; Natalia Vélez-López; Gloria Andrea Vargas-Suaza; Juan David Ruiz-Restrepo

## ÉTICA - PARTE I

12

### Primacía de los mejores intereses de los pacientes

José María Maya

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

15

### Psoriasis en placas secundaria al uso de inhibidores de las tirosina-cinasas: a propósito de un caso y revisión narrativa de la literatura

Yusmay Katherine Berbeo-Velásquez; Alejandra Gómez-Ospina; Gloria Andrea Vargas- Suaza..... 15

### Reacciones adversas medicamentosas cutáneas: enfoque en el servicio de urgencias

Simón Gallo-Echeverri; María Camila Gallo-Echeverri; Luis Gabriel Caicedo-Bello; Alejandra Zuluaga-Restrepo; Marie Claire Berrouet-Mejía ..... 29

## REPORTES DE CASO

47

### Hidradenitis ecrina neutrofílica: ¿Una paraneoplasia o reacción medicamentosa?

Leydi Yurani Mantilla-Villabona; Alejandra María Del Castillo-Pinto; Jessica Inés Vergara-Rueda; Claudia Janeth Uribe-Pérez ..... 47

### Pustulosis exantemática generalizada aguda en paciente pediátrico polimedocado con traumatismo craneoencefálico

Vanessa Gómez-Chicre; María Gabriela Camacaro; Jennifer Guijarro; Luis Gustavo Celis; Alix J. Valderrama..... 52

## HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO - PARTE II

60

Yusmay Katherine Berbeo-Velásquez; Natalia Vélez-López; Gloria Andrea Vargas-Suaza; Juan David Ruiz-Restrepo

## ÉTICA - PARTE II

64

### Primacía de los mejores intereses de los pacientes

José María Maya

# La enseñanza de la dermatología en Colombia

La dermatología es una compleja disciplina que a través del tiempo ha experimentado cambios que la han definido en la especialidad que actualmente conocemos y que se han visto reflejados en la educación médica.

La formación del dermatólogo en nuestro país, en fechas que se remontan a finales del siglo XIX e inicios del XX, se rigió principalmente por el estudio de las enfermedades infecciosas dentro del grupo de sífilografía y venereología, la lepra, la miasis, la tungiasis, entre otras, con componentes importantes en salud pública.

El estudio de la especialidad pasó entonces a la profundización de la semiología dermatológica y al amplio campo de las manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. En los años 70 se introdujo el componente de dermatopatología a la par con la cirugía dermatológica, que posteriormente dio el paso a la subespecialidad de oncología dermatológica y amplió el campo al trasplante capilar, el manejo quirúrgico de la hiperhidrosis axilar y la introducción de técnicas quirúrgicas avanzadas como la cirugía micrográfica de Mohs.

En la década de los 70 se comienzan a introducir temas de dermatología

logía pediátrica, conformándose, como en las anteriores, las diferentes filiales de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

En la década de los 80, el desarrollo de la biotecnología definió el término diana, que hace referencia a la molécula específica del organismo sobre la que un medicamento está diseñado para actuar. Una vez que se ha identificado la diana, el siguiente paso es identificar un fármaco que actúe de la forma deseada sobre esta. A la fecha, son innumerables las estructuras moleculares basadas en proteínas recombinantes que han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) como agentes terapéuticos en diferentes áreas como la oncología y el manejo de enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias, entre otras con aplicaciones en patologías dermatológicas como la psoriasis, la dermatitis atópica, la alopecia areata, el melanoma o el carcinoma basocelular, etc.

La llegada y aplicación masiva del Internet en la década de los 90 cambió radicalmente el enfoque de la enseñanza de la dermatología facilitando el acceso a publicaciones y colecciones locales e internacionales para mantener la

actualización siempre a la mano en temas de su interés. Durante esta misma década se dio inicio al desarrollo de los equipos láser para uso dermatológico, cuyas luces, dependiendo del medio productor, afectan un cromóforo específico para obtener el efecto deseado.

Para las diversas especialidades médicas que manejan pacientes en el ámbito hospitalario, la presencia del dermatólogo viene brindado un apoyo cada vez más trascendente en el diagnóstico y tratamiento de patologías complejas con compromiso cutáneo. Recordemos que patologías como las enfermedades ampollas, las reacciones medicamentosas graves, la vasculitis, entre otras, deben tener siempre a un dermatólogo con experiencia para orientar el manejo, en general multidisciplinario, de estos pacientes.

La dermocosmética, definida como la parte de la dermatología que se encarga primordialmente de la piel sana que, en términos prácticos, se refiere a la prevención y el tratamiento del envejecimiento cutáneo, así como la corrección de las alteraciones del contorno, viene presentando un crecimiento importante apoyada sin duda por el advenimiento de las redes sociales.

La dermatoscopia, tanto manual como digital, la microscopía confocal y la ecografía de tejidos blandos son ejemplos de tecnologías que permiten la aproximación a las lesiones cutáneas con resultados cada vez más cercanos a los resultados de histopatología.

La llegada de la inteligencia artificial a nivel mundial ha generado grandes mejoras en diferentes sectores, lo que ha llevado a denominarla *la cuarta revolución industrial*. Es así como se han desarrollado sistemas de análisis de imagen capaces de dar a los profesionales de la salud un soporte extra en la toma de decisiones, el cual es apenas uno de los ejemplos de la aplicación de la inteligencia artificial en la práctica médica.

Corresponde a los diferentes grupos de docentes y líderes de los programas de Dermatología mantener sus programas debidamente actualizados con todo este inventario de temáticas que presenté, innovando en estrategias pedagógicas y didácticas para mejorar el proceso de enseñanza-aprendizaje, pero más aún, muy pendientes en sus renovaciones de registro calificado ante el Ministerio de Educación, donde debe revisarse el perfil del egresado que siempre debe estar orientado a las necesidades socioeconómicas de nuestro país, incluyendo siempre los valores éticos que permanentemente nos deben guiar.

Finalmente quiero hacer mención de la investigación formativa, desarrollada por los residentes bajo la tutoría y orientación de los docentes, como fuente de nuevos conocimientos que solamente tienen impacto en la medida en que

sea compartidos con la comunidad en diversas publicaciones y en eventos científicos.

Óscar Mora Hernández  
PRESIDENTE, ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE DERMATOLOGÍA Y CIRUGÍA DERMATOLÓGICA - ASOCOLDEMA

ORCID [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0001-9595-658X](https://orcid.org/0000-0001-9595-658X)

COMO CITAR: XXX

DOI: XXXX

# ¿Reconoce esta clave diagnóstica?

Yusmay Katherine Berbeo-Velásquez<sup>1</sup>; Natalia Vélez-López<sup>2</sup>; Gloria Andrea Vargas-Suaza<sup>3</sup>; Juan David Ruiz-Restrepo<sup>4</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 59 años, agricultor, residente en el municipio de Valparaíso, Antioquia, Colombia. Antecedentes de tabaquismo excesivo hasta hace seis meses, con tres paquetes/día. Consultó por asfixia y un cuadro de cinco años de evolución de lesiones en la cavidad oral, sin respuesta a múltiples tratamientos por cirugía maxilofacial (se desconoce cuáles), además con una biopsia que reportaba reacción granulomatosa inespecífica, con tinciones especiales negativas para microorganismos. Desde hacía cinco meses presenta pérdida no intencionada de 10 kg, disnea, sialorrea, dolor articular y lesiones en las extremidades.

En la exploración física se encuentra que el paciente es fototipo IV y está alerta y orientado. Portador de traqueostomía. En la revisión de la piel y las mucosas se observó: 1) Destrucción del tabique nasal con secreción serohemática; 2) Úlcera en el labio cutáneo superior de 2 cm, fondo con fibrina y escasa secreción serohemática (**Figura 1A**); 3) Úlcera de 3 cm, redonda, de borde violáceo, costra serohemática con secreción purulenta en el dorso de la mano derecha, otra similar en la planta derecha y una más pequeña en el quinto dedo del pie izquierdo (**Figuras 1B y 1C**); 4) Intenso edema en labios, queilitis angular bilateral, lengua edematizada, edéntulo completo y paladar blando edematizado con lesiones de aspecto nodular. No se logró visualizar la úvula y no había reflejo nauseoso; 5) Nódulos subcutáneos en ambos antebrazos de 3-4 cm, blandos.

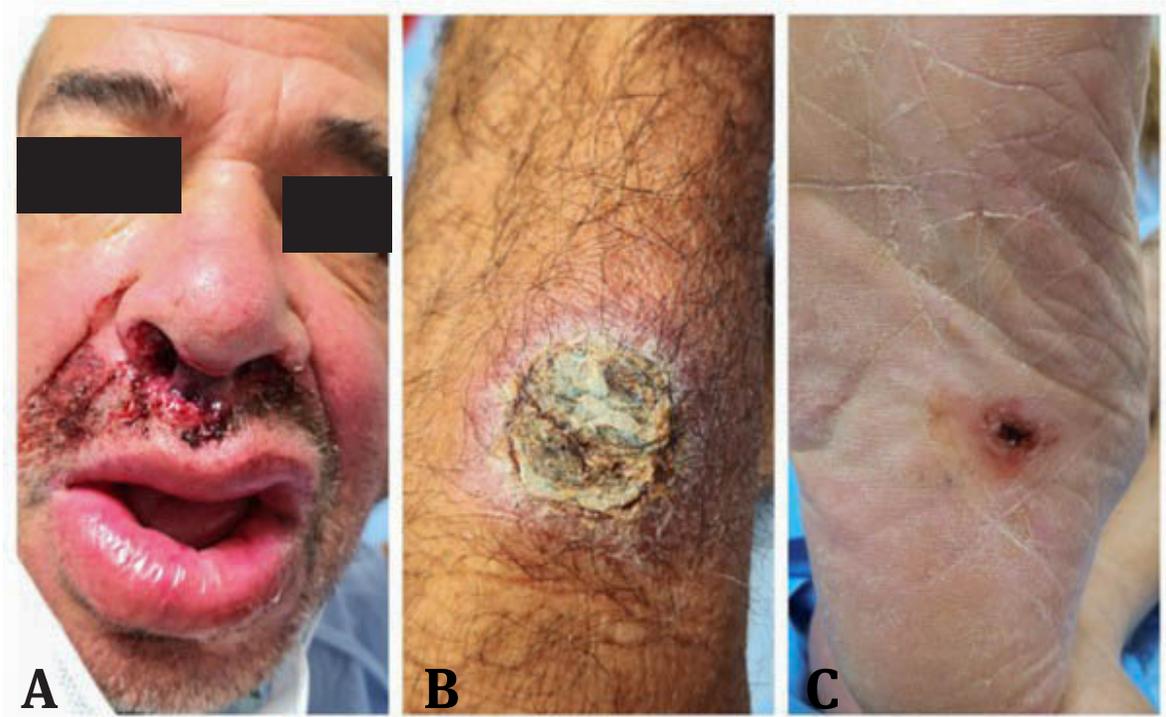
1. Residente de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Hospital San Vicente Fundación, Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9904-4422>
2. Residente de Dermatología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Hospital San Vicente Fundación, Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3894-5934>
3. Dermatólogo, docente de Dermatología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Hospital San Vicente Fundación, Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3638-3771>
4. Patólogo, docente de Dermatopatología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Hospital San Vicente Fundación, Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3000-2942>

**Correspondencia:** Yusmay Katherine Berbeo-Velásquez; **email:** [katherine.berbeo@udea.edu.co](mailto:katherine.berbeo@udea.edu.co)

**Recibido:** 02/08/21; **aceptado:** 14/02/22

**Cómo citar:** doi

**Financiación:** Universidad de Antioquia, **conflictos de interés:** ninguno



**Figura 1. A).** Úlcera en labio cutáneo superior de 2 cm, fondo con fibrina y escasa secreción serohemática, edema de labios y tejidos blandos en el tercio medio de la cara. **B).** Úlcera de borde violáceo y costra serohemática en el dorso de la mano derecha. **C).** Úlcera en la planta del pie. Fotos cortesía del Servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia.

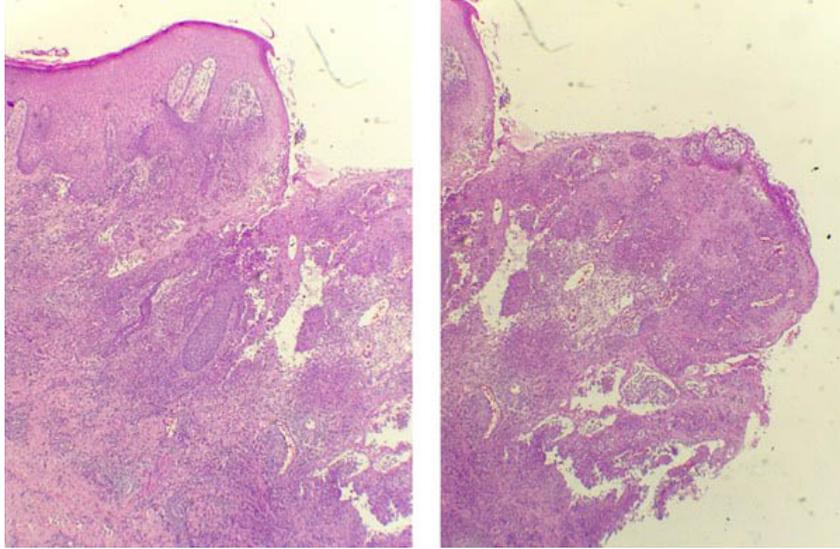
## ¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

1. Paracoccidioidomicosis
2. Leishmaniasis mucocutánea
3. Tuberculosis cutánea
4. Granulomatosis de Wegener

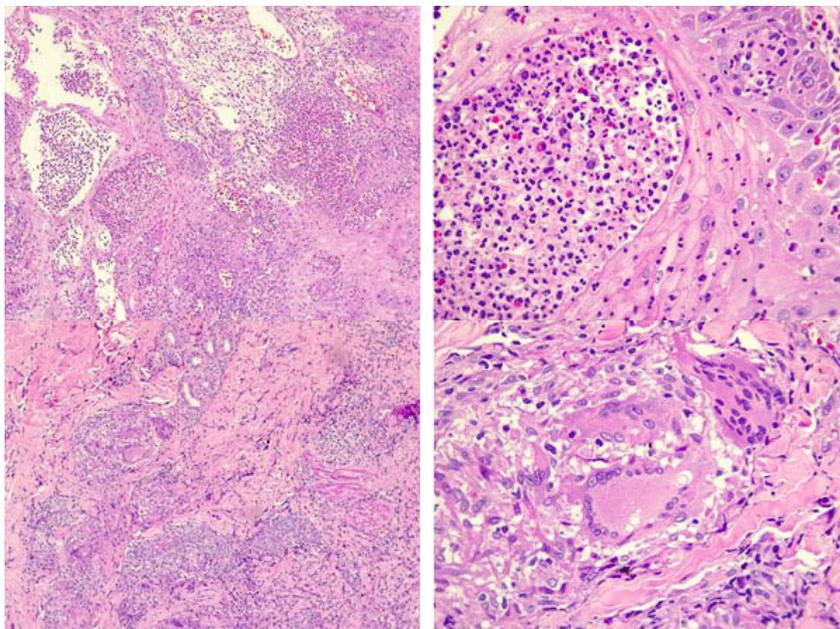
**RESPUESTA EN LA PÁGINA 60**

¿Reconoce esta clave diagnóstica?

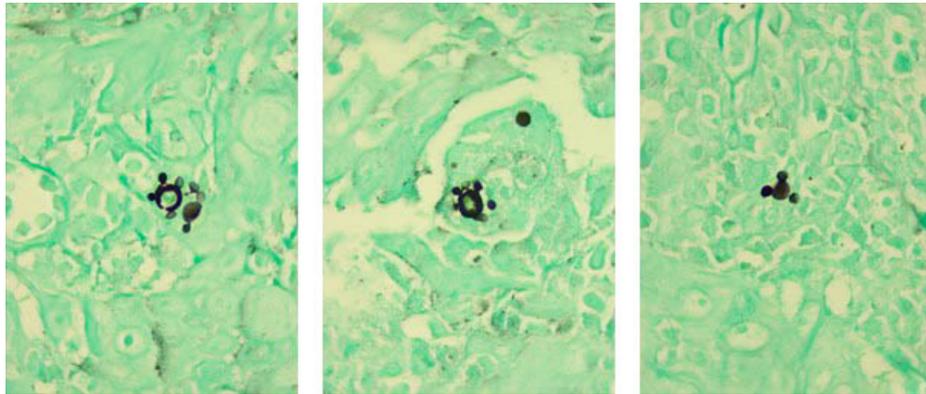
Tenga en cuenta los siguientes hallazgos histopatológicos (**Figuras 2, 3 y 4**).



**Figura 2.** Biopsia de piel del antebrazo derecho y del pie que muestra abscesos de polimorfonucleares y presencia de abundantes abscesos intraepiteliales. HE: hematoxilina-eosina.



**Figura 3.** Biopsia de piel del antebrazo derecho y del pie, que con un mayor aumento muestra corion con denso infiltrado inflamatorio mixto de predominio agudo, presencia de abundantes células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño, ocasional pigmento hemosiderótico y abundante tejido de granulación. No se identificaron microorganismos patógenos. HE: hematoxilina-eosina.



**Figura 4.** Plata metenamina: se identifican abundantes estructuras micóticas con gemación múltiple de base ancha en aspecto de “timón de barco”.

Todas las fotografías son cortesía del Servicio de Dermatopatología de la Universidad de Antioquia.

Adicionalmente se realizaron:

- Ziehl-Neelsen: negativo para bacilos ácido-alcohol resistentes.
- Ziehl-Neelsen modificado: negativo para micobacterias.
- PAS: negativo para hongos.
- GIEMSA: negativo para *Leishmania*.
- Gram de tejido: negativo.

# Primacía de los mejores intereses de los pacientes

José María Maya<sup>1</sup>

## RESUMEN

La junta directiva de un hospital, que busca salir de la crisis económica que agobia a la institución, decide que todo paciente mayor de 60 años que sea intervenido quirúrgicamente pase la primera noche del postoperatorio en el servicio de cuidados intensivos. Igualmente solicita a los médicos aumentar la utilización de sus equipos de imagenología, el laboratorio clínico y promover la compra de medicamentos de marca en la farmacia hospitalaria. Varios médicos de la institución cuestionan la medida y se niegan a cumplirla, ya que no corresponde a una buena práctica médica y porque significa anteponer los intereses económicos de la institución a los mejores intereses de los pacientes. La junta insiste en su decisión y reitera que debe ser cumplida por los médicos vinculados laboralmente a la institución.

Los médicos que no están de acuerdo con estas decisiones apelan al comité de ética hospitalaria pidiéndole que cumpla su papel de defensa de los derechos de los pacientes y sus mejores intereses y deje sin efecto la medida. El comité, después de varias sesiones de análisis y discusión, apoya a los médicos y solicita a la junta directiva derogar la decisión, ya que no es compatible con un ejercicio ético de la prestación de los servicios de salud y atenta contra los derechos de los pacientes. La junta acepta la decisión autónoma del comité.

**PALABRAS CLAVE:** Comité de ética hospitalaria; Crisis económica; Derechos de los pacientes; Hospital; Junta directiva; Mejores intereses de los pacientes.

1. Médico, magister en Salud Pública, magister en Dirección Universitaria y magister en Dirección y Gestión de la Seguridad Social, máster en bioética; profesor titular, Universidad CES; decano general, Escuela de Ciencias de la Vida. Universidad EIA, Medellín, Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3721-7572>

**Correspondencia:** José María Maya; **email:** josemariamayamejia@gmail.com

**Recibido:** 07/03/22; **aceptado:** 08/03/22

**Cómo citar:** xxx

**Financiación:** ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

## PRIMACY OF THE BEST INTERESTS OF PATIENTS

### SUMMARY

---

**Introduction:** The board of directors of a hospital, seeking to get out of the economic crisis that overwhelming the institution, decided that all patients over 60 years of age who undergo surgery must spend the first postoperative night in the intensive care service, also requested doctors to increase the use of its imaging equipment, the clinical laboratory and promote the purchase of brand-name drugs in the hospital pharmacy. Several doctors at the institution question the measure and refuse to comply with it because it does not correspond to good medical practice and because it means putting the financial interests of the institution before the best interests of the patients. The board insists on its decision and reiterates that the doctors must comply with it.

Physicians who do not agree with these decisions appeal to the hospital ethics committee, asking it to fulfill its role in defending the rights of patients and their best interests and rescind the measure. After several sessions of analysis and discussion, the committee supported the doctors and asked the board of directors to repeal the decision as not being compatible with an ethical exercise of the provision of health services and violating the rights of patients. The board accepts the autonomous decisions of the committee.

**KEY WORDS:** Economic crisis; Hospital-board of directors; Hospital ethics committee; Patients' best interests; Patients' rights.

### PRESENTACIÓN DEL CASO DE ÉTICA NO 19

Un hospital de tercer y cuarto nivel de una importante ciudad pasa por una dura crisis económica generada por la menor demanda de pacientes privados en sus diversas modalidades, asociada a la disminución de procedimientos y ayudas diagnósticas y a las bajas tarifas e inoportunidad del pago por los servicios prestados por parte de las empresas administradoras de planes de beneficios del sistema de seguridad social en salud.

La junta directiva de la institución, compuesta por profesionales de la salud y miembros externos del sector financiero, después de analizar múltiples estrategias para enfrentar la crisis, decide que es necesario incrementar los ingresos de pacientes privados y la utilización de los servicios que generen mayor rentabilidad o excedentes de operación a la institución. Identifican que estos servicios son la unidad de cuidados intensivos, el servicio de imagenología, el laboratorio clínico y el servicio de farmacia hospitalaria. Como una forma de materializar la utilización de estos servicios ordena, además de invitar a los médicos a promover el incremento de la utilización de la clínica por pacientes privados (gasto de bolsillo y afiliados a pólizas y prepagadas), que todo paciente quirúrgico mayor de 60 años pase la primera noche de postoperatorio en la unidad de cuidados intensivos, como una medida de seguridad, y solicita a los médicos que incrementen el número de orden de exámenes de imagenología y laboratorio clínico y la compra por sus pacientes de medicamentos en la farmacia hospitalaria, apoyándola igualmente en el mayor movimiento de medicamentos de marca, que son los que más rentabilidad dan a la institución.

La junta directiva comunica su decisión por escrito a todos sus médicos, enfatizando la obligación de seguir estas indicaciones y reiterando el compromiso que todos deben tener con la sostenibilidad financiera de la institución, de la cual dependen en buena parte su estabilidad laboral.

Un grupo de médicos de la institución se reúne, analiza las medidas y concluye que estas no son compatibles con una buena práctica médica basada en evidencias y se niega a cumplirlas por considerar que la junta directiva no solo antepuso los mejores intereses económicos de la institución a los derechos e intereses de los pacientes, sino

que los expone a riesgos indebidos como infecciones hospitalarias en UCI u otros efectos por tecnología diagnóstica, a la vez que estimula la utilización innecesaria de medicamentos de marca, que son más costosos. Con estas conclusiones de la reunión, decide enviar una comunicación a la junta directiva solicitando que la medida sea derogada.

La junta directiva analiza la comunicación y se niega a echar para atrás las decisiones argumentando que la supervivencia institucional es una prioridad y que los médicos deben contribuir a ella acatando estas decisiones y buscando incrementar la venta de servicios institucionales.

El grupo de médicos, inconforme con las decisiones de la junta directiva, apela al comité de ética hospitalaria, que es el ente institucional encargado de defender los derechos de los pacientes y orientar que las decisiones que se tomen en la institución sean acordes a los principios éticos y las buenas prácticas, para que conceptúe sobre el tema y solicite a la junta directiva derogar las medidas.

El comité de ética hospitalaria se reúne extraordinariamente para analizar con cuidado la situación, y después de una discusión democrática y basada en la ética, se manifiesta de acuerdo con la solicitud de los médicos y pide a la junta directiva derogar la decisión por no ser compatible con un ejercicio ético de la prestación de los servicios de salud y atentar contra los derechos de los pacientes. La junta acepta la decisión autónoma del comité y decide buscar otras estrategias compatibles con la ética para enfrentar la crisis económica. La medida es recibida con mucho beneplácito por los médicos y demás profesionales de la salud del hospital.

## CUESTIONAMIENTOS ÉTICOS

1. ¿Las medidas que un hospital toma para buscar salir de una crisis económica pueden primar sobre los derechos y mejores intereses de los pacientes?
1. ¿Las decisiones tomadas por la junta directiva son compatibles con el respeto a la autonomía médica en el ejercicio de la medicina?
1. ¿La intervención del comité de ética hospitalaria es congruente con su misión de defender los derechos de los pacientes y promover un ejercicio profesional acorde con la ética?

---

### *Puntos clave*

---

- Primacía de los derechos de los pacientes sobre otros intereses institucionales;
  - Autonomía médica en el ejercicio de la medicina;
  - Papel del comité de ética hospitalaria.
- 

Ética continúa en la página 64

# Psoriasis en placas secundaria al uso de inhibidores de las tirosina-cinasas: a propósito de un caso y revisión narrativa de la literatura

Yusmay Katherine Berbeo-Velásquez<sup>1</sup>; Alejandra Gómez-Ospina<sup>2</sup>; Gloria Andrea Vargas-Suaza<sup>3</sup>

## RESUMEN

Los inhibidores de las tirosina-cinasas, usados como primera línea para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC)-cromosoma Filadelfia positivo, han sido asociados con el desarrollo de efectos adversos cutáneos, en los cuales se han descrito lesiones compatibles con psoriasis. Se expone el caso de un hombre de 55 años con antecedente de LMC-cromosoma Filadelfia positivo, sin antecedentes personales ni familiares de psoriasis, que desarrolla psoriasis en placas dos años después de iniciar el manejo con este grupo de medicamentos (imatinib y dasatinib). Se realiza una revisión narrativa de la literatura acerca de la psoriasis desencadenada por inhibidores de las tirosina-cinasas y se describen brevemente otros efectos adversos cutáneos ocasionados por estos medicamentos.

**PALABRAS CLAVE:** Dasatinib; Imatinib; Leucemia mieloide crónica; Nilotinib; Psoriasis.

1. Residente de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9904-4422>
2. Médica general, Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2696-2414>
3. Médica dermatóloga. Docente, Servicio de Dermatología, Universidad de Antioquia. Dermatóloga, Clínica León XVIII, Medellín, Antioquia, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3638-3771>

**Correspondencia:** Yusmay Katherine Berbeo Velásquez; **email:** yusmayk@hotmail.com

**Recibido:** 10/04/21; **aceptado:** 28/02/22

**Cómo citar:** doi

**Financiación:** ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

# PLAQUE PSORIASIS SECONDARY TO THE USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS, A CASE REPORT AND NARRATIVE REVIEW OF THE LITERATURE

## SUMMARY

Tyrosine kinase inhibitors, used as the first line for treating chronic myeloid leukemia (CML)-Philadelphia chromosome positive, have been associated with the development of cutaneous adverse effects, where lesions compatible with psoriasis have been described. We present the case of a 55-year-old man with a history of CML-Philadelphia chromosome positive, with no personal or family history of psoriasis. However, he developed plaque psoriasis 2 years after starting treatment with this group of medications (imatinib and dasatinib). A narrative review of the literature on psoriasis triggered by tyrosine kinase inhibitors was conducted, and other cutaneous adverse effects probably caused by these drugs are described.

**KEY WORDS:** Chronic myeloid leukemia; Dasatinib; Imatinib; Nilotinib; Psoriasis.

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel, de origen multifactorial, común y con implicaciones sistémicas <sup>(1)</sup>, que afecta aproximadamente al 2 % de la población mundial, con una prevalencia estimada del 1 % en Suramérica <sup>(2, 3)</sup>. En nuestro país, la psoriasis se encuentra entre las 10 primeras causas de consulta dermatológica y alcanza una frecuencia del 6,5 % <sup>(4, 5)</sup>. Tiene una presentación clínica heterogénea y en cuanto a sus formas clínicas, la variante más frecuente es la psoriasis vulgar, que da cuenta de aproximadamente el 85 %-90 % de todos los pacientes con la enfermedad <sup>(6)</sup>.

Es claro que la psoriasis es una enfermedad de etiología multifacética que puede ser desencadenada o exacerbada por diversos factores externos, como una infección, un traumatismo físico, el estrés emocional o por medicamentos. Entre los medicamentos que se asocian con psoriasis se encuentran los bloqueantes  $\beta$ , el litio, la cloroquina, los interferones, el imiquimod, la terbinafina, los anticuerpos monoclonales, los esteroides sistémicos y las moléculas pequeñas usados en inmunología y oncología, entre ellos los inhibidores de las tirosina-cinasas (ITC) de primera (imatinib) y segunda generación (dasatinib, nilotinib), los cuales son actualmente la primera línea para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC)-cromosoma Filadelfia positivo <sup>(7)</sup>, y que al parecer tienen un efecto supresor sobre la función de las células T reguladoras <sup>(8)</sup>.

En este artículo se presentará el caso de un paciente con LMC sin antecedente personal ni familiar de psoriasis, que desarrolla psoriasis en placas durante el uso de imatinib y dasatinib. Se revisará la literatura acerca de los efectos adversos dermatológicos asociados con el uso de estos medicamentos, con especial énfasis en la psoriasis.

## CASO CLÍNICO

Hombre de 55 años, natural de Quibdó, Chocó, residente en Medellín, que trabaja en oficios varios, con antecedente de leucemia mieloide crónica-cromosoma Filadelfia positivo (diagnosticada en noviembre de 2012), quien recibió manejo inicial con imatinib en 400 mg/día durante tres años. Dada la poca respuesta clínica, se realizó cambio terapéutico a dasatinib en 100 mg/día desde septiembre de 2014. Refiere que dos años después del diagnóstico de leucemia inicia con lesiones descamativas en la piel, que en los últimos cuatro meses habían empeorado.

En la exploración física se encontró un paciente con fototipo V, según la escala de Fitzpatrick. Se observaron múltiples y grandes placas, con tamaños entre 5 y 20 cm de diámetro, eritematodescamativas, con escama gruesa plateada, adherida, con bordes claramente definidos, localizadas predominantemente en áreas de extensión, con compromiso de la cara y el cuero cabelludo, que respetaban palmas y plantas y comprometían el 45 % de la superficie corporal total (**Figuras 1A**



**Figura 1.** A). Placa con escama plateada adherente en el cuero cabelludo y conducto auditivo externo. B). Múltiples placas eritematosas con descamación plateada ubicadas en el tronco y las extremidades superiores. C). Compromiso ungular: mancha en aceite y *pits*.

**Tabla 1.** Resultados de paraclínicos

| Paraclínicos                  | Resultados  |
|-------------------------------|---|
| Hemoleucograma                | Leucocitos, 8220 mm <sup>3</sup> ; neutrófilos, 3350 mm <sup>3</sup> ; linfocitos, 3180 mm <sup>3</sup> ; monocitos, 1000 mm <sup>3</sup> ; eosinófilos, 360 mm <sup>3</sup> ; basófilos, 360 mm <sup>3</sup> ; hemoglobina, 14 g/dL; hematocrito, 41 %; VCM, 90,7; FI PHC, 33,1 pg; morfología leucocitaria y eritrocitaria normal; plaquetas, 333-000 mm <sup>3</sup> . |
| Lactato-deshidrogenasa sérica | 203,9 U/L   |
| Creatinina sérica             | 0,91 mg/dL  |
| BCL/ABL1                      | 36,05 %   |
| Panel infeccioso              | VDRL: no reactivo; antígeno de superficie de hepatitis B: negativo; anticuerpos contra el antígeno superficie de hepatitis B protectores; anticuerpos contra hepatitis C: negativo.   |
| Pruebas hepáticas             | AST, 33,7 U/L; ALT, 23,5 U/L; BT, 0,32 mg/dL  |

FI: femtolitros; g/dL: gramos por decilitro; HCM: hemoglobina corpuscular media; mg/dL: miligramos por decilitro; mm<sup>3</sup>: milímetros cúbicos; pg: picogramos; U/L: unidades por litro; VCM: volumen corpuscular medio.

y 1B). En las uñas se observaron hemorragias en astilla, hoyuelos y manchas en gota de aceite (Figura 1C). Se calculó un PASI de 22,9, que corresponde a un compro-

miso severo de la enfermedad. En la Tabla 1 se relacionan los resultados de los paraclínicos realizados.

Al paciente se le realizaron biopsias de piel de flanco y muslo izquierdos con resultados similares, por lo que se describieron en conjunto: estrato córneo hiperqueratósico compacto con pestañas de paraqueratosis y neutrófilos; estrato de Malpighi con acantosis regular y atrofia suprapapilar. En la dermis papilar hay vasos dilatados y extravasación de eritrocitos, además de escaso infiltrado inflamatorio mononuclear de predominio perivascular. No hay malignidad en la muestra evaluada. Todos estos hallazgos son compatibles con el diagnóstico de psoriasis. Posterior a esto, el paciente fue valorado por hematología, que consideró buen control de su patología hematológica, por lo que no hizo cambios en el tratamiento. Debido a la extensión de las lesiones, dermatología decidió iniciar la terapia sistémica con acitretín en 20 mg, por vía oral, cada 24 horas; ante la estabilidad clínica, el paciente es dado de alta, y a los seis meses de tratamiento se logra un control clínico adecuado, con compromiso para ese momento del 5 % de la superficie corporal total (SCT) (Figura 2).

## PSORIASIS DESENCADENADA POR MEDICAMENTOS

Los medicamentos pueden agravar las lesiones preexistentes de psoriasis, inducir la aparición de lesiones

*de novo* en pacientes con antecedentes personales o familiares de psoriasis o incluso inducir la aparición de lesiones en un paciente sin antecedentes de psoriasis. Entre los diferentes medicamentos se incluyen los bloqueantes  $\beta$ , el litio, la terbinafina, los anticuerpos monoclonales, entre otros. Paradójicamente, medicamentos utilizados para tratar la psoriasis, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (FNT), también están dentro de la lista de inductores de psoriasis, con reportes de presentaciones clínicas variables, y hasta un 29,6 % tienen más de una morfología <sup>(9)</sup>.

Los mecanismos por los cuales se desencadena la psoriasis secundaria a medicamentos pueden ser directos o indirectos (como el fenómeno Koebner por hipersensibilidad, alergia, irritación o fototoxicidad) y están relacionados con el desencadenamiento de cascadas inflamatorias y activación de células dendríticas plasmacitoides. La clínica de este tipo de lesiones inducidas por medicamentos es diversa: lesiones en placas, psoriasis palmoplantar, compromiso ungular, psoriasis del cuero cabelludo, psoriasis pustulosa y psoriasis eritrodérmica. La gravedad también es variable y la presentación generalmente es indistinguible de la psoriasis clásica, aunque en el estudio histopatológico podría observarse ausencia de capilares dérmicos tortuosos con adelgazamiento dérmico suprapapilar, infiltrado eosinofílico en dermis y patrón liquenoide <sup>(10, 11)</sup>.



Figura 2. Fotos tomadas seis meses después del tratamiento.

## PSORIASIS INDUCIDA POR INHIBIDORES DE LAS TIROSINASAS: PRESENTACIÓN CLÍNICA

Desde su introducción, los inhibidores de las tirosinasas (ITC) se han relacionado con diferentes efectos adversos cutáneos, siendo la psoriasis uno de ellos, aunque no de los más frecuentes. Las publicaciones de psoriasis asociada al uso de ITC van desde casos de exacerbaciones en pacientes con lesiones preexistentes, con o sin cambio en la morfología<sup>(12)</sup>, desarrollo de psoriasis en pacientes sin antecedente (*de novo*)<sup>(13)</sup>, y aún más interesante, casos de remisión o mejoría de psoriasis con el uso de estos medicamentos<sup>(14, 15)</sup>.

En la **Tabla 2** se recogen los casos publicados que relacionan la psoriasis y el uso de ITC. Basados en los datos de estos casos publicados, se encontró un predominio masculino (10 hombres;3 mujeres), presentándose la mayoría de los casos cerca de la quinta década de vida. Más de la mitad de los casos correspondió a psoriasis *de novo*. En cuanto a los casos de exacerbación de psoriasis, es relevante resaltar el cambio de morfología descrito en algunos de ellos, como psoriasis *guttata* (o en gotas), pustulosa y unguar en pacientes que previamente solo tenían psoriasis en placas.

Se describen diferentes localizaciones, donde predominan el tronco y las extremidades, así como diferentes tipos de psoriasis: en placas, eritodérmica, *guttata*, pustulosa y unguar, de las cuales la psoriasis en placas es la variante más reportada, similar a lo que sucede en la psoriasis inducida por medicamentos como los antifactores de necrosis tumoral (anti-FNT)<sup>(16)</sup>. La gravedad del compromiso también fue variable, pero, en términos generales, la mayoría de los casos correspondieron a formas leves y moderadas. Diez de los 13 casos publicados han ocurrido en pacientes con LMC, que es el escenario en el que más se administran ITC. La mayoría de los reportes ocurrieron con la terapia con imatinib mesilato en dosis estándar. Los tiempos de latencia entre el inicio del fármaco y el desarrollo, exacerbación o mejoría de la psoriasis son variables, aunque en promedio esta reacción ocurrió en los primeros tres meses; sin embargo, aquellos que presentaron psoriasis *de novo* tuvieron tiempos de latencia mayores. Este tiempo de latencia es mucho más corto que el que se reporta en las reacciones paradójicas psoriasisiformes con el uso de anti-FNT- $\alpha$ <sup>(17, 18)</sup>.

## PSORIASIS INDUCIDA POR INHIBIDORES DE LAS TIROSINASAS: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Hoy sabemos que el sistema inmunitario innato y adaptativo y su compleja interacción con otras células como fibroblastos, mastocitos, queratinocitos y células endoteliales son actores relevantes para las manifestaciones de la enfermedad<sup>(19, 20)</sup>, pero poco se sabe acerca de la fisiopatología de la psoriasis inducida por ITC.

Algunas publicaciones han propuesto la supresión de la función de las células T reguladoras mediada por ITC como desencadenante de la psoriasis; sin embargo, los ITC también tienen influencia sobre las células T efectoras<sup>(8, 21)</sup>, lo que podría explicar la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas en los pacientes, junto con el componente genético individual, y que se ve reflejada en el caso de reportes de psoriasis que remiten con el uso de imatinib<sup>(14)</sup>, hallazgos que podrían depender del desequilibrio celular que predomine<sup>(22, 23)</sup>.

Otro trabajo ha estudiado la toxicidad cutánea mediada por imatinib, donde el eje interleucina 31 (IL-31)/IL-33 ha sido involucrado. La IL-33, que actúa como una alarma epitelial y que es liberada como resultado de una lesión del queratinocito, es reconocida por los receptores de mastocitos y su activación lleva a la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6, el FNT- $\alpha$  y los leucotrienos, moléculas que subsecuentemente pueden llevar a cambios inflamatorios y vasculares<sup>(24)</sup>.

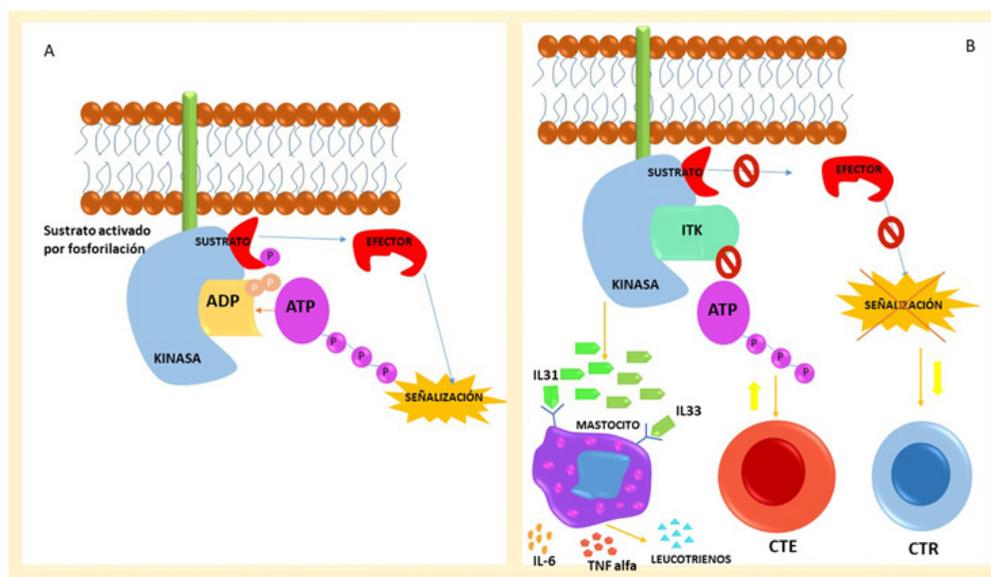
Sebastián y colaboradores reportaron alteraciones de la arquitectura de la membrana basal por la pérdida de laminina y colágeno IV en un caso de reacción ampollosa por imatinib<sup>(25)</sup>. Se ha informado que las manifestaciones cutáneas secundarias al uso de ITC son dependientes de la dosis, lo que plantea una relación con el efecto farmacológico y no una reacción de hipersensibilidad<sup>(26, 27)</sup>. En la **Figura 3** se representa lo conocido hasta el momento sobre la fisiopatología de la psoriasis por ITC.

**Tabla 2.** Relación de casos de psoriasis e inhibidores de las tirosina-cinasas en pacientes con leucemia mieloide crónica

| ITC y publicación   | Edad en años | Sexo | Enfermedad basal                | Variante clínica                  | Tipo de reacción                    | Tiempo de la presentación en meses | ¿Suspensión del ITC? | Otras intervenciones  |
|---|--------------|------|---------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------|---|
| Imatinib en 400 mg<br>Miyagawa <i>et al.</i> 2002 <sup>(15)</sup> | 64           | M    | Tumor gastrointestinal estromal | <i>Guttata</i> y eritrodérmica    | Mejoría                             | 0,5                                | N/A                  | Etretinato en 10 mg y calcipotriol tópico   |
| Imatinib en 400 mg<br>Woo <i>et al.</i> 2007 <sup>(12)</sup>      | 63           | M    | LMC                             | Placas y pustulosa                | Exacerbación con cambio morfológico | 1                                  | Sí                   | Mejoría de la fototerapia.<br>Se inició dasatinib, sin reacciones.  |
| Imatinib en 400 mg<br>Cheng <i>et al.</i> 2009 <sup>(35)</sup>    | 62           | F    | Tumor gastrointestinal estromal | Placas                            | Exacerbación sin cambio morfológico | 1                                  | Temporal             | Mejoría con la suspensión. Se hace reintroducción del imatinib asociada metotrexato y esteroide tópico, logrando control. |
| Imatinib en 400 mg<br>Dickens <i>et al.</i> 2009 <sup>(36)</sup>  | 55           | M    | LMC                             | Placas, <i>guttata</i> y unguilar | Exacerbación con cambio morfológico | 2                                  | No                   | Mejoría con esteroides y análogos de la vitamina D tópicos.   |
| Nilotinib en 600 mg<br>Nagai <i>et al.</i> 2013 <sup>(23)</sup>   | 44           | M    | LMC                             | Placas                            | <i>De novo</i>                      | 2                                  | No                   | Mejoría con calcipotriol y esteroide tópico.  |
| Imatinib en 400 mg<br>Atalay <i>et al.</i> 2013 <sup>(32)</sup>   | 21           | F    | LMC                             | Placas                            | <i>De novo</i>                      | 5                                  | Sí                   | Mejoría con la fototerapia.<br>Se inició nilotinib, sin reacciones.   |

|  |    |   |                      |                                |                                     |    |     |   |
|--|----|---|----------------------|--------------------------------|-------------------------------------|----|-----|---|
| Nilotinib en 600 mg<br>Kaur <i>et al.</i> 2015<br>(34)                       | 30 | M | LMC                  | Placas                         | <i>De novo</i>                      | 3  | No  | Mejoría con metotrexato y esteroide tópico.   |
| Imatinib en 400 mg<br>Ho <i>et al.</i> 2016 (33)                             | 52 | M | Melanoma metastásico | Placas, palmoplantar y ungular | Exacerbación con cambio morfológico | 2  | No  | Mejoría con reducción a imatinib en 200 mg y esteroide más calcipotriol tópico.                                     |
| Imatinib en 200 mg<br>Figueiredo <i>et al.</i> 2016 (13)                     | 28 | M | LMC                  | Placas                         | <i>De novo</i>                      | 4  | Sí  | Mejoría con calcipotriol y esteroides tópicos.  |
| Nilotinib en 400 mg<br>Dasatinib en 50 mg<br>Francis <i>et al.</i> 2017 (30) | 39 | M | LMC                  | Placas                         | <i>De novo</i>                      | 21 | Sí  | Mejoría inicial con esteroides tópicos más emolientes.<br>Exacerbación con dasatinib, que mejoró con la suspensión. |
| Imatinib en 400 mg<br>Shi <i>et al.</i> 2018 (37)                            | 32 | F | LMC                  | Placas                         | <i>De novo</i>                      | 1  | No  | Mejoría con esteroides tópicos.   |
| Imatinib en 400 mg<br>Jain <i>et al.</i> 2019 (14)                           | 35 | M | LMC                  | Placas                         | Mejoría                             | 1  | N/A | Hubo remisión completa a los 3 meses, que se mantuvo a los 5 meses de seguimiento.                                  |
| Imatinib en 400 mg<br>Dasatinib en 100 mg<br>Nuestro caso                    | 55 | M | LMC                  | Placas                         | <i>De novo</i>                      | 24 | No  | Mejoría con acitretín y esteroide tópico.   |

F: femenino; LMC: leucemia mieloide crónica; M: masculino.



**Figura 2.** Fisiopatología de la psoriasis inducida por ITC. **A).** Proceso normal de señalización celular sin intervención de los ITC. **B).** Bloqueo de la señalización celular por los ITC, que lleva a una supresión en la función de las células T reguladoras (CTR) y alteración en la regulación y función efectora de las células T efectoras (CTE). La liberación de las alarminas epiteliales IL-31 e IL-33 son reconocidas por los mastocitos y provocan la liberación de citocinas proinflamatorias como la IL-6, el FNT- $\alpha$  y los leucotrienos. ADP: difosfato de adenosina; ATP: trifosfato de adenosina; ITC: inhibidores de las tirosina-cinasas; IL-31: interleucina 31; IL-33: interleucina 33.

## PSORIASIS INDUCIDA POR INHIBIDORES DE LAS TIROSINA-CINASAS: TRATAMIENTO

El índice de severidad del área de psoriasis (PASI) es la escala más utilizada para medir objetivamente la gravedad de la psoriasis y se usa de referencia en ensayos clínicos para determinar la eficacia de los diferentes tratamientos<sup>(28, 29)</sup>. Las preferencias del paciente también tienen lugar en el momento de elegir el tratamiento. Se ha determinado que la vía de administración, la probabilidad de beneficio de la terapia y la ubicación del tratamiento son los atributos que más pesan en la decisión del paciente, aunque en general estas preferencias suelen cambiar con el tiempo y son heterogéneas<sup>(30)</sup>.

En los casos reportados en la literatura sobre psoriasis inducida por ITC, hay que resaltar que la discontinua-

ción del medicamento no siempre fue necesaria para lograr el control de la psoriasis y esto es importante, pues los ITC son un tratamiento fundamental en estos escenarios clínicos. Los esteroides y análogos de la vitamina D, y en el caso de la psoriasis moderada a grave, el empleo de la fototerapia y agentes sistémicos convencionales como el metotrexato y el acitretín han mostrado ser eficaces. Francis y colaboradores informaron el primer caso de psoriasis inducida por dasatinib, que requirió suspensión del medicamento<sup>(31)</sup>. En lo revisado en la literatura no encontramos ningún caso que haya requerido el empleo de terapia biológica para el control de la enfermedad.

Nuestro caso sería el segundo publicado en la literatura que relaciona el desarrollo de psoriasis con el uso de dasatinib, con la diferencia de que respondió exitosamente al tratamiento con retinoides sistémicos sin la necesidad de discontinuación del ITC.

## PSORIASIS INDUCIDA POR INHIBIDORES DE LAS TIROSINASAS: HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

La biopsia de piel puede ser útil principalmente para descartar otras entidades clínicas. En los casos donde se dispone de confirmación histológica, predomina la presencia de hiperqueratosis epidérmica y acantosis con paraqueratosis e infiltración linfocítica perivascular en la dermis <sup>(15, 23)</sup>. La presencia de abscesos de leucocitos en el estrato córneo, la pérdida de la capa granular en áreas de paraqueratosis y los abscesos leucocitarios en la epidermis también fueron reportados con relativa frecuencia <sup>(31-34)</sup>. En cuanto a otros hallazgos histopatológicos reportados con menor frecuencia, se encuentra la espongirosis en la parte inferior de la epidermis, los capilares dilatados en la dermis y la extravasación de eritrocitos <sup>(35)</sup>, características que también estuvieron presentes en nuestro caso. Estos datos no difieren de los hallazgos histológicos descritos en la psoriasis clásica.X

## OTROS EFECTOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS DE LOS INHIBIDORES DE LAS TIROSINASAS

Además de inducir la psoriasis, los ITC se han relacionado con frecuentes y variados efectos adversos dermatológicos, por lo que no es difícil encontrar en la literatura reseñas al respecto. Esta variabilidad de efectos adversos refleja la diversidad de los mecanismos de acción de estos medicamentos, y algunos de estos efectos adversos cutáneos pueden ser usados como marcadores de respuesta terapéutica <sup>(38)</sup>. Los eventos adversos dermatológicos más frecuentes son: brote maculopapular eritematoso, que se reporta hasta en el 66,7 % de los casos, alrededor de dos meses después de iniciado el tratamiento <sup>(39)</sup>, que puede progresar a eritrodermia; edema cutáneo, particularmente palpebral, que es visto cerca de seis semanas después de la terapia <sup>(40)</sup>; cambios pigmentarios y prurito <sup>(41)</sup>.

En algunos estudios también se ha observado cierta relación directamente proporcional entre la dosis del medicamento y el desarrollo de lesiones <sup>(42)</sup>, y, en

apariencia, aquellas que aparecen de manera más temprana son también las más graves. En un estudio realizado en una población india, el género femenino mostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de hiperpigmentación y edema periorbitario <sup>(43)</sup>.

La alta prevalencia de estas lesiones solo con el inicio del tratamiento y la relación con las dosis <sup>(41, 42, 44)</sup>, además del relativo bajo peso molecular del imatinib (medicamento del cual se han descrito la mayoría de los efectos adversos), sugieren que estos son más consecuencia de un efecto farmacológico que una cuestión de hipersensibilidad; sin embargo, esta última no debería ser del todo excluida, pues también las reacciones inician o persisten a pesar de la disminución de la dosis, y además se manifiestan con infiltración eosinofílica en biopsias. Aun así, los hallazgos histopatológicos no difieren de acuerdo con las dosis y la gravedad de la reacción en el caso del imatinib, según se demuestra en el trabajo realizado por Lee y colaboradores, donde se encontró principalmente espongirosis y edema de la dermis papilar, con predominio de infiltrado linfocitario sobre el eosinofílico <sup>(26)</sup>.

Revisando la literatura pueden encontrarse varias hipótesis sobre la fisiopatología. Se cree, por ejemplo, que el receptor PDGF <sup>(45)</sup>, blanco del imatinib, podría estar implicado en el desarrollo de dichos efectos adversos, pues al parecer el imatinib inhibe el transporte transcápilar de este receptor, lo que lleva a aumentar la presión del líquido intersticial dérmico, con producción de eritema y descamación. El 80 % de los pacientes del estudio prospectivo citado presentó edema que podría explicarse también por el mecanismo anterior.

Con respecto a los cambios pigmentarios, la mayoría de los estudios describen las lesiones hipopigmentadas como lesiones similares al vitíligo; sin embargo, en el estudio realizado por Llamas-Velasco y colaboradores, se observó que las características inmunohistoquímicas halladas difieren del verdadero vitíligo; la hipótesis entonces sobre la causa de estas máculas es que el imatinib puede inhibir directamente la melanogénesis a través de la vía C-KIT o de una manera indirecta al inducir una disminución del factor de células madre. Se ha observado también que en pacientes diagnosticados con vitíligo, el imatinib puede inducir tanto la progresión de la enfermedad como la repigmentación (del cabello, uñas, encías y paladar) <sup>(45)</sup>.

Cabe resaltar que la gran mayoría de los casos de

**Tabla 3.** Características histopatológicas de los efectos adversos dermatológicos asociados al uso de ITC

| Estudio   | Características del estudio/población   | Características histopatológicas  |
|---|---|---|
| Valeyrie <i>et al.</i> 2003 <sup>(42)</sup>       | Estudio prospectivo<br>54 pacientes, manejo con imatinib  | Erupciones eritematosas: paraqueratosis, espongirosis y necrosis de queratinocitos, edema de dermis papilar e infiltrado linfocitario.  |
| Drucker <i>et al.</i> 2012 <sup>(41)</sup>        | Metaanálisis<br>Pacientes en manejo con nilotinib y dasatinib   | Nilotinib: compatibles con una erupción por fármacos y compromiso folicular.<br>Dasatinib: dermatitis perivascular con eosinófilos.   |
| Llamas-Velasco <i>et al.</i> 2014 <sup>(50)</sup> | Estudio retrospectivo<br>24 biopsias de piel: 13 de piel hipopigmentada, 11 de piel aparentemente normal; pacientes en manejo con imatinib. | Disminución estadísticamente significativa de melanocitos.<br>Fibrosis perifolicular: tanto en piel hipopigmentada como en piel de apariencia normal (en menos cantidad en no hipopigmentadas). |
| Lee <i>et al.</i> 2016 <sup>(26)</sup>            | Estudio retrospectivo<br>46 pacientes en manejo con imatinib  | Espongirosis (78 %) y edema dérmico papilar (83 %). El infiltrado linfocitario predominó sobre los eosinófilos.   |

eventos adversos dermatológicos secundarios a ITC son específicamente en manejos con imatinib (31 %-44 % de los pacientes presentaron reacciones cutáneas); sin embargo, también se han reportado casos con dasatinib (como nuestro paciente), en los cuales se sospecha que este fármaco promueve o modula la proliferación y función de las células T o NK clonales que probablemente proliferan por medio de la inhibición de la tirosina-quinasa, así como de varios subtipos de cinasas de la familia Src, Fyn o Lck. Esto explicaría los infiltrados citotóxicos T hallados en su estudio<sup>(41)</sup>. También se ha sugerido un blanco folicular en los ITC de segunda generación debido al mayor reporte de queratosis *pilaris* y alopecia secundaria al uso de dasatinib y nilotinib<sup>(46)</sup>. Es importante mencionar que no se descartan los factores predisponentes propios de cada paciente, ya que los resultados en este último estudio mencionado arrojaron uniformidad en el patrón histológico, pero una gran heterogeneidad en las manifestaciones cutáneas.

Se han descrito también reacciones como queratosis *pilaris* o similares, reacciones liquenoides<sup>(47, 48)</sup>, liquen mucoso erosivo<sup>(49)</sup>, lipoma de células fusiformes, folliculitis en penacho, paniculitis granulomatosa<sup>(50)</sup>, pseudoporfiria, xerosis cutánea, alopecia, urticaria, eritema multiforme, vasculitis, úlcera cutánea, fibrosis, pustulosis exantemática, dermatosis neutrofilica, paniculitis y síndrome de Stevens-Johnson<sup>(51)</sup>. En la **Tabla 3** se recopilan algunas características histopatológicas reportadas de los efectos adversos cutáneos en pacientes en manejo con ITC.

## DISCUSIÓN

Con el principal desafío de erradicar la LMC, los ITC han revolucionado el tratamiento de esta enfermedad en las últimas dos décadas. Este grupo de agentes quimioterapéuticos actúa como regulador de la transducción de señales y selectivamente inhibe proteínas

como BCR-ABL y los receptores C-KIT y del factor de crecimiento derivado de plaquetas, entre otros, los cuales pertenecen a la familia tirosina-cinasa, lo cual lleva a la pérdida de regulación de funciones celulares clave tales como la proliferación y la diferenciación<sup>(7)</sup>. Los ITC tienen un rango de actividad que no solo involucra su acción frente a las células tumorales, sino que también actúan sobre otros factores de crecimiento en la piel y sus apéndices, lo que se ha visto reflejado en sus diferentes efectos adversos, donde las reacciones cutáneas son las más comunes<sup>(38)</sup>.

Dependiendo de la serie publicada, la frecuencia de reacciones cutáneas secundarias al uso de imatinib oscila entre el 7 % y el 88,9 %, con una gran heterogeneidad de manifestaciones y severidad dependiente de la dosis administrada. Entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran: edema cutáneo, brotes maculopapulares eritematosos, cambios pigmentarios y brotes papuloescamosos; en estos últimos se han reportado brotes psoriasiformes y exacerbación de psoriasis.

Otras manifestaciones cutáneas menos frecuentes pueden verse durante el tratamiento con imatinib: dermatosis neutrofilicas, pustulosis exantemática generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y reacción tipo micosis fungoide<sup>(38)</sup>. Por otro lado, la terapia con dasatinib y nilotinib también puede dar lugar a diferentes efectos adversos cutáneos; sin embargo, es más frecuente el desarrollo de lesiones menos específicas, tales como exantemas maculopapulares, alopecia, prurito, estomatitis/mucositis, entre otras<sup>(48)</sup>.

Específicamente, la psoriasis como efecto adverso del uso de ITC ha sido informada de manera aislada en reportes de caso en los últimos años, principalmente en relación con el uso de imatinib<sup>(32)</sup>; no obstante, el uso de ITC de segunda generación como el dasatinib y nilotinib también se ha asociado con el desarrollo de psoriasis<sup>(23, 34)</sup>. En esta revisión encontramos que la mayoría de los casos de psoriasis inducida por ITC se relaciona con el uso de imatinib en una dosis de 400 mg y

---

### Puntos clave

---

- Los inhibidores de tirosina cinasa (ITC), hoy en día primera línea de tratamiento para LMC cromosoma Filadelfia positivo, han sido asociados con el desarrollo de diversos efectos adversos cutáneos, siendo la psoriasis uno de ellos.
  - La heterogeneidad de las manifestaciones y la severidad dependen de la dosis empleada. En términos generales, la presentación clínica no difiere de la psoriasis no asociada a medicamentos, siendo la psoriasis en placas la variedad más reportada.
  - La relación entre psoriasis e ITC va desde exacerbaciones de enfermedad preexistente, aparición de la enfermedad de novo, e incluso casos de remisión o mejoría.
  - Poco se conoce sobre la fisiopatología de la psoriasis inducida por ITC; se conoce que estos medicamentos pueden alterar la señalización tanto de células T efectoras como reguladoras, lo que altera la homeostasis inmunológica, y a su vez explica las manifestaciones clínicas tan variables según el polo hacia el cual se incline más la interacción.
  - Para el tratamiento, la severidad (PASI) y las preferencias de cada paciente son la base de la elección; los esteroides, análogos de la calcineurina tópicos, retinoides sistémicos y en presentaciones más graves la fototerapia sumado a agentes sistémicos convencionales, han mostrado ser suficientemente eficaces, siendo rara la necesidad de discontinuar el medicamento para lograr el control de la psoriasis.
-

corresponde a psoriasis en placas, *de novo*, principalmente en hombres de edad media y con un período de latencia alrededor de los tres meses.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica, en la cual los linfocitos  $T_{h1}$  y  $T_{h17}$  junto con sus citoquinas desempeñan un papel patogénico importante. Las células T reguladoras cumplen la función de modular estos linfocitos  $T_{h1}$  y  $T_{h17}$ , que se ve reducida en la psoriasis. El correcto equilibrio entre la función reguladora y efectora de los linfocitos T es primordial para mantener la homeostasis inmunológica y prevenir respuestas autoinmunitarias. Los ITC son medicamentos que pueden alterar la señalización tanto en células T efectoras como reguladoras<sup>(8, 22)</sup>; el polo hacia donde se incline más este desequilibrio daría lugar a una respuesta clínica diferente. Es así como además de los reportes de psoriasis inducida por ITC, también se han informado casos de psoriasis que mejoran luego del uso de estos agentes<sup>(14, 15)</sup>.

La heterogeneidad de las manifestaciones cutáneas de los ITC resalta el efecto inmunomodulador que tienen sobre los linfocitos T; sin embargo, aún se requieren más estudios con el objetivo de determinar qué factores influyen en el desarrollo de estas respuestas clínicas controversiales, que podrían además involucrar factores específicos de cada paciente con LMC.

Los pacientes con psoriasis inducida o exacerbada por el uso de ITC han tenido mejoría con el empleo de terapias tales como retinoides sistémicos, fototerapia, metotrexato, reducción de la dosis del agente quimioterapéutico y, en raras ocasiones, la necesidad de suspensión del medicamento<sup>(34)</sup>.

## CONCLUSIONES

El reconocimiento y tratamiento oportuno de las manifestaciones cutáneas relacionadas con el uso de inhibidores de las tirosina-cinasas (ITC) es parte fundamental del manejo de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), lo cual impacta no solo en la calidad de vida, sino que además mejora la adherencia al tratamiento, que en la mayoría de los casos es a largo plazo. Aunado a esto, el amplio espectro de manifestaciones cutáneas asociada a estos agentes pone de manifiesto su amplia actividad biológica y papel inmunomodulador, que en el caso de la psoriasis abre una puerta hacia la investigación de aspectos por comprender en la fisiopatología de esta y otras entidades autoinmunitarias.

## AGRADECIMIENTOS

Al servicio de Dermatopatología de la Universidad de Antioquia.

## REFERENCIAS

1. Vargas GA, Ramírez C, Gómez F, Peña MN, Vasco C, Medina LJ, et al. Características clínicas y respuesta a la fototerapia de los pacientes con psoriasis. 2018;26(2):106-15. <https://doi.org/10.29176/2590843X.46>
2. Daudén E, Pujol RM, Sánchez-carazo JL, Toribio J, Vanaclocha F, Puig L, et al. Demographic characteristics and health-related quality of life of patients with moderate-to-severe psoriasis: The VACAP study. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(9):807-14. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.03.005>
3. Rachakonda TD, Schupp CW, Armstrong AW. Psoriasis prevalence among adults in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):512-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.013>
4. González C, Castro LA, Cruz GD, Arenas CM, Beltrán A, Santos AM. Caracterización epidemiológica de la psoriasis en el Hospital Militar Central. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol.* 2009;17(1):11-7.
5. Sanclemente G, Mahecha M, Guzmán C. Enfermedades de la piel más frecuentes dermatológicas del Hospital Universitario San Vicente de Paúl y del Hospital Infantil, Medellín, Colombia 1999. *Acta Med Colomb.* 2001;26(5):240-5.
6. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361(5):496-509. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804595>. PMID: 19641206
7. Carella AM, Saglio G, Mahon XF, Mauro MJ. Present results and future perspectives in optimizing chronic myeloid leukemia therapy. *Haematologica.* 2018;103(6):928-30. <https://doi.org/10.3324/haematol.2017.182022>
8. Wei X, He L, Wang X, Lin M, Dai J. Effects of dasatinib on CD8+ T, Th1, and Treg cells in patients with chronic myeloid leukemia. *J Int Med Res.* 2020;48(2):30006051987732. <https://doi.org/10.1177/0300060519877321>
9. Brown G, Wang E, Leon A, Huynh M, Wehner M, Matro R, et al. Tumor necrosis factor-inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(2):334-41. <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.012>

10. Balak D, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:87-94. <http://doi.org/10.2147/PTT.S126727>
11. Armstrong AW. Psoriasis provoked or exacerbated by medications: Identifying culprit drugs. *JAMA Dermatol*. 2014;150(9):963. <http://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.1019>
12. Woo SM, Huh CH, Park KC, Youn SW. Exacerbation of psoriasis in a chronic myelogenous leukemia patient treated with imatinib. *J Dermatol*. 2007;34(10):724-6. <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2007.00369.x>
13. Figueiredo Brandao BJ, Arjona Aguilera C, Jiménez Gallo D, Linares Barrios M. Psoriasis inducida por imatinib. *Piel*. 2017;32(3):136-8. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2016.06.010>
14. Jain A. Imatinib Induced Complete Remission of Psoriasis in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2020;36(1):198-9. <https://doi.org/10.1007/s12288-019-01162-1>
15. Miyagawa S, Fujimoto H, Ko S, Hirota S, Kitamura Y. Improvement of psoriasis during imatinib therapy in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumour. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):406-7. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2002.497217.x>
16. Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(8):752-61. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2013.05.007>
17. De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol*. 2007;143(2):223-31. <https://doi.org/10.1001/archderm.143.2.223>
18. Montolio Chiva L, Martínez Ferrer À, Mateu Puchades A, Campos Fernández C, Narváez García J, Alegre Sancho JJ. Psoriasis inducida por terapia biológica. *Reumatol Clin*. 2021;17(8):437-9. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2019.12.005>
19. Ramírez LC, Velásquez MM. Aspectos de la IL-17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis: un nuevo blanco terapéutico. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2015;23(1):61-8.
20. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945-60. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4006>
21. Seggewiss R, Loré K, Greiner E, Magnusson MK, Price DA, Douek DC, et al. Imatinib inhibits T-cell receptor-mediated T-cell proliferation and activation in a dose-dependent manner. *Blood*. 2005;105(6):2473-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2527>
22. Thachil J. T-regulatory cell response in psoriasis and changes with imatinib therapy. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):e1022. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03696.x>
23. Nagai T, Karakawa M, Komine M, Muroi K, Ohtsuki M, Ozawa K. Development of psoriasis in a patient with chronic myelogenous leukaemia during nilotinib treatment. *Eur J Haematol*. 2013;91(3):270-2. <https://doi.org/10.1111/ejh.12153>
24. Musolino C, Allegra A, Mannucci C, Russo S, Alonci A, Maisano V, et al. Imatinib Mesilat ile li kili Deri Toksisitesinde nterlökün-31/33 Aksımın Olası Rolü. *Turkish J Hematol*. 2015;32(2):168-71. <https://doi.org/10.4274/Tjh.2014.0021>
25. Mühl S, Ehrchen J, Metzke D. Blistering and Skin Fragility Due to Imatinib Therapy: Loss of Laminin and Collagen IV as a Possible Cause of Cutaneous Basement Membrane Instability. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(5):371-4. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001063>
26. Lee WJ, Lee JH, Won CH, Chang SE, Choi JH, Moon KC, et al. Clinical and histopathologic analysis of 46 cases of cutaneous adverse reactions to imatinib. *Int J Dermatol*. 2016;55(5):e268-74. <https://doi.org/10.1111/ijd.13111>
27. Ugurel S, Hildenbrand R, Dippel E, Hochhaus A, Schadendorf D. Dose-dependent severe cutaneous reactions to imatinib. *Br J Cancer*. 2003;88(8):1157-9. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600893>
28. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):861-7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x>
29. Castro Ayarza JR, Franco MD, González CF, Londoño MA. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psoriasis en Colombia. Actualización 2022. Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica; 2022. En publicación.
30. Florek AG, Wang CJ, Armstrong AW. Treatment preferences and treatment satisfaction among psoriasis patients: a systematic review. *Arch Dermatol Res*. 2018;310:271-319. <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-018-1808-x>
31. Thekkudan SF, Nityanand S. Development of Psoriasis Vulgaris in a Chronic Myeloid Leukemia Patient on Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *J Leuk*. 2017;5(2):1-2. <https://doi.org/10.4172/2329-6917.1000229>

32. Atalay F, Kilkiliç E, Ada S. Imatinib-induced psoriasis. *Turkish J Hematol.* 2013;30(2):216-8. <https://doi.org/10.4274/Tjh.2012.0147>
33. Shim JH, Oh SH, Jun JY, Kim JH, Park HY, Park JH, et al. Exacerbation of psoriasis after imatinib mesylate treatment. *Ann Dermatol.* 2016;28(3):409-11. <https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.3.409>
34. Kaur S, Kaur Arora A, Sekhon J, Sood N. Nilotinib-induced psoriasis in a patient of chronic myeloid leukemia responding to methotrexate. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2015;81(2):214-6. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.152311>
35. Cheng H, Geist DE, Piperdi M, Virk R, Piperdi B. Management of imatinib-related exacerbation of psoriasis in a patient with a gastrointestinal stromal tumour. *Australas J Dermatol.* 2009;50(1):41-3. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.2008.00495.x>
36. Dickens E, Lewis F, Bienz N. Imatinib: A designer drug, another cutaneous complication. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(5):603-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03250.x>
37. Shi CR, Nambudiri VE. Imatinib-induced psoriasisiform eruption in a patient with chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2018;93(3):467-8. <https://doi.org/10.1002/ajh.24894>
38. Brazzelli V, Grasso V, Borroni G. Imatinib, dasatinib and nilotinib: A review of adverse cutaneous reactions with emphasis on our clinical experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(12):1471-80. <https://doi.org/10.1111/jdv.12172>
39. Pretel-Irazabal M, Tuneu-Valls A, Ormaechea-Pérez N. Adverse skin effects of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(7):655-62. <http://doi.org/10.1016/j.ad.2013.01.009>
40. Dervis E, Ayer M, Belli AA, Barut SG. Cutaneous adverse reactions of imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: A six-year follow up. *Eur J Dermatol.* 2016;26(2):133-7. <http://doi.org/10.1684/ejd.2015.2684>
41. Drucker AM, Wu S, Busam KJ, Berman E, Amitay-Laish I, Lacouture ME. Rash with the multitargeted kinase inhibitors nilotinib and dasatinib: Meta-analysis and clinical characterization. *Eur J Haematol.* 2013;90(2):142-50. <http://doi.org/10.1111/ejh.12052>
42. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: A prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(2):201-6. <http://doi.org/10.1067/mjd.2003.44>
43. Vinay K, Yanamandra U, Dogra S, Handa S, Suri V, Kumari S, et al. Long-term mucocutaneous adverse effects of imatinib in Indian chronic myeloid leukemia patients. *Int J Dermatol.* 2018;57(3):332-8. <http://doi.org/10.1111/ijd.13852>
44. Khokar A, Malik U, Butt G, Naumeri F. Cutaneous manifestations in chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Int J Dermatol.* 2019;58(9):1098-101. <http://doi.org/10.1111/ijd.14562>
45. Llamas-Velasco M, Fraga J, Kutzner H, Steegmann JL, García-Diez A, Requena L. Hypopigmented macules secondary to imatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: A histopathologic and immunohistochemical study. *J Cutan Pathol.* 2014;41(5):417-26. <http://doi.org/10.1111/cup.12298>
46. Delgado L, Giraudier S, Ortonne N, Zehou O, Cordonnier C, Hulin A, et al. Adverse cutaneous reactions to the new second-generation tyrosine kinase inhibitors (dasatinib, nilotinib) in chronic myeloid leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):839-40. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.07.025>
47. Gonçalves Basso F, Cominato Boer C, Pizzigatti Corrêa ME, Torrezan M, Cintra ML, De Magalhães MHCG, et al. Skin and oral lesions associated to imatinib mesylate therapy. *Support Care Cancer.* 2009;17(4):465-8. <http://doi.org/10.1007/s00520-008-0536-8>
48. Tarantini F, Anelli L, Ingravallo G, Attolico I, Zagara A, Rossi AR, et al. Skin lesions in chronic myeloid leukemia patients during dasatinib treatment. *Cancer Manag Res.* 2019;11:7991-6. <http://doi.org/10.2147/CMAR.S217872>
49. Kuraishi N, Nagai Y, Hasegawa M, Ishikawa O. Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: A case report and a review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2010;90(1):73-6. <http://doi.org/10.2340/00015555-0758>
50. Llamas-Velasco M, Ovejero-Merino E, García-Diez A, Requena L, Daudén E, Steegmann JL. Cutaneous side effects in a cohort of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: General description and further characterization, correlation with photoexposure and study of hypopigmentation as treatment's prognostic factor. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14428. <http://doi.org/10.1111/dth.14428>
51. Breccia M, Carmosino I, Russo E, Morano SG, Latagliata R, Alimena G. Early and tardive skin adverse events in chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib. *Eur J Haematol.* 2005;74(2):121-3. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2004.00351.x>

# Reacciones adversas medicamentosas cutáneas: enfoque en el servicio de urgencias

Simón Gallo-Echeverri<sup>1</sup>; María Camila Gallo-Echeverri<sup>2</sup>; Luis Gabriel Caicedo-Bello<sup>3</sup>; Alejandra Zuluaga-Restrepo<sup>4</sup>; Marie Claire Berrouet-Mejía<sup>5</sup>

## RESUMEN

Las erupciones cutáneas están dentro de las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes; por lo tanto, es habitual enfrentarse a estas en los diferentes ámbitos del ejercicio médico. Un enfoque ordenado basado en la identificación temprana del posible agente etiológico, la cronología de la exposición y las características clínicas de la reacción permiten categorizar la gravedad del cuadro. Con una sospecha clara puede optimizarse la toma de paraclínicos, elegirse el nivel de complejidad asistencial más adecuado y tomarse las medidas terapéuticas y preventivas pertinentes para cada caso. En la siguiente revisión narrativa se pretende abarcar los aspectos clave de las erupciones medicamentosas más graves y proponer un enfoque simple de estas en el servicio de urgencias.

**PALABRAS CLAVE:** Erupciones por medicamentos; Necrólisis epidérmica tóxica; Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos; Síndrome de Stevens-Johnson.

1. Residente de Dermatología, Centro de Investigaciones Dermatológicas (CIDERM). Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2473-2516>
2. Médica, Universidad CES, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7043-6147>
3. Especialista en Medicina de Urgencias, Universidad CES, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-0872>
4. Especialista en Medicina de Urgencias, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0272-7815>
5. Toxicóloga clínica, Universidad CES. Hospital General de Medellín. Clínica SOMA, Medellín, Colombia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9292-7484>

**Correspondencia:** Simón Gallo-Echeverri; **email:** [simongalloe@gmail.com](mailto:simongalloe@gmail.com)

**Recibido:** 20/04/21; **aceptado:** 28/02/22

**Cómo citar:** doi

**Financiación:** ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

## DRUG ERUPTIONS: AN EMERGENCY ROOM APPROACH

### SUMMARY

Skin eruptions are among the most common drug adverse reactions; therefore, it is usual to face them in medical practice. A systematic approach based on early identification of the possible etiologic agent, the chronology of the exposure and the clinical characteristics of the reaction, allows the clinician to categorize the severity of the disease. With a high index of suspicion, it is possible to choose the appropriate laboratory tests, to optimize medical care and take the pertinent therapeutic and preventive measures for each case. The following narrative review is intended to cover the key aspects of the most serious drug eruptions and propose a simple approach for these in the emergency department.

**KEY WORDS:** DRESS syndrome; Drug eruptions; Drug hypersensitivity syndrome; Drug hypersensitivity; Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolysis.

### INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas medicamentosas son una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial, ubicándose en algunas series entre la cuarta y la sexta causa de muerte intrahospitalaria, después de la enfermedad coronaria, el cáncer y la enfermedad cerebrovascular, con una prevalencia tan importante como la de la diabetes *mellitus* y la neumonía <sup>(1)</sup>.

Su espectro puede variar desde reacciones leves, hasta alteraciones sistémicas graves potencialmente fatales <sup>(2)</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las reacciones adversas medicamentosas como cualquier noxa, no intencionada o indeseable, asociada al uso de un medicamento, la cual ocurre en la dosis habitualmente usada ya sea para profilaxis, diagnóstico o tratamiento <sup>(3)</sup>. En términos generales, las reacciones adversas medicamentosas pueden comprometer cualquier órgano y se considera que entre el 10 % y el 30 % de ellas comprometen la piel, por lo que pueden denominarse como *reacciones adversas medicamentosas cutáneas* (RAMC) <sup>(4)</sup>.

Las RAMC están dentro de las reacciones adversas a medicamentos más comunes y las más habituales son el exantema morbiliforme y la urticaria. Su frecuencia difiere según el medicamento usado, siendo más alta con algunos antibióticos, con los que puede presentarse hasta en el 8 % de los pacientes expuestos <sup>(5)</sup>. En un estudio observacional local, los patrones clínicos más frecuentes fueron el exantema morbiliforme (76,3 %) y la urticaria (13,6 %) y los menos frecuentes fueron los más graves, como el síndrome de Stevens-Johnson

(SSJ; 0,6 %), lo que es similar a las cifras reportadas en la literatura mundial. El grupo farmacológico más implicado fue los antibióticos (54,4 %), seguido de los analgésicos (22,5 %) y los antiepilépticos (8,9 %); sin embargo, al discriminar por cada medicamento, el más comúnmente implicado fue la dipirona (17,2 %) <sup>(4)</sup>. Aunque las RAMC graves no son las más frecuentes, se calcula que hasta un 2 % de los pacientes hospitalizados podrían verse afectados por estas y su mortalidad asciende hasta el 50 % en los peores casos <sup>(5)</sup>.

Establecer la asociación etiológica con un medicamento específico es un reto, debido a la polifarmacia y la variabilidad en el tiempo que pasa entre la exposición y la reacción <sup>(6)</sup>. En este artículo se expone una revisión de la literatura reciente con respecto a las RAMC, con énfasis en aquellas que pueden ser potencialmente fatales para el paciente, por lo que es fundamental sospecharlas e intervenirlas en el servicio de urgencias, ya que tienen potenciales implicaciones pronósticas.

### FISIOPATOLOGÍA

Las RAMC pueden estar mediadas por mecanismos inmunitarios o no inmunitarios, siendo las primeras imprevisibles y las segundas generalmente previsibles por factores que dependen de la dosis o de las propiedades farmacológicas del medicamento <sup>(7)</sup>.

Aquellas inmunomediadas pueden tener como blanco el medicamento, sus metabolitos, las enzimas relacionadas con su metabolismo o una combinación de todas las anteriores <sup>(8)</sup>. Un ejemplo de esto se da en las RAMC

secundarias al uso de anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y oxcarbazepina), en la que la formación de radicales arenóxidos genera la activación de linfocitos T, lo que explica la reacción cruzada entre ellos <sup>(9)</sup>.

El sistema de clasificación de Gell y Coombs permite diferenciar las RAM según el tipo de hipersensibilidad que las media (**Tabla 1**). En las RAMC graves son de particular importancia las de tipo IVb, IVc y IVd que son mediadas por eosinófilos, linfocitos T y neutrófilos respectivamente <sup>(1, 10)</sup>.

Existen además factores genéticos implicados, tales como las variaciones en las enzimas metabolizadoras de medicamentos y las susceptibilidades determinadas por alelos específicos del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés), como se ha descrito para el abacavir, la carbamazepina, el alopurinol y la dapsona <sup>(12-17)</sup>.

Hay un grupo pequeño de pacientes que presentarán una RAMC independientemente de las propiedades

farmacológicas del medicamento y de la dosis, también conocidas como *reacciones idiosincráticas*. Estas son imprevisibles y el mecanismo que las produce no está del todo claro <sup>(18)</sup>.

Las infecciones virales también pueden desempeñar un papel en la patogenia de las RAMC, como es el caso de la reactivación del virus herpes humano 6 y 7, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr en la reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en la que se cree que esta podría ser la consecuencia de producción de citocinas reguladoras y contribuir en la perpetuación de la respuesta inmunitaria e inflamación sistémica, que finalmente lleva a la falla orgánica <sup>(19-22)</sup>.

## PATRONES CLÍNICOS

El enfoque morfológico de las reacciones asociadas a medicamentos, tal y como se describe en la **Tabla 2**, facilita la aproximación diagnóstica.

**Tabla 1.** Sistema de clasificación de Gell y Coombs de las reacciones de hipersensibilidad

| Tipo                                    | Mecanismo  | RAM                                   |
|---|--|---------------------------------------|
| I. Anafiláctica (inmediata)             | IgE se une a mastocitos y basófilos  | Urticaria, angioedema y anafilaxia    |
| II. Mediada por anticuerpos             | Citotoxicidad, neutralización o estimulación mediada por IgG o IgM   | Trombocitopenia inducida por fármacos |
| III. Mediada por complejos inmunitarios | Depósito de complejos inmunitarios local o sistémico con activación del complemento y reclutamiento de neutrófilos | Vasculitis y enfermedad del suero     |
| IV. Mediada por células (retardada)     | a. LT T <sub>H</sub> 1 CD4+ (macrófagos)   | Dermatitis de contacto                |
|   | b. LT T <sub>H</sub> 2 CD4+ (eosinófilos)  | DRESS                                 |
|   | c. LT citotóxica CD4+ y CD8+   | Erupción exantemática<br>SSJ/NET      |
|   | d. LT y neutrófilos  | PEGA                                  |

DRESS: reacción medicamentosa con síntomas sistémicos y eosinofilia; Ig: inmunoglobulina; LT: linfocito T; NET: necrólisis epidérmica tóxica; PEGA: pustulosis exantemática generalizada aguda; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson.

**Tabla 2.** Tipos de RAM, principales características y agentes implicados <sup>(7, 23)</sup>

| Tipo de reacción   | Características clínicas más comunes  | Agentes causales más frecuentes  |
|--|---|--|
| Urticaria  | Habones, pruriginosos con distribución variable   | Betalactámicos, AINE, IECA (mediada por bradicininas), opioides                |
| Angioedema   | Edema en cara, labios o genitales   |  |
| Anafilaxia   | Lesiones urticariformes asociadas a broncoespasmo, síntomas gastrointestinales o hipotensión  | Antibióticos betalactámicos, AINE  |
| PEGA   | Pústulas sobre base eritematosa generalizada con acentuación en pliegues  | Antibióticos, BCC, antimaláricos   |
| Exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos (SDRIFE) | Eritema en región glútea y pliegues, sin síntomas sistémicos  | Amoxicilina, ceftriaxona, penicilina, clindamicina, eritromicina               |
| Exantema morbiliforme  | Máculas y pápulas eritematosas que afectan el tronco y las extremidades con predominio proximal   | Alopurinol, aminopenicilinas, cefalosporinas, anticonvulsivantes, sulfonamidas |
| Erupción fija medicamentosa  | Máculas o placas redondas, eritematovioláceas, solitarias, bien definidas, que pueden ampollarse  | Tetraciclinas, AINE, carbamazepina   |
| SSJ/NET  | Máculas eritematovioláceas que se ampollan con posterior desprendimiento epidérmico, costras y erosiones mucosas, signo de Nikolsky positivo  | Sulfonamidas, anticonvulsivantes, AINE, alopurinol                             |
| DRESS  | Erupción morbiliforme que progresa hacia eritema difuso que compromete más del 50 % de la SCT con edema facial, infiltración, descamación o púrpura. Asociado a fiebre, adenopatías y eosinofilia | Anticonvulsivantes, sulfonamidas, minociclina, alopurinol                      |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; DRESS: reacción medicamentosa con síntomas sistémicos y eosinofilia; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; NET: necrólisis epidérmica tóxica; PEGA: pustulosis exantemática generalizada aguda; SCT: superficie corporal total; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson.

## ABORDAJE EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

### Enfoque

Al enfocar un paciente con sospecha de una RAMC debe partirse de dos aspectos clave: la cronología y la identificación de las características que sugieren una forma grave.

### Cronología

El tiempo que transcurre entre la exposición al presunto medicamento causal y el inicio del cuadro clínico es fundamental, ya que da una idea del tipo de RAMC y su gravedad. Así, aquellas más agudas suelen ser más leves, exceptuando la anafilaxia, y conforme la reacción se aleja más de la exposición tienden a ser más graves, como el SJS/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la DRESS; la PEGA, a pesar de ser muy ruidosa, excepcionalmente puede tener afectación sistémica y, por lo tanto, no conlleva alta morbimortalidad. Es importante resaltar la superposición de estos períodos, por lo que el seguimiento del paciente es fundamental y el reenfoque según los posibles nuevos hallazgos puede resultar en un nuevo diagnóstico y manejo

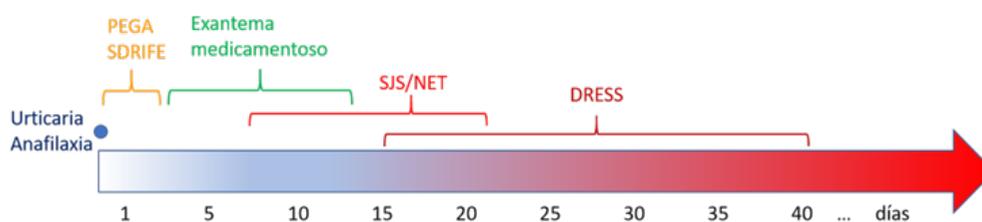
(Figura 1)<sup>(24)</sup>. El principal obstáculo a la hora de definir la cronología es la dificultad que representa en muchas ocasiones el determinar el fármaco implicado.

### Identificación de las características que sugieren una RAMC grave

Existen una serie de manifestaciones clínicas que permiten sospechar que se está frente a una reacción grave, por lo que siempre que se encuentren deben aumentar el nivel de sospecha y llevar a la toma de paraclínicos y seguimiento estricto del paciente; estas son:

- afectación de más del 50 % de la superficie corporal;
- edema facial;
- ampollas o pústulas;
- afectación de mucosas;
- fiebre;
- adenomegalias;
- síntomas sistémicos;
- anomalías de laboratorio (como neutrofilia, eosinofilia, linfocitosis atípica, alteración del perfil hepático o renal, entre otras).

Una vez se defina si se está frente a una RAMC grave o no, las características específicas de cada una va a permitir diferenciarlas y guiar el tratamiento.



| Reacción adversa medicamentosa cutánea | Días desde la exposición |
|--|--------------------------|
| Urticaria y anafilaxia                 | Inmediato                |
| PEGA y SDRIFE                          | <4                       |
| Exantema medicamentoso                 | 4-14                     |
| SSJ/NET                                | 7-21                     |
| DRESS                                  | 15-40                    |

**Figura 1.** Ilustración esquemática del momento de aparición de las manifestaciones clínicas días después de la exposición al medicamento causal<sup>(24)</sup>.

## Manejo inicial

El paciente con inflamación de la mayoría de la superficie cutánea puede presentar síntomas como dolor o prurito generalizados, lo que puede desencadenar la denominada *insuficiencia cutánea aguda*: una alteración sistémica que conlleva una alteración de todas las funciones de la piel y, por lo tanto, mayor pérdida de calor, aumento en las pérdidas insensibles de agua, trastornos electrolíticos, alto riesgo de infección sistémica y aumento del catabolismo<sup>(25)</sup>.

Por esta razón, desde urgencias deben tomarse medidas iniciales que busquen mitigar la pérdida de las funciones de la piel y los síntomas del paciente:

- Prevenir la hipotermia manteniendo al paciente abrigado y evitando prendas o apósitos húmedos.
- Reposición hidroelectrolítica calculando el déficit inicial y los requerimientos diarios, teniendo en cuenta el aumento de las pérdidas insensibles.
- Disminuir el impacto de la pérdida de función de barrera, especialmente en aquellas reacciones que forman áreas desnudas, cubriendo estas zonas con apósitos no adherentes, con lo que se reducirá el dolor y riesgo de infección. En aquellos pacientes con SSJ/NET se recomienda mantener un ambiente estéril y considerar los hemocultivos en todos los casos.
- Asignar una dieta adecuada a cada tipo de paciente, considerando sus comorbilidades y necesidades metabólicas.
- Manejo específico del dolor o prurito con el uso de antiinflamatorios, opioides y antihistamínicos, según sea el caso.
- Reducir al mínimo la cantidad de medicamentos que se le aplican al paciente.

En los siguientes apartados se describirán con mayor detalle aquellas reacciones que por su gravedad se consideran más relevantes en el contexto de urgencias, ya que la implementación oportuna de conductas terapéuticas impacta significativamente el pronóstico.

## REACCIÓN A MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS

La DRESS es una reacción de hipersensibilidad inducida por medicamentos, potencialmente fatal, poco

frecuente, que incluye erupción cutánea, anomalías hematológicas, linfadenopatías y compromiso orgánico<sup>(26-28)</sup>.

Tiene distribución global y existen reportes de incidencia de 0,9 por cada 100.000 pacientes/año en poblaciones africanas<sup>(29)</sup>, aunque esta puede estar subestimada, dada su heterogeneidad de presentación clínica<sup>(30)</sup>. Su frecuencia es variable dependiendo del tipo de medicamento y la población analizada, pero se calcula que ocurre aproximadamente en 1 de cada 10.000 exposiciones a anticonvulsivantes aromáticos<sup>(31)</sup>, y llega incluso a frecuencias de 1 en 300 exposiciones a lamotrigina<sup>(32)</sup>. Puede ocurrir en niños, aunque la mayoría de los casos son en adultos<sup>(33, 34)</sup>. Se ha reportado una mayor prevalencia en mujeres (relación hombre/mujer de 0,8), pero no es un dato constante en los diferentes estudios<sup>(35, 36)</sup>.

En el estudio RegiSCAR se reportó causalidad plausible para medicamentos en el 88 % de los casos, con un total de más de 44 medicamentos descritos, siendo los más frecuentes los antiepilépticos (35 %), el alopurinol (18 %), las sulfonamidas (12 %) y otros antibióticos como vancomicina o minociclina (11 %) (**Tabla 3**)<sup>(36)</sup>.

Las manifestaciones clínicas inician entre la segunda y la sexta semana luego de recibir el medicamento, con una evolución lenta y compromiso sistémico variable. En caso de reexposición, el período de latencia puede ser menor<sup>(37)</sup>.

En orden cronológico, los primeros signos y síntomas pueden ser fiebre, disfagia, malestar general, adenopatías, prurito o dolor cutáneo, que pueden prolongarse hasta dos semanas, seguidos por erupción cutánea, que se presenta en casi el 100 % de los pacientes, comienza como una erupción morbiliforme en la cara, zona superior del tronco y las extremidades, que progresa a un eritema infiltrado, confluyente y difuso, a menudo con acentuación folicular. La erupción es polimorfa, por lo que se considera sugerente de DRESS cuando compromete más del 50 % de la superficie corporal y se acompaña de dos o más de las siguientes características: edema facial, lesiones infiltradas, descamación o púrpura (**Figura 2**). Puede haber afectación mucosa, pero suele ser leve<sup>(36)</sup>.

Los síntomas sistémicos van desde fiebre (64 %-90 %), adenopatías (54 %-56 %) y alteraciones hematológicas (leucocitosis [95 %], eosinofilia [66 %-95 %] y linfocitosis atípica [67 %]), hasta afectación visceral (88 %-91

**Tabla 3.** Medicamentos implicados en DRESS <sup>(35, 36)</sup>.

| Más frecuentes | Menos frecuentes            |
|----------------|-----------------------------|
| Alopurinol     | Fenindiona                  |
| Carbamazepina  | Flavoxato                   |
| Lamotrigina    | Fluindiona                  |
| Fenitoína      | Antibióticos betalactámicos |
| Fenobarbital   | Nevirapina                  |
| Sulfasalazina  | Olanzapina                  |
| Vancomicina    | Oxcarbazepina               |
| Minociclina    | Telaprevir                  |
| Dapsona        | Lenalidomida                |
| Sulfametoxazol |                             |

%), que puede llegar a confundirse con sepsis, infecciones virales, enfermedad de Still del adulto o una enfermedad linfoproliferativa <sup>(28, 35, 36)</sup>.

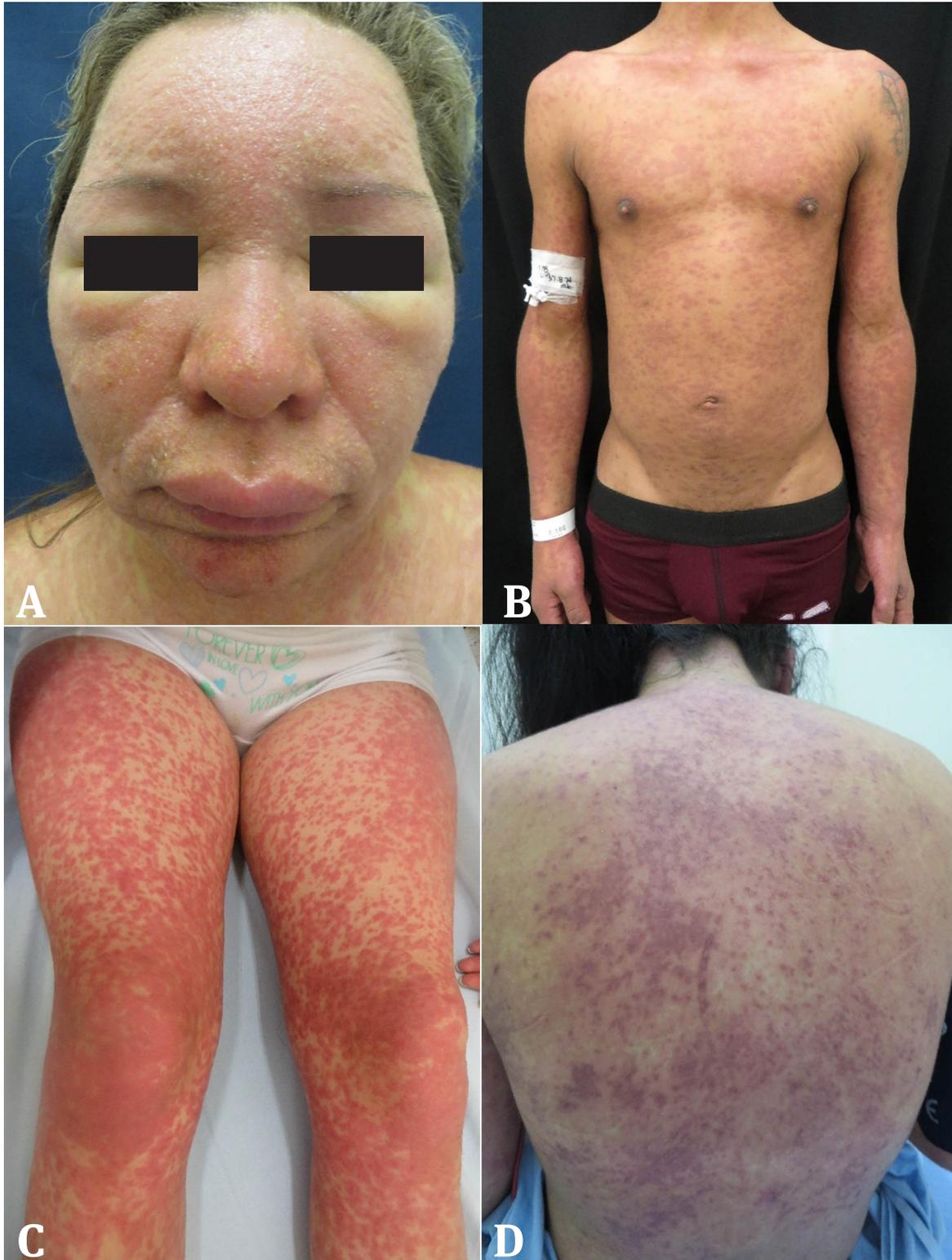
Los pacientes pueden presentar desde alteraciones orgánicas subclínicas hasta insuficiencia hepática aguda, nefritis intersticial, miocarditis, neumonitis intersticial, miositis, tiroiditis e incluso infiltración encefálica por eosinófilos <sup>(38)</sup>.

Los órganos afectados en orden de frecuencia son: hígado (75 %-94 %), riñones (8 %-37 %), pulmones (5 %-32 %), músculo/corazón (2 %-13 %), bazo (15 %), otros (15 %) <sup>(33, 34)</sup>.

La afectación cutánea y visceral puede persistir semanas o meses después de la suspensión del medicamento, con posibles recaídas (hasta en el 20 % de los pacientes) en los meses siguientes, con afectación de nuevos órganos, incluso después del descenso gradual de los corticosteroides, con reportes de hipotiroidismo autoinmunitario hasta dos meses más tarde <sup>(39)</sup>. Los factores asociados con un curso prolongado incluyen una afectación hepática más grave y la presencia de linfocitosis atípica similar a mononucleosis <sup>(37, 40, 41)</sup>.

Frente a la sospecha clínica y teniendo en cuenta los posibles órganos afectados, siempre deben solicitarse estudios de laboratorio e imagenológicos que permitan la confirmación diagnóstica, evaluar complicaciones y detectar afectación orgánica, por lo que deben solicitarse de entrada: hemograma con extendido, perfil hepático y renal, uroanálisis, radiografía de tórax, biopsia de piel y pruebas para detectar reactivación de infección viral (esta última como marcador pronóstico); según los síntomas y la evolución, complementar con estudios específicos para evaluar otros órganos (como corazón, tiroides o sistema nervioso central) <sup>(28)</sup>.

El diagnóstico de la DRESS puede hacerse sin problemas en los casos típicos, en los que se identifica un medicamento con causalidad plausible, erupción cutánea compatible, anormalidades hematológicas (específicamente eosinofilia, por su frecuencia) y síntomas sistémicos con compromiso orgánico; sin embargo, existen casos atípicos en los que el abordaje diagnóstico es complicado. A partir de los resultados del estudio RegiSCAR, se planteó un puntaje que permite clasificar el grado de certeza diagnóstica (**Tabla 4**) y constituye una herramienta útil en el enfoque clínico <sup>(36, 37)</sup>.



**Figura 2.** Manifestaciones clínicas en la DRESS. **A).** Edema facial. **B).** Erupción morbiliforme generalizada. **C).** Placas eritematosas morbiliformes infiltradas. **D).** Placas eritematovioláceas con púrpura. Fotografías cortesía del Servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia.

**Tabla 4.** Clasificación de los casos de DRESS <sup>(10)</sup>.

| Variable  | Presente                 | Ausente |
|---|--------------------------|---------|
| Fiebre $\geq 38,5$ °C   | 0                        | -1      |
| Adenopatías ( $>1$ cm) en $\geq 2$ sitios   | 1                        | 0       |
| Eosinofilia $\geq 700$ o $\geq 10$ %* $>1500$ o $>20$ %*                          | 1                      2 | 0       |
| Linfocitos atípicos   | 1                        | 0       |
| Erupción que compromete $\geq 50$ % de la superficie corporal                     | 1                        | 0       |
| Erupción sugerente ( $\geq 2$ : edema facial, púrpura, descamación, infiltración) | 1                        | -1      |
| Biopsia de piel sugerente de DRESS  | 0                        | -1      |
| Compromiso de 1 órgano $\geq 2$ órganos   | 1                      2 | 0       |
| Duración $>15$ días   | 0                        | -1      |
| Exclusión de otras posibilidades diagnósticas                                     | 1                        | 0       |
| Total: $<2$ , excluido  |                          |         |
| 2-3, posible  |                          |         |
| 4-5, probable   |                          |         |
| $>5$ , definitivo   |                          |         |

\*Este porcentaje solo aplica si los leucocitos son menores de 4000.

## Diagnósticos diferenciales <sup>(42, 43)</sup>

- Otras RAMC graves: como el SSJ/NET o la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), en lo que va a ser fundamental identificar el tiempo de latencia entre la exposición al medicamento y el inicio de los síntomas, la eosinofilia y la afectación orgánica como marcadores de la DRESS, para diferenciarlas.
- Infecciones: todas aquellas que puedan manifestarse con fiebre, erupción cutánea, adenopatías y afectación orgánica son potenciales simuladores de DRESS. Las más similares son la infección primaria por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), VHH-6 y VEB <sup>(44)</sup>.
- Síndromes hipereosinofílicos: particularmente por la eosinofilia, su capacidad de causar daño orgánico y la posibilidad de presentar erupciones cutáneas; sin embargo, la heterogeneidad de presentación y la ausencia de historia de exposición a un medicamento, en la mayoría de los casos, permitirá diferenciarlos de la DRESS.
- Enfermedades autoinmunitarias: las enfermedades reumatológicas son causa frecuente de fiebre, erupción cutánea y daño orgánico. El perfil clínico y paraclínico en la mayoría de los casos permite hacer la diferenciación.
- Enfermedades linfoproliferativas: específicamente el linfoma de células T angioinmunoblástico y el síndrome de Sezary, donde las erupciones

cutáneas generalizadas van a acompañar los síntomas B y las adenopatías generalizadas. En estos casos, la patología de piel y ganglionar junto con estudios hematológicos de extensión permitirá diferenciarlos.

## Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de los pacientes con DRESS involucra, en primera instancia, la suspensión del posible agente causal, acompañado del manejo sintomático y de las potenciales complicaciones.

El paciente debe hospitalizarse y requiere soporte hidroelectrolítico y nutricional. Los pacientes sin compromiso orgánico grave son candidatos a manejo sintomático con esteroides tópicos de alta potencia y emolientes como medidas antiinflamatorias y antipruriginosas. Por otro lado, el uso de esteroides sistémicos se recomienda en pacientes con afectación visceral grave, en dosis de 0,5 a 2 mg/kg de prednisolona o su equivalente, hasta que haya mejoría clínica y normalización de los parámetros de laboratorio, seguido de desmonte gradual por 8 a 12 semanas con el fin de prevenir recaídas.

Las recomendaciones anteriores sobre el manejo no han sido evaluadas en estudios clínicos aleatorizados y surge de la experiencia clínica, series de casos y estudios observacionales retrospectivos. A pesar de esto, otros estudios observacionales sugieren que la administración de esteroides sistémicos no disminuye la mortalidad en los pacientes con DRESS (45, 46). Basados en algunos reportes de caso, se plantea el uso de ciclosporina como segunda línea de tratamiento (47, 48).

La inmunoglobulina tiene resultados controversiales y contradictorios en la literatura, por lo que no se recomienda. Dada la relación que hay entre la DRESS y la reactivación viral, se ha planteado el uso de antivirales; sin embargo, hasta la fecha no hay indicación de su uso, aunque podría llegar a ser necesario si se demuestra que el virus es la causa o está contribuyendo directamente a las complicaciones graves (19).

En términos generales, el curso suele ser benigno y debe hacerse seguimiento paraclínico por semanas a meses, en intervalos dependientes de la evolución del paciente. La mortalidad global por la DRESS es hasta del 10 % y se asocia principalmente con la afectación orgánica (41). Los casos fatales ocurrirán sobre todo cuando no se sospecha la condición y no se retira el

medicamento responsable a tiempo. Existen reportes que sugieren asociación entre la DRESS y el desarrollo subsecuente de enfermedades autoinmunitarias (como la enfermedad tiroidea) y en algunos pacientes se ha descrito un curso largo de la reacción, hasta de 18 meses, con recaídas frecuentes a pesar de no tener la exposición medicamentosa (19, 49).

## SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

El SSJ y la NET son reacciones mucocutáneas graves, casi siempre desencadenadas por medicamentos, que se caracterizan por necrosis y desprendimiento de la epidermis (50). Ambos términos hacen referencia a la misma entidad y lo que los diferencia es el porcentaje de superficie corporal comprometido, siendo menor del 10 % en el SSJ y mayor del 30 % en la NET; cuando afecta entre el 10 % y el 30 %, se utiliza el término de *superposición* (51-53).

La incidencia es de 1 a 7 por cada 1.000.000 de personas/año. Se presentan más casos de SSJ que de NET, con una relación 3:1 (51). Puede ocurrir en cualquier edad y se presenta dos veces más en mujeres que en hombres (54, 55).

Se cree que el mecanismo por el cual se genera el daño es una reacción inmunitaria específica que desencadena la apoptosis masiva de queratinocitos, mediada por la expresión de FasL, granulinsina y anexina A1 en la interacción con linfocitos T citotóxicos, linfocitos NK y monocitos. Algunos de estos mediadores podrían servir como posibles biomarcadores para la detección temprana de este síndrome (56-62).

Entre los posibles desencadenantes de esta reacción están los medicamentos, la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, las vacunas, entre otros. Sin embargo, los medicamentos son la principal causa, especialmente en pacientes con algunos factores de riesgos descritos como infección por VIH, linfoma, radioterapia, infección activa por *Mycoplasma pneumoniae* o virus del herpes simple y factores genéticos (41, 63-65).

Los medicamentos más frecuentemente implicados son el alopurinol, los anticonvulsivantes aromáticos, la lamotrigina, los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la COX-2, las sulfonamidas antibacte-

rianas y la nevirapina <sup>(66)</sup>.

Luego de la administración del medicamento, la enfermedad comienza en un período que puede durar entre una y tres semanas e inicia con síntomas inespecíficos que preceden la afectación cutánea, tales como fiebre, prurito ocular, odinofagia, malestar y artralgias. Entre uno y tres días después, aparecen máculas eritematosas purpúricas irregulares que confluyen, inician en el tronco con extensión centrífuga y en el 90 % de los pacientes se acompañan de afectación de la mucosa oral, ocular o genital. En ocasiones puede afectarse también la mucosa respiratoria y gastrointestinal (**Figura 3**) <sup>(52)</sup>.

Posteriormente, las lesiones se tornan grisáceas y pueden formarse ampollas flácidas, la piel se torna frágil con aspecto de papel de cigarrillo y se desprende fácilmente dejando grandes áreas denudadas. Al inicio del cuadro no es posible ver el desprendimiento de la epidermis, por lo que en estos casos es útil el signo de Nikolsky, que consiste en ejercer presión mecánica tangencial sobre las zonas afectadas y se interpreta como positivo cuando dicha presión genera el desprendimiento epidérmico <sup>(67)</sup>.

El diagnóstico es clínico y una vez se sospecha, debe determinarse de forma inmediata la gravedad y el pronóstico para instaurar las medidas de tratamiento adecuadas. A la hora de calcular el porcentaje de piel afectada, deben incluirse las zonas denudadas y las zonas donde puede desprenderse la epidermis (signo de Nikolsky positivo), pero no las áreas puramente eritematosas <sup>(7)</sup>. El puntaje SCORTEN (**Tabla 5**) permite determinar entre el primer y el tercer día de hospitalización la mortalidad del paciente a 60 días de acuerdo con las variables clínicas y de laboratorio <sup>(68, 69)</sup>, lo que ayuda a definir tempranamente quiénes requieren manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI). De esta forma, los pacientes con compromiso de la superficie corporal total mayor del 30 % o un SCORTEN  $\geq 2$  requieren ingreso en UCI <sup>(70)</sup>.

## Diagnósticos diferenciales

- Otras RAMC: el eritema multiforme (EM), la erupción fija por medicamentos ampollosa generalizada y las erupciones fototóxicas podrían simular un SSJ/NET; sin embargo, la alta frecuencia y mayor gravedad de la afectación mucosa en el SSJ/NET es clave para diferenciarlos. Por otro lado, la

**Tabla 5.** Puntaje SCORTEN <sup>(68, 71)</sup>

| Variable                               | Valor | Puntaje | Mortalidad |
|--|-------|---------|------------|
| Edad >40 años                          | 1     | 0-1     | 3,2 %      |
| Malignidad                             | 1     | 2       | 12,1 %     |
| >10 % superficie corporal comprometida | 1     | 3       | 35,3 %     |
| FC >120                                | 1     | 4       | 58,3 %     |
| BUN >28 mg/dL                          | 1     | >5      | 90 %       |
| Glucosa >252 mg/dL                     | 1     |         |            |
| Bicarbonato <20 mEq/L                  | 1     |         |            |



**Figura 3.** Manifestaciones clínicas en el SJS/NET. **A).** Afectación ocular y labios erosionados recubiertos por costra hemática. **B).** Ampollas y vesículas sobre placas eritematosas, erosiones en labios y lengua. **C).** Extensas áreas de piel denudada en abdomen y genitales con erosiones en el glande. **D).** Placas eritematosas con centro opaco y piel desprendida. **E).** Grave afectación ocular. Fotografías cortesía del Servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia.

erupción cutánea en el EM suele ser papular, a diferencia de la presente en el SSJ/NET, que es macular.

- Infecciones: el síndrome de piel escaldada estafilocócica y la fiebre de *Chikungunya* pueden llegar a simular el SSJ/NET, particularmente en la población pediátrica; en este caso, la afectación mucosa sigue siendo el factor más útil para diferenciarlos. Si hay dudas persistentes, la histopatología podría ser de gran ayuda <sup>(72)</sup>.
- Enfermedades ampollas autoinmunitarias: la historia, la recurrencia de las lesiones, el inicio gradual del cuadro y el estudio histopatológico suelen ser suficientes para diferenciarlos.

## Tratamiento y pronóstico

En todos los pacientes, el pilar fundamental del tratamiento es la suspensión del agente causal y evitar la introducción de otros potenciales agentes inductores. También debe darse tratamiento de soporte, que consiste en el manejo de las heridas con énfasis en la prevención de infección, la adecuada nutrición e hidratación, el alivio del dolor y la prevención de secuelas. En los casos más graves, las terapias adyuvantes han demostrado disminuir la progresión de la reacción y, por lo tanto, impactar la morbimortalidad.

Para el tratamiento de las heridas se sugiere el manejo conservador, evitando retirar la piel, ya que sirve como apósito natural y no se ha demostrado que haya alguna diferencia al comparar esta conducta con el desbridamiento <sup>(73)</sup>; idealmente esto debería llevarse a cabo en una unidad con personal especializado y siempre procurando la manipulación estéril. Deben utilizarse gasas vaselinadas o apósitos no adherentes, que pueden contener plata, evitando al máximo el uso de adhesivos. Debe evitarse también el uso de antibióticos profilácticos e iniciarlos prontamente cuando hayan signos claros de infección <sup>(67)</sup>.

Desde la descripción del síndrome, se han intentado implementar diversos inmunomoduladores, pero la información de buena calidad es escasa. Actualmente la evidencia disponible apunta a que, en un paciente no infectado, la ciclosporina, en una dosis de 3-5 mg/kg iniciada lo antes posible, podría disminuir la mortalidad de estos pacientes <sup>(74)</sup>. Con respecto al uso de corticosteroides sistémicos, inmunoglobulina intravenosa o la combinación de ambos, hay poca evidencia que permita recomendarlos y algunos estudios no han encontrado diferencia al compararlos con el cuidado

de soporte <sup>(75)</sup>. Otras terapias, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) o la plasmaféresis, se han reportado como eficaces en pequeñas series de caso, mientras que la talidomida es la única que ha demostrado ser perjudicial y, por lo tanto, se desaconseja su uso.

La mortalidad por ambas entidades es elevada, desde el 10 % para el SSJ hasta el 50 % para la NET. La sepsis, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la falla multiorgánica son las principales causas de muerte en estos pacientes <sup>(55)</sup>. La gravedad al momento del diagnóstico es el principal predictor de mortalidad a 90 días, y en los pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades, el riesgo de muerte permanece elevado al año <sup>(76)</sup>. Esta reacción puede recurrir si el paciente vuelve a exponerse al medicamento o a sus metabolitos por el mecanismo de reactividad cruzada <sup>(77)</sup>.

## Secuelas

Aproximadamente el 50 % de los pacientes que sobreviven puede presentar secuelas oftalmológicas, orales, cutáneas, genitales, pulmonares o psicológicas, razón por la cual es fundamental anticiparse a estas y realizar un manejo interdisciplinario oportuno <sup>(78)</sup>. Aquellas que generan mayor morbilidad son las oftalmológicas, que incluyen desde ojo seco y fotofobia hasta deterioro de la agudeza visual, neovascularización de la córnea, triquiasis, simbléfaron, queratitis o ceguera <sup>(79)</sup>. En las mujeres pueden quedar secuelas en el tracto vulvovaginal, como estenosis del introito, dispareunia, retención urinaria y hematomos <sup>(80)</sup>. Las dermatológicas son las más frecuentes e incluyen pigmentación irregular de la piel, crecimiento anormal de las uñas y alopecia <sup>(81)</sup>.

## CONCLUSIONES

Las RAMC son frecuentes y por esto es común enfrentarse a ellas en el medio hospitalario, específicamente en los servicios de urgencias, por lo que es necesario hacer un enfoque rápido que permita diferenciar aquellas que son graves y que conllevan una alta morbimortalidad. De la identificación inicial y la implementación de medidas de prevención y tratamiento tempranos dependen el curso y el pronóstico de estos pacientes, lo que hace sumamente importante que el personal asistencial conozca este tipo de reacciones, en las que la piel es clave para su identificación.

### ¿Sabías que...?

Los medicamentos que se han utilizado como potenciales tratamientos para la infección por SARS-CoV-2, como la cloroquina, el lopinavir/ritonavir, el tocilizumab, el remdesivir o la ivermectina pueden generar RAMC, incluidas las más graves (82). Se ha reportado que los pacientes con COVID-19 presentan una tasa de incidencia de reacciones adversas graves 4,75 veces mayor que la de los pacientes sin COVID-19 (83).

### Puntos clave

- Las erupciones cutáneas están dentro de las reacciones adversas a medicamentos más comunes.
- Los puntos claves para el abordaje inicial son: reconocer el posible medicamento causal, la cronología entre la exposición y la reacción, y la identificación de las características clínicas que sugieren una forma grave.
- La implementación rápida de conductas terapéuticas impacta en el pronóstico de los pacientes con formas graves

## REFERENCIAS

1. Shear N, Knowles S. Cutaneous Reactions to Drugs. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell D, Wolff K (editores). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8.a edición. Estados Unidos: McGraw-Hill; 2012.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998;279(15):1200-5. <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>
3. Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS 2004: Consejo general a los prescriptores: Efectos adversos e interacciones. Disponible en: <https://bit.ly/3a3XuGH>
4. Trujillo MC, Vásquez LA. Características clínicas y epidemiológicas de las toxicodermias en pacientes hospitalizados del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, 2007-2009. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2012;20(3):231-6. <https://doi.org/10.29176/2590843X.234>
5. Zhang J, Zixian L, Xu C, Zhao J, Kang X. Current Perspectives on Severe Drug Eruption. Clin Rev Allergy Immunol. 2021;61(3):1-17. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08859-0>
6. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol. 2001;137(6):765-70.
7. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (editores). Bologna. Dermatología: Principales diagnósticos y tratamientos. España: Elsevier; 2015.
8. Khan D, Solensky R. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S126-137. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.028>
9. Romano A, Pettinato R, Andriolo M, Viola M, Guéant-Rodríguez R-M, Valluzzi RL, et al. Hypersensitivity to aromatic anticonvulsants: in vivo and in vitro cross-reactivity studies. Curr Pharm Des. 2006;12(26):3373-81. <https://doi.org/10.2174/138161206778193962>
10. Maniu C-M, Buss G, Feldmeyer L, Spertini F, Ribi C. [Severe delayed drug hypersensitivity reactions]. Rev Med Suisse. 2013;9(382):803-4, 806-11.
11. Celik G, Pichler WJ, Adkinson NF Jr. Drug

- Allergy. En: Adkinson NF, Middleton E (editores). Middleton's Allergy Principles & Practice. 7.a edición. Filadelfia: Mosby Elsevier; 2009. p.1205-26.
12. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(4):297-306. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000199500.46842.4a>
  13. Dainichi T, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Stevens-Johnson syndrome, drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis caused by allopurinol in patients with a common HLA allele: what causes the diversity? *Dermatology*. 2007;215(1):86-8. <https://doi.org/10.1159/000102045>
  14. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antivir Res*. 2010;85(1):190-200. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.09.001>
  15. Musette P, Janela B. New Insights into Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Pathophysiology. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:179. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00179>
  16. Tempark T, Satapornpong P, Rerknimitr P, Nakkam N, Saksit N, Wattanakrai P, et al. Dapsone-induced severe cutaneous adverse drug reactions are strongly linked with HLA-B\*13: 01 allele in the Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(12):429-37. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000306>
  17. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1134-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013297>
  18. Uetrecht JP. Is it possible to more accurately predict which drug candidates will cause idiosyncratic drug reactions? *Curr Drug Metab*. 2000;1(2):133-41. <https://doi.org/10.2174/1389200003339081>
  19. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):344-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07332.x>
  20. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(3):131-40. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181a4d1a1>
  21. Chiou C-C, Yang L-C, Hung S-I, Chang Y-C, Kuo T-T, Ho H-C, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(9):1044-9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02585.x>
  22. Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*. 2010;49(7):834-42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04481.x>
  23. Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis*. 2004;51(5-6):297-310. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2004.00445.x>
  24. Swanson L, Colven RM. Approach to the Patient with a Suspected Cutaneous Adverse Drug Reaction. *Med Clin North Am*. 2015;99(6):1337-48. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.06.003>
  25. Inamadara AC, Palit A. Acute skin failure: concept, causes, consequences and care. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(6):379-85. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.18007>
  26. Merritt HH, Putnam TJ. Sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. *J Am Med Assoc*. 1938;111(12):1068-73.
  27. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15(4):250-7. [https://doi.org/10.1016/s1085-5629\(96\)80038-1](https://doi.org/10.1016/s1085-5629(96)80038-1)
  28. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):693.e1-14; quiz 706-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033>
  29. Muller P, Dubreil P, Mahé A, Lamaury I, Salzer B, Deloumeaux J, et al. Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *Eur J Dermatol*. 2003;13(5):478-81.
  30. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(2):139-47. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1270940>
  31. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology*. 1997;49(2):542-6. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.2.542>

32. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia*. 1999;40(7):985-91. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00807.x>
33. Kim GY, Anderson KR, Davis DMR, Hand J, Tollefson M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in the pediatric population: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1323-30. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.081>
34. Mattoussi N, Mansour AB, Essadam L, Guedri R, Fitouri Z, Becher S. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome in Children: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):144-6. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0140>
35. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011;124(7):588-97. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.01.017>
36. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1071-80. <https://doi.org/10.1111/bjd.12501>
37. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156(3):609-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x>
38. Ichai P, Laurent-Bellue A, Saliba F, Moreau D, Besch C, Francoz C, et al. Acute Liver Failure/Injury Related to Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: Outcomes and Prognostic Factors. *Transplantation*. 2017;101(8):1830-7. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001655>
39. Walsh S, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(1):6-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03967.x>
40. Tetart F, Picard D, Janela B, Joly P, Musette P. Prolonged evolution of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: clinical, virologic, and biological features. *JAMA Dermatol*. 2014;150(2):206-7. <https://doi.org/10.1001/jama-dermatol.2013.6698>
41. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):481-501. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.04.007>
42. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau J-C. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf*. 2007;30(11):1011-30. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730110-00003>
43. Bachot N, Roujeau J-C. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(8):561-72. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304080-00006>
44. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of Drug-Induced Allergy. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(3):268-72. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)61145-2](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)61145-2)
45. Uhara H, Saiki M, Kawachi S, Ashida A, Oguchi S, Okuyama R. Clinical course of drug-induced hypersensitivity syndrome treated without systemic corticosteroids. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(6):722-6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04547.x>
46. Funck-Brentano E, Duong T-A, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau J-C, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):246-52. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.032>
47. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol*. 2005;64(2):155-8. <https://doi.org/10.5414/cnp64155>
48. Kirchhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine Treatment of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1254-7. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.2220>
49. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):721-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.017>
50. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child*. 1922;24(6):526-33. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1922.04120120077005>
51. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*. 1956;68(11):355-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1956.tb12766.x>

52. Stern RS, Divito SJ. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology-Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done. *J Invest Dermatol.* 2017;137(5):1004-8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.003>
53. Paquet P, Piérard GE. New Insights in Toxic Epidermal Necrolysis (Lyeirs Syndrome): clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf.* 2010;33(3):189-212. <https://doi.org/10.2165/11532540-000000000-00000>
54. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(7):769-73. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(96\)00035-2](https://doi.org/10.1016/0895-4356(96)00035-2)
55. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(5):1197-204. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.510>
56. Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Torrinha JA. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol.* 1993;129(4):466-8.
57. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1209-15. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.047>
58. Wei C-Y, Chung W-H, Huang H-W, Chen Y-T, Hung S-I. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1562-1569.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.990>
59. Roujeau J-C, Bricard G, Nicolas J-F. Drug-induced epidermal necrolysis: Important new piece to end the puzzle. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1277-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.015>
60. Ko T-M, Chung W-H, Wei C-Y, Shih H-Y, Chen J-K, Lin C-H, et al. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1266-76.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.013>
61. Yoshioka M, Sawada Y, Nakamura M. Diagnostic Tools and Biomarkers for Severe Drug Eruptions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7527. <https://doi.org/10.3390/ijms22147527>
62. Chung W-H, Hung S-I, Yang J-Y, Su S-C, Huang S-P, Wei C-Y, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343-50. <https://doi.org/10.1038/nm.1884>
63. Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(1):49-54. <https://doi.org/10.2165/11593240-000000000-00000>
64. Gillis NK, Hicks JK, Bell GC, Daly AJ, Kanetsky PA, McLeod HL. Incidence and Triggers of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a Large Cancer Patient Cohort. *J Invest Dermatol.* 2017;137(9):2021-3. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.010>
65. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(1):60-8. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.252>
66. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck J, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35-44. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701033>
67. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1):39. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-39>
68. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149-53. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x>
69. Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau J-C, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2006;126(2):272-6. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700068>

70. Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res.* 2014;29(1):141-6. <https://doi.org/10.1097/BCR.obo13e31815f3865>
71. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Use of SCORTEN to accurately predict mortality in patients with toxic epidermal necrolysis in the United States. *Arch Dermatol.* 2004;140(7):890-2. <https://doi.org/10.1001/archderm.140.7.890>
72. Garg T, Sanke S, Ahmed R, Chander R, Basu S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like cutaneous presentation of chikungunya fever: A case series. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(3):392-6. <https://doi.org/10.1111/pde.13450>
73. Dorafshar AH, Dickie SR, Cohn AB, Aycock JK, O'Connor A, Tung A, et al. Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: an alternative treatment approach. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(1):154-60. <https://doi.org/10.1097/PRS.obo13e3181773d5d>
74. Ng QX, De Deyn MLZQ, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Yeo W-S. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Inflamm Res.* 2018;11:135-42. <https://doi.org/10.2147/JIR.S160964>
75. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):514-22. <https://doi.org/10.1001/jama-dermatol.2016.5668>
76. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(6):803-13; quiz 814-5. <https://doi.org/10.1586/eci.11.66>
77. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics.* 2011;128(4):723-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3322>
78. Schwartz R, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):187.e1-16; quiz 203-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.05.002>
79. Yip LW, Thong BY, Lim J, Tan a W, Wong HB, Handa S, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy.* 2007;62(5):527-31. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01295.x>
80. Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol.* 1998;91(2):283-7. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(97\)00596-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(97)00596-6)
81. Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM, Schnitzer JJ, Lawlor D, Driscoll DN, et al. Long-Term Consequences of Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *Pediatrics.* 2002;109(1):74-8. <https://doi.org/10.1542/peds.109.1.74>
82. Atzori L, Perla S, Atzori MG, Ferreli C, Rongioletti F. Cutaneous drug eruptions associated with COVID-19 therapy. *JAAD Int.* 2020;1(1):73-6. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2020.05.004>
83. Ramirez E, Urroz M, Rodríguez A, González-Muñoz M, Martín-Vega A, Villánet Y, et al. Incidence of Suspected Serious Adverse Drug Reactions in Corona Virus Disease-19 Patients Detected by a Pharmacovigilance Program by Laboratory Signals in a Tertiary Hospital in Spain: Cautionary Data. *Front Pharmacol.* 2020 ;11:602841. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.602841>

# Hidradenitis ecrina neutrofílica: ¿Una paraneoplasia o reacción medicamentosa?

Leydi Yurani Mantilla-Villabona<sup>1</sup>; Alejandra María Del Castillo-Pinto<sup>2</sup>; Jessica Inés Vergara-Rueda<sup>3</sup>; Claudia Janeth Uribe-Pérez<sup>4</sup>

## RESUMEN

La hidradenitis ecrina neutrofílica es una dermatosis poco común, asociada con mayor frecuencia a la quimioterapia. El diagnóstico sigue siendo un reto clínico, por lo cual se requiere del estudio histopatológico. Exponemos un caso con localización inusual y como condición paraneoplásica en un cáncer de órgano sólido.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama; Hidradenitis ecrina neutrofílica; Histología; Quimioterapia.

## NEUTROPHILIC ECRINE HYDRADENITIS: A PARANEOPLASIA OR DRUG REACTION?

## SUMMARY

Neutrophilic eccrine hidradenitis is a rare dermatosis most often associated with chemotherapy. The diagnosis continues to be a clinical challenge, which is why a histopathological study is required. We present a case with an unusual location and as a paraneoplastic condition in a solid organ cancer.

**KEY WORDS:** Breast cancer; Chemotherapy; Histology; Neutrophilic eccrine hidradenitis.

1. Médica, residente de Especialización en Dermatología, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Floridablanca, Santander, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2631-3852>
2. Médica, residente de Especialización en Dermatología, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Floridablanca, Santander, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0292-9329>
3. Médica, especialista en Dermatología. Docente, Posgrado de Dermatología, Universidad Autónoma de Bucaramanga. Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL), Floridablanca, Santander, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4763-3935>
4. Médica patóloga. Máster en Dermatopatología. Docente titular, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Santander, Colombia ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6640-5938>

**Correspondencia:** Leydi Y. Mantilla-Villabona; **email:** [lmantilla37@unab.edu](mailto:lmantilla37@unab.edu)

**Recibido:** 18/04/22; **aceptado:** 12/06/22

**Cómo citar:** doi

**Financiación:** ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

## INTRODUCCIÓN

La hidradenitis ecrina neutrofílica (HEN) es una afección dermatológica rara que hace parte de las dermatosis neutrofílicas no infecciosas <sup>(1)</sup>. Aparece en el 90 % de los pacientes oncológicos después de que inician quimioterapia (en promedio, 10 días posteriores) y predomina en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) que han recibido quimioterapia con citarabina. Puede considerarse un trastorno reactivo y se asocia frecuentemente con neoplasias que incluyen otras leucemias, linfoma de Hodgkin y tumores sólidos <sup>(2)</sup>.

La etiopatogenia es desconocida. Una hipótesis presentada propone que se trata de un efecto directo citotóxico por medicamentos, en el cual sus subproductos son secretados por el sudor, y posteriormente llegan los neutrófilos por el daño celular para producir la infiltración. Otra hipótesis indica que es una condición paraneoplásica y, en menor frecuencia, se ha relacionado con la enfermedad de Crohn y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) <sup>(3)</sup>.

Clínicamente la HEN se caracteriza por pápulas, placas o nódulos eritematosos, purpúricos, en su mayoría asintomáticos, que pueden acompañarse de fiebre. Las lesiones predominan en la cara (región periorbitaria), las extremidades superiores, las palmas de las manos y las plantas de los pies y usualmente resuelven de dos a tres semanas después de haber suspendido el agente quimioterapéutico <sup>(3)</sup>.

El diagnóstico de HEN puede significar que el paciente tiene una neoplasia subyacente o una recaída de una neoplasia anterior. Hay reportes de caso en los cuales la HEN ha aparecido antes del diagnóstico de la neoplasia de base o varios meses después de la culmina-

ción de la quimioterapia, por lo cual podría presentarse como un síndrome paraneoplásico también <sup>(4, 5)</sup>.

El diagnóstico se realiza con biopsia y en la histopatología se observa infiltración de neutrófilos alrededor de las glándulas sudoríparas ecrinas <sup>(2)</sup>. A continuación presentamos un caso clínico interesante de hidradenitis ecrina neutrofílica por su asociación con un cáncer de órgano sólido y como marcador de recaída tumoral.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 36 años con antecedente de adenocarcinoma infiltrante de mama izquierda desde el 2018, BRCA1 positivo estadio IIIB, manejada previamente con quimioterapia de inducción con clorhidrato de doxorubicina y ciclofosfamida, seguida de cuatro ciclos de taxanos (finalizados en septiembre de 2020). Posteriormente la paciente fue tratada con mastectomía y salpingooforectomía bilateral (diciembre de 2020), con reporte de patología con lesión residual en mama, por lo cual recibió tratamiento adyuvante con capecitabina y 25 sesiones de radioterapia (finalizadas en agosto de 2021).

Ingresa en enero de 2022 por cuadro clínico de un mes de evolución consistente en lesión eritematosa en el epigastrio asociada a prurito. Refiere dos episodios de fiebre aislados durante el mes de diciembre, no cuantificados. Se realiza biopsia trucut del nódulo mamario derecho que reportó CA ductal mal diferenciado e infiltrante, por lo cual se consideró reactivación tumoral.

En la exploración física se encuentra fototipo Fitzpatrick IV, con placa eritematosa en el epigastrio, de apro-

---

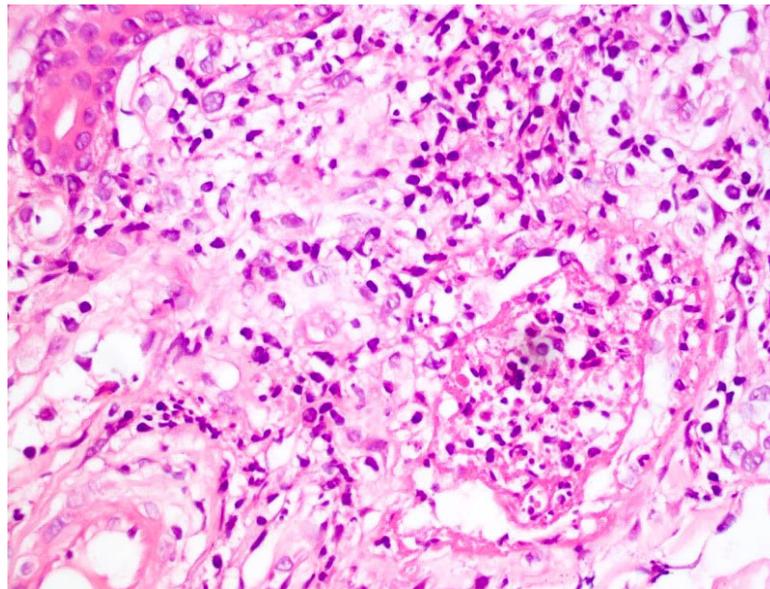
### Puntos clave

---

- La hidradenitis ecrina neutrofílica es una dermatosis neutrofílica rara.
  - La patogénesis es desconocida. Se considera una probable condición paraneoplásica o efecto citotóxico por medicamentos.
  - Se caracteriza por pápulas, placas o nódulos eritematosos, purpúricos asintomáticos.
  - El tratamiento es sintomático con antiinflamatorios no esteroideos, esteroides tópicos o esteroides sistémicos en dosis bajas y manejo de la causa, si es identificada.
-



**Figura 1.** Placa eritematosa con collarite descamativo en el epigastrio de la paciente.



**Figura 2.** Biopsia de la paciente donde se reconoce una dermatitis perivascular asociada a un patrón de reacción de hidradenitis ecrina neutrofílica.

ximadamente 8 × 4 cm, con collarete descamativo en el centro, bordes irregulares, poco definidos, sin signos inflamatorios de calor, dolor ni induración a la palpación. Piel perilesional con nódulos color piel alrededor de las mamas por compromiso tumoral de base en recaída de la enfermedad (**Figura 1**).

Reporte de paraclínicos con hemograma y PCR normales y Koh negativo. Inicialmente con impresión diagnóstica de eritema anular centrífugo asociado a neoplasia de mama o metástasis por cáncer de mama tipo carcinoma erisipeloides. Se realizó biopsia de piel y estudio histopatológico para confirmar diagnóstico, el cual reportó epidermis con ortoqueratosis, espongirosis y zonas de daño vacuolar basal en dermis superior y profunda con infiltrado inflamatorio perivascular compuesto predominantemente por linfocitos e histiocitos, con necrosis de algunos ductos ecrinos y presencia de neutrófilos y fragmentación nuclear. Vasos capilares con edema endotelial y neutrófilos en su luz. Los estudios de inmunohistoquímica CAM5.2 Y GATA-3 confirman la ausencia de células epiteliales tumorales infiltrantes. Conclusión: dermatitis perivascular asociada a un patrón de reacción de hidradenitis ecrina neutrofílica (**Figura 2**).

Basados en la correlación clínica y la histopatológica se confirmó el diagnóstico de hidradenitis ecrina neutrofílica.

## DISCUSIÓN

La hidradenitis ecrina neutrofílica (HEN) fue descrita en 1982 por Harrist y colaboradores. Tradicionalmente se relaciona con fármacos quimioterapéuticos, en especial la citarabina, en pacientes con leucemia mieloide aguda. También se ha relacionado con el uso de acetaminofeno, minociclina, factores estimulantes de colonias de granulocitos, ciclofosfamida, metotrexato, carbamazepina, cetuximab, inhibidores de BRAF, bleomicina, 5-fluorouracilo y medicamentos antirretrovirales <sup>(6)</sup>.

De igual manera, se han documentado casos en los cuales aparece como marcador o recaída de enfermedad tumoral <sup>(6)</sup>. En este artículo reportamos un caso de una paciente de 36 años, en quien la HEN podría considerarse un síndrome paraneoplásico más que una reacción medicamentosa por la quimioterapia recibida cinco meses antes del cuadro clínico, la cual no se encontraba tomando ningún medicamento durante ese período.

La HEN evoluciona espontáneamente un mes después de la suspensión del tratamiento, aunque puede persistir si se presenta como síndrome paraneoplásico hasta el control de la enfermedad de base <sup>(7)</sup>.

El tratamiento es sintomático con la administración de antiinflamatorios no esteroideos, esteroides tópicos o esteroides sistémicos en dosis bajas <sup>(6)</sup>. Para la prevención de posibles recurrencias, un informe de caso recomienda la administración de dapsona, por sus efectos sobre la migración de neutrófilos, en una dosis de 100 mg diarios durante 48 horas antes del tratamiento <sup>(8)</sup>.

## CONCLUSIÓN

La HEN es una patología poco frecuente y el caso que describimos presenta una localización inusual asociada a recaída de un cáncer de órgano sólido. Por lo anterior, es importante tener en cuenta la HEN como diagnóstico diferencial en pacientes con cáncer como posible síndrome paraneoplásico, además de aquellos que están en tratamiento con quimioterapia.

## REFERENCIAS

1. Copaescu AM, Castilloux JF, Chababi-Atallah M, Sinave C, Bertrand J. A classic clinical case: neutrophilic eccrine hidradenitis. *Case Rep Dermatol.* 2013;5(3):340-6. <https://doi.org/10.1159/000356229>
2. Patel C, Jones E, Mudaliar V, Paul M, Ismail A. Chemotherapy Associated Neutrophilic Eccrine Hidradenitis, an Unusual Case with Eccrine Squamous Syringometaplasia. *Cureus.* 2020;12(1):e6635. <https://doi.org/10.7759/cureus.6635>
3. Maden S, Mullaaziz D, Özkayalar H. A Case of Neutrophilic Eccrine Hidradenitis in a Patient with Crohn's Disease. *Indian J Dermatol.* 2021;66(4):411-3. [https://doi.org/10.4103/ijdr.IJD\\_92\\_18](https://doi.org/10.4103/ijdr.IJD_92_18)
4. Pierson JC, Helm TN, Taylor JS, Elston DM, Tuthill RJ. Neutrophilic Eccrine Hidradenitis Herald the Onset of Acute Myelogenous Leukemia. *Arch Dermatol.* 1993;129(6):791-2. <https://doi.org/10.1001/archderm.1993.01680270135026>
5. Roustan G, Salas C, Cabrera R, Simón A. Neutrophilic eccrine hidradenitis unassociated with chemotherapy in a patient with acute myelogenous leukemia. *Int J Dermatol.* 2001;40(2):144-7.
6. Crane JS, Krishnamurthy K. Neutrophilic Eccrine Hidradenitis. [Updated 2021 Sep 20]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publi-

- hing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448175/>
7. Oscoz-Jaimea S, Mitxelena-Eceizaa J, Córdoba-Iturriagoitiab A. Hidradenitis ecrina neutrofílica en un paciente en tratamiento con anti-retrovirales de gran actividad. *Med Clin (Barc)*. 2017;148(2):91-4. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.09.034>
  8. Shear N, Knowles S, Shapiro L, Poldre P. Dapsone in the prevention of recurrent neutrophilic eccrine hidradenitis. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(5 Pt 2):819-22. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(96\)90092-4](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(96)90092-4)

# Pustulosis exantemática generalizada aguda en paciente pediátrico polimedicado con traumatismo craneoencefálico

Vanessa Gómez-Chicre<sup>1</sup>; María Gabriela Camacaro<sup>2</sup>; Jennifer Guijarro<sup>3</sup>; Luis Gustavo Celis<sup>4</sup>; Alix J. Valderrama<sup>5</sup>

## RESUMEN

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una reacción adversa grave caracterizada por el rápido desarrollo de pústulas estériles no foliculares con una base eritematosa <sup>(1)</sup>. Ocurre en 1 a 5 casos por millón de casos por año, con una tasa de mortalidad menor del 5 %; sin embargo, puede presentarse con afectación sistémica y falla orgánica en los casos más severos <sup>(2,3)</sup>. La principal causa de esta patología es farmacológica.

Presentamos el caso de un paciente con politraumatismo grave que recibió un manejo prolongado con múltiples antibióticos y analgésicos, con el subsecuente desarrollo repentino de una erupción cutánea asociada a prurito, característico de la PEGA. Prontamente se inició manejo con corticosteroides tópicos y la supresión de los posibles desencadenantes; sin embargo, debido a una evolución clínica tórpida con afectación sistémica y severa, se decidió iniciar manejo con corticosteroides sistémicos endovenosos, que lograron finalmente el control de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Corticoesteroides; Erupciones por medicamentos; Hipersensibilidad retardada; Pustulosis exantemática generalizada aguda; Unidades de cuidados intensivos pediátricos.

1. Médico general, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1824-2679>
2. Médico general, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8323-3480>
3. Pediatra, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5632-0458>
4. Biólogo, profesor e investigador, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0338-6258>
5. Dermatóloga, Fundación CardioInfantil, Bogotá D.C., Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8517-4223>

**Correspondencia:** Vanessa Alexandra Gómez-Chicre; **email:** [vanessagoch@unisabana.edu.co](mailto:vanessagoch@unisabana.edu.co)

**Recibido:** 21/02/21; **aceptado:** 05/03/22

**Cómo citar:** doi

**Financiación:** ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

## ACUTE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS IN A POLYMEDICATED PEDIATRIC PATIENT WITH HEAD TRAUMA

### SUMMARY

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) is a serious adverse reaction characterized by the rapid development of non-follicular sterile pustules with an erythematous base <sup>(1)</sup>. It occurs in one of every 5 million cases per million inhabitants per year with a mortality rate of less than 5%; however, it can present systemic involvement and organ failure in the most severe cases <sup>(2, 3)</sup>. The main cause of this pathology is pharmacological.

We present the case of a patient with severe polytrauma who received prolonged management with multiple antibiotics and analgesics with the subsequent sudden development of a rash associated with pruritus, characteristic of AGEP. Management with topical corticosteroids and the suppression of possible triggers was promptly initiated; however, due to a poor clinical evolution with systemic and severe involvement, it was decided to start management with intravenous systemic corticosteroids, finally achieving control of the disease.

**KEY WORDS:** Acute generalized exanthematous pustulosis; Corticosteroids; Delayed hypersensitivity; Drug eruptions; Intensive care units; Pediatric.

### INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas cutáneas graves son un grupo de reacciones de hipersensibilidad retardada a los medicamentos, que se manifiestan clínicamente por la aparición de erupciones transitorias que pueden generalizarse. Estas incluyen: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), síndrome de reacción medicamentosa con eosinofilia, síntomas sistémicos (DRESS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y erupción fija por medicamentos ampollosa generalizada <sup>(1, 4)</sup>. Todas pertenecen al grupo de reacción de hipersensibilidad tipo IV <sup>(5)</sup>.

La mayoría tiene un curso benigno con un resultado potencialmente fatal; por lo tanto, los médicos deben conocer las señales de alerta específicas para identificarlas rápidamente e iniciar el tratamiento adecuado. Sin embargo, son difíciles de diagnosticar, razón por la cual se desconoce la verdadera incidencia de esta entidad, sobre todo en niños <sup>(6)</sup>.

La PEGA es una toxicodermia poco frecuente. Fue descrita por primera vez por Beylot y colaboradores en 1980. Después, en 1991, Roujeau y colaboradores caracterizaron la enfermedad como una reacción grave inducida por fármacos <sup>(1, 7, 8)</sup>. El cuadro clínico de la PEGA consiste en un rápido desarrollo (24 a 48 horas desde la

toma del medicamento causal) de pústulas estériles, no foliculares, de base eritematosa. La distribución topográfica incluye el rostro, las extremidades y el tronco, con una predisposición por áreas intertriginosas. Las manifestaciones cutáneas se asocian a fiebre y leucocitosis con neutrofilia en la mayoría de los casos <sup>(1, 2)</sup>.

La mayoría de los casos es secundaria a la administración de fármacos, predominantemente antibióticos (betalactámicos y macrólidos) <sup>(1, 3, 9)</sup>. Se sabe que las presentaciones atípicas de PEGA causan disfunción orgánica que va más allá del compromiso cutáneo y que algunos casos graves presentan insuficiencia renal aguda, alteración de la función hepática, dificultad respiratoria aguda, hipotensión y acidosis láctica grave <sup>(10)</sup>.

Cabe resaltar la importancia de un diagnóstico oportuno, dado que la enfermedad se autolimita rápidamente luego de la suspensión del fármaco causal, lo que evita complicaciones sistémicas. Se expone el presente caso clínico para destacar la importancia del diagnóstico y manejo óptimos en la población pediátrica, así como su asociación con diferentes grupos de antibióticos y antipiréticos, y el reto de la adecuada toma de decisiones en un paciente con difícil control de la patología.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente varón de 10 años, previamente sano, con antecedente de atopia personal y familiar, con politraumatismo grave secundario a accidente de tránsito en calidad de pasajero. Por causa de un traumatismo craneoencefálico grave, el paciente requirió manejo anticonvulsivante con fenitoína y antibioticoterapia con ceftriaxona y vancomicina durante 14 días, así como manejo analgésico y sedantes.

Se inicia un segundo esquema de antibiótico con cefepima y vancomicina por infección del acceso venoso central. A las 48 horas de la administración de los antibióticos, se observó la aparición súbita de pápulas y pústulas eritematosas, confluentes, las cuales formaban extensas placas eritematosas en el tronco anterior y posterior (**Figura 1**), pruriginosas, sobre una extensa base eritematosa.

Se consideró inicialmente como impresión diagnóstica una toxicodermia medicamentosa, con imposibilidad

de detección del medicamento desencadenante de la reacción, debido a que el paciente se encontraba polimedicado. En cuanto a los posibles desencadenantes encontramos antibióticos, anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Se inició el manejo con corticosteroides tópicos (betametasona) y se suspendió la administración de anticonvulsivantes (fenitoína). También se asoció el manejo antihistamínico con (loratadina) para el control del prurito.

Durante el transcurso de los días, el paciente permaneció febril, con respuesta inflamatoria sistémica activa. Por el alto riesgo de deterioro infeccioso y bacteriemia, se decidió no suspender el tratamiento antibiótico; sin embargo, se sospechó un posible efecto tóxico secundario a la vancomicina, por lo cual se indicó el cambio a piperacilina tazobactam, con mejoría de las lesiones y resolución del prurito.

No obstante, a las 24 horas de finalizar el tratamiento antibiótico reapareció la fiebre asociada a la exacerbación de las lesiones, con reaparición de leucocitosis y



**Figura 1.** Pápulas y pústulas eritematosas, confluyentes, que forman placas en el tronco anterior y posterior.

neutrofilia sin eosinofilia, elevación de reactantes de fase aguda y compromiso hepático, con elevación de transaminasas. La función renal permaneció conservada.

En la exploración física se evidenciaron múltiples pápulas y pústulas eritematosas sobre una extensa placa eritematosa localizada en el cuello, el tronco anterior y los muslos (**Figura 2**).

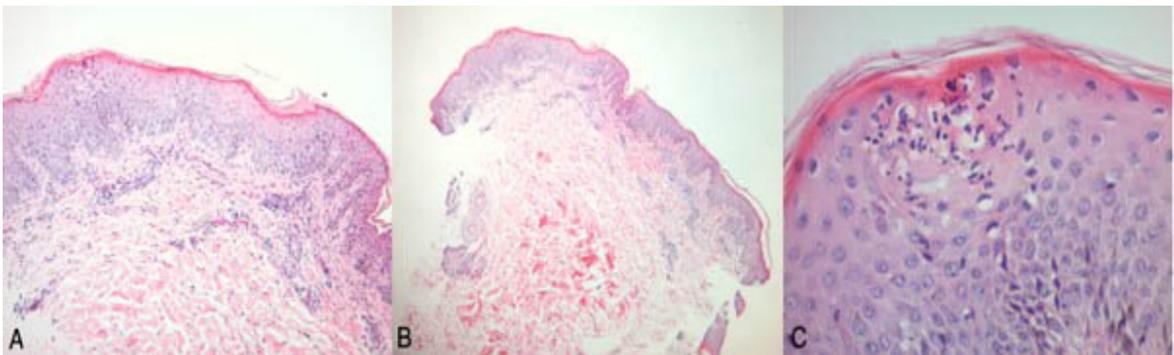
Se realizó la puntuación de validación PEGA del grupo de estudio EuroSCAR <sup>(2)</sup>, donde se obtuvo un puntaje compatible con un diagnóstico definitivo de PEGA, que

fue confirmado con lo evidenciado en la biopsia de piel previamente solicitada (**Figura 3**). Se sugirió suspender todos los medicamentos considerados posibles agentes causales, continuar el manejo antipirético, con humectación de la piel y administración de corticosteroides sistémicos endovenosos por el compromiso grave y multisistémico sin mejoría. Finalmente se decidió retirar el manejo antipirético, en este caso el acetaminofeno, el cual se consideró como probable desencadenante.

En las siguientes dos semanas se evidenció una mejoría progresiva de las lesiones cutáneas con la presencia de



**Figura 2.** Múltiples placas, pústulas y pápulas eritematosas en cuello, tronco anterior y brazo.



**Figura 3.** Epidermis con espongiosis leve y difusa, daño vacuolar leve y focal de la unión dermoepidérmica, con excitosis de escasos linfocitos, y presencia de un microabsceso subcorneal de neutrófilos.

placas eritematosas descamativas residuales (**Figura 4**), sin aparición de nuevas pápulas o pústulas, resolución de los picos febriles y mejoría de los parámetros paraclínicos inicialmente alterados.

Se decidió continuar el manejo con corticosteroide sistémico oral (prednisona en 50 mg/día), el cual se disminuyó gradualmente en un 30 % de la dosis semanal durante nueve semanas, de forma ambulatoria.

Se realizó el seguimiento ambulatorio del paciente, que requirió la asociación de un ciclo corto de corticosteroide tópico (desonida) por exacerbación leve de las lesiones cutáneas, y se continuó el descenso progresivo del corticosteroide sistémico para evitar el riesgo de insuficiencia suprarrenal, con resolución absoluta del cuadro al suspender el corticosteroide sin nuevas exacerbaciones.

## DISCUSIÓN

La PEGA es una reacción adversa cutánea rara <sup>(2, 11)</sup> que se presenta en 1 a 5 casos por millón de casos por año <sup>(12, 13)</sup> En los niños, estas reacciones son menos frecuentes

que en los adultos, aunque potencialmente graves <sup>(14)</sup>. Pertenecen a las reacciones cutáneas severas y se considera la forma más leve, con un riesgo de mortalidad menor del 5 %, pero con altas tasas de complicaciones o secuelas importantes.

El sello histológico para diagnosticar la PEGA es la presencia de pústulas espongiformes subcorneales o intraepidérmicas observadas en las biopsias de piel <sup>(14)</sup>. Macroscópicamente se observan numerosas pústulas no foliculares (<5 mm) que surgen sobre un eritema <sup>(14, 15)</sup>. Inicialmente, estas comienzan en el rostro o en áreas intertriginosas, como las axilas o la ingle, y se extienden rápidamente al tronco y las extremidades <sup>(16)</sup>. La fase aguda de la enfermedad se acompaña de fiebre, leucocitosis o neutrofilia; puede observarse también compromiso de la función renal y elevación leve de las transaminasas, según lo describe la literatura. Sin embargo, en casos más severos, como nuestro paciente, el compromiso sistémico puede ser importante.

La principal causa de PEGA en más de un 90 % de los casos es medicamentosa. De estos, encabezan la lista antibióticos como los betalactámicos, carbapenémicos, cefalosporinas, vancomicina y clindamicina <sup>(1)</sup>,



**Figura 4.** Placas eritematosas descamativas residuales en cuello.

los cuales pudieron ser el agente desencadenante en nuestro paciente, dado el amplio uso de estos en el tratamiento. Un estudio realizado en Chicago, que incluyó 19 pacientes con diagnóstico de PEGA, demostró que 14 de estos (73,7 %) presentaron manifestaciones de la enfermedad secundarias al tratamiento con antibióticos (8 para betalactámicos; 3 para carbapenémicos; y 3 para cefalosporinas) <sup>(17)</sup>. Sin embargo, en otros estudios se mencionan múltiples agentes como posibles desencadenantes <sup>(18, 19)</sup>. En nuestro caso, cabe resaltar la necesidad de suspender el acetaminofen como último medicamento desencadenante de la reacción. Es importante destacar otras causas como las infecciones virales y bacterianas, la ingesta de mercurio, los anti-convulsivantes, la picadura de arácnidos y los fitofármacos <sup>(1, 17)</sup>.

Se estima que el tiempo que transcurre desde la ingesta del agente causal hasta la manifestación clínica de la enfermedad es de 24 a 48 horas, tal como lo presentó nuestro paciente. En una serie de casos que incluyó 97 pacientes con diagnóstico de PEGA, la mediana de tiempo entre la exposición al fármaco y el desarrollo de los síntomas fue de 1 día para los antibióticos y de 11 días para otros fármacos <sup>(20)</sup>.

Debido al curso benigno y autolimitado de la enfermedad, se considera que, tras la suspensión del agente causal, la mayoría presenta resolución del cuadro clínico de forma espontánea entre los 10 y 14 días posteriores, dejando un patrón característico de descamación en forma de collarite <sup>(1)</sup>. Para el manejo sintomático está indicado el uso de apósitos húmedos y soluciones antisépticas durante la fase pustulosa para reducir el riesgo de infección, así como el uso de emolientes ante la presencia de descamación para restaurar la barrera cutánea y la administración de antihistamínicos orales para el control del prurito, de corticosteroides tópicos potentes, con los cuales se ha evidenciado una notable mejoría de la inflamación y disminución de la estancia hospitalaria, y de antipiréticos, solo si es necesario <sup>(2, 3)</sup>.

Sin embargo, en un bajo porcentaje se presentan casos muy severos de difícil manejo, como el de nuestro paciente, en los que se ha descrito la necesidad de corticosteroides sistémicos, lo cual, pese a no impactar en la duración de la enfermedad, sí ha demostrado beneficio en el curso clínico <sup>(13)</sup>, como pudo evidenciarse en nuestro caso, donde la administración de corticosteroides sistémicos fue clave en el control y la resolución de la enfermedad.

## CONCLUSIONES

Las reacciones adversas a medicamentos ocurren frecuentemente en la práctica clínica y siguen un curso benigno. Sin embargo, hasta el 2 % de todas las erupciones cutáneas adversas a medicamentos son graves y potencialmente mortales. Dentro de estas, la PEGA es la forma más leve, que se caracteriza por ser de curso principalmente benigno y autolimitado, pues tiende a resolverse de manera espontánea en un corto lapso o tras la suspensión del fármaco causante <sup>(1, 2)</sup>.

Describimos un caso clínico excepcional, dado que se trata de un paciente de grupo etario y género inusual, quien presentó un curso clínico complejo y severo de la enfermedad. Aunque las guías actuales de manejo en PEGA sugieren que aún no existe evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de corticosteroides sistémicos en estos pacientes, a diferencia de lo que ocurre en el SSJ/NET o DRESS <sup>(21)</sup>, donde la administración de estos fármacos es el tratamiento principal, este paciente requirió manejo complementario con corticosteroide sistémico endovenoso, ya que no respondió al manejo de rutina inicial y el curso de la enfermedad fue severo, con una marcada respuesta inflamatoria y compromiso sistémicos. Finalmente, con la administración del corticosteroide sistémico se logró el control y la resolución del cuadro clínico.

Por último, es primordial destacar que la PEGA es un diagnóstico principalmente clínico y pese a tener baja incidencia a nivel mundial, puede causar múltiples complicaciones como infecciones cutáneas secundarias, hipocalcemia o en algunos casos incluso puede ser mortal <sup>(11)</sup>. Dada la gravedad de estas reacciones, la identificación temprana y el tratamiento oportuno son esenciales para mejorar los resultados clínicos y reducir la morbimortalidad relacionada.

## AGRADECIMIENTOS

Al patólogo Hugo Herrera, de la Fundación CardioInfantil, por ayudarnos con el diagnóstico histológico.

---

## Puntos clave

---

- La PEGA es una reacción adversa grave, infrecuente, caracterizada por el rápido desarrollo de pústulas estériles no foliculares con una base eritematosa.
  - La principal causa de PEGA es medicamentosa.
  - El sello histológico para diagnosticar la PEGA es la presencia de pústulas espongiiformes subcorneales o intraepidérmicas observadas en las biopsias de piel.
  - Tras la suspensión del agente causal, la mayoría presenta resolución del cuadro clínico de forma espontánea entre los 10 y 14 días posteriores, dejando un patrón característico de descamación en forma de collarate.
- 

## REFERENCIAS

1. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(5):843-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.07.017>
2. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau J-C. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001;28(3):113-9. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x>
3. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35-44. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701033>
4. Gordon J. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: An Uncommon Cause of Fever and Rash. *Am J Emerg Med.* 2016;34(3):681.e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.06.063>
5. Salinas J. Mecanismos de daño inmunológico. *Rev Med Clin Las Condes.* 2012;23(4):458-463. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70336-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70336-X)
6. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol.* 2016;38(1):75-86. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0540-2>
7. Álvaro-Vásquez J, Bernabé-Del Río C, Esther Maya-Aranda S, Espinosa-Tavitas MI. Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por ceftriaxona. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2016;44(3):216-20.
8. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: analysis of 63 cases. *Arch Dermatol.* 1991;127(9):1333-8.
9. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: a multicenter study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):757-63. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.013>
10. Rosen A, Del Paggio JC, Chan B, Abu-Abed S, Rawls M, Ellis AK. Acute generalized exanthematous pustulosis with multisystem manifestations: Pinpoint pustules and purulent lakes. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2018;120(1):92-4. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.09.077>
11. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol.* 2010;20(4):425-33. <https://doi.org/10.1684/ejd.2010.0932>
12. Cranga TA, Simpson MA, Featherstone P. Acute generalised exanthematous pustulosis (AGEP)-a potential pitfall for the acute physician. *Acute Med.* 2016;15(3):140-4.
13. DaCunha M, Moore S, Kaplan D. Cephalexin-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *Dermatol Reports.* 2018;10(2):7686. <https://doi.org/10.4081/dr.2018.7686>
14. Chu CY. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). UpToDate. 2019. Disponible en: <https://bit.ly/38x8lbS>

15. Ross CL, Shevchenko A, Mollanazar NK, Hsu S, Motaparathi K. Acute generalized exanthematous pustulosis due to terbinafine. *Dermatol Ther.* 2018;31(4):e12617. <https://doi.org/10.1111/dth.12617>
16. Kumar V, Kalaiselvan V, Kumar AP, Saurabh A, Thota P, Sidhu S, et al. Cefixime-associated acute generalized exanthematous pustulosis: Rare cases in India. *Indian J Pharmacol.* 2018;50(4):204-7. [https://doi.org/10.4103/ijp.IJP\\_673\\_17](https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_673_17)
17. Thienvibul C, Vachiramom V, Chanprapaph K. Five-Year Retrospective Review of Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. *Dermatol Res Pract.* 2015;2015:260928. <https://doi.org/10.1155/2015/260928>
18. Velter C, Schissler C, Moulinas C, Tebacher-Alt M, Siedel JM, Cribier B, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis caused by an iodinated contrast radiocontrast medium for computed tomography arthrography of the knee. *Contact Dermatitis.* 2017;76(6):371-3. <https://doi.org/10.1111/cod.12724>
19. Sáenz de Santa María García M, Noguerado-Mellado B, Rojas Pérez-Ezquerria P, Hernandez-Aragües I, de Barrio Fernández M. Acute generalized exanthematous pustulosis due to diltiazem: Investigation of cross-reactivity with other calcium channel blockers. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(4):765-6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.02.004>
20. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157(5):989-96. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x>
21. Mustafa SS, Ostrov D, Yerly D. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Presentation, Risk Factors, and Management. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(4):26. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0778-6>

# Paracoccidioidomicosis crónica diseminada

Yusmay Katerine Berbeo-Velásquez<sup>1</sup>; Natalia Vélez-López<sup>2</sup>; Gloria Andrea Vargas-Suaza<sup>3</sup>; Juan David Ruiz-Restrepo<sup>4</sup>

## RESUMEN

Varón de 59 años, agricultor, residente en el área rural de Valparaíso, Antioquia, Colombia. Antecedente de tabaquismo excesivo hasta hace seis meses. Consultó por cuadro de cinco años de evolución de lesiones en la cavidad oral y desde hace cinco meses presenta pérdida no intencionada de 10 kg, disnea, sialorrea, dolor articular y lesiones en las extremidades. Se realizaron múltiples estudios que mostraron úlceras en la cavidad oral y en la piel, lesiones friables en la vía aérea superior, imágenes en árbol de gemación en los lóbulos pulmonares superiores y osteomielitis crónica del maxilar. Se tomaron nuevas biopsias de piel y estudios de histoquímica, que permitieron confirmar el diagnóstico de paracoccidioidomicosis crónica diseminada.

**PALABRAS CLAVE:** Membrana mucosa; Micosis; Paracoccidioidomicosis.

## DISSEMINATED CHRONIC PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS

## SUMMARY

59-year-old male, farmer, resident in the rural area of Valparaíso, Antioquia, Colombia. History of heavy smoking up to six months ago. He consulted for five years of evolution of lesions in the oral cavity and for five months he presented unintentional weight loss of 10 kg, dyspnea, hypersalivation, joint pain and skin lesions on the limbs. Multiple studies were performed showing ulcers in the oral cavity and on the skin, friable lesions in the upper airway, tree-in-bud sign in the upper lung lobes in the rx, and chronic maxillary osteomyelitis. New skin biopsies and histochemical studies were taken, which allowed to confirm the diagnosis of chronic disseminated paracoccidioidomycosis.

**KEY WORDS:** Mucous membrane; Mycosis; Paracoccidioidomycosis.

1. Residente de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Hospital San Vicente Fundación, Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9904-4422>
2. Residente de Dermatología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Hospital San Vicente Fundación, Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3894-5934>
3. Dermatólogo, docente de Dermatología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Hospital San Vicente Fundación, Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3638-3771>
4. Patólogo, docente de Dermatopatología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas - CIDERM. Hospital San Vicente Fundación, Medellín. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3000-2942>

**Correspondencia:** Yusmay Katerine Berbeo-Velásquez; **email:** [katerine.berbeo@udea.edu.co](mailto:katerine.berbeo@udea.edu.co)

**Recibido:** 02/08/21; **aceptado:** 14/02/22

**Cómo citar:** doi

**Financiación:** Universidad de Antioquia, **conflictos de interés:** ninguno

## ENFOQUE CLÍNICO

En el contexto de un hombre de mediana edad, residente en un país tropical, agricultor, inmunocompetente y con lesiones mucocutáneas de evolución crónica, de aspecto verrucoso y ulceradas que predominan en la línea media y comprometen la vía aérea superior, se pensó inicialmente en entidades clínicas con capacidad destructiva de la línea media facial y granulomasas, principalmente aquellas de naturaleza infecciosa, de tal manera que la primera impresión diagnóstica fue una infección micótica profunda para finalmente contemplar una granulomatosis de Wegener. Ante el riesgo de aspiración en la vía aérea, se decidió el inicio temprano de nutrición parenteral y la realización de laringoscopia más traqueostomía. Durante este procedimiento se describió: vía aérea edematizada, con múltiples lesiones friables que inician desde la columela hasta la supraglotis y comprometen labio superior, paladar, orofaringe, epiglotis (con amputación casi total por lesiones), bandas ventriculares y gran cantidad de secreciones. En cuanto a los estudios de extensión, los más relevantes fueron: leucocitos, 9,56; hemoglobina (Hb), 15,90; hematocrito (Hto), 47,40; volumen corpuscular medio (VCM), 98,30; hemoglobina corpuscular media (HCM), 33,10; concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHC), 33,60; trombocitos, 448; N, 6,46; L, 1,58; E, 0,18; M, 1,10; B, 0,05; ADE, 13,00; velocidad de sedimentación globular (VSG), 36,00; virus linfotrópico T humano (HTLV) 1 y 2, negativo; VIH 1 y 2, negativo; VDRL, no reactivo; ANCAS, negativos; y baciloscopias, negativas. Del estudio imagenológico se resaltan: tomografía axial computarizada (TAC) de tórax: engrosamientos pleuroparenquimatosos difusos. Hay focos de infiltrado micronodular, centrilobulillar e imágenes de árbol en gemación, que comprometen principalmente lóbulos superiores; TAC de cuello: osteomielitis crónica del maxilar; y lavado broncoalveolar: leve inflamación crónica, Ziehl-Neelsen: negativo para bacilos ácido-alcohol resistentes. Plata metenamina: negativo para hongos; PCR para *Mycobacterium* negativa. Biopsia de labio superior y paladar blando: displasia escamosa intraepitelial de alto grado, sin invasión del estroma. A pesar de estos hallazgos, no estaban completamente relacionados con el cuadro clínico actual.

Ante la falta de esclarecimiento de la etiología a través de estos estudios, se decidió realizar dos biopsias cutáneas para estudio histopatológico, las cuales reportaron reacción granulomatosa, con presencia de células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño,

y en la tinción de plata metenamina se identificaron abundantes estructuras micóticas con gemación múltiple de base ancha en aspecto de “timón de barco”. Además, el servicio de infectología ordenó serología para hongos por técnica de inmunodifusión y fijación de complemento, que fueron reactivas para paracoccidioidina, con lo que se confirma el diagnóstico de paracoccidioidomicosis. Se inició manejo inmediato con anfotericina B liposomal dada la extensión de las lesiones. Al sexto día de manejo ya había una notable mejoría de las lesiones en la piel y mucosas, y recuperación del reflejo nauseoso, por lo que se reinició gradualmente la alimentación por vía oral, y al día 11 se hizo transición del antifúngico a itraconazol oral, con el que fue dado de alta.

Actualmente el paciente ha tenido recuperación gradual, y está en espera del control con las especialidades tratantes y la posibilidad de decanulación de la traqueostomía a corto plazo.

## ANÁLISIS

La primera descripción de paracoccidioidomicosis y su agente etiológico, *Paracoccidioides brasiliensis*, fue hecha en 1908 en Brasil por Adolpho Lutz. Es una infección micótica sistémica, granulomatosa y es la principal infección de este tipo en individuos inmunocompetentes en Latinoamérica <sup>(1)</sup>. El principal agente causante es el *Paracoccidioides brasiliensis* y la mayoría de los datos epidemiológicos, fisiopatológicos y manifestaciones clínicas no diferencian entre especies. Sin embargo, estudios genotípicos recientes han identificado variaciones de *P. brasiliensis*, con la descripción de especies crípticas en diferentes países de Latinoamérica, así como también la identificación de nuevas especies, como *P. lutzii*, encontrada principalmente en el centro-oeste de Brasil <sup>(2)</sup>. Para el año 2000 en Colombia, la tasa de incidencia se estimó en 0,1-2,4 casos/1.000.000 habitantes/año; no obstante, dado que en nuestro país no es una enfermedad de notificación obligatoria, se desconocen los datos exactos sobre su incidencia y prevalencia; los casos reportados en las últimas dos décadas han sido pocos <sup>(3)</sup>.

*Paracoccidioides* es un hongo termodimórfico, que crece saprofiticamente en el suelo de ambientes húmedos con gran pluviosidad, cultivos agrícolas, con presencia de ríos y bosques cercanos, por lo que los residentes de zonas rurales representan el grupo de mayor riesgo. Los seres humanos y el armadillo de

---

## Puntos clave

---

- Infección micótica sistémica y granulomatosa, que es la principal infección de este tipo en individuos inmunocompetentes en Latinoamérica.
  - El principal agente etiológico es el *Paracoccidioides brasiliensis*, que es un hongo termodimórfico y saprófito, y la infección es adquirida principalmente a través de la inhalación de conidias.
  - Su infección siempre debe sospecharse en pacientes con lesiones verrucosas en piel y mucosas, en asociación con síntomas respiratorios.
  - En cuanto a los métodos diagnósticos, la prueba de referencia es la presencia del hongo en el tejido con la clásica apariencia en “timón de barco” resaltada por tinciones especiales.
  - El tratamiento es prolongado y el hongo es sensible a varios tratamientos antifúngicos, de los cuales los más usados son la anfotericina B, para los casos más graves, y el itraconazol, por su fácil administración y monitorización ambulatoria.
- 

nueve bandas son los huéspedes accidentales primarios, y la infección es adquirida principalmente a través de la inhalación de conidias <sup>(4)</sup>.

La enfermedad tiene dos formas de presentación clínica: aguda y subaguda, que ocurre principalmente en las primeras dos décadas de la vida, con una distribución similar entre hombres y mujeres; sin embargo, solo en aproximadamente el 10 % de esta población hay manifestaciones clínicas o evolución de la enfermedad. Cuando la presentan, esta se da semanas a meses después de la adquisición del hongo y predomina una respuesta celular tipo  $T_H2$  con una contención ineficiente de la infección, que se manifiesta con linfadenomegalia generalizada o intraabdominal, hepatoesplenomegalia, lesiones en piel, hueso y mucosas; la eosinofilia periférica también es característica y está presente en el 30 %-50 % de los casos. Por otro lado, la forma crónica ocurre años después por la reactivación de un foco latente, principalmente en hombres adultos, con una relación hombre:mujer de 22:1. Se manifiesta con lesiones en vía aérea superior, pulmones, piel y mucosas adyacentes a la boca y nariz. Esta última forma puede ser clasificada como leve, moderada y grave, siendo la grave aquella que se presenta con pérdida mayor del 10 % del peso corporal normal, afectación pulmonar extensa, compromiso de glándulas suprarrenales, sistema nervioso central (SNC) y hueso, enfermedad ganglionar extensa o profunda y títulos altos de anticuerpos <sup>(5)</sup>.

La afectación mucosa puede llevar a fibrosis, con secuelas que alteran anatómica y funcionalmente los sitios afectados.

El abordaje de estos pacientes incluye una exploración física completa, dado el potencial compromiso multiorgánico de esta infección. La realización de estudios bioquímicos y las imágenes diagnósticas resultan útiles, aunque inespecíficas para establecer la etiología del cuadro, por lo que el diagnóstico se basa principalmente en la identificación histopatológica de *Paracoccidioides* spp. En los estudios histopatológicos, los hallazgos consisten principalmente en granulomas con disposición nodular de células epitelioides y células gigantes multinucleadas de tipo Langhans y cuerpo extraño. También puede encontrarse un área central de supuración y exudado rico en linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, hallazgos que refuerzan la sospecha de una infección por hongos, que es confirmada con la demostración de estructuras micóticas multigermantes que tengan la clásica apariencia en “timón de barco” con la utilización de tinciones especiales, como la plata metenamina <sup>(6)</sup>.

En cuanto al tratamiento, que es de mínimo un año para todos los casos, la *Paracoccidioides* spp. es sensible a la mayoría de los antimicóticos, como la anfotericina B y los azoles (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol), terbinafina, e incluso las sulfonamidas. De estos, el itraconazol ha

sido el más usado por sus altas tasas de respuesta, su buena tolerancia, pocos efectos adversos comparado con los otros tratamientos y su fácil monitorización ambulatoria. Sus efectos adversos más frecuentes son hepatotoxicidad, hipopotasemia y edema palpebral y, con menor frecuencia, insuficiencia cardíaca.

La anfotericina B liposomal se reserva para los pacientes con enfermedad grave o extensa, especialmente como terapia de ataque con posterior transición a itraconazol.

A pesar de las recomendaciones anteriores, cabe resaltar que, hasta ahora, solo se han llevado a cabo dos estudios clínicos aleatorizados para determinar el tratamiento óptimo; sin embargo, ambos han tenido poco poder para establecer la respuesta a los tratamientos y las tasas de curación<sup>(7, 8)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Canteros CE. [Paracoccidioidomycosis: Chronicle of a neglected disease]. *Medicina (B Aires)*. 2018;78(3):180-4.
2. Martínez R. New trends in paracoccidioidomycosis epidemiology. *J Fungi (Basel)*. 2017;3(1):1-13. <https://doi.org/10.3390/jof3010001>
3. Arias Ramos D, Alzate JA, Giraldo Montoya ÁM, Trujillo YA, Arias Ramos LY. Thinking in paracoccidioidomycosis: A delayed diagnosis of a neglected tropical disease, case report and review of clinical reports and eco-epidemiologic data from Colombia since the 2000. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):4-9. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4864-8>
4. de Arruda JAA, Schuch LF, Abreu LG, Silva LV de O, Mosconi C, Monteiro JLG, et al. A multicentre study of oral paracoccidioidomycosis: Analysis of 320 cases and literature review. *Oral Dis*. 2018;24(8):1492-502. <https://doi.org/10.1111/odi.12925>
5. Shikanai-Yasuda MA, Mendes RP, Colombo AL, de Queiroz-Telles F, Kono ASG, Paniago AMM, et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2017;50(5):715-40. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0230-2017>
6. Fortes MRP, Miot HA, Kurokawa CS, Marques MEA, Marques SA. Immunology of paracoccidioidomycosis. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):516-25. <https://doi.org/10.1590/s0365-05962011000300014>
7. Shikanai-Yasuda MA, Benard G, Higaki Y et al. Randomized trial with itraconazole, ketoconazole and sulfadiazine in paracoccidioidomycosis. *Med Mycol*. 2002;40(4):411-7. <https://doi.org/10.1080/mmy.40.4.411.417>
8. Queiroz-Telles F, Goldani LZ, Schlamm HT, Goodrich J, Espinel-Ingroff A, Shikanai-Yasuda M. An open-label comparative pilot study of oral voriconazole and itraconazole for long-term treatment of paracoccidioidomycosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45(11):1462-9. <https://doi.org/10.1086/522973>

# Primacía de los mejores intereses de los pacientes

José María Maya<sup>1</sup>

## ANÁLISIS CASO DE ÉTICA NO 19

Las organizaciones de salud, al estar relacionadas en su quehacer con seres humanos dotados de dignidad y con la vida y la salud que es un “bien meritorio”<sup>(1)</sup>, no pueden administrarse siguiendo únicamente los dictados de la racionalidad económica y financiera. Si bien estos son importantes porque tienen que ver con la sostenibilidad a futuro de la organización de salud, en un orden de prioridades, debe estar el respeto por la dignidad, los derechos y los intereses de los pacientes y la comunidad.

De igual forma, si bien los profesionales de la salud vinculados mediante contrato laboral con un hospital deben desarrollar lealtad con su organización y seguir sus orientaciones, a la vez que comprometerse con su sostenibilidad futura, también es cierto que dado el carácter autónomo que la sociedad le ha dado a la profesión médica como contraprestación por la maestría, dedicación al cuidado del paciente y compromiso con el bien común de los profesionales, el ejercicio de la medicina en organizaciones de salud tiene un nivel de autonomía regido por los principios éticos, la mejor evidencia disponible en materia de intervenciones en salud y el compromiso con los derechos y mejores intereses de los pacientes<sup>(2)</sup>. Las regulaciones internas de los hospitales relacionadas con el ejercicio profesional en su interior tienen carácter de obligatoriedad para el profesional, siempre y cuando estas no generen conflicto con los otros valores que deben acompañar la atención en salud. La Declaración de la Asociación Médica Mundial (AMM) sobre los Derechos del Paciente estipula lo siguiente: “Cuando la legislación, una medida del gobierno, o cualquier otra administración o institución niega estos derechos al paciente, los médicos deben buscar los medios apropiados para asegurarlos o restablecerlos.”<sup>(3)</sup>

En nuestro caso, la junta directiva del hospital tomó decisiones solo pensando en la sostenibilidad de la organización, con la cual se sentía muy comprometida como máximo organismo institucional, pero olvidó que el foco del actuar de una institución sanitaria es el bienestar de los pacientes y la búsqueda de una atención de alta calidad y segura que permita mejorar su salud y calidad de vida y, en algunos casos, ayudar a morir de manera digna. Las decisiones que tomó buscando incrementar sus ingresos generaban riesgos para los pacientes, como es el caso de ingresarlos en posquirúrgico a una UCI sin haber indicación médica basada en buena evidencia para hacerlo y sometiendo al paciente al riesgo de la infección en esta dependencia de cuidados críticos. Igualmente, estimular

1. Médico, magister en Salud Pública, magister en Dirección Universitaria y magister en Dirección y Gestión de la Seguridad Social, máster en bioética; profesor titular, Universidad CES; decano general, Escuela de Ciencias de la Vida. Universidad EIA, Medellín, Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3721-7572>

**Correspondencia:** José María Maya; **email:** josemariamayamejia@gmail.com

**Recibido:** 07/03/22; **aceptado:** 08/03/22

**Cómo citar:** xxx

**Financiación:** ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

la utilización de equipos de imagenología o laboratorio sin una indicación clara somete al paciente a riesgo de iatrogenia y no le aporta beneficio a su salud, a la vez que incrementa el costo de la atención sanitaria, que en el mundo contemporáneo cada vez es más alta, lo que produce un desfase entre necesidades y recursos que es difícil de solventar, en especial en países de medianos y bajos ingresos.

La decisión de la junta directiva, incluso si no hubiera tenido el carácter de obligatoriedad para un médico vinculado laboralmente, sino de solicitud o recomendación, era contraria a la ética, lo que efectivamente generó un conflicto en la relación médico hospitalario-paciente <sup>(4)</sup> y puso al médico ante el dilema de dar la mejor atención, ciñéndose a evidencia científica y a los mejores intereses de este, o acatar la solicitud de la junta directiva para generar mayores ingresos que permitieran sacar la institución de su crisis económica. En nuestro caso hubo un elemento que acentuaba la dificultad para el profesional de actuar en este dilema siguiendo su consciencia y los principios y orientaciones de la ética. Este elemento fue la condición de obligatoriedad de seguir las instrucciones de la junta directiva, so pena de ser sancionado o probablemente perder su vinculación con el hospital.

Bien importante fue la intervención del comité de ética hospitalaria <sup>(5)</sup>, que es una organización colegiada e interdisciplinaria que se enfrenta a los dilemas éticos que se presentan durante la atención en salud al interior de una organización, y que más que un espacio correctivo y punitivo es una instancia o espacio de reflexión que busca apoyar y orientar tanto a la institución como a los profesionales sanitarios en el propósito de dar un trato acorde con su dignidad humana a los pacientes, en el camino propósito de prestar los servicios de salud con un enfoque de derechos humanos.

Cuando la autoridad competente, en nuestro caso, la junta directiva, no es sensible al reclamo que los profesionales médicos hacían frente a esta violación de los derechos de los pacientes y de su propia autonomía profesional, existe esta instancia hospitalaria (comité de ética hospitalaria) que puede cumplir el papel de mediador en la situación y dirimir qué tipo de actuación es más afín con los principios éticos y los derechos de los pacientes. Si el comité no actúa por conflictos de interés o por temor a represalia de las directivas, dado que la mayor parte de sus miembros son empleados de la institución, quedaría una siguiente instancia, que es los tribunales de ética médica que tienen base legal <sup>(6)</sup> y una mayor independencia para la toma de decisiones. Afortunadamente, la junta directiva del hospital fue sensible a la argumentación del comité de ética hospitalaria y reversó su decisión, con lo que generó satisfacción y tranquilidad en el personal de salud y ratificó la importancia de la toma de decisiones ceñida a la ética y los derechos humanos.

## REFERENCIAS

1. Rodríguez-Ledesma MA, Vidal-Rodríguez C. Conceptos básicos de economía de la salud para el médico general. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2007;45(5):523-32.
2. Maya JM. El profesionalismo en la práctica médica actual. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2015;23-4(octubre-diciembre):247-51.
3. Asociación Médica Mundial. Manual de ética médica. 3.<sup>a</sup> edición. Reino Unido: World Health Communication Associates; 2015. pp. 65-6.
4. Vélez Correa LA. Ética médica: interrogantes acerca de la medicina, la vida y la muerte. Medellín: CIB; 1996. p. 85.
5. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Decreto 780 de mayo 6 de 2016. Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. *Diario Oficial* n.º 49865. Disponible en: <https://bit.ly/3NeMkhf>
6. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Ley 23 de 1981. Por la cual se dictan normas en materia de ética médica. *Diario Oficial* n.º 35.711. Disponible en: <https://bit.ly/3wUoem4>

## Reglamento de publicaciones

### Instrucciones a los autores

La Revista de la *Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* es una revista científica internacional, arbitrada y electrónica, donde son bienvenidos artículos de cualquier parte del mundo. Su singularidad temática está basada en las enfermedades de la piel. Es una revista de acceso abierto.

Se publica de forma continua desde 1991 y desde 2003 se hace trimestralmente, previo sometimiento al arbitraje doble ciego por pares científicos seleccionados por el Comité Editorial. Se encarga de divulgar artículos originales e inéditos de investigación en Dermatología, artículos de revisión, de reflexión y reportes de casos. Su contenido es esencialmente de tipo científico, aun cuando eventualmente puede haber contribuciones de carácter gremial o informativo cuando sean de particular importancia. Su objetivo principal es contribuir a la formación de la comunidad académica.

El título abreviado de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica es Rev Asoc Colomb Dermatol que debe ser usado en las notas al pie de página, leyendas de figuras y referencias bibliográficas.

Someter manuscritos a publicación no tiene ningún costo y debe hacerse por medio del programa OJS (open Journal System), a través de la página web de la revista, a fin de hacer más ágil el proceso y para comprobar el estado de los envíos.

<https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma>

Para ello es necesario Registrarse e Iniciar sesión.

### Periodicidad:

Trimestral: Enero-Marzo; Abril-Junio; Julio-Septiembre; Octubre-Diciembre y de forma ocasional se realizan publicaciones independientes (suplementos), formato electrónico.

### Idioma de publicación:

La revista tiene el español como idioma oficial, aunque puede aceptar colaboraciones en inglés.

Los resúmenes están disponibles en español e inglés.

### Modelo de financiamiento:

Esta revista está bajo el cuidado de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. Para sus gastos de funcionamiento, el plan de negocios incluye las pautas publicitarias en la página web de la revista, las cuales son gestionadas por la Dirección Comercial.

La Revista tiene independencia editorial; el Editor y el Comité Editorial son autónomos en sus directrices académicas y científicas.

### Lista de comprobación para la preparación de envíos

Como parte del proceso de envío, los autores/as están obligados a comprobar que su envío cumpla todos los elementos que se muestran a continuación. Se devolverán a los autores/as aquellos envíos que no cumplan estas directrices.

- El envío no ha sido publicado previamente ni se ha sometido a consideración por ninguna otra revista (o se ha proporcionado una explicación al respecto en los Comentarios al editor/a).
- El archivo de envío está en formato OpenOffice, Microsoft Word, RTF o WordPerfect.
- Siempre que sea posible, se proporcionan direcciones URL para las referencias.
- El texto tiene interlineado sencillo; 12 puntos de tamaño de fuente; se utiliza cursiva en lugar de subrayado (excepto en las direcciones URL); y todas las ilustraciones, figuras y tablas se encuentran colocadas en los lugares del texto apropiados, en vez de al final.
- El texto se adhiere a los requisitos estilísticos y bibliográficos resumidos en las Directrices del autor/a, que aparecen en Acerca de la revista.

## Directrices para autores/as

### Información para los autores

La revista observa las normas publicadas por el International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), en sus requisitos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas y las ha incorporado en el proceso de revisión y publicación.

### Tipo de artículos publicados en la revista

#### 1. Artículo de investigación

Debe ser un trabajo original derivado de una investigación que contribuya a construir conocimiento científico, al registrar información relevante sobre nuevos datos disponibles. Debe contener las siguientes secciones: **introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y referencias**. Debe contar con un resumen estructurado de máximo 250 palabras, en español e inglés, y se deben indicar entre 3 y 12 palabras clave en español, que estén incluidas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), y en inglés, que aparezcan en el listado del *Medical Subject Headings* (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>). Se recomienda que estas palabras incluyan también algunas que no estén en el título.

Los trabajos presentados deben haber observado las normas éticas del Comité de Ética encargado de supervisar los estudios de investigación de la institución en donde se realizó el estudio, además de acatar los enunciados de la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en Fortaleza (Brasil), en 2013 y los contenidos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y en la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. Consultar directrices éticas detalladas.

#### 2. Artículo de revisión

Es un trabajo de actualización sobre un campo particular de la Dermatología; se caracteriza por presentar una revisión bibliográfica amplia y detallada. Se sugiere no incluir más de setenta referencias. Debe contar con un resumen estructurado de máximo 250 palabras, en español e inglés, y se deben indicar entre 3 y 12 palabras clave en español, que estén incluidas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), y en inglés, que aparezcan en el listado del *Medical Subject Headings* (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

bvs.br/E/homepagee.htm), y en inglés, que aparezcan en el listado del *Medical Subject Headings* (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>). Se recomienda que estas palabras incluyan también algunas que no estén en el título. Se deben indicar el tipo de revisión (sistemática o narrativa), y la metodología, a cual incluye cuáles fueron las estrategias de búsqueda, las bases de datos, las palabras claves y los periodos de tiempo en el cual se hizo la revisión.

#### 3. Artículo de reflexión

Es un manuscrito que presenta resultados de investigación desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico, recurriendo a fuentes originales. El resumen, en español y en inglés, no debe ser de más de 150 palabras. Se deben indicar de tres a doce palabras clave en español y en inglés que estén incluidas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), y en inglés, que aparezcan en el listado del *Medical Subject Headings* (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

#### 4. Reporte de caso

Es la sección dedicada a la comunicación de experiencias clínico-terapéuticas o histopatológicas. Su objetivo es contribuir al conocimiento médico al describir una enfermedad nueva o poco frecuente, una aplicación clínica relevante, contribuir a esclarecer la patogénesis de una enfermedad, describir alguna complicación inusual o aportar aspectos novedosos en cuanto a diagnóstico o tratamiento. El resumen, en español y en inglés, no debe ser mayor de 150 palabras. Deben indicarse de tres a doce palabras clave que estén incluidas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), y en inglés, que aparezcan en el listado del *Medical Subject Headings* (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>). Se recomienda incluir también palabras que no estén contenidas en el título. Debe contener la descripción del caso clínico, un corto comentario y una conclusión final.

Se sugiere un máximo de diez referencias, relacionadas con el tema, y tres fotografías clínicas o histológicas. Si los autores consideran que deben incluirse más fotografías, deben explicar ante el Editor Jefe la importancia de la inclusión de las imágenes para la comprensión del artículo.

Los autores de un reporte de caso no deben ser más de cuatro (Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011; 19:260-1); si los autores exceden ese número, debe sustentarse en la carta de presentación, con claridad la participación de cada uno en la elaboración del artículo.

Los autores deben declarar que tienen el consentimiento informado del paciente o su representante legal en el caso de los niños o adultos con discapacidad intelectual y siguen las directrices éticas de la Revista.

## 5. Haga usted el diagnóstico

Esta sección tiene el propósito de estimular la habilidad diagnóstica de los lectores. Tiene dos partes, la primera hace la presentación del caso utilizando fotografías clínicas o imágenes histológicas; la segunda aparece al final de la revista y revela el diagnóstico con un comentario sobre la entidad correspondiente.

Al igual que en los reportes de caso, los autores deben seguir todas las directrices éticas de la Revista.

## 6. Ética

Sección dedicada a revisiones teóricas y de casos, a fin de propiciar la reflexión acerca de los criterios, las normas y los valores que deben regir la profesión médica.

## 7. Dermatología gráfica y dermatología en imágenes

Dermatología gráfica es la sección para publicar infografías, las cuales combinan gráficas, textos e imágenes, para presentar un mensaje ilustrativo y de fácil comprensión, en relación con la especialidad. Deben ser originales e inéditas. Dermatología en imágenes para fotografías clínicas características o de resultados de pruebas diagnósticas (histopatología, cultivos microbiológicos, radiología, entre otros), en cumplimiento de los lineamientos éticos de la Revista.

## 8 Carta al editor

Son los comentarios, opiniones o informaciones relacionados con publicaciones previas e inquietudes sobre la Revista o la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. La correspondencia publicada puede ser editada por razones de extensión, corrección gramatical o de estilo, y de ello se informará al autor antes de su publicación.

## 9. Editorial

Presenta un análisis detallado de un tema científico o gremial. Está a cargo del Editor Jefe de la Revista o su invitado. Los autores del editorial son seleccionados por su liderazgo y autoridad en el tema a tratar.

## 10. Noticias y eventos

En esta sección puede publicarse información gremial, eventos académicos y resúmenes de los mismos. De igual manera, la presentación de libros y material educativo y científico de la Asociación. Para publicar en esta sección debe presentarse solicitud ante el Editor Jefe y el Comité Editorial, quienes analizarán su pertinencia.

## EVALUACIÓN POR PARES CIENTÍFICOS

Cada manuscrito es analizado por el Editor Jefe, quien decide si es relevante y pertinente para la Revista. Se denomina manuscrito al documento que es sometido y aún no ha sido evaluado por pares académicos.

Los manuscritos de investigación científica, reflexión y revisión serán evaluados por dos pares académicos; estos árbitros son seleccionados por el Editor Jefe, entre los expertos en el tema de cada manuscrito.

Los reportes de caso pueden ser evaluados por los miembros del Comité Editorial y no necesariamente se requerirá de evaluadores externos a este. La pertinencia de evaluación externa en un determinado reporte de caso queda a criterio del Editor Jefe y el Comité Editorial.

El proceso de revisión por pares científicos es anónimo y doble ciego; ni los revisores conocen el nombre de los autores ni los autores saben quiénes aceptan o rechazan su manuscrito, con el fin de garantizar la objetividad en la evaluación. La Revista puede solicitar al autor sugerir el nombre de revisores, siendo el Editor Jefe el responsable de elegir los pares, pudiendo delegar a los miembros del Comité Editorial cuando así se requiera.

El par evaluador es contactado por correo electrónico y/o vía telefónica; se le envía el resumen y debe dar respuesta de aceptación o rechazo de la revisión antes de 72 horas. Cumplido este plazo si no se obtiene res-

puesta, se contactará nuevamente, en caso de no recibir la aceptación, se asignará un nuevo revisor.

Los pares emiten la evaluación en términos de publicar, publicar con modificaciones o no publicar. Pueden sugerir correcciones en caso de que así lo estimen, las cuales son consolidadas e informadas a los autores; si fuere necesario, el artículo se envía de nuevo a los pares revisores para que corroboren los ajustes solicitados. (Formato evaluación artículo de investigación, Formato evaluación artículo de revisión, Formato evaluación artículo de reflexión, Formato evaluación reporte de caso, Formato evaluación haga usted el diagnóstico).

El resultado de la evaluación es comunicado a los autores para las modificaciones requeridas. Aquellos que se rechacen, serán devueltos a los autores con las evaluaciones respectivas, que les pueden servir para mejorar la calidad de su trabajo.

Si existen opiniones encontradas entre los árbitros con respecto a la evaluación, se puede llevar a un tercero y/o a discusión en el comité editorial.

Una vez sea aceptado para publicación, es enviado a corrección de estilo, versión que debe ser aprobada por el autor, posteriormente se diagrama y la versión en PDF pasa a aprobación final por el autor. En el caso de requerirse alguna corrección, se debe informar a la revista en los siguientes tres días.

Luego de publicado, la versión final en formato el PDF estará disponible para que el autor lo difunda en las redes sociales académicas, si así lo considera. Se anima a los autores a la difusión de los artículos en sus redes sociales y en medios académicos.

## Criterios de evaluación

1. Originalidad, calidad metodológica y científica: Se verifica que sea original y el diseño, métodos, procedimientos y pruebas estadísticas sean adecuados; resultados rigurosos, con suficiente información pertinente a los objetivos del estudio; interpretación correcta de los resultados, como fundamento de las conclusiones.
2. Ética: Adherencia a las normas éticas, según las directrices de la Revista, lo que incluye certificar que los autores cuentan el consentimiento informado y asentimiento informado. Aprobación por el Comité de Ética, en los trabajos de investigación. Declaración de los conflictos de interés.

3. Fuentes: La revisión bibliográfica es pertinente y confiable, respeta las buenas prácticas de publicación y la política antifraude. La bibliografía es integra, actual y suficiente. Sigue el estilo Vancouver. Incluye referencias de autores colombianos.

Para los artículos de revisión, no más de 70 referencias. Es recomendable que al menos el 70% sean de artículos originales, y 10% deben ser de los últimos 5 años y al menos una referencia colombiana. En caso de no contar con literatura colombiana, el autor debe sustentarlo.

A las referencias se les debe agregar el DOI (Digital Object Identifier), a fin de posibilitar a los lectores su identificación y acceso directo

4. Imágenes, cuadros y gráficas apropiadas e ilustrativas. Deben ser originales o con permiso del autor para reproducción. En el formato y calidad de imagen definido por la Revista.

El evaluador, cuando recibe el resumen, debe indicar si tiene o no conflictos de interés que le impidan realizar la evaluación. Una vez completa su evaluación remite el formato diligenciado y el formato de actualización académica. El plazo para la evaluación es de 30 días calendario. El evaluador debe negarse a actuar cuando tiene alguna relación personal, profesional o comercial con los autores cuando hayan trabajado en conjunto, cuando se encuentran trabajando en un tema similar.

Los pares evaluadores se seleccionan con base en conocimiento del tema, si anteriormente ha evaluado bien y a tiempo, si no tiene conflicto de interés y si no ha sido coautor del evaluado.

La evaluación debe permitir mejorar la calidad de los artículos. Ser objetivo y constructivo en su crítica, detectar plagio o auto plagio y entregar la evaluación a tiempo, y comunicarse con el editor en caso de algún retraso.

Como una forma de reconocimiento a los evaluadores se publicará la lista de sus nombres de forma bianual y se le entregará el certificado anual de esta labor.

## PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

Los trabajos se deben enviar junto con una carta de presentación que incluya el título del trabajo y el tipo de manuscrito, en la que se solicita publicación, con una declaración que precise que el artículo es original e inédito. De igual manera, manifestar que todos los autores han participado en la elaboración, leído y aprobado el contenido del trabajo y en caso de autores colombianos, que cuentan con CvLAC (hoja de vida de COLCIENCIAS). Los autores deben declarar que conocen las consideraciones éticas de la Revista y cuentan con el consentimiento informado del paciente y el aval de la institución donde se realizó el trabajo.

Las personas que participen y no cumplan estos requisitos, pueden incluirse en agradecimientos. Este o parte del mismo no han sido publicados con anterioridad ni han sido enviados a otro sitio para publicarse; que fue conducido bajo las reglas éticas antes mencionadas, y que se transfieren los derechos de reproducción (*copyright* a la revista). A juicio del Editor Jefe y el Comité Editorial, puede haber excepciones para aceptar material que haya sido publicado previamente (tablas o figuras), en cuyo caso se debe adjuntar el permiso de la publicación que posea el derecho de reproducción. El autor debe adelantar los trámites necesarios para la obtención de tales permisos. En caso de que parte de los resultados del trabajo hayan sido divulgados en un evento científico debe ser informado al editor en la carta de presentación.

La Revista no acepta la inclusión o el retiro de autores después de haber iniciado el proceso editorial de los manuscritos.

### Normalización de identificación de autores

Para fines de ser citados de forma uniforme en los diferentes índices científicos, se sugiere que los autores adopten un nombre de pluma, es decir, el mismo para todas sus publicaciones. Para la Revista se recomienda un solo apellido; cuando el autor prefiera usar los dos apellidos, estos deben ir separados por un guión (Ej, para Mateo Restrepo Jaramillo, se cita Restrepo-Jaramillo M).

Todos los autores deben tener el número de identificación ORCID (open researcher and contributor ID), el cual se obtiene en la página: <https://orcid.org/>

## ENVÍO DEL ARTÍCULO

Para enviar sus contribuciones debe iniciar con el proceso en el enlace REGISTRARSE.

Los manuscritos deben escribirse en hojas tamaño carta, a doble espacio, en letra Arial de 12 puntos; las tablas y figuras no deben incluirse dentro del texto, deben ir al final de este, después de las referencias. La revista tiene el español como idioma oficial, aunque puede aceptar colaboraciones en inglés.

La primera página debe incluir lo siguiente:

- Título del trabajo en español.
- Título del trabajo en inglés.
- Primer apellido y nombres completos de los autores.
- Número ORCID de cada autor.
- Cargo y categoría académica de los mismos.
- Nombre de la institución donde se realizó el trabajo.
- Nombre, dirección, número de teléfono y dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.
- Fuentes de financiación, equipo, medicamentos o todos estos.
- Conteo de palabras del texto, excluyendo el resumen, los agradecimientos, los pies de figuras y las referencias, y conteo de las palabras del resumen. La extensión máxima aceptable para los artículos de investigación, revisión y reflexión es de 3500 palabras excluyendo resumen, referencias, tablas y figuras.
- Número de figuras y cuadros.
- Título corto para los encabezamientos de página.

En la segunda página debe aparecer el resumen en español y su traducción al inglés, y las palabras clave en los dos idiomas.

Para presentar manuscritos a la Revista, estos deben acompañarse de una carta de presentación firmado por todos los autores (formato de carta de presentación).

Debe evitarse el uso de abreviaturas que no sean universalmente reconocidas, sino que hayan sido acuñadas por los autores. Siempre se deben usar los nombres genéricos de los medicamentos. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá citar una vez, entre paréntesis, luego de su primera mención. Toda medida se debe expresar según el sistema internacional de unidades. Las referencias se deben identificar en el texto

con números arábigos entre paréntesis, en su orden de aparición.

La lista secuencial de referencias también debe ser escrita a doble espacio, y debe aparecer en nueva página al final del texto. La forma de citarlas debe ajustarse a lo recomendado en los requisitos uniformes para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas, o normas de Vancouver ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). La abreviatura de los títulos de las revistas debe ser tal y como aparece en la lista de revistas indexadas en el Index Medicus, que puede obtenerse en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Las comunicaciones personales no constituyen una referencia bibliográfica reconocida, como tampoco lo son los resúmenes de congresos; si se considera necesaria su inclusión, deben aparecer entre paréntesis en el texto.

Para los artículos de revisión, es recomendable que al menos el 70% de las referencias sean de artículos originales, y 10% deben ser de los últimos 5 años y al menos una referencia colombiana. En caso de no contar con literatura colombiana, el autor debe sustentarlo.

A las referencias se les debe agregar el DOI (Digital Object Identifier), a fin de posibilitar a los lectores su identificación y acceso directo.

## Ejemplos de referencias

Se deben listar los primeros seis autores seguidos por *et al.*

- **Artículos de revistas:** Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen: página inicial y final del artículo. DOI
- **Libros:** Título del libro. Número de la edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- **Capítulos de libros:** Autores del capítulo. Título del capítulo. En: editores del libro. Título del libro. Número de la edición. Lugar de publicación: editorial; año; página inicial y final del capítulo.
- **Medio electrónico:** Título [sede web]. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación. Fecha de consulta. URL electrónica exacta.

## Ilustraciones y cuadros

Cada una de las ilustraciones y cuadros se debe enviar en un archivo adicional al texto del artículo. Son suplementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo puede llevar un número razonable de fotos; para los reportes de casos, el máximo es de tres. El número de fotos puede aumentarse cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del Editor Jefe y el Comité Editorial.

## Fotografías

Las fotografías deben enviarse en un archivo anexo al artículo, de preferencia en formato TIFF (*Tagged Image File Format*); el formato JPEG (*Joint Photographic Experts Group*) no permite una óptima impresión dado que es un archivo comprimido en el que se han eliminado un número indeterminado de píxeles para lograr su compresión. Si la foto es a color debe enviarse en alta resolución, es decir, por lo menos a 300 dpi (*dots per inch*); si es en blanco y negro, la resolución óptima para impresión es de 600 dpi.

Se deben numerar con cifras arábigas, tener un título breve y ser autoexplicativas. Las fotografías de histopatología deben indicar el tipo de tinción y los aumentos a los que se fotografió la imagen enviada.

Si han sido publicadas previamente, debe anotarse la referencia completa y exacta del sitio en el que fue publicada y adjuntar el permiso por escrito de la publicación que posea el derecho de reproducción (*copyright*).

Los gráficos y las tablas deben enviarse en sus archivos de origen (Excel, Power Point) y no enviarlos escaneados ya que impide su corrección y diagramación apropiada. Al igual que las figuras, deben ser numeradas, aparecer citadas en el texto y deben contar con una leyenda ilustrativa y ser explicativas; asimismo, deben aparecer las unidades que se hayan utilizado para las diferentes variables listadas.

## Declaración de privacidad

Los nombres, teléfonos y direcciones de correo electrónicos que han sido suministrados a la revista se usarán exclusivamente para los fines declarados y no estarán disponibles para ningún otro propósito, persona o institución.

## DIRECTRICES ÉTICAS PARA PUBLICACIÓN

La Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica es consecuente con los principios éticos que divulga, y se esfuerza constantemente por entregar al lector una revista científica de óptima calidad. Las «Instrucciones a los autores» permiten a los investigadores enviar su trabajo de acuerdo con las exigencias editoriales, y la decisión de publicar un artículo se basa en la importancia del trabajo para el campo de la Dermatología, así como en su originalidad, precisión y claridad. Estas recomendaciones desde la Ética, buscan que el proceso de preparación, envío, evaluación y publicación de los artículos se proteja de conductas inapropiadas que violan los principios y orientaciones de la Ética y las buenas prácticas que deben orientar las publicaciones científicas. Apuntan igualmente a velar por la credibilidad que hoy tiene la Revista y ratifican la adherencia del equipo editorial y de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica a los principios éticos, a las normas internacionales de la AMM (*Asociación Médica Mundial*) y de otros organismos como la CIOMS (*Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas*) y la UNESCO (*Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura*), que velan con sus orientaciones por la aplicación de los principios de la ética a la investigación científica y a la publicación de los resultados de dichas investigaciones.

Los trabajos de investigación deben haber observado las normas éticas del Comité de Ética de la institución en donde se realizó dicho estudio, además de acatar los enunciados de la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en Fortaleza (Brasil) en 2013, <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> y los contenidos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y en la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social.

### Directrices

- El autor que somete un manuscrito para publicación, debe asegurar que el trabajo es original y que cuenta con el consentimiento y aprobación de los demás autores para el envío y su publicación.
- El manuscrito debe ser inédito, esto es, no ha sido publicado en otras revistas. Tampoco debe haber sido presentado al mismo tiempo a otra revista.
- El manuscrito respeta la confidencialidad de la información y en el caso de investigación, da fe que la misma, fue aprobada por un Comité de Ética en investigación debidamente conformado. La Revista se reserva el derecho de solicitar el documento de aprobación del Comité de Ética en investigación. La Revista se reserva el derecho de solicitar el documento de aprobación del Comité de Ética en investigación.
- Los autores deben declarar que han obtenido libremente el consentimiento informado del paciente o su representante legal, en el caso de los menores de edad o sujetos con discapacidad intelectual, para la publicación del caso y sus fotografías. Además del consentimiento, para los menores de edad con capacidad de comprender la información (aplica de 8 años hasta la mayoría de edad), se debe contar con el asentimiento informado de los mismos.
- En la carta de presentación de los manuscritos, los autores deben declarar que cuentan con el consentimiento informado de los pacientes y del aval del comité de ética institucional y enviarlo a la Revista, cuando así se les requiera.
- El manuscrito respeta los derechos de autor y garantiza la inclusión de todos los autores. Igualmente se garantiza que no se ha incluido a quien no cumple con los criterios de autoría.
- Un autor es aquel ha hecho una contribución científica e intelectual significativa en la conceptualización y la planificación, en la interpretación de los resultados, en la redacción del manuscrito y en la aprobación de la versión sometida a publicación.
- Las fuentes utilizadas deberán citarse de manera clara y teniendo en cuenta las normas técnicas adoptadas por la Revista. Las políticas antifraude y de buenas prácticas de publicación incluyen que no deben copiarse fragmentos de otras obras publicadas, ni de otros autores (plagio), o del mismo autor (autoplagio); en caso de detectarse mala práctica, el trabajo será rechazado; en caso de identificar plagio en un artículo ya publicado, este se retirará de la Revista electrónica.
- Las figuras y tablas deben ser originales de los autores o contar con el permiso para adaptación o reproducción, en caso que estas sean tomadas de la literatura.
- Todos los datos incluidos en el manuscrito que procedan de trabajos previos deben tener una referencia, incluyendo los que provengan de los mismos autores.

- Los autores confirman la veracidad de los datos que se presentan y dan soporte a los resultados y conclusiones.
- El manuscrito no debe omitir citas relevantes de investigaciones previas originales, relacionadas con el tema, ni citar artículos que no fueron consultados.
- Cuando se cita varias veces a un mismo autor (o autores) de una misma fuente, en la lista de referencias debe quedar claro que es de la misma publicación.
- La citación de fuentes secundarias, o la cita de cita, debe emplearse con moderación y fundamentalmente cuando no es posible acceder al texto original.
- Es una falta a la ética, la citación por complacencia, denominada citas de intercambio, fruto de acuerdos para citación recíproca. Todas las citas deben estar bien justificadas y fundamentadas en la calidad y pertinencia científica.
- El plagio, es decir, la copia de los planteamientos, procedimientos o resultados de otros autores presentándolos como propios, es una falta ética y es una violación contra la propiedad intelectual del autor o investigador original.
- El autoplagio es la copia de fragmentos o parafraseo de artículos previamente publicados por los autores, sin la citación respectiva. Citar trabajos previos de los autores es válido, mientras estén debidamente adjuntada la referencia.
- Las referencias deben ser completas. Las citas inexactas reflejan la posible no lectura de una bibliografía que se supone consultada.
- No es ético traducir textos de publicaciones en otros idiomas y presentarlas como propias. Se puede realizar la traducción, pero acompañada de la cita respectiva, que dé el crédito al autor de la afirmación o texto traducido. No es válido el uso de fragmentos completos.

## Política Antiplagio

Los artículos sometidos a la Revista son inspeccionados por una disciplinada política antiplagio que vela por su originalidad, para ello se analizan con el servicio del programa “iThenticate” en busca de coincidencias de textos e información de otros autores, respetando así el derecho de otros autores, y garantizando que los trabajos sean inéditos y que cumplan con los estándares de calidad editorial que avalen producción científica propia.

## Conflictos de interés

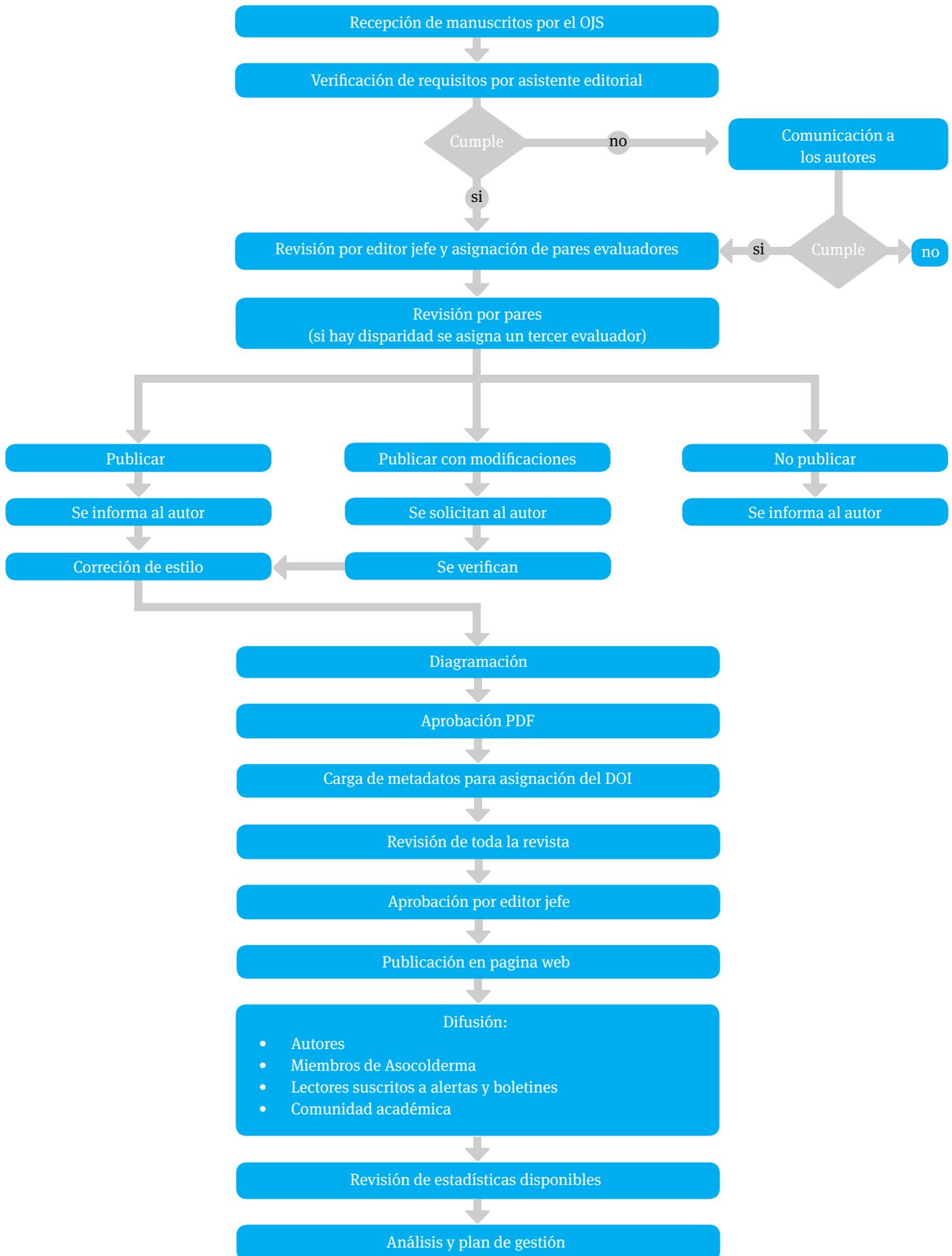
Todos los autores deben declarar si tienen algún conflicto de interés relacionado con el manuscrito que están enviando. Estos conflictos de interés incluyen los apoyos económicos recibidos para la realización del trabajo, los pagos recibidos de una entidad comercial y los pagos por conducir un estudio o por ser consultor de alguna compañía farmacéutica en el tema de la publicación. Igualmente, todo apoyo económico o de cualquier otro tipo para asistir a eventos sociales o académicos relacionados con la compañía farmacéutica involucrada en el estudio. La no declaración de los conflictos de interés puede llevar a sanciones como el rechazo de la publicación o, en caso de ya haber sido publicado, la publicación posterior del conflicto no declarado. Estos se declaran en la carta de presentación y en el cuerpo del manuscrito. En caso de ser necesario los autores pueden consultar al asesor de ética de la revista enviando correo a la dirección: revista@asocolderma.com

## Consentimiento informado

Los reportes de caso y las fotografías incluidas en los diferentes artículos deben contar con el consentimiento informado, tal como se detalló en las directrices. No se debe incluir ningún tipo de información que permita identificar al paciente, como nombres, iniciales o números de historia clínica.

No se debe publicar una imagen en la que el paciente pueda reconocerse o ser reconocido, sin el consentimiento por escrito, ya que constituye una violación de su privacidad. Esto incluye no solamente la cara, sino cualquier parte del cuerpo que el paciente pueda identificar como propia. En la edición de la fotografía se deben omitir datos que puedan permitir la identificación del paciente, pero esto no obvia la necesidad de obtener el consentimiento informado.

# Infografía de flujo editorial



## Instructions for authors

---

The Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica is an international, peer-reviewed and online scientific journal, where articles from anywhere in the world are welcome. Its subject is exclusively based on diseases and care of the skin. It is an open access magazine. The journal has been published continuously since 1991, and since 2003 it has been published quarterly. The manuscripts are subject to a double-blind arbitration by scientific peers selected by the Editorial Committee. The journal is committed to publish original and unpublished articles on dermatology research, review articles, reflection articles and case reports. Its content is essentially of a scientific nature, although eventually there may be contributions of a guild or informative nature when they are of particular importance. Its main objective is to contribute to the formation of the academic community. The abbreviated title of the Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica is Rev Asoc Colomb Dermatol and it must be used in footnotes, figure legends and bibliographic references.

Submitting manuscripts for publication has no cost and must be done through the OJS (open Journal System) program, through the magazine's website, in order to streamline the process and to check the status of submissions. For doing this, it is necessary to Register and Login. The URL is <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma>

### Periodicity:

Quarterly: January-March; April June; July September; October-December and occasionally supplements will also be published in electronic format.

### Publication language:

Spanish is the official language of the magazine, although contributions in English are also accepted. Abstracts are available in Spanish and English.

### Financing model:

This magazine is under the administration of the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. For its operating expenses, it has a business plan, managed by the Commercial Direction, that includes advertising on the magazine's website.

The Magazine has editorial independence; the Editor and the Editorial Committee are autonomous in their academic and scientific decisions.

### Information for authors

The journal observes the standards published by the International Committee of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)), in its uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals and has incorporated them into the review and publication process.

## Type of articles published in the journal

### 1. Research article

It must be an original work derived from research that contributes to building scientific knowledge, by giving relevant information about new available data. It should contain the following sections: introduction, materials and methods, results, discussion and references. It must have a maximum 250 words structured abstract, in Spanish and English, and three to six keywords must be given in Spanish, which must be included in the Health Sciences Descriptors (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), and in English, they must be included in the Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

The manuscripts submitted must have observed the ethical standards of the Ethics Committee in charge of supervising the research studies of the institution where the study was conducted. In addition it must

follow the statements from the 1975 Declaration of Helsinki, as amended in Seoul, Korea, in 2008, <http://www.wma.net/in/30publications/10policies/b3>, and the contents in the Resolution 8430 of 1993 of the Ministry of Health of Colombia and Resolution 2378 of 2008 of the Ministry of Social Protection of Colombia. The approval of the Ethics Committee must be attached to the manuscript. The own ethical guidelines of the journal are detailed in the attached document (link to ethical guidelines).

## 2. Review article

It is an updated review on a particular field of Dermatology; is characterized by presenting a bibliographic review of at least 50 references. It is suggested not to include more than seventy references and the summary, in Spanish and English, should not exceed 150 words. Three to six keywords must be added in Spanish and English, included in the Health Sciences Descriptors (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), and in English, appearing on the Medical Subject Headings list (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

The type of review (systematic or narrative), which search strategies and databases were used, the keywords, and the period of time in which the review was made should be indicated by the author.

## 3. Reflection article

It is a manuscript that presents research results from an analytical, interpretive or a critical point of view of the author on a specific topic, resorting to the original sources. The summary, in Spanish and English, should not exceed 150 words. The author must add three to six keywords in Spanish and English included in the Science Descriptors of the Health (DeCS) <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>, and in English, appearing on the Medical Subject Headings (MeSH) listing (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

## 4. Case report

It is the section dedicated to the communication of clinical, therapeutic or histopathological experiences. Its objective is to contribute to medical knowledge by describing a new or rare disease, a relevant clinical application, to help in clarify the pathogenesis of a disease, describe some unusual complication or provide novel aspects in regarding diagnosis or treatment. The abstract, in Spanish and English, should not exceed 150 words.

Three to six keywords must be added, included in the Health Sciences Descriptors (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), and in English, appearing in the Medical Subject list Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

The manuscript must contain the description of the clinical case, a short comment and a conclusion. A maximum of ten references, related with the subject, and until three clinical or histological photographs are accepted. If the authors consider that more photographs should be included, they should explain the relevance of those images for the understanding of the article.

In the opinion of the Editorial Committee, the authors of a case report should not be more than four (Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011; 19:260-1). If the authors exceed that number, individual authorship must be clearly supported. The authors must state that they have the informed consent of the patient or his legal representative in the case of children or adults with intellectual disabilities.

## 5. Make your own diagnosis

This type of continuing education article is intended to stimulate the diagnostic ability of readers. It has two parts, the first one presents the case using clinical photographs or histological images; the second appears at the end of the magazine and reveals the diagnosis with a comment on the corresponding disease.

The authors must state that they have the informed consent of the patient or his legal representative, in the case of children or adults with intellectual disabilities.

## 6. Ethics

Section dedicated to theoretical and case reviews, in order to promote reflection on the criteria, the norms and ethical values that must govern the medical profession.

Espacio dedicado a revisiones teóricas y de casos, a fin de propiciar la reflexión acerca de los criterios, las normas y los valores que deben regir la profesión médica.

## 7. News and events

This section publishes reporting communications, obituaries, Association meetings or national or foreign events of importance to the dermatologist.

## 8. Graphic dermatology. Dermatology in pictures

In the Graphic dermatology section infographics are published. They combine graphics, texts and images to present an illustrative and easily understood didactic message, in relationship with our specialty. Dermatology in pictures is a section for characteristic clinical photographs or of diagnostic test results (histopathology, microbiological cultures, radiology, among others).

## 9. Letters to the editor

These are mainly the comments, opinions or information related to previous publications and concerns about The Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica o The Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía dermatológica. The correspondence published can be edited for reasons of length, grammar or style correction, and this edition will be reported to the author before the publication.

## 10. Editorial

It presents a detailed analysis of a scientific or guild topic. It is in charge of the editor in chief of the journal or by his or her guests. The authors of the editorial are selected for his leadership and authority on the subject to be discussed.

## SCIENTIFIC PEER REVIEW

Each manuscript is submitted to the Editorial Committee, who decides if it is relevant and pertinent for the Journal. The document submitted to the Journal is called a manuscript and its evaluation by academic peers is still pending. Scientific research, reflection or review manuscripts will be evaluated by two peers; these referees are selected by the Editor, among the experts on the subject of each manuscript. Case reports can be evaluated by members of the Editorial Committee and not necessarily external evaluators will be required. The relevance of an external evaluator in a certain case report is at the discretion of the Editor.

The scientific peer review process is anonymous and double blind; Neither the reviewers know the name of the authors nor the authors know who accepts or rejects their manuscript, in order to guarantee the greatest possible objectivity in the evaluation.

Peers decide the suitability of the publication and can suggest corrections in case they deem it necessary; their opinion are transmitted to authors by email; if necessary, the manuscript will return to the peer reviewers to check if the requested adjustments were made. The review by peers is detailed in the attached document (link to guide peer review).

When a manuscript is accepted for publication, the final layout is sent to the author in a PDF file for review and approval; in the event that any correction is required, the magazine must be informed in the next three days following the reception of the PDF file. Once the article is published, the PDF will be available for the author to share it on social networks, if he or she considers it so. Authors are encouraged to share the PDF of their publications.

## PRESENTATION OF THE PAPER

The paper must be sent together with a cover letter that includes the title of the paper and the type of manuscript, in which publication is requested, along with a declaration that the article is original and unpublished. It must be declared that all the authors have participated in the preparation, have read and have given their approval of the content of the manuscript. Collaborators who participate in the manuscript and do not meet these requirements, can receive a written acknowledgment. It must be stated that the manuscript has not previously published or sent to another journal, also that it was done under the ethical rules mentioned above, and that the authors transfer the reproduction rights (copyright) of the article to the journal.

In the opinion of the Editorial Committee, there may be exceptions to accept material that has been previously published (by example, tables or figures), in which case the authors must attach the permission of the journal that owns the reproduction rights. The author must carry out the necessary procedures to obtain such authorizations. If part of the results of the paper have been disclosed at a scientific event, that situation must be reported to the editor in the cover letter.

The Journal does not accept the inclusion or removal of authors after starting the editorial process of the manuscripts. In exceptional cases, accepted by the Editorial Committee, it will be mandatory to send the written consent of the authors whose names will be removed or added; the latter must fill out a letter of entry or withdrawal signed by all authors.

### Standardization of the citation of authors:

For the purposes of being cited in the different scientific indices, the Journal recommends the use of a single surname; when the author prefers to use both surnames, these must be separated by a hyphen (for example, Mateo Restrepo Jaramillo, is quoted as Restrepo-Jaramillo M).

### Authors identification:

All authors must have the ORCID (open researcher and contributor ID) identification number, which is obtained on the page: <https://orcid.org/>.

## CONFLICT OF INTEREST

All authors must declare if they have any conflict of interest related to the manuscript that are submitting. These conflicts of interest include financial support received to do the research, payments received from a business company and payments for conducting a study or for being a consultant of some pharmaceutical company on the subject of publication. Likewise, all financial support or any other type to attend social or academic events related to the pharmaceutical company involved in the study. The non-declaration of conflicts of interest can lead to penalties such as rejection of the publication or, if it has already been published, the subsequent publication of the undeclared conflict. These conflicts must be stated in the cover letter and in the body of the manuscript. If necessary, authors can consult the ethics advisor of the Journal sending an email to the address: [revista@asocolderma.com](mailto:revista@asocolderma.com)

## INFORMED CONSENT

The case reports, and the photographs included in the different articles must have the informed consent of the patient. The custody of this consent is responsibility of the authors, who in the letter of presentation of the article must declare that they have the aforementioned document. Please don't include in the manuscript any information that allows identify the patient, such as names, initials, or medical record numbers. An image in which the patient can be recognized should not be published without written consent, as it constitutes a violation of privacy of the patients. This includes not only the face, but also any part of the body that the patient can identify as their own. In the edition of the photography, data to allow patient identification should be omitted, but this does not obviate the need to obtain the informed consent.

## MANUSCRIPT SUBMISSION

To send your contributions you must start the process in the REGISTER link. Manuscripts should be written double-spaced, in 12-point Arial font on letter-size sheets; the tables and figures should not be included in the text, and they should go at the end, after the references. The magazine has Spanish as the official language, although we can accept contributions in English.

The first page should include the following items:

- Title of the manuscript in Spanish.
- Title of the manuscript in English.
- Subtitle, if it is needed.
- First last name and full names of the authors.
- ORCID number of each author.
- Position and academic category of each author.
- Name of the institution where the research or review was developed.
- Name, address, telephone number, fax and electronic address of the corresponding author.
- Funding sources, equipment used, medications administered, or all of these items.
- Word count of the text, excluding the summary, acknowledgments, figure captions and the references, and count of the words of the abstract. The maximum acceptable length for research, review and reflection articles is 3500 words, excluding abstract, references, tables and figures. Some exceptions apply, according to the nature of the manuscript.
- Number of figures and tables.
- Short title for page headings.

The summary should appear on the second page in Spanish along its translation in English, the keywords must appear in both languages.

The use of abbreviations not universally recognized, but instead coined by the authors, should be avoided. Generic drug names should always be used. If a registered trademark is included, it only can be cited once, between parentheses after its mention. All measures must be expressed according to the international system of units. References must be identified in the text with Arabic numerals in parentheses, in their order of appearance.

The sequential list of references must also be double-spaced written and must appear on a new page at the end of the text. The way of citing them must be adjusted as recommended in the uniform requirements for manuscripts submitted for publication in Biomedical journals, or Vancouver Standards ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)). The

abbreviation of the journal titles must be done as appears in the list of journals indexed in the Index Medicus, which can be obtained at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Personal communications do not constitute a recognized bibliographic reference, nor are conference summaries considered as such; if their inclusion is considered necessary, they must appear in parentheses in the text. Please make sure that all references cited in the text have been listed in the references.

Review articles should include at least 50 references, of these 70% must be original articles, and 10% must be from the last 5 years and at least include a Colombian reference.

It is also recommended to provide references that on the subject has been published in national magazines and include the DOI (Digital Object Identifier) of those that have it, in order to enable readers to identify and access directly to them.

### Examples of references

- The first six authors must be listed in a row followed by et al.
- Magazine articles: Authors. Article title. International abbreviation of the journal. Year; volume: initial and final page of the article.
- Books: Authors. Title of the book. Edition number. Place of publication: publisher; year.
- Book chapters: Authors of the chapter. Title of chapter. In: publishers of the book. Title of the book. Edition number. City of publication: publisher; year; first and last page of the chapter.
- Electronic media: Authors. Title [web site]. City of publication: publisher; publication date. Date of consultation. Exact electronic URL.

### Illustrations and pictures

Each of the illustrations and picture must be sent in an additional file. They are supplementary and not duplicators of what is said in the text. Each manuscript can have a reasonable number of pictures; for case reports, the maximum is three. The number of photos can be increased when the didactic characteristics of the article warrant it, and this situation is left to the Editorial Committee judgment.

## Photographs

Photographs must be sent in an attached file to the manuscript, preferably in TIFF format (Tagged Image File Format); Joint Photographic Experts Group (JPEG) format does not allow optimal printing, since it is a compressed file in which an undetermined number of pixels has been removed to achieve its compression. If the photograph is in color, it must be sent in high resolution, that is, at least 300 dpi (dots per inch); If it is in black and white, the optimal resolution for printing is 600 dpi.

The photographs should be numbered with Arabic numerals, have a short title and be self-explanatory. The Histopathology photographs should indicate the type of staining and the magnifications at which the image was photographed. If the photographs have been previously published, the complete and exact reference of the site where it was published should be given and the author of the manuscript must attach the written permission of the publication that owns the reproduction rights (copyright).

Graphics and tables should be sent in their original source files (Excel, Power Point) and not scanned, since it prevents its correction and appropriate layout. Like the figures, they must be numbered, appear cited in the text, must have an illustrative legend and be explanatory; likewise, the units that have been used for the different variables listed must be shown clearly. For more information, you can contact us through the mail of the journal: [revista@asocolderma.com](mailto:revista@asocolderma.com)

## Privacy statement

The names, telephone numbers and email addresses that have been supplied to the magazine are used exclusively for the declared purposes of publishing and will not be available for other purposes, persons or institutions.



**EDITORIAL**

**La enseñanza de la dermatología en Colombia**

**HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO - PARTE I**

**ÉTICA - PARTE I**

**Primacía de los mejores intereses de los pacientes**

**ARTÍCULO DE REVISIÓN**

**Psoriasis en placas secundaria al uso de inhibidores de las tirosina-cinasas: a propósito de un caso y revisión narrativa de la literatura**

**Reacciones adversas medicamentosas cutáneas: enfoque en el servicio de urgencias**

**REPORTE DE CASO**

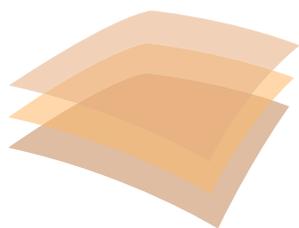
**Hidradenitis ecrina neutrofílica: ¿Una paraneoplasia o reacción medicamentosa?**

**Pustulosis exantemática generalizada aguda en paciente pediátrico polimedicado con traumatismo craneoencefálico**

**HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO - PARTE II**

**ÉTICA - PARTE II**

**Primacía de los mejores intereses de los pacientes**



**AsoColDerma**  
Asociación Colombiana de Dermatología  
y Cirugía Dermatológica

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología  
y Cirugía Dermatológica.

Indizada en:



Avalada en:

