



Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

EDITORIA

Margarita María Velásquez

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

José María Maya

Médico, Magister en Salud Pública, Magister en Dirección Universitaria y Magister en Dirección y Gestión de la Seguridad Social. Medellín, Colombia.

COMITÉ CIENTÍFICO

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.

Ana Francisca Ramírez

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

Felipe Jaramillo

Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatopatología. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

César González

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

COMITÉ EDITORIAL

Gloria Sanclemente

Esp. en Dermatología, MSc en Virología, Maestría en Ciencias Clínicas (Epidemiología Clínica). Universidad de Antioquia. Doctorado en Epidemiología, Universidad Autónoma de Barcelona. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Anilza Bonelo

MSc en Microbiología, Ph.D. en Ciencias Biomédicas. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

María Dulfary Sánchez

Ph.D. en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología. Universidad de Antioquia, Colombia. Investigadora en Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana State University, New Orleans, Estados Unidos.

Paul Laissue

MSc en Genética, Ph.D. en Genética. Universidad del Rosario. Bogotá, D.C., Colombia.

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.

Álvaro Acosta

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

María Teresa Ochoa

Esp. en Dermatología, MSc en Inmunología. UCLA, USA.

Rodrigo Restrepo

Patólogo, Dermatopatólogo. Universidad CES, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Gerzaín Rodríguez

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

Omar Lupi

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

Andrés Jaramillo

Ph.D. Departamento de Microbiología e Inmunología. University of Louisville. Louisville, Kentucky. Postdoctorado en Inmunología. Departamento de Investigación Médica "Banting & Best". University of Toron, Toronto, Canada.

Juan Raúl Castro

Médico dermatólogo, Universidad Nacional de Colombia. Esp. en Docencia Universitaria, Universidad militar Nueva Granada. Magister en Dermatología Oncológica, Universidad de Valencia. Bogotá, Colombia.

Luis Antonio Castro

Esp. en Dermatología. Esp. en Inmunodermatología. Bogotá, Colombia.

Ángela María Londoño

Esp. en Dermatología. Universidad Pontificia Bolivariana. Magister en Epidemiología, Universidad CES. Medellín, Colombia.

CORRECTOR DE ESTILO

Carlos Arturo Hernández
Especialista en Salud Pública,
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
Bolívariana, Medellín, Colombia.

DIRECTORES COMERCIALES

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

Elkin Omar Peñaranda
Esp. en Dermatología
Oncológica, Universidad
Nacional de Colombia, Bogotá
D.C., Colombia.

DIRECTIVAS DE ASOCOLDERMA 2016-2018

PRESIDENTE:
Natalia Hernández

VICEPRESIDENTE:
Juan Esteban Arroyave

SECRETARIA:
Claudia Arenas

PRESIDENTE HONORARIO:
Juan Guillermo Chalela

PRESIDENTE DEL CONGRESO:
Evelyne Halpert

TESORERA:
Mónica Elena Rivera

Vocal principal:
Carolina Ivette Cortes

Vocal principal:
Claudia Juliana Díaz

Vocal principal:
Esperanza Meléndez

Vocal suplente:
Julia Inés Mesa

Vocal suplente:
Adriana Motta

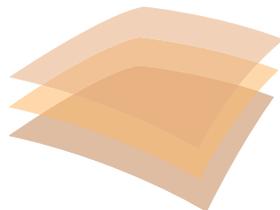
Vocal suplente:
Martha Susana Ramírez

Fiscal Honorario:
Adriana Arrunátegui

Revisor fiscal:
Manuel Zabala

PORTADA:

Palma en tripa en paciente con carcinoma pulmonar metastásico, Claudia Juliana Díaz *et al.*



AsoColDerma
Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica

La Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica está indizada en:
IMBIOMED // EBSCO // PUBLINDEX

Esta revista está disponible en formato digital en la dirección electrónica www.revistasocolderma.org

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

164

Biosimilares - nuestro futuro próximo

Natalia Hernández M.

HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO - PARTE I

166

Rosario Betancur, Gerzaín Rodríguez

ÉTICA - PARTE I

168

Conflicto de intereses

Jose María Maya

ARTÍCULO DE REVISIÓN

170

Síndromes de hipersensibilidad inducidos por medicamentos en las unidades de cuidados intensivos

Marcela Cardona, Luisa Fernanda Galindo, Diego Andrés Díaz-Guío 170

REPORTE DE CASO

184

Inmunodeficiencia combinada grave y psoriasis infantil, una rara asociación

Lina María Rodríguez, Sebastián Gómez, Lina Vanessa Gómez, Ana Cristina Ruiz 184

Palma en tripa en paciente con carcinoma pulmonar metastásico

Lina Marcela Piedrahíta, Claudia Juliana Díaz 190

Hipertrichosis como efecto dermatológico secundario al uso de panitumumab

Sandra Patricia Herrera, Natalia Andrea Rueda, Jennifer Paola Rueda, Jesús Insuasty, Ricardo Flaminio Rojas 194

Síndrome LEOPARD

María Angélica Macías, Ana María Téllez, John Ballén, Carolina Hernández 198

HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO - PARTE II

204

Rosario Betancur, Gerzaín Rodríguez

ÉTICA - PARTE II

206

Conflicto de intereses

Jose María Maya

BIOSIMILARES – NUESTRO FUTURO PROXIMO

La crisis del sistema de salud colombiano, con un déficit de más de 5 billones de pesos y deudas crecientes con hospitales, proveedores y personal médico, es un problema preocupante y de muchas maneras puede afectarnos a nosotros y a nuestros pacientes.

Dado que uno de los componentes importantes del gasto en salud son los medicamentos, especialmente los innovadores, en nuestro país y en muchos otros, se ha dado ingreso a los medicamentos biosimilares. Se estima que el precio será un 10-15 % menor que el innovador, pero este no es un estándar obligatorio y varía según la negociación.

Cuando un medicamento innovador pierde su protección de patente, su fórmula básica puede ser utilizada por otra casa farmacéutica para producir un medicamento ‘similar’.

La producción de medicamentos genéricos es relativamente sencilla, pues conocer su composición química permite producir copias que pueden llegar a ser prácticamente idénticas al original. Sin embargo, esta tarea es especialmente difícil en el caso de los productos biológicos. Estos medicamentos

se producen mediante procesos biológicos complejos en líneas celulares que requieren centros muy especializados para su desarrollo. Tienen una microheterogeneidad implícita y su reproducibilidad es difícil de establecer, incluso en la línea de producción del medicamento en un mismo laboratorio, lo cual preocupa aún más si se trata de diferentes líneas de producción. La función y las características de la proteína terapéutica, dependen de su configuración final, y pequeños cambios en su estructura podrían alterar su efectividad y su capacidad inmunógena.

Los medicamentos biosimilares deben demostrar una comparabilidad en cuanto eficacia y seguridad en estudios preclínicos y clínicos, con criterios de valoración suficientemente relevantes, y deben ser idealmente avalados por la *Food and Drug Administration* (FDA), la *European Medicines Agency* (EMA) o ambas. En cuanto a la capacidad inmunógena, que sigue siendo uno de los elementos más intrigantes frente a los medicamentos biológicos, se tendrá que esperar un tiempo después de su uso para evaluar su potencial. Comprender integralmente el desarrollo, la evolución y el impacto clínico

de la capacidad inmunógena de los productos biológicos innovadores, ha sido complejo, ha tomado varios años y no ha sido totalmente dilucidado todavía. Por tanto, predecir la posible capacidad inmunógena de los nuevos medicamentos, plantea un gran desafío.

De aquí en adelante, debemos familiarizarnos con la siguiente terminología.

Extrapolación: consiste en la aplicación de datos de seguridad y eficacia de estudios clínicos de un medicamento en una indicación, para usarlos en otras indicaciones en las que no se estudió el fármaco biosimilar, pero sí el medicamento de referencia.

Cambio médico: en los pacientes que presenten una reacción terapéutica inadecuada o un evento secundario intolerable, se debe cambiar el medicamento por razones clínicas; está avalado por las pautas recomendadas y las guías de manejo.

Cambio no médico: es el cambio de un producto biológico por razones que no sean necesidades clínicas; la motivación puede ser por ahorro de costos o por conveniencia.

Sustitución: un químico farmacéutico o un proveedor pueden sustituir un fármaco por otro previsto para lograr los mismos resultados clínicos; se llama automática o involuntaria, cuando se hace sin la autorización médica.

Intercambiabilidad: consiste en el cambio de un medicamento por otro que se prevé tenga el mismo efecto clínico, en un entorno clínico dado y en cualquier paciente.

En Colombia se emitió el Decreto 1782 de 2014 para crear la tercera vía. Para que los medicamentos lleguen al mercado nacional, se establecieron tres vías: la del expediente completo, la de comparabilidad y la de comparabilidad abreviada. Es así como, en el mercado, tendremos medicamentos innovadores (expediente completo), biosimilares (comparación preclínica y clínica) y abreviados (solo debe demostrar que el medicamento es químicamente similar al original).

La vía abreviada es especialmente peligrosa, pues no se exige la comparabilidad. Sin embargo, las grandes compañías de productos biosimilares no la están usando como una estrategia de ingreso al mercado en este momento, debido a que sus estándares son mundiales y no solo locales. Las compañías de biosimilares ya no están tomando la vía abreviada, porque, según la legislación de otros países, deben presentar los datos de comparación preclínica y clínica. Es incierto cómo se continuará con este proceso en el futuro.

Además, en Colombia se permite la extrapolación infinita y no se reglamentó (como sí se

hace en otros países) el uso de nombres diferenciados entre el producto original y el biosimilar o el abreviado. Preocupa mucho la forma de establecer la trazabilidad y la farmacovigilancia de los productos formulados.

Con el advenimiento del sistema MiPres (*Mi prescripción*), el médico es autónomo en la formulación y sobre él recae la responsabilidad del medicamento recomendado a los pacientes, por lo cual debemos estar al tanto de todo lo antes descrito y ser especialmente diligentes con los procesos de farmacovigilancia.

Natalia Hernández M.

PRESIDENTA, ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE DERMATOLOGÍA Y CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

REFERENCIAS

1. Scott BJ, Klein AV, Wang J. Biosimilar monoclonal antibodies: A Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant differences and indication extrapolation. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(Supl.3):S123-32.
2. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products. Geneva: World Health Organization; 2009.
3. FDA Guidance for Industry. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. HHS FDA/CDER/CBER, Apr. 2015. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291128.pdf>
4. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, Feb. 2006. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf
5. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. May 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf
6. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1782 de 2014. Fecha de consulta: 12 de junio 2018: Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Normatividad.../Decreto%201782%20de%202014.pdf>.

¿Reconoce esta clave diagnóstica?

Rosario Betancur¹, Gerzaín Rodríguez²

1. Médica dermatóloga, Sincelejo, Colombia
2. Médico, profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

CASO CLÍNICO

Una mujer de 47 años de edad consultó por presentar vesículas y pústulas discretamente pruriginosas, de seis meses de evolución, localizadas en las axilas, los pliegues submamarios y las ingles (**figura 1**). No había alteración de su salud general.

Se tomó una biopsia de la piel de la axila que demostró una lesión vesicular y pustulosa subcórnea, con material eosinófilo seroso en la superficie y un discreto número de polimorfonucleares en la base de la lesión intraepidérmica (**figura 2**). En la dermis papilar, se observaban edema púrpura, infiltrado discreto de polimorfonucleares y algunos linfocitos. La coloración de PAS (*Periodic Acid-Schiff*) no demostró hongos.



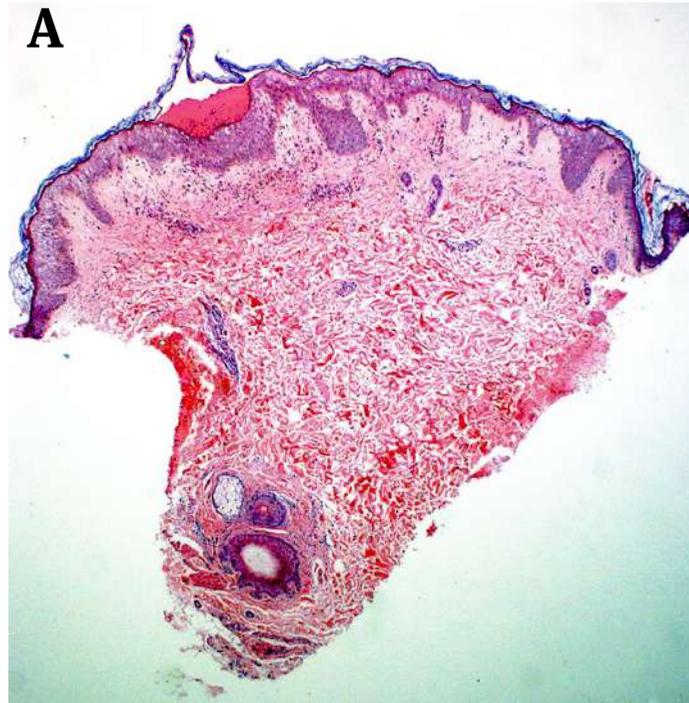
Correspondencia:
Gerzaín Rodríguez

Email:
josert@unisabana.edu.co

Recibido: 30/05/18
Aceptado: 05/07/18

Conflictos de interés:
No se reportan conflictos de interés.

Financiación:
Ninguna.



¿Cuál es su diagnóstico?

Respuesta en la página 204

Conflicto de intereses

Conflicts of interest

José María Maya

Médico, magister en Salud Pública, magister en Dirección Universitaria y magister en Dirección y Gestión de la Seguridad Social; profesor titular, Universidad CES; decano general, Escuela de Ciencias de la Vida. Universidad EIA, Medellín, Colombia

RESUMEN

Se presenta el caso de un médico inversionista en una empresa de producción y venta de medicamentos, quien es cuestionado por el Tribunal de Ética Médica por formularle a un paciente productos que solo se venden en la farmacia de la cual el médico es accionista y que, además, son de costo moderado y alto, y negarse a cambiar la formulación, a solicitud del paciente, por productos contemplados en los protocolos de atención y disponibles ampliamente en el sistema de salud.

A partir de los principios éticos, se analiza la actuación del médico.

PALABRAS CLAVE: ética, principio, beneficencia, conflicto de intereses.

SUMMARY

I present the case of a medical investor in a drug production company who was questioned by the Medical Ethics Court for having formulated products that were sold only in the pharmacy of which the doctor is a shareholder. Additionally the medications were of moderate and high cost and the physician refused to change the formulation, at the request of the patient, for products included in the Colombian social security protocols and widely available in the health system.

The doctor's behavior was analyzed based on the ethical principles.

KEY WORDS: Ethics, principles, beneficence, conflict of interest.

Correspondencia:

Jose Maria Maya

Email:

josemariamayamejia@gmail.com

Recibido: 24/07/18

Aceptado: 26/07/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

CASO N° 5 DE ÉTICA

Pedro es un médico dermatólogo que ejerce exitosamente su especialidad en una gran ciudad. El ejercicio de su profesión le ha permitido acumular unos excedentes económicos, con los cuales se ha convertido en accionista de una empresa que produce y comercializa productos dermatológicos basados en fórmulas magistrales. Estos productos se venden al público en droguerías de propiedad de la misma empresa productora, estratégicamente situados en centros comerciales de estratos medio y alto.

Juan es un paciente de clase media quien, al presentar una enfermedad dermatológica, decide consultar –por recomendación de un amigo– al doctor Pedro en su consultorio particular. Es bien atendido por el médico dermatólogo, quien le hace diagnóstico de una situación crónica que no compromete su vida, aunque es molesta y estéticamente un poco desagradable. El médico prescribe una fórmula con dos medicamentos de uso tópico que debe utilizar con-

tinuamente y la entrega al paciente junto con una tarjeta donde se indica la dirección de la droguería donde puede y debe comprarla, presentando la fórmula expedida por el médico.

Juan le pregunta al médico si es posible adquirirla en una droguería de cadena de su caja de compensación familiar, donde, además de tener buenos precios, existe descuento para los afiliados. El médico le manifiesta la imposibilidad de comprarla allí dado que el producto es exclusivo de estas droguerías e insiste al paciente que debe adquirirla en uno de los expendios anotados en la tarjeta que le ha entregado.

A los pocos días, el paciente Juan regresa al consultorio y le solicita a la secretaria del doctor Pedro hablar con él. Al ser recibido por el médico le manifiesta que los medicamentos que le ha formulado son de un costo muy alto para él y que se le hace difícil sostener en el tiempo el tratamiento. Le pide que le sean cambiados por medicamentos que puedan ser adquiridos en las droguerías de su caja de compensación o, al menos, en una droguería de cadena que tiene precios más accesibles al usuario. El médico se niega a cambiar la formulación aduciendo que él confía en los medicamentos formulados por ser de alta calidad y que estos solo están disponibles en esta red de droguerías. El paciente insiste al médico en su solicitud porque no está seguro de poder continuar el tratamiento en el tiempo, con lo cual no podrá controlar su problema dermatológico. El médico no accede a la petición.

Juan consulta con un amigo, quien le recomienda poner su caso en conocimiento del Tribunal Seccional de Ética Médica de su ciudad. Al estudiar el caso, el Tribunal encuentra que el doctor Pedro es accionista de la empresa que produce y comercializa los medicamentos formulados a Juan. Cita al médico para que explique su negativa, presente la 'evidencia' científica que existe para que no sea conveniente cambiar los medicamentos por otros de la farmacopea corriente y le cuestiona el conflicto de interés que existe al ser accionista de la empresa que vende los medicamentos. El médico no presenta estudios publicados en revistas científicas que avalen la superioridad terapéutica de los medicamentos exclusivos de su empresa, aunque afirma que su experiencia ha sido muy positiva al utilizarlos en otros pacientes y aduce que su inversión en la empresa es legal, además de que paga impuestos por los rendimientos de la misma y, por ende, tiene derecho a promover su utilización.

El Tribunal amonesta al médico y le solicita atender adecuadamente la solicitud del paciente.

CUESTIONAMIENTOS ÉTICOS

1. El ser el médico accionista de una empresa de salud, ¿lo coloca ante un conflicto de interés que debe resolver?
2. ¿Cuál es su concepto sobre la decisión del Tribunal de Ética?
3. ¿La legalidad de la inversión del médico es suficiente para que sea ética la decisión que tome en relación con las recomendaciones a sus pacientes de consumir solo productos producidos por su empresa? ¿Todo lo legal es ético?
4. ¿Cómo debería manejar este médico inversionista la solicitud que le hace su paciente, para evitar que sus intereses personales primen sobre el beneficio y bienestar del paciente?

Ética continúa en la página 206

Síndromes de hipersensibilidad inducidos por medicamentos en las unidades de cuidados intensivos

Drug-induced hypersensitivity syndromes in intensive care units

Marcela Cardona¹, Luisa Fernanda Galindo², Diego Andrés Díaz-Guío³

1. Médica general, Vital Care, Centro de Simulación Clínica, grupo EdSimC, Armenia, Colombia
2. Médica dermatóloga, Dermobog, Bogotá, D.C., Colombia
3. Médico intensivista, Ph.D. (c) en Educación, Clínica Central del Quindío, CEO Vital Care, Centro de Simulación, Armenia, Colombia

RESUMEN

Las enfermedades cutáneas desencadenadas por medicamentos son comunes y, en su mayoría, no fatales; sin embargo, algunas de ellas menos frecuentes, son potencialmente mortales. Se destaca el espectro del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Al ser enfermedades de baja incidencia, es común que el personal de cuidados intensivos no esté familiarizado con su presentación, diagnóstico y tratamiento, lo que puede asociarse con demoras en la atención adecuada y con impacto en la morbimortalidad.

En esta revisión narrativa se abordan estas entidades clínicas y se describe su asociación con medicamentos de uso frecuente en las unidades de cuidados intensivos; además, se tratan la fisiopatología, la presentación clínica y el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, cuidados críticos, preparaciones farmacéuticas, unidad de cuidados intensivos, erupciones cutáneas.

SUMMARY

Cutaneous diseases triggered by medications are common and usually harmless, but some of the less frequent variations can be life threatening. Some of the diseases in this category are the spectrum of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome.

The rare occurrence of these diseases has led to low levels of knowledge on its clinical presentation, diagnosis and treatment by medical staff on intensive care units, which can be associated with attention delays and negative impact on morbimortality.

Correspondencia:

Diego Andrés Díaz-Guío

Email:

andres.diaz@vitalcare.co

Recibido: 12/03/18

Aceptado: 19/07/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna

This article reviews the above conditions, and describes its association with medications frequently used on intensive care units, as well as its pathophysiology, clinical presentation and treatment.

KEY WORDS: Stevens-Johnson syndrome, drug hypersensitivity syndrome, critical care, pharmaceutical preparations, intensive care units.

INTRODUCCIÓN

Muchos de los medicamentos utilizados en las unidades de cuidados intensivos pueden generar reacciones secundarias que, con frecuencia, son manifestaciones cutáneas, en su mayoría leves ⁽¹⁾. Sin embargo, ocasionalmente su presentación es potencialmente mortal, como es el caso del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Se hizo una revisión narrativa de la literatura con el fin de establecer el conocimiento actual sobre las reacciones cutáneas graves generadas por medicamentos de uso frecuente en las unidades de cuidados intensivos, sus características de presentación, diagnóstico y tratamiento.

Se buscó en la literatura en español e inglés, en PubMed y en las bases de datos de los autores, con las palabras clave en los términos MeSH “Stevens-Johnson Syndrome”, “Critical Care”, “Intensive Care Units” y la combinación de los términos MeSH de los medicamentos implicados en la enfermedad, y se encontraron 991 artículos. Para el síndrome DRESS se usaron los términos MeSH “Drug Hypersensitivity Syndrome” y “Pharmaceutical Preparations”, y el término MeSH de cada uno de los medicamentos implicados en la enfermedad, y se encontraron 255 artículos. En total, de los 1.246 artículos encontrados, se seleccionaron 118 según los siguientes criterios: tener resumen, ser sobre pacientes adultos y tener una relación directa con el objeto de estudio. De estos, se incluyeron 54 que se consideraron pertinentes para hacer esta revisión.

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

El síndrome de Stevens-Johnson fue descrito por primera vez en 1922 por el cirujano Albert Stevens y el pe-

diatra Frank Johnson ^(2,3). En 1956, Alan Lyell, dermatólogo francés, describió la necrólisis epidérmica tóxica ⁽⁴⁾.

Actualmente, se considera que ambas son espectros de una misma enfermedad y reciben su nombre según el área de superficie corporal (ASC) comprometida: menos del 10 % en el primer caso, más del 30 % en el segundo caso, y de 10 a 30 % en la superposición.

La incidencia anual de la necrólisis epidérmica tóxica oscila entre 0,4 y 1,86 casos por millón de habitantes ^(5,6), y tiene una mortalidad de 10 a 45 % ^(7,8). El síndrome de Stevens-Johnson es más frecuente, 1 a 6 casos al año por millón de habitantes, y su mortalidad es del 5 % ⁽⁵⁾. La superposición de las dos enfermedades alcanza una mortalidad cercana al 6 % ⁽⁸⁾.

Badia, *et al.*, hicieron un estudio de 1.429 pacientes hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos durante un periodo de tres años, 133 presentaron al menos una enfermedad dermatológica, entre las cuales se presentó únicamente un caso de necrólisis epidérmica tóxica ⁽⁹⁾. Peña realizó un estudio en una unidad de cuidados intensivos Colombiana, durante un periodo de 7 meses; ingresaron 186 pacientes y de estos se documentaron dos casos de reacción secundaria a medicamentos, dentro de ellos un caso de SSJ ⁽¹⁰⁾.

En la literatura científica se describen factores de riesgo que pueden aumentar la incidencia y gravedad del cuadro clínico, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la tuberculosis, las neoplasias malignas, el lupus eritematoso sistémico y la administración rápida de medicamentos en grandes dosis; también, factores físicos como la radioterapia y la exposición a radiación ultravioleta, la pertenencia a algunas etnias y la predisposición genética según el antígeno leucocitario humano (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) ^(6,10-12)

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Inicialmente, se consideró que el conjunto del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica hacía parte de la forma mayor del eritema multiforme, pero, en 1997, el francés Jean Claude Roujeau y su grupo establecieron que estas enfermedades eran dos entidades diferentes, cada una con diferentes manifestaciones ⁽¹¹⁾. Por ejemplo, el conjunto del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica se presenta con aumento sérico de la interleucina 13 (IL-13) y lesiones en parches o placas en diana atípicas, mientras que las lesiones del eritema multiforme son en diana típicas o atípicas levantadas ⁽¹¹⁾.

El espectro clínico del síndrome de Stevens-Johnson

y la necrólisis epidérmica tóxica es considerado una reacción de hipersensibilidad retardada o de tipo IV, desencadenada principalmente por medicamentos, aunque también se ha sabido que infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, virus herpes, *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. entre otras, pueden desencadenar la enfermedad con menor frecuencia⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Los medicamentos de uso frecuente en la unidad de cuidados intensivos que más se han asociado con esta enfermedad son: los anticonvulsivantes aromáticos, como la carbamazepina y la fenitoína, y el trimetoprim-sulfametoxazol; estos son los que deben generar la primera sospecha⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Sin embargo, otros medicamentos como la vancomicina, los medios de contraste, la piperacilina-tazobactam, las cefalosporinas, el levotiracetam y el valproato de sodio, entre otros, también pueden desencadenarla^(7,14,18).

Entre las diferentes teorías se encuentra la de la activación de los linfocitos T CD8 (LT-CD8) y las células asesinas naturales, mediante la expresión del medicamento como antígeno en los HLA de las células presentadoras de antígeno; esto lleva a la producción de diferentes moléculas que culminan en la apoptosis de queratinocitos, haciendo que la epidermis se desprenda de la dermis⁽¹⁹⁾. La principal molécula implicada en la enfermedad es la granulisinina, que es un mediador de muerte celular producido por los LT-CD8^(7,19,20). Por medio del estudio del contenido de las ampollas, se ha evidenciado que, a mayor concentración de este mediador, mayor la gravedad de la enfermedad. Incluso, se ha aplicado esta molécula a la piel de ratones, generando ampollas y desprendimiento de la piel^(19,21).

Otras moléculas asociadas son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el interferón gamma (IFN- γ), la granzima B, las perforinas, interacción Fas/Fas ligando, IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18 y las quimiocinas, entre cuyas funciones se incluyen aumentar la reacción inflamatoria, la expresión del HLA y la apoptosis de las células blanco de la enfermedad, los queratinocitos^(19,22).

Finalmente, el desprendimiento de la epidermis lleva a una insuficiencia cutánea aguda pues la piel no puede cumplir sus funciones fisiológicas; se aumenta la pérdida transepidérmica de agua, se absorben sustancias de manera percutánea, se pierde la protección contra microorganismos y rayos ultravioleta, y se altera la capacidad de termorregulación; además, se genera redistribución del gasto cardíaco por vasodilatación, hipotermia que aumenta la tasa metabólica y, por tanto, produce hiperglucemia, alteraciones electrolíticas, anemia e hipoproteinemia. En consecuencia, las

causas de muerte son deshidratación, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonitis y falla multiorgánica, entre otras^(19,22,23).

Se ha encontrado que el HLA presente en algunas etnias, como la han de China, favorece el desarrollo de la enfermedad, como es el caso del HLA-B*15:02 con la carbamazepina y la fenitoína⁽⁶⁾.

CLÍNICA

Usualmente, el cuadro clínico se inicia entre 4 y 28 días después de iniciado el medicamento, en promedio 14 días, pero una nueva exposición puede preceder los síntomas solo 48 horas^(24,25). Se divide en dos fases.

Fase aguda: suele empezar con síntomas inespecíficos, como fiebre, astenia, adinamia y disfagia, lo que puede retrasar el diagnóstico y el retiro del medicamento causante⁽²²⁾. Hay dolor urente en la piel y en las mucosas (cavidad oral, conjuntiva, genitales).

Entre uno y tres días después, empieza la erupción cutánea con lesiones en diana atípicas, planas, máculas eritematosas, purpúricas y mal definidas, o eritema difuso, con dolor a la palpación desproporcionado con respecto a las lesiones visibles. Afecta principalmente la región anterior del tronco, la cara y la región proximal de extremidades, y se generaliza simétricamente. Las lesiones pueden confluír hasta llegar a afectar grandes áreas de superficie corporal^(6,11,22). El desprendimiento de la epidermis se inicia con ampollas flácidas. Cuando estas no están presentes, se pueden provocar ejerciendo presión tangencial sobre la piel afectada, lo cual genera el desprendimiento; esto se conoce como el signo de Nikolsky. Cabe resaltar que este también se encuentra en las enfermedades ampollas autoinmunitarias⁽⁶⁾. La apariencia final al progresar la enfermedad, es similar a la de una quemadura térmica extensa (**figura 1**)⁽²⁶⁾.

Las mucosas están comprometidas en el 90 % de los casos; su afectación puede preceder o seguir al compromiso cutáneo^(17,22). Al romperse las ampollas de las mucosas, se cubren con una pseudomembrana grisácea, lo cual dificulta la apertura ocular, la deglución y la micción. Muy rara vez se ve compromiso de la mucosa anal. La elevación de las transaminasas no se asocia con mayor gravedad del cuadro clínico. No es frecuente, pero se ha descrito la perforación intestinal^(6,19,22,27,28).

Se requiere asistencia respiratoria mecánica en el 25 % de los casos. Los principales factores de riesgo para requerir asistencia respiratoria son: bicarbonato sérico menor de 20 mEq/L, nitrógeno ureico en sangre (*Blood Urea Nitrogen*, BUN) mayor de 28,08 mg/dl, compro-

miso de la superficie corporal mayor del 10 %, sobre todo si es mayor o igual a 30 %, más de 12.000 leucocitos por mm^3 , hemoglobina de menos de 8 mg/dl o infiltrados pulmonares. La necesidad de asistencia respiratoria mecánica, se asocia con mayor desarrollo de complicaciones como choque, falla renal aguda que requiere hemodiálisis, neumonía y bacteriemia; además, con una mayor mortalidad (57 % de los pacientes con dicha asistencia murieron en el hospital). Se recomienda prestar especial atención a los pacientes con signos que sugieran compromiso bronquial, como hipersecreción mucosa, disnea, hipoxemia o compromiso laríngeo⁽²⁹⁾.

La gravedad de la enfermedad puede calcularse con la escala SCORTEN (*Score of Toxic Epidermal Necrolysis*). Consta de siete variables independientes de mortalidad (**tabla 1**) y cada una da un puntaje de 1; 0-1 puntos se relacionan con una mortalidad de 3,2 % y, 5 o más puntos, con una mayor del 90 %^(19,30). Se recomienda calcular este puntaje en las primeras 24 horas de admisión al servicio⁽²⁷⁾.

Fase crónica: en esta fase se hace un seguimiento en busca de las secuelas que se pueden desarrollar, como cambios de pigmentación en la piel, distrofias ungu-

lares, sinequias oculares, compromiso de la agudeza visual, bronquiolitis obliterante o estenosis del canal vaginal, entre otras⁽¹⁹⁾.

DIAGNÓSTICO

No hay criterios diagnósticos universales aceptados para el conjunto del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, y la histología no es específica para la enfermedad. A pesar de estas limitaciones, el diagnóstico se hace ante la presencia del cuadro clínico descrito, con historia sugestiva de exposición a medicamentos o enfermedad febril previa. Se debe interrogar sobre el inicio de los síntomas inespecíficos, dolor en la piel, medicamentos consumidos durante las últimas ocho semanas, y además, buscar las lesiones características de la enfermedad que rápidamente pueden unirse, y producir ampollas y desprendimiento de la piel (signo positivo de Nikolsky). Es importante buscar el compromiso de las mucosas, pues puede presentarse tempranamente⁽²⁷⁾. En la biopsia de piel, se encuentra necrosis de queratinocitos con desprendimiento de la base de la epidermis⁽⁶⁾.

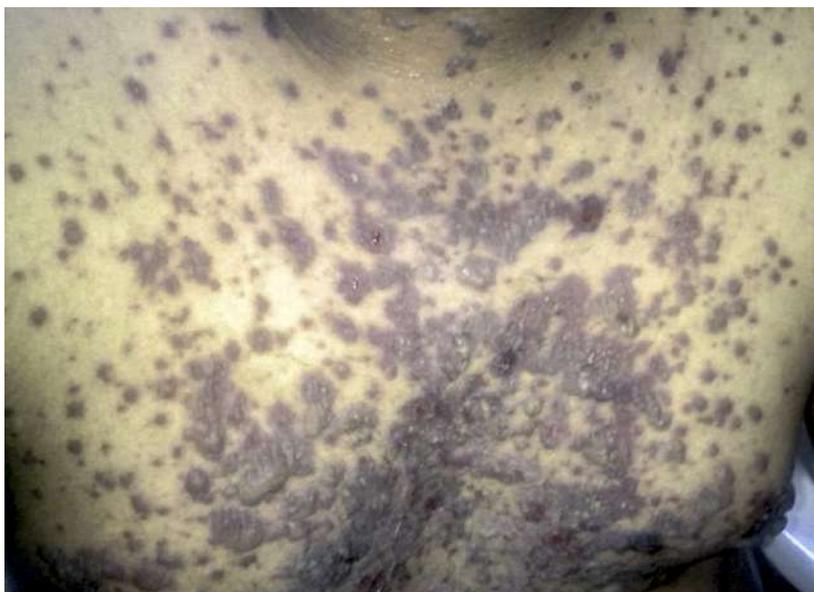


Figura 1. Ampollas flácidas en el tórax, con contenido serosanguinolento y coalescentes; se observan algunas ampollas escoriadas. Cortesía de Ángela Seidel

Tabla 1. Puntaje para la necrólisis epidérmica tóxica, SCORTEN (Score of Toxic Epidermal Necrolysis)

SCORTEN		
Variable	Punto de corte	Puntaje
Edad (años)	>40	1
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	>120	1
Cáncer o neoplasia maligna hematológica	Presente	1
Superficie corporal comprometida >10%	Presente	1
Nitrógeno ureico en sangre (mg/dl)	>28	1
Bicarbonato sérico (mEq/L)	<20	1
Glucemia (mg/dl)	>252,22	1

ABORDAJE Y TRATAMIENTO

Abordaje inicial: el discontinuar el medicamento desencadenante es de vital importancia, hacerlo de manera temprana ha demostrado mejorar el pronóstico⁽⁶⁾. El manejo general de soporte es cardinal, y aún se requiere de estudios bien diseñados y reproducibles sobre el tratamiento sistémico para poder hacer recomendaciones basadas en evidencia de alta calidad.

Medidas de sostenimiento: los pacientes con compromiso de más del 10 % de la superficie corporal, deben trasladarse de manera temprana (antes del séptimo día del ingreso hospitalario) a la unidad de cuidados intensivos o la unidad de quemados, donde deben tener un seguimiento estricto y ser tratados por personal entrenado^(17,23). La pérdida transdérmica de agua es importante y requiere de una adecuada reposición por medio de cristaloides; puede ser tres cuartas partes de la fórmula de Parkland o reanimación hídrica basada en metas, como mantener un gasto urinario entre 0,5 y 1 ml/kg por hora⁽²³⁾.

Los catéteres venosos o arteriales deben insertarse en piel sana, mientras sea posible; los primeros deben cambiarse cada 48 horas. Se debe evitar movilizar bruscamente al paciente para no aumentar el área de desprendimiento de piel; además, hacer limpieza diaria de toda la piel (sana y enferma) con agua estéril, solución salina tibia o clorhexidina, evitando friccionarla⁽²⁷⁾. La epidermis desprendida se puede dejar sobre la zona afectada pues sirve como apósito biológico⁽¹⁷⁾.

Es indispensable la evaluación oftalmológica al ingreso del paciente. Se deben aplicar gotas lubricantes, limpieza de detritos inflamatorios para evitar sinequias, corticoesteroide tópico y colirio antibiótico^(27, 31). En la

cavidad oral, es importante la limpieza diaria⁽²⁷⁾.

El área urogenital debe evaluarse diariamente; se puede considerar el cateterismo vesical para evitar estenosis uretrales⁽³²⁾. En las mujeres, se han usado apósitos o dilatadores impregnados con esteroides en la vagina hasta que haya una recuperación completa para disminuir el riesgo de sinequias. A los hombres no circuncidados, se les debe evaluar diariamente la retractilidad del prepucio⁽²⁷⁾.

En las guías del Reino Unido para el conjunto del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica en adultos (*U.K. Guidelines for the Management of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in Adults* 2016), se recomienda usar la analgesia según el esquema de escalera de la Organización Mundial de la Salud, iniciando con acetaminofén; para el dolor leve a moderado, se dan opioides de tipo codeína, mientras que para el dolor moderado a grave, morfina^(27,33).

Se recomienda hacer profilaxis farmacológica para la trombosis, a menos que esté contraindicada, y brindar protección gástrica con un inhibidor de la bomba de protones⁽²⁷⁾. El soporte nutricional se hace con dieta hipercalórica e hiperproteica⁽²³⁾. Se debe mantener la temperatura de la habitación entre 30 y 32 °C⁽³²⁾. Es ideal restringir el uso de antibióticos sistémicos profilácticos, a menos que haya manifestaciones clínicas de infección⁽¹⁹⁾.

Tratamiento sistémico: hasta ahora no hay suficiente información para recomendar un tratamiento sistémico específico. De acuerdo con la fisiopatología, se han usado tratamientos inmunomoduladores para mitigar la extensión de la enfermedad, acelerar la recuperación y disminuir la mortalidad. Se han usado los esteroides sistémicos a dosis altas; sin embargo, hay discusión sobre

su beneficio y sí es claro el riesgo de desarrollar sepsis e hiperglucemia, especialmente en pacientes críticos; por lo tanto, su uso es controversial ⁽³⁴⁾.

El ligando Fas/Fas tiene un papel importante en el estímulo de la apoptosis de los queratinocitos; el bloqueo del receptor Fas con inmunoglobulina intravenosa en adultos, ha mostrado resultados contradictorios ^(17, 35). Algunos estudios muestran mayor beneficio al ser usada a dosis altas (>2 g/kg) con disminución del 59 % de la mortalidad esperada ⁽⁸⁾.

La ciclosporina, un medicamento de uso oncológico, inhibe la calcineurina y tiene un potente efecto inmunosupresor; ha tenido resultados positivos en la disminución de la mortalidad y la velocidad de reepitelización, aunque aún se requieren más estudios ^(17,27).

En cuanto a los medicamentos anti-TNF- α , la talidomida se asoció con mayor mortalidad. En un estudio con etanercept en dosis única de 50 mg subcutáneos, ningún paciente murió, a pesar de tener una probabilidad promedio de mortalidad de 46,9 % calculada con el SCORTEN ⁽²⁴⁾.

El glutatión reducido es un antioxidante de metabolitos de medicamentos; este podría estar disminuido en los queratinocitos del conjunto del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica desencadenado por algunos medicamentos, como el sulfametoxazol. Es por esto que se ha usado la N-acetilcisteína, que es un precursor de este glutatión ⁽³⁶⁾. Hay pocos estudios, pero se han conseguido resultados positivos, incluso, cuando no se ve mejoría clínica con la inmunoglobulina intravenosa ⁽³⁷⁾.

SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS

Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que se asocia con erupción cutánea máculo-papular, con compromiso de múltiples órganos internos. Su diagnóstico es difícil por la similitud del cuadro clínico con el de otras enfermedades más frecuentes, como la sepsis.

Fue descrita por primera vez con el uso de fenitoína y se conocía como síndrome de hipersensibilidad a la fenitoína; más adelante, se encontró que otros medicamentos podían desencadenar el mismo cuadro. En 1996, se propuso el nombre de síndrome de hipersensibilidad por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (*Drug Reaction with Eosinophilia and*

Systemic Symptoms, DRESS) ⁽³⁸⁾. En 1998, un grupo japonés propuso el término alternativo de síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (*Drug-induced Hypersensitivity Syndrome, DiHS*) después de encontrar la gran prevalencia de reactivación del virus herpes 6 (HHV6) en estos pacientes e incluyeron este hallazgo en sus propios criterios diagnósticos ⁽³⁹⁾.

Tiene una incidencia de 1 en 1.000 a 1 en 10.000, dependiendo del medicamento al cual se exponga el paciente ⁽⁴⁰⁾. En un periodo de 11 años, 23 unidades de cuidados intensivos en Francia reportaron 34 casos de DRESS, lo que muestra su poca incidencia ⁽⁴¹⁾. La mortalidad es del 10 %, y depende del número de órganos comprometidos y de la gravedad de su compromiso; usualmente, la muerte se produce por lesión hepática con necrosis del parénquima. Puede generar falla hepática aguda y requerir trasplante hepático ^(38,42).

ETIOLOGÍA

Se considera una reacción de hipersensibilidad tipo IV o tardía. Los principales medicamentos de uso frecuente en la unidad de cuidados intensivos que la desencadenan, son los anticonvulsivos aromáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) y las sulfonamidas como el trimetoprim-sulfametoxazol. Se han descrito hasta 50 medicamentos que pueden ser los causantes ^(38, 40, 43); entre ellos, están antibióticos betalactámicos, cefalosporinas, fluoroquinolonas, ácido valproico y vancomicina (**tabla 2**) ^(42,44-49).

Miyasu, *et al.*, describieron el caso de un paciente con osteosíntesis de fémur y necrosis de la piel, en el que se detectó infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, por lo cual requirió tratamiento con vancomicina. En el día 18 de la antibioticoterapia desarrolló eritema en los miembros superiores y fiebre persistente. En el día 29, presentó eosinofilia de más de 700/mm³ y erupción cutánea extensa con edema palpebral, por lo que hicieron el diagnóstico de síndrome DRESS y suspendieron el medicamento. Se requirieron 11 días desde el inicio de los síntomas para hacer el diagnóstico y retirar el medicamento desencadenante, lo cual indica que es un diagnóstico difícil que siempre requiere de la sospecha clínica ⁽⁴⁸⁾.

El diagnóstico se hace aún más difícil cuando el cuadro clínico se inicia en la unidad de cuidados intensivos, debido a que la mayoría de pacientes reciben múltiples medicamentos. Moriceau, *et al.*, informaron de una paciente de 53 años que recibía diferentes antibióticos, entre ellos, vancomicina, piperacilina-tazobactam y amikacina. Después del diagnóstico de síndrome DRESS, se suspendieron los antibióticos y se obtuvo

Tabla 2. Medicamentos desencadenantes del síndrome DRESS ^(42,44-49)

Amoxicilina	Fenobarbital
Antiinflamatorios no esteroideos	Lamotrigina
Antituberculosos	Levetiracetam
Alopurinol	Minociclina
Antirretrovirales (abacavir, nevirapina)	Moxifloxacino
Carbamazepina	Oxcarbazepina
Cefalosporinas	Sulfonamidas
Dapsona	Vancomicina
Fenitoína	Teicoplanina

mejoría; se reintrodujo la piperacilina-tazobactam, pues se pensó que el causante era la vancomicina. Al reiniciarlo, la paciente se vio muy comprometida clínica y paraclínicamente, llegando a la aplasia medular ⁽⁵⁰⁾.

Se ha descrito que los pacientes que desarrollan el síndrome DRESS por anticonvulsivantes y alopurinol, desarrollan con mayor frecuencia un estado de choque y, por lo tanto, presentan mayor mortalidad ⁽⁴¹⁾.

FISIOPATOLOGÍA

Aún es poco claro el proceso fisiopatológico de este síndrome. Se han encontrado varias características que demuestran que se trata de una reacción de hipersensibilidad, como son su reproducibilidad con pruebas cutáneas, la reaparición de la enfermedad al haber una nueva exposición al medicamento desencadenante, y la necesidad de sensibilización previa.

Se sabe que hay una inmunosupresión en las primeras dos semanas del exantema, ya que hay predominio de linfocitos T reguladores. Se cree que estas células albergan ADN del virus del herpes (HHV), produciéndose reactivación de la infección viral durante la expansión clonal.

Además, se ha encontrado disminución de linfocitos B y, por lo tanto, de las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM. Durante ese periodo, se genera la mayor afección orgánica, principalmente hepática, con elevación de las transaminasas hasta la falla hepática. A medida que la función hepática regresa a lo normal, se observa aumento de los eosinófilos en sangre, posiblemente, por la presencia de IL-5 y eotaxina; se disminuye el número de linfocitos T reguladores y aumenta el de linfocitos T efectores ^(38,39,45,51).

Los HLA, al igual que en el conjunto del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, hacen que ciertas etnias sean más propensas ante algunos medicamentos específicos. Tal es caso del HLA-B58:01, que predispone al desarrollo de DRESS y conjunto del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica ante el uso de alopurinol, y el HLA-B31:01 que lo hace al desarrollo de DRESS con el uso de carbamazepina en japoneses y la población han de China ^(38,39).

CLÍNICA

El síndrome DRESS tiene un periodo de latencia típico de dos a seis semanas después de iniciar la administración del medicamento causante ⁽⁴⁵⁾. Aunque no es usual que se inicie durante las primeras dos semanas ⁽³⁹⁾, algunos reportan que puede ocurrir desde los primeros 7 días hasta los 90 días después de la exposición ⁽⁴⁴⁾.

Puede estar precedido por síntomas de infección de las vías respiratorias superiores y fiebre, que puede estar presentes días o semanas antes de la aparición de la erupción cutánea ⁽³⁹⁾. El compromiso de la piel es, típicamente, una erupción cutánea máculo-papular eritematosa, difusa y pruriginosa, que se inicia en la cara y en el tercio superior del tronco; posteriormente, evoluciona en dirección cefalo-caudal ⁽³⁹⁾. En el proceso de recuperación, se produce descamación. En ocasiones, puede comprometer más del 90 % de la superficie corporal y convertirse en una dermatitis exfoliativa (**figura 2**) ⁽⁴⁷⁾. Usualmente, hay importante edema periorbitario y facial ^(38,39,44,47). Raras veces se producen ampollas, aunque Borok describió un caso de DRESS que cursó con ampollas, específicamente, sobre el área de un tatuaje que había sido realizado 10 años antes ⁽⁵²⁾. Puede

comprometer las mucosas con menor gravedad que el conjunto del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, y cursar con queilitis, eritema faríngeo, hipertrofia amigdalina, y edema bilateral de las glándulas salivales con xerostomía que puede dificultar la ingestión de alimentos ^(38,39,51).

El 75 % de los pacientes presenta linfadenopatías dolorosas, principalmente cervicales, que histológicamente pueden presentar un patrón benigno o de pseudolinfoma ⁽³⁸⁾. La leucopenia precede en muchas ocasiones a la linfocitosis y a la eosinofilia. Esta última está presente en 30 % de pacientes y juega un papel importante en la lesión de los órganos. En un estudio retrospectivo de 26 pacientes, Sasidharanpillai, *et al.*, encontraron que la mayor gravedad está asociada con la presencia de linfocitos atípicos ⁽⁴⁴⁾.

El órgano más comprometido es el hígado. Son frecuentes la elevación de las transaminasas, la hepatitis y la falla hepática por necrosis del parénquima, haciendo necesario el trasplante hepático ⁽⁴⁵⁾.

El riñón también se afecta con frecuencia. Hay elevación del nitrógeno ureico en la sangre y de la creatinina sérica, y puede llegar a nefritis intersticial, falla renal aguda y necesidad de diálisis ^(38,41,44). La función respiratoria puede estar comprometida, con disnea, tos seca y neumonitis intersticial aguda. Los pacientes

que desarrollan el síndrome de dificultad respiratoria aguda, requieren asistencia respiratoria mecánica invasiva inmediata ⁽³⁸⁾ y tienen mayor riesgo de desarrollar secuelas.

Puede haber compromiso cardiaco. Se han descrito dos tipos: miocarditis por hipersensibilidad y miocarditis eosinofílica necrosante aguda. La miocarditis por hipersensibilidad suele ser de resolución espontánea; la eosinofílica necrosante aguda es de mal pronóstico, con una mortalidad de hasta el 50 % ⁽³⁸⁾. Usualmente, esta última cursa con dolor torácico, disnea, taquicardia sinusal, congestión pulmonar, disfunción del ventrículo izquierdo, y elevación de la creatinina y de la troponina I ^(38,53). Kimmoun, *et al.*, resaltan la importancia de considerar el síndrome DRESS en el diagnóstico diferencial, en los pacientes en estado de choque y sin infección comprobada, pues frecuentemente requieren medicamentos vasoactivos y asistencia respiratoria mecánica ⁽⁴¹⁾.

El compromiso neurológico, el gastrointestinal y el endocrino, son poco frecuentes ⁽³⁸⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es difícil debido al cuadro clínico inespecífico y a la falta de conocimiento de la enfermedad



Figura 2. Máculas eritemato-violáceas, de bordes mal definidos, irregulares, con islas de piel sana. Cortesía de Ángela Seidel

por gran parte del personal de salud. Se debe tener mucha sospecha, sobre todo al usar los medicamentos que tienen mayor asociación con el desarrollo de la enfermedad. Es importante descartar otras causas graves, como infección, enfermedades autoinmunitarias y neoplasias.

Entre los exámenes de laboratorio, es importante solicitar: hemograma, pruebas de función hepática, proteínas en orina de 24 horas y conteo de eosinófilos en orina, creatin-fosfo-cinasa, lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina, triglicéridos, calcio, hormona paratiroidea, hormona estimulante de tiroides, glucemia, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina, lipasa, proteína C reactiva, electroforesis de proteínas, reacción en cadena de polimerasa cuantitativa para HHV-6, HHV-7, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus, hemocultivos, anticuerpos antinucleares⁽⁵⁴⁾ y el extendido de sangre periférico para detectar leucocitos atípicos^(47,49).

Aún no se han estandarizado los criterios diagnósticos, pero se usan con mayor frecuencia los del *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction* (RegiSCAR) (**tabla 3**)⁽³⁸⁾ y los del *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction* (J-SCAR) (**tabla 4**)^(38,39). Su principal diferencia es que los criterios japoneses incluyen la reactivación del HHV-6⁽³⁹⁾.

Se han encontrado factores de mal pronóstico, como la frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos por minuto, leucocitosis mayor de 12.000/mm³ y frecuencia respira-

toria mayor de 20 por minuto al ingreso hospitalario; además, coagulopatía y sangrado digestivo en los primeros 30 días⁽⁵⁵⁾, falla renal, falla respiratoria, lesión miocárdica o alteración del estado mental. También, se ha visto que la elevación de las transaminasas cinco veces por encima del límite superior normal, puede indicar necrosis hepática⁽⁴⁷⁾.

Es muy importante identificar el medicamento que desencadenó el síndrome DRESS. Usualmente, esto es difícil en la unidad de cuidados intensivos. Dos pruebas pueden ayudar a identificarlo, pero de manera tardía: la prueba del parche y la prueba de transformación linfocitaria. Ambas aportan información cuando son positivas. El resultado negativo no descarta la relación del medicamento con la enfermedad. Se recomienda hacer la prueba del parche dos a seis meses después de la recuperación de los síntomas y la prueba de transformación linfocitaria se debe hacer cinco a ocho semanas después de iniciado el cuadro clínico^(39,51,54).

TRATAMIENTO

El tratamiento de referencia es discontinuar inmediatamente el medicamento culpable e iniciar el uso de corticoesteroides sistémicos. Usualmente, se da una dosis diaria de 1 mg/kg de prednisolona o sus equivalentes, la cual se va disminuyendo paulatinamente en un periodo aproximado de tres a seis meses para evitar recaídas.

Tabla 3. *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions* (RegiSCAR)

Criterios	
1.	Erupción cutánea aguda
2.	Sospecha de que la reacción se asocia con medicamentos
3.	Hospitalización
4.	Fiebre mayor de 38 °C
5.	Linfadenopatías que afecten dos o más sitios
6.	Compromiso de uno o más órganos internos
7.	Anormalidades hematológicas Linfocitos por encima o por debajo de los límites normales Eosinófilos por encima de los límites normales Plaquetas por debajo de los límites normales

Nota: Para hacer el diagnóstico de DRESS, deben estar presentes el punto 1, 2 y 3, y tres de los puntos 4, 5, 6 y 7⁽³⁸⁾.

Tabla 4. Criterios del *Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction* (J-SCAR)

Criterios del <i>Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction</i> (J-SCAR)
1. Erupción cutánea máculo-papular que se desarrolla después de más de tres semanas de iniciado el medicamento agresor
2. Síntomas prolongados después de discontinuar el medicamento agresor
3. Fiebre ≥ 38 °C
4. Alteración de las pruebas hepáticas (ALT > 100 U/L) o compromiso de algún otro órgano
5. Anormalidades leucocitarias (≥ 1) Leucocitosis $> 11 \times 10^9$ /L Linfocitos atípicos > 5 % Eosinofilia $> 1,5 \times 10^9$ /L
6. Linfadenopatías
7. Reactivación del HHV-6

Nota: los criterios del J-SCAR incluyen el síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos, DiHS (*Drug-induced Hypersensitivity Syndrome*). Un cuadro clínico se considera típico de DiHS, cuando cumple con los siete criterios, y atípico, cuando cumple solo cinco criterios ^(38,39).

En la fase inicial, se brindan medidas de soporte, anti-piréticos y esteroides tópicos para aliviar los síntomas locales.

Se recomienda hacer una búsqueda activa de lesión de órganos dos veces por semana, mediante pruebas de función renal y hepática, hemoleucograma, LDH y otras pruebas específicas para cada órgano.

En caso de no haber mejoría con la prednisolona oral, se puede suministrar metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg durante tres días, inmunoglobulina intravenosa a dosis diarias de 1-2 mg/kg por dos a cinco días e, incluso, ha habido tratamientos exitosos con plasmaféresis y otros inmunosupresores como ciclofosfamida, ciclosporina o micofenolato de mofetilo, entre otros ⁽⁵⁴⁾. No se debe administrar inmunoglobulina intravenosa sin asociarla con esteroides y está contraindicada en pacientes con miocarditis debido a que su viscosidad puede empeorar la función cardíaca ⁽⁵³⁾. También, se debe evitar dar tratamiento antibiótico empírico.

Se debe brindar soporte específico para cada órgano afectado, por ejemplo: diálisis en falla renal aguda; trasplante hepático en falla hepática; diurético, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina y beta bloqueadores, en caso de miocarditis, etc. ⁽⁵⁴⁾.

El seguimiento posterior a la recuperación clínica y paraclínica, se debe hacer periódicamente debido a que existe la posibilidad de una recaída de la enfermedad y necesidad de aumentar nuevamente la dosis de corticosteroides.

Finalmente, si se discontinúa de manera temprana

el medicamento implicado y se trata adecuadamente, gran parte de los pacientes no desarrollarán secuelas. Con el tiempo, otro grupo de pacientes puede desarrollar enfermedades autoinmunitarias *de novo* y compromiso de órganos, como enfermedades autoinmunitarias de tiroides, lupus eritematoso sistémico, alopecia areata o falla renal con necesidad de hemodiálisis, entre otras ⁽⁴²⁾.

En la **tabla 5** se comparan algunas de las características del conjunto del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome DRESS.

CONCLUSIONES

Las enfermedades cutáneas potencialmente mortales desencadenadas por medicamentos y, ocasionalmente, por agentes infecciosos, son poco frecuentes. Eso implica que gran parte del personal médico no esté familiarizado con su presentación clínica, y se retrasen el diagnóstico y el retiro del medicamento culpable.

El conjunto del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica es un cuadro con lesiones en placas en diana atípicas, ampollas y signo positivo de Nikolsky, con gran compromiso de las mucosas. Su diagnóstico es principalmente clínico, pues la histopatología no es específica para la enfermedad y retrasa el inicio del tratamiento; se requiere de gran sospecha para poder discontinuar tempranamente el medicamento culpable. Su tratamiento todavía es debatido;

su pilar es el manejo de la insuficiencia cutánea aguda, y aún no hay consenso sobre el beneficio de la inmunoglobulina intravenosa, de los esteroides sistémicos, ni de los antagonistas del TNF- α .

El síndrome DRESS produce poco desprendimiento de la epidermis. A pesar de esto, también se genera insuficiencia cutánea aguda, requiere de manejo en la unidad de cuidados intensivos y, al igual que el conjunto del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, requiere de gran sospecha diagnóstica. El principal órgano afectado es el hígado, cuyo daño puede progresar a falla hepática con necesidad de trasplante.

Ambas enfermedades necesitan un seguimiento estricto, usualmente en la unidad de cuidados intensivos o en la de quemados, para mitigar la probabilidad de muerte. Se resalta la necesidad de conocer las enfermedades y los medicamentos desencadenantes, por parte

de los médicos de unidades de cuidados intensivos (especialistas y médicos generales), quienes serán los encargados de estabilizar al paciente e impactar en las secuelas.

REFERENCIAS

1. Roujeau J. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005;209:123-9.
2. Steven A, Johnson F. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. *Am J Dis Child*. 1922;(Case 2).
3. Bohigian GM. The history of Stevens-Johnson Syndrome and a case study. *Cent Hist Med Washingt Univ Sch Med St Louis* [Internet]. 2015; Available from: http://digitalcommons.wustl.edu/historyof-medicine_presentations/1.

Tabla 5. Cuadro comparativo entre el conjunto del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica SSJ/NET y síndrome DRESS

	DRESS	SSJ/NET
Latencia de inicio de síntomas	2 a 6 semanas	1 a 4 semanas
Características cutáneas	Brote maculopapular confluyente	Lesiones en diana atípicas o máculas purpúricas
	Dermatitis exfoliativa	Ampollas flácidas
	Pústulas	Signo positivo de Nikolsky
	Rara la presencia de ampollas	
Compromiso de mucosas	Escaso	Acentuado compromiso de mucosas de la cavidad oral, la conjuntiva o los genitales
	Predomina la xerostomía	
Compromiso visceral	Es necesario para el diagnóstico.	Secundario a la deshidratación y al desprendimiento epitelial
	Compromiso directo del sistema hepático, renal, pulmonar, cardíaco, neurológico o gastrointestinal	Falla renal aguda, neumonía, elevación de transaminasas
Compromiso de ganglios linfáticos	Muy frecuente, es un criterio diagnóstico	Ausente
Mortalidad	10%	<6 % a 45 %
Tratamiento	Tratamiento de referencia: corticosteroides sistémicos y manejo de sostenimiento	Tratamiento de referencia: manejo de sostenimiento
	Otros con buena evidencia: plasmaféresis, ciclofosfamida, ciclosporina y micofenolato de mofetilo	Otros con evidencia pendiente: corticosteroides sistémicos, inmunoglobulina intravenosa, ciclosporina y anti-TNF- α

SSJ/NET: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

4. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: An eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 1956;68:355-61.
5. Sun J, Liu J, Gong QL, Ding GZ, Ma LW, Zhang LC, *et al.* Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: A multi-aspect comparative 7-year study from the People's Republic of China. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:2539-47.
6. Harr T, French LE. Severe cutaneous adverse reactions: Acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Med Clin North Am.* 2010;94:727-42.
7. Lin YF, Yang CH, Sindy H, Lin JY, Hui CYR, Tsai YC, *et al.* Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1377-85.
8. Mahar PD, Wasiak J, Hii B, Cleland H, Watters DA, Gin D, *et al.* A systematic review of the management and outcome of toxic epidermal necrolysis treated in burns centres. *Burns.* 2014;40:1245-54.
9. Badia M, Serviá L, Casanova JM, Montserrat N, Vilanova J, Vicario E, *et al.* Classification of dermatological disorders in critical care patients: A prospective observational study. *J Crit Care.* 2013;28:220.e1-220.e8.
10. Peña-Hoyos ÁA. Enfermedades dermatológicas de pacientes hospitalizados en cuidados intensivos, Hospital de La Samaritana. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2016.
11. Victoria-Chaparro J. Eritema multiforme. In: Restrepo-Castaño A, Franco RS, editors. *Dermatología.* Octava edición. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2017. p. 129-37.
12. Walicka M, Majsterek M, Rakowska A, Słowińska M, Sicińska J, Górska B, *et al.* *Mycoplasma pneumoniae*-induced pneumonia with Stevens-Johnson syndrome of acute atypical course. *Polish Arch Intern Med.* 2008;118:449-53.
13. Domínguez-Borgua A, González I, Morales L, Martínez-Carrillo MF, Palacios P. Toxic epidermal necrolysis and development of liver abscesses. *Gac Med Mex.* 2015;151:512-8.
14. Uzun R, Yalcin AD, Celik B, Bulut T, Yalcin AN. Levofloxacin induced toxic epidermal necrolysis: Successful therapy with omalizumab (anti-IgE) and pulse prednisolone. *Am J Case Rep.* 2016;17:666-71.
15. Yang CY, Dao RL, Lee TJ, Lu CW, Yang CH, Hung SI, *et al.* Severe cutaneous adverse reactions to anti-epileptic drugs in Asians. *Neurology.* 2011;77:2025-33.
16. Godhwani N, Bahna SL. Antiepilepsy drugs and the immune system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117:634-40.
17. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:1-11.
18. Changela A, Javaiya H, Rickenback K, Elnawawi A, Changela K. Toxic epidermal necrolysis after vancomycin use: A case report and discussion of management. *Am J Ther.* 2013;20:223-5.
19. Harris V, Jackson C, Cooper A. Review of toxic epidermal necrolysis. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1-11.
20. Lim VM, Do A, Berger TG, Nguyen AH, Deweese J, Malone JD, *et al.* A decade of burn unit experience with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Clinical pathological diagnosis and risk factor awareness. *Burns.* 2016;42:836-43.
21. Brickel N, Shaikh H, Kirkham A, Davies G, Chalker M, Yoshida P. Collaboration in pharmacovigilance: lamotrigine and fatal severe cutaneous adverse reactions – a review of spontaneous reports. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:897-903.
22. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: An update. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16:475-93.
23. Galindo-Díaz LF, Díaz-Guío DA. Insuficiencia cutánea aguda. En: Díaz-Guío DA, editor. Cuarta edición. Armenia, Quindío: Publicaciones Vital Care Cuidado Crítico; 2013. p. 478-86.
24. Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:278-83.
25. Yang LP, Zhang AL, Wang DD, Ke HX, Cheng Q, Wang C. Stevens-Johnson syndrome induced by the cross-reactivity between teicoplanin and vancomycin. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39:442-5.
26. Arshad F, Bhat TS, Lone AR. Docetaxel induced Lyell's syndrome: A rare life threatening cause of dermatitis medicamentosa. *J Cancer Res Ther.* 2014;10:742-4.
27. Creamer D, Walsh SA, Dziejewski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, *et al.* UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2016;69:e119-227.
28. Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Nakamura K, Kambara T, *et al.* Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic

- epidermal necrolysis in 87 Japanese patients - Treatment and outcome. *Allergol Int.* 2016;65:74-81.
29. De Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, van Nhieu JT, Duong TA, Chosidow O, *et al.* Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: Clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2014;42:118-28.
 30. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. Scortlen: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115:149-53.
 31. Seczynska B, Nowak I, Sega A, Kozka M, Wodkowski M, Szczeklik W. Supportive therapy for a patient with toxic epidermal necrolysis undergoing plasmapheresis. *Crit Care Nurse.* 2013;33:26-38.
 32. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures. *Adv Ther.* 2017;34:1235-44.
 33. World Health Organization. WHO's cancer pain ladder for adults [Internet]; 2013. Fecha de consulta: 18 de febrero de 2018. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
 34. 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;133:1197204.
 35. Wolf R, Davidovici B. Severe cutaneous adverse drug reactions: Who should treat, where and how? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:344-8.
 36. Paquet P, Piérard GE. New insights in toxic epidermal necrolysis (Lyell' syndrome). *Drug Saf.* 2010;33:189-212.
 37. Saavedra C, Cárdenas P, Castellanos H, Contreras K, Castro JR. Cephazolin-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin and N-acetylcysteine. *Case Reports Immunol.* 2012;2012:1-4.
 38. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:693.e1-693.e14.
 39. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): Incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:139-47.
 40. EL omairi N, Abourazzak S, Chaouki S, Atmani S, Hida M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptom (DRESS) induced by carbamazepine: Case report and literature review. *PanAfrican Med J.* 2014;8688:1-4.
 41. Kimmoun A, Dubois E, Perez P, Barbaud A, Levy B. Shock state: An unrecognized and underestimated presentation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Shock.* 2013;40:387-91.
 42. Chen YC, Cho YT, Chang CY, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatologica Sin.* 2013;31:196-204.
 43. Błaszczuk B, Lasoń W, Czuczwar SJ. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update. *Pharmacol Reports.* 2015;67:426-34.
 44. Sasidharanpillai S, Riyaz N, Rajan U, Binitha M, Khader A, Reena Mariyath O, *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Observations from a tertiary care institution. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2014;80:221-8.
 45. 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;101:1830-7.
 46. Hamm RL. Drug-hypersensitivity syndrome: Diagnosis and treatment. *J Am Coll Clin Wound Spec.* 2011;3:77-81.
 47. Spriet S, Banks TA. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36:501-5.
 48. Miyazu D, Kodama N, Yamashita D, Tanaka H, Inoue S, Imakyure O, *et al.* DRESS syndrome caused by cross-reactivity between vancomycin and subsequent teicoplanin administration: A case report. *Am J Case Rep.* 2016;17:625-31.
 49. Nam YH, Park MR, Nam HJ, Lee SK, Kim KH, Roh MS, *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome is not uncommon and shows better clinical outcome than generally recognised. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43:19-24.
 50. Moriceau F, Prothet J, Blaise BJ, Ben Said B, Page M, Ber CE, *et al.* DRESS syndrome in the ICU: When a patient Is treated with multiple drugs. *Case Reports Crit Care.* 2016;2016:1-4.
 51. Criado PR, Criado RFJ, Avancini J de M, Santi CG. A case of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *An Bras Dermatol.* 2012;87:435-49.

52. Borok J, Hau J, Worswick S. Adult with morbilliform rash and tattoo bullae. *Dermatol Online J*. 2016;22:3-7.
53. Thongsri T, Chularojanamontri L, Pichler W j. Cardiac involvement in DRESS syndrome. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2017;35:3-10.
54. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:709.e1-709.e9.
55. Ocampo-Garza J, Ocampo-Garza SS, Martínez-Villarreal JD, Barbosa-Moreno LE, Guerrero-González GA, Ocampo-Candiani J. Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). Estudio retrospectivo de nueve casos. *Rev Med Chil*. 2015;143:577-83.

Inmunodeficiencia combinada grave y psoriasis infantil, una rara asociación

Severe combined immunodeficiency and childhood psoriasis, a rare association

Lina María Rodríguez¹, Sebastián Gómez², Lina Vanessa Gómez³, Ana Cristina Ruiz⁴

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médico general, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
3. Médica dermatóloga, Universidad Pontificia Bolivariana, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
4. Médica dermatopatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

RESUMEN

Las inmunodeficiencias combinadas graves son un grupo de enfermedades que pueden llegar a ser catastróficas. Además de producir infecciones recurrentes, pueden manifestarse en la piel con reacciones morbiliformes, eritrodermia o lesiones granulomatosas, o simular una dermatitis seborreica o una enfermedad de injerto contra huésped.

Previamente, se consideraba que las alteraciones autoinmunitarias y las inmunodeficiencias eran condiciones mutuamente excluyentes; sin embargo, en la actualidad se describe una asociación importante entre ambas. Pese a esto, la presentación concomitante de inmunodeficiencia combinada grave y psoriasis no había sido descrita en otros casos clínicos.

El objetivo es presentar el caso de un paciente con esta rara asociación.

PALABRAS CLAVE: inmunodeficiencia combinada grave, psoriasis, trasplante de médula ósea.

SUMMARY

Severe combined immunodeficiency is a group of catastrophic diseases that besides recurrent infections, affect the skin with morbiliform eruptions, granulomatous lesions, seborrheic like dermatitis and as graft versus host disease.

Autoimmunity and immunodeficiencies were considered in the past as mutually exclusive conditions. Currently, an important association between both conditions has been described. However, the concomitant presentation of severe combined immunodeficiency and psoriasis has not been described in other clinical cases.

The main objective is to present a case with this rare association.

KEY WORDS: Psoriasis, severe combined immunodeficiency, bone marrow cell transplantation.

Correspondencia:

Lina María Rodríguez

Email:

linarodmo@hotmail.com

Recibido: 11/02/18

Aceptado: 12/06/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de sexo masculino de 20 meses de edad, con antecedentes de inmunodeficiencia combinada grave y deficiencia de HLA clase II, para lo cual recibió un trasplante hematopoyético de células de cordón umbilical y profilaxis para enfermedad de injerto contra huésped, con 15 mg/m² diarios de metotrexato y 3 mg/kg diarios de ciclosporina. El día 225 después del trasplante, fue remitido de la consulta externa de hematología al servicio de urgencias, por un cuadro clínico de una semana de evolución consistente en deposiciones diarreicas, sin sangre ni moco, asociadas a decaimiento, pérdida de peso y lesiones en la piel que se iniciaron simultáneamente.

En el examen físico se encontró un paciente en buenas condiciones generales, afebril, con estabilidad hemodinámica, que presentaba múltiples placas eritematosas, infiltradas, con descamación, y con costras amarillentas y blanquecinas gruesas, localizadas en cuero cabelludo, espalda, extremidades y área del pañal, las cuales se exacerbaban después de recibir esteroides sistémicos por sospecha de enfermedad gastrointestinal de injerto contra huésped (**figura 1, A, B y C**). Fue hospitalizado en salas generales para su estudio.

Entre los resultados de los exámenes de laboratorio de ingreso, se encontró: PCR, normal; hemoleucograma con leucocitosis; 253 mg/dl de IgG (valores normales: 440-2064 mg/dl); menos de 5 mg/dl de IgA (valores normales: 10-254 mg/dl); 27 mg/dl de IgM (valores normales: 40-304 mg/dl); menos de 25 UI/ml de IgE (valores normales: 1-87 UI/ml); coprograma con 1-5 leucocitos, sin sangre ni moco y con levaduras escasas.

Se tomó biopsia de piel, y se hicieron cultivos para aerobios, micobacterias y hongos, con impresiones diagnósticas de enfermedad crónica de injerto contra huésped, tiña corporis o psoriasis. Los cultivos y las tinciones especiales fueron negativos para microorganismos, y los cambios histopatológicos fueron sugestivos de psoriasis (**figura 2**).

Finalmente, se consideró que la etiología de la enfermedad diarreica era multifactorial, por colitis eosinofílica, malabsorción con seria desnutrición proteocalórica e infecciosa (*Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, Shiga-like toxin, *Cryptosporidium* spp., norovirus). Una vez establecido el diagnóstico, se calculó un PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) de 20 y se inició tratamiento tópico con esteroides y análogos de la vitamina D. A pesar de ser una psoriasis grave, se consideró iniciar con tratamiento tópico por los antecedentes del paciente, obteniéndose una evolución clínica hacia la mejoría (**figura 3, A y B**).

Durante el interrogatorio, la madre manifestó que la hermana del paciente presentaba lesiones cutáneas similares y que, en una evaluación extrainstitucional, se consideró que también eran indicativas de psoriasis.

DISCUSIÓN

La inmunodeficiencia combinada grave es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una función defectuosa de los linfocitos T y B, y en ocasiones, de células asesinas naturales (NK). La forma de herencia puede ser autosómica recesiva o ligada al X, y afecta de 1 en 50.000 a 1 en 500.000 recién nacidos vivos.

Sus manifestaciones clínicas se inician en los primeros meses de vida, con infecciones respiratorias o cutáneas recurrentes, graves, por lo cual son consideradas verdaderas urgencias pediátricas que, en ausencia de tratamiento, pueden causar la muerte en los primeros dos años de vida ⁽¹⁾. Otras manifestaciones que ayudan a sospechar el diagnóstico son: el retardo del crecimiento y la diarrea crónica, entre otras ⁽²⁾.

Además de las infecciones cutáneas recurrentes, la inmunodeficiencia combinada grave puede manifestarse en la piel con erupciones morbiliformes que simulan una dermatitis seborreica, lesiones eccematosas o como una enfermedad de injerto contra huésped ⁽²⁾. Esta última puede ser causada por la exposición in utero a los linfocitos maternos, a la transfusión de productos sanguíneos no irradiados o después del trasplante de células madre hematopoyéticas de médula ósea o del cordón umbilical ⁽³⁾.

Es sorprendente que los niños con inmunodeficiencia combinada grave puedan manifestar algún fenómeno autoinmunitario, teniendo en cuenta que usualmente son incapaces de generar una reacción inmunológica contra diferentes agentes patógenos. Sin embargo, se ha descrito una fuerte correlación entre las inmunodeficiencias primarias y varias enfermedades autoinmunitarias con predisposición familiar ⁽⁴⁾. La teoría que explica la coexistencia de enfermedad autoinmunitaria e inmunodeficiencia combinada grave en un mismo individuo, sostiene que estos pacientes son incapaces de erradicar un microorganismo, lo que lleva a infecciones persistentes y a pérdida de la tolerancia inmunológica por aumento del estado inflamatorio, existencia de un 'espacio' inmunológico que incrementa la propensión de las células T a reaccionar ante el exceso de citocinas o de antígenos, falla de las poblaciones de células T reguladoras y, finalmente, porque los receptores de las células T sean reactivos a antígenos a los que no lo se-



Figura 1. A) Placas eritematosas, redondas, algunas con distribución anular, con descamación y de bordes bien definidos, localizadas en la espalda.

B y C) Placas eritematosas infiltradas, con escama gruesa adherente y de bordes bien definidos, después del uso de esteroides sistémicos.

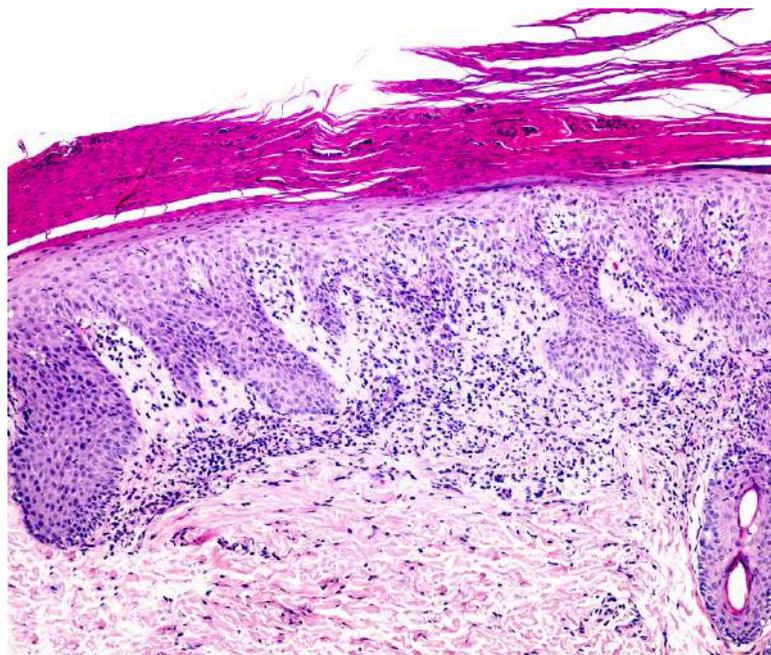


Figura 2. Hiperqueratosis con paraqueratosis confluyente, ausencia de capa granular (círculo) y neutrófilos intracórneos (flecha); en la dermis, se observa infiltrado linfocitario perivascular superficial escaso (triángulo). Hematoxilina y eosina, 40X.



Figura 3. A y B) Mejoría de las lesiones con betametasona y calcipotriol; se observa disminución importante del eritema, la infiltración y la descamación.

rían bajo condiciones normales⁽⁵⁾.

Los datos descritos anteriormente podrían explicar la coexistencia de inmunodeficiencia combinada grave y psoriasis en el presente caso; sin embargo, en la revisión de la literatura científica no se encontraron casos reportados de esta rara asociación.

Teniendo en cuenta el antecedente del trasplante de células hematopoyéticas en el paciente presentado, es importante considerar la enfermedad de injerto contra huésped como diagnóstico diferencial, la cual se manifiesta en forma aguda o crónica en relación con el tiempo del trasplante (mayor o menor de tres meses) con exantemas máculo-papulares, pápulas perifoliculares y lesiones liquenoides o esclerodermiformes. La presentación psoriasiforme es muy rara⁽⁶⁾, aunque se han descrito casos de enfermedad crónica de injerto contra huésped con lesiones psoriasiformes después de un trasplante de médula ósea, como el de un paciente de 33 años con linfocitosis hemofagocítica⁽⁷⁾ y el de una niña de 18 meses con leucemia mieloide aguda⁽⁸⁾. Se encuentran también reportes de pacientes que desarrollan cuadros de psoriasis después de haber recibido un trasplante de médula ósea de donantes con antecedente de psoriasis⁽⁹⁾.

Se resalta también, en este caso clínico, que la psoriasis es una enfermedad poco frecuente en la edad pediátrica, con una prevalencia global de 0,75 %, dependiendo de la población evaluada⁽¹⁰⁾. De hecho, una de las claves para sospechar enfermedad autoinmunitaria en pacientes con inmunodeficiencias primarias, es el desarrollo de la condición autoinmunitaria a una edad más temprana de lo usual⁽¹¹⁾. Se sabe que, cuando la psoriasis es de inicio temprano, hay un componente genético importante y existe un riesgo de hasta cinco veces en presencia de un familiar de primer grado de consanguinidad con diagnóstico de psoriasis⁽¹²⁾, como ocurrió con el paciente y su hermana.

En la edad pediátrica, clínicamente puede presentarse como psoriasis vulgar, *guttata*, unguar, del cuero cabelludo, del área del pañal, palmo-plantar o variantes pustulosas. No obstante, usualmente, las lesiones en este rango de edad tienen morfología y distribución atípica; la cara se afecta con mayor frecuencia, y las lesiones tienen menos infiltración y una escama menos gruesa que las lesiones típicas de la psoriasis en adultos. La psoriasis eritrodérmica y la artritis psoriásica son menos frecuentes en niños⁽¹³⁾.

Dada la baja prevalencia de la psoriasis en niños y las presentaciones atípicas, el diagnóstico suele ser más difícil en este grupo etario. Generalmente, se confunden con otras entidades cutáneas, como la dermatitis atópica, la dermatitis del pañal, la dermatitis

seborreica y la tiña corporis, por lo que la biopsia es fundamental para confirmar el diagnóstico⁽¹²⁾.

El tratamiento de la psoriasis en la edad pediátrica resulta ser un reto, pues algunos medicamentos no están avalados para su uso en esta población. En el tratamiento tópico, los esteroides siguen siendo de primera línea en niños, dada su disponibilidad y facilidad de aplicación. También, se han usado análogos de la vitamina D, como el calcipotriol, los cuales son efectivos en niños con psoriasis moderada a grave que comprometa menos del 30 % de la superficie corporal. Los inhibidores de la calcineurina actualmente solo están avalados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la dermatitis atópica, pero pueden reservarse para el tratamiento de áreas sensibles, como la cara y los pliegues; existe poca 'evidencia' sobre el uso del tazaroteno en edades pediátricas⁽⁸⁾. Cuando los medicamentos tópicos no son suficientes para controlar la enfermedad, se debe considerar el tratamiento sistémico con fototerapia o con medicamentos como los retinoides, el metotrexato o la ciclosporina, o la terapia biológica anti-TNF α , etanercept y adalimumab, aprobados para niños^(13,14).

El tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias en pacientes con inmunodeficiencias primarias, es usualmente el mismo de aquellos sin inmunodeficiencias. En algunos casos, el tratamiento requerido para controlar el proceso autoinmunitario puede causar inmunodeficiencias secundarias e incremento del riesgo de infección o malignidad. Sin embargo, la enfermedad autoinmunitaria no tratada y el daño tisular crónico por inflamación no controlada, pueden generar igual o, incluso, mayor daño. Finalmente, el trasplante de células hematopoyéticas podría llegar a ser curativo en algunos casos de inmunodeficiencias primarias con enfermedad autoinmunitaria⁽¹¹⁾.

CONCLUSIÓN

Se presenta el caso clínico de un paciente en edad pediátrica, con antecedentes de inmunodeficiencia combinada grave, en quien se hizo el diagnóstico de psoriasis y se encontró, además, historia familiar de esta enfermedad. Esta es una rara asociación, sin reportes previos de presentación en forma concomitante. Es importante tener en cuenta que los pacientes con inmunodeficiencias primarias pueden presentar trastornos autoinmunitarios asociados, contrario a lo que se pensaba anteriormente.

REFERENCIAS

1. Chinn IK, Shearer WT. Severe combined immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35:671-94.
2. Fischer A, Notarangelo LD, Neven B, Cavazzana M, Puck JM. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15061.
3. Paller AS. Genetic immunodeficiency diseases. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Eighth edition. Toronto: McGraw-Hill; 2012. p. 1715-25.
4. Arason GJ, Jorgensen GH, Ludviksson BR. Primary immunodeficiency and autoimmunity: Lessons from human diseases. *Scand J Immunol.* 2010;71:317-28.
5. Milner JD, Fasth A, Etzioni A. Autoimmunity in severe combined immunodeficiency (SCID): Lessons from patients and experimental models. *J Clin Immunol.* 2008;28(Suppl.1):S29-33.
6. Denianke KS, Frieden IJ, Cowan MJ, Williams ML, McCalmont TH. Cutaneous manifestations of maternal engraftment in patients with severe combined immunodeficiency: A clinicopathologic study. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:227-33.
7. Jang S, Kim IS, Youn SW. Chronic graft-versus-host disease mimicking psoriasis in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Ann Dermatol.* 2016;28:90-3.
8. Kawakami Y, Oyama N, Nakamura K, Kaneko F, Kikuta A, Suzuki H. Psoriasiform eruption associated with graft-versus-host disease. *Acta DermVenereol.* 2007;87:436-8.
9. Li X, Li J, Wang L, Niu X, Hou R, Liu R, *et al.* Transmission of psoriasis by allogeneic bone marrow transplantation and blood transfusion. *Blood Cancer J.* 2015;5:e288.
10. Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7:471-80.
11. Seidel M. Autoimmunity in patients with primary immunodeficiency. In: Ramírez M, Feldweg A, editors. *UptoDate.* 2016. Fecha de consulta: 27 de junio de 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/autoimmunity-in-patients-with-primary-immunodeficiency>.
12. Tollefson MM. Diagnosis and management of psoriasis in children. *Pediatr Clin North Am.* 2014;61:261-77.
13. Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:555-62.
14. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Psoriasis in children and adolescents: Diagnosis, management and comorbidities. *Paediatr Drugs.* 2015;17:373-84.

Palma en tripa en paciente con carcinoma pulmonar metastásico

Palm in gut in a patient with metastatic lung carcinoma

Lina Marcela Piedrahíta¹, Claudia Juliana Díaz²

1. Médica, residente de Dermatología, Escuela de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia
2. Médica dermatóloga; docente asistente, Escuela de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

RESUMEN

Se presenta el caso de un hombre de 64 años de edad con carcinoma pulmonar metastásico asociado con paquidermatoglifia adquirida, la cual se considera un signo temprano, concomitante o tardío de paraneoplasia.

PALABRAS CLAVE: síndromes paraneoplásicos, queratodermia palmo-plantar, neoplasia pulmonar, manifestaciones cutáneas, palma en tripa

SUMMARY

The case of a 64 year-old man with metastatic lung carcinoma associated with acquired pachydermatoglyphy presented, this, considered to be an early sign, concomitant or late paraneoplasia.

KEY WORDS: Paraneoplastic syndromes, palmo-plantar keratoderma, pulmonary neoplasia, skin manifestations, tripe palms

Correspondencia:

Claudia Juliana Díaz

Email:

claudia.diaz@correounivalle.edu.co

Recibido: 04/07/17

Aceptado: 09/08/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 64 años de edad, que consultó al Servicio de Dermatología por un cuadro clínico de seis meses de evolución de placas eritemato-descamativas en el rostro, el cuero cabelludo y la región retroauricular bilateral.

Como antecedentes de importancia, refería “masa” en el pulmón derecho desde hacía tres años –sin estudios ni tratamiento alguno–, esquizofrenia indiferenciada en tratamiento médico e hiperplasia prostática benigna; además, tabaquismo pesado, alcoholismo y uso de sustancias psicoactivas (marihuana), todas suspendidas un año atrás.

En el examen físico se encontró un paciente orientado, con estabilidad hemodinámica, sin dificultad respiratoria, con dificultad en la movilidad por atrofia muscular, en silla de ruedas, con piel de fototipo IV con placas eritematosas, descamativas, en el rostro con predominio centrofacial, el cuero cabelludo y la región retroauricular bilateral. Llamaba la atención una ginecomastia de grado II, además de circulación colateral en el abdomen y dedos en palillo de tambor.

Al examinar las manos, se encontraron placas queratodérmicas cribiformes en la región tenar e hipotenar de las palmas y en los pulpejos de ambas manos que el paciente refirió eran de reciente aparición, además de atrofia de los músculos interóseos (**figura 1**).



Figura 1. Placas queratodérmicas en palma de predomio tenar e hipotenar con orificios pequeños y espacios abiertos que dan el aspecto cribiforme.

Se hizo el diagnóstico clínico de dermatitis seborreica y 'palma en tripa', indicador de paraneoplasia, por lo cual se practicaron exámenes paraclínicos de extensión en búsqueda de metástasis asociada.

El hemograma, el antígeno prostático específico, las transaminasas y la glucemia basal fueron normales; los anticuerpos para VIH y la serología VDRL, estaban negativos.

En la radiografía de tórax se observó una imagen opaca alveolar y paracardiaca, ovalada parcialmente definida, de 8 cm de diámetro, con otras imágenes radiodensas en ambos campos pulmonares, por lo cual se hizo el diagnóstico de carcinoma pulmonar derecho con posibles metástasis de carcinoma pulmonar primario (**figura 2**).

En la tomografía computadorizada (TC) simple de abdomen total se evidenció el hígado aumentado de tamaño, con imágenes hipodensas mal definidas hacia el segmento VII y el segmento VI, que no se podían caracte-

terizar en el estudio simple. La glándula suprarrenal izquierda se encontraba aumentada de tamaño. Teniendo en cuenta el antecedente del paciente, ambas lesiones podrían corresponder a metástasis.

Con un diagnóstico sugestivo de metástasis hepática secundaria a carcinoma de pulmón y los hallazgos sugestivos en el examen físico, con signo característico de 'palma en tripa' –indicador de carcinoma primario o metástasis–, el paciente fue remitido al Servicio de Medicina Interna para continuar los estudios de extensión y tratamiento, dado que el diagnóstico fue clínico y no se le solicitó biopsia de piel.

DISCUSIÓN

Una paraneoplasia se define como una alteración hormonal, neurológica o hematológica, además de otras alteraciones clínicas y bioquímicas, que se encuentran



Figura 2. Imagen alveolar y paracardiaca derecha que sugiere el diagnóstico de carcinoma pulmonar; imágenes densas bilaterales sugestivas de metástasis.

asociadas con una neoplasia maligna pero sin estar directamente asociadas con la invasión por el tumor primario o por sus metástasis ⁽¹⁾.

Por tal motivo, la paquidermatoglifia adquirida, o 'palma en tripa', se considera una condición paraneoplásica; clínicamente, se caracteriza por engrosamiento de las palmas (algunas veces también de las plantas) con acentuación de las arrugas y los surcos. Su distribución y morfología son variables; por lo general, la textura es aterciopelada, y la superficie puede tener un patrón de empedrado o en panal de abejas. En el presente caso, solo se encontraban comprometidas las palmas.

Esta condición muchas veces pasa inadvertida por los pacientes porque es completamente asintomática y, por esto, como en el caso clínico anteriormente des-

crita, puede ser un hallazgo incidental en el examen físico.

Con los hallazgos característicos en piel, se hizo el diagnóstico de la entidad, sin necesidad de una biopsia de piel. Cuando se hace el estudio histopatológico, se encuentra acantosis e hiperqueratosis, con depósitos de mucina en la dermis ⁽²⁾.

Afecta predominantemente a los adultos, con una predilección por los hombres (63 % de los casos). Usualmente, está asociada con el signo de Leser-Trélat y con acantosis nigricans maligna, aproximadamente, en el 75 % de los casos; no obstante, este paciente solamente presentaba la paquidermatoglifia. En 90 a 95 % de los casos, se encuentra asociado con un carcinoma, comúnmente de pulmón (20 %), gastrointestinal (30 %) u otros descritos como renales ⁽³⁻⁶⁾.

Otras condiciones paraneoplásicas reportadas en asociación con esta entidad son la osteoartroplasia pulmonar hipertrófica, la acroqueratosis paraneoplásica de Bazex, la acropaquia, la hipertrichosis lanuginosa adquirida y la papilomatosis cutánea florida, ninguna de las cuales se presentaron en este caso ^(7,8).

Se han informado cerca de 100 casos de esta rara dermatosis paraneoplásica en la literatura médica mundial, alrededor del 90 % de los cuales ocurrieron en pacientes con neoplasia maligna subyacente; los tumores más frecuentes fueron los anteriormente mencionados. La patogénesis no es clara, pero muchos autores sugieren un posible papel desencadenante de péptidos, como las hormonas similares a estimuladores de crecimiento, secretadas por el tumor y factores de crecimiento como el TGF- α , que estimulan la proliferación de queratinocitos. Por lo tanto, el tratamiento del tumor generalmente mejora las lesiones en piel ⁽¹⁾.

La palma en tripa puede ocurrir antes del descubrimiento de un cáncer visceral (48 %), después (31 %) o concurrentemente (21 %), y la aparición en un paciente con cáncer conocido puede ser un signo de recurrencia o metástasis del tumor. Debido a esto, la 'palma en tripa' es clínicamente importante y, ante los hallazgos clínicos sugestivos, se debe hacer una búsqueda activa de neoplasia maligna interna.

REFERENCIAS

1. Ramos-E-Silva M, Carvalho JC, Carneiro SC. Cutaneous paraneoplasia. *Clin Dermatol*. 2011;29:541-7.
2. Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, Lucas IC, Freitas AF, Oliveira SM, *et al*. Paraneoplastic cutaneous manifestations: Concepts and updates. *An Bras Dermatol*. 2013;88:9-22.
3. Chakraborty PP, Datta S, Mandal SK, Kumar M. Tripe palm: A cutaneous manifestation of gastric carcinoma. *BMJ Case Rep*. 2014 doi:10.1136/bcr-2014-206004.
4. Lee HC, Ker KJ, Chong WS. Oral malignant acanthosis nigricans and tripe palms associated with renal urothelial carcinoma. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1381-3.
5. Cruz M, Mota A, Baudrier T, Azevedo F. Tripepalms revealing renal cell carcinoma. *Int J Dermatol*. 2013;52:1027-9.
6. Costa MC, Martínez NS, Belicha MG, Leal F. Acanthosis nigricans and "tripe palm" as paraneoplastic manifestations of metastatic tumor. *An Bras Dermatol*. 2012;87:498-500.
7. Vilas-Sueiro A, Suárez-Amor Ó, Monteagudo B, de las Heras C. Acanthosis nigricans maligna, papilomatosis cutáneo-mucosa florida y paquidermatoglia adquirida en paciente con adenocarcinoma gástrico. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:438-9.
8. Stawczyk-Macieja M, Szczerkowska-Dobosz A, Nowicki R, Majewska H, Dubowik M, Sokołowska-Wojdyło M. Malignant acanthosis nigricans, florid cutaneous papillomatosis and tripe palms syndrome associated with gastric adenocarcinoma. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31:56-8.

Hipertrichosis como efecto dermatológico secundario al uso de panitumumab

Hypertrichosis as a dermatological adverse effect associated to the use of panitumumab

Sandra Patricia Herrera¹, Natalia Andrea Rueda², Jennifer Paola Rueda², Jesús Insuasty³, Ricardo Flaminio Rojas⁴

1. Médica dermatóloga, Fundación Oftalmológica de Santander-Clinica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL), Clínica Foscal Internacional FOSUNAB, Insuasty Oncología, Bucaramanga, Colombia
2. Médica general, Fundación Oftalmológica de Santander-Clinica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL), Clínica Foscal Internacional FOSUNAB, Insuasty Oncología, Bucaramanga, Colombia
3. Médico internista y oncólogo clínico, Fundación Oftalmológica de Santander-Clinica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL), Clínica Foscal Internacional FOSUNAB, Insuasty Oncología, Bucaramanga, Colombia
4. Médico dermatólogo, Fundación Oftalmológica de Santander-Clinica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL), Clínica Foscal Internacional FOSUNAB, Insuasty Oncología, Bucaramanga, Colombia

RESUMEN

El panitumumab es un tipo de inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor*, EGFR), que se ha asociado con diversos efectos dermatológicos secundarios. Este medicamento se ha usado para el tratamiento del cáncer metastásico de colon.

Se reporta un caso de una mujer con hipertrichosis secundaria al uso de panitumumab y se discute su fisiopatología.

PALABRAS CLAVE: hipertrichosis, panitumumab, efecto adverso, EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor*), carcinoma colorrectal, toxicidad cutánea.

SUMMARY

Panitumumab is a type of Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor (EGFR) that belongs to the new antineoplastic therapeutic strategies associated with dermatological adverse effects. Panitumumab has been used for the treatment of metastatic colon cancer.

We report the case of hypertrichosis secondary to panitumumab and we discuss its physiopathology.

KEY WORDS: Hypertrichosis, panitumumab, adverse effect, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitor), colon cancer, skin toxicity.

Correspondencia:

Jennifer Paola Rueda

Email:

jrueda78@unab.edu.co

Recibido: 25/04/18

Aceptado: 19/07/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

REPORTE DE CASO

Se trata de una mujer con diagnóstico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado y con metástasis a hígado, según el estudio histopatológico de una biopsia de la unión rectosigmoidea, quien no presentaba mutación en los genes *K-RAS/N-RAS*.

Fue tratada durante tres meses con quimioterapia CAPEOX (capecitabina, oxaliplatino) más bevacizumab; después de lo cual recibió un ciclo de FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorín, irinotecan) más bevacizumab. Dada la progresión de las metástasis, recibió tratamiento de rescate con FOLFIRI más dos ciclos de panitumumab, 6 mg/kg, por vía intravenosa cada quince días, sin otro tratamiento adicional.

Cinco semanas después del inicio de panitumumab, apareció hipertricosis facial que la llevó a suspender voluntariamente el tratamiento, sin completar el esquema

terapéutico. La hipertricosis se resolvió espontáneamente un mes después. Posteriormente, la enfermedad progresó y la paciente falleció.

COMENTARIO

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) de la tirosinasa, es una glucoproteína transmembrana que tiene un papel clave en el desarrollo de algunos tumores, particularmente el cáncer colorrectal ⁽¹⁾. El panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG2 completamente humano, que se une con gran afinidad y especificidad al EGFR, provocando inhibición del crecimiento celular, apoptosis, descenso de la IL-8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) ⁽²⁾. Ha sido aprobado como monoterapia para el tratamiento del



Figura 1. Hipertricosis facial importante con compromiso del 80 % del rostro



Figura 2. Hipertricosis facial con compromiso del 80 % de la cara



Figura 2. Hipertricosis en la quijada

carcinoma colorrectal metastásico sin mutación del gen *KRAS*, en pacientes con quimioterapia fallida a base de fluoropirimidina, oxaliplatino, o irinotecan^(2,4). Debido a la expresión del EGFR en la epidermis, las glándulas sebáceas y en la vaina externa de la raíz de los folículos pilosos⁽⁵⁾, el tratamiento con agentes inhibidores del EGFR se encuentra relacionado con toxicidad para la piel, las uñas, el cabello y los ojos⁽³⁾.

Las toxicidades dermatológicas más comunes dependientes de la dosis, incluyen la erupción pápulo-pustular acneiforme, la xerosis y el prurito^(3,6). Otras reacciones secundarias menos frecuentes son las alteraciones en el pelo⁽⁷⁾, como la hipertrichosis, la tricomalgia, la alopecia y sus alteraciones en color, crecimiento y textura⁽³⁾.

Mediante estudios *in vitro* y experimentales, se ha demostrado que el EGFR regula la transición desde la fase anágena a la catágena y, al ser inhibido, se produce una fase anágena prolongada⁽⁸⁾. La hipertrichosis suele presentarse dos a cinco meses después del inicio del tratamiento y se puede resolver espontáneamente en semanas o meses después de su discontinuación⁽⁹⁾, como ocurrió en la presente paciente. Entre las alteraciones descritas en el pelo, se han reportado dos casos de hipertrichosis asociados con la terapia con inhibidores del EGFR^(6,8) y un reporte de caso asociado con panitumumab⁽¹⁰⁾.

La hipertrichosis adquirida puede ser localizada o generalizada⁽¹¹⁾. La variante localizada puede ser secundaria a múltiples fármacos y es usualmente reversible después de discontinuar el agente causal⁽¹²⁾. Entre los fármacos descritos en la literatura asociados con la hipertrichosis secundaria, se encuentran: ciclosporina A, corticoesteroides, interferón alfa, penicilina, estreptomina, fenitoína, difenilhidantoína, espironolactona, zidovudina, acetazolamida, latanoprost, bimatoprost, psoralenos, diazóxido y minoxidil⁽¹³⁾; además, hasta la fecha, solo se ha reportado asociación con dos inhibidores del EGFR, el cetuximab^(7,9) el panitumumab⁽¹¹⁾.

Las toxicidades dermatológicas de los IEGFR constituyen factores de carga psicosocial negativa y pueden llevar a la suspensión de una terapia efectiva⁽¹³⁾. La hipertrichosis no debe ser una indicación para discontinuar el medicamento; debe brindarse una solución sintomática⁽⁵⁾. Las opciones para la remoción del pelo incluyen la depilación con cera, el rasurado, la eflornitina, las cremas depilatorias, los rayos láser y la electrolisis⁽²⁾.

CONCLUSIÓN

El panitumumab es un inhibidor del EGFR aprobado para el tratamiento de cáncer metastásico de colon. La mayoría de los efectos secundarios de la terapia con inhibidores del EGFR son cutáneos, entre ellos, la hipertrichosis que es una reacción poco frecuente, explicada por una fase anágena prolongada. Su localización facial se ha observado en pacientes oncológicos tratados con anticuerpos monoclonales humanizados.

Este efecto dermatológico secundario genera gran impacto en la autopercepción del paciente; a pesar de ello, no es indicación para discontinuar el medicamento.

Esta alteración dermatológica persiste hasta que se suspenda el estímulo inhibitorio sobre el EGFR, por lo que se recomienda ofrecer opciones de remoción del pelo para mejorar la calidad de vida.

Los pacientes deben ser informados de las posibles reacciones cutáneas adversas durante el tratamiento con inhibidores del EGFR, y tener un seguimiento por parte del médico dermatólogo con el fin de brindar tratamientos estéticos que mejoren esta condición y eviten la automedicación o la suspensión del tratamiento.

REFERENCIAS

1. Cohen PR, Escudier SM, Kurzrock R. Cetuximab-associated elongation of the eyelashes. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:63-7.
2. François A, Simioni PU. Immunotherapy for the treatment of colorectal tumors: Focus on approved and in-clinical-trial monoclonal antibodies. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:177-84.
3. Lacouture ME, Anadkat M, Jatoi A, Garawin T, Bohac C, Mitchell E. Dermatologic toxicity occurring during anti-EGFR monoclonal inhibitor therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17:85-96.
4. Wu PA, Balagula Y, Lacouture ME, Anadkat MJ. Prophylaxis and treatment of dermatologic adverse events from epidermal growth factor receptor inhibitors. *Curr Opin Oncol*. 2011;23:343-51.
5. Alexandrescu DT, Kauffman CL, Dasanu CA. The cutaneous epidermal growth factor network: Can it be translated clinically to stimulate hair growth? *Dermatol Online J*. 2009;15:1-6.
6. Glas J, Török HP, Folwaczny C, Schneider A, Stolte M, Brännler G, *et al*. Abnormal hair growth in a patient with head and neck cancer treated with the

- anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab. *J Clin Oncol.* 2005;23:5272-3.
7. Cignola S, Gonella S, Alessandra B, Palese A. Monoclonal antibody-induced papulopustular rash: Clinical course, communication to health-care professionals and reactive measures as reported by patients. *Eur J Oncol Nurs.* 2016;20:133-9.
 8. Berner D, Schlegel C, Metzler G, Ro M. Facial hypertrichosis induced by cetuximab, an anti-EGFR monoclonal antibody. *JAMA Dermatol.* 2006;142:1656-7.
 9. Li T, Pérez-Soler R. Skin toxicities associated with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Target Oncol.* 2009;4:107-19.
 10. Baykal C, Babuna kobaner G. Hypertrichosis of the pinnae in a patient using panitumumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:e277-8.
 11. Wendelin DS, Pope DN, Mallory SB. Hypertrichosis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(Suppl.2):161-79.
 12. Imbernón-Moya A, Podlipnik S, Burgos F, Vargas-Laguna E, Aguilar-Martínez A, Fernández-Cogolludo E, *et al.* Acquired localized hypertrichosis induced by rivastigmine. *Case Rep Dermatol Med.* 2016;2016:1-3.
 13. Wollenberg A, Kroth J, Hauschild A, Dirschka T. Hautreaktionen unter EGFR-Inhibitoren – Klinik und Management. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2010;135:149-54.

Síndrome LEOPARD

LEOPARD syndrome

María Angélica Macías¹, Ana María Téllez², John Ballén², Carolina Hernández³

1. Médica, dermatóloga pediatra, Hospital Simón Bolívar, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médico dermatólogo, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, D.C., Colombia
3. Médica pediatra, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

RESUMEN

El síndrome LEOPARD es una genodermatosis esporádica o autosómica dominante de gran penetrancia y expresividad variable, poco frecuente, con pocos casos reportados en la literatura científica.

Su nombre es un acrónimo que, por sus siglas en inglés, resume las principales características del síndrome: L, lentiginosis; E, alteraciones electrocardiográficas; O, hipertelorismo ocular; P, estenosis de la arteria pulmonar; A, anomalías genitourinarias; R, retraso del crecimiento, y D (*deafness*), sordera neurosensorial.

Se presenta un caso que ilustra algunas de las manifestaciones clásicas del síndrome LEOPARD, y se resalta la importancia del estudio, abordaje y seguimiento multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE: enfermedades cutáneas genéticas; cardiomiopatía hipertrofica; síndrome LEOPARD.

SUMMARY

The LEOPARD syndrome is a rare sporadic or autosomal dominant genodermatosis with high penetrance and variable expressivity.

The name LEOPARD is an acronym for its major features, which characterize the syndrome: multiple lentigines, electrocardiographic conduction defects, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, genitourinary abnormalities, retardation of growth and sensorineural deafness.

We present a case that illustrates some of the classic manifestations of the LEOPARD syndrome and highlight the importance of the studying, the monitoring and the multidisciplinary approach.

KEY WORDS: Cardiomyopathy, hypertrophic; LEOPARD syndrome; skin diseases, genetic.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de sexo masculino de cinco años de edad, con un cuadro clínico presente desde los 18 meses, consistente en la aparición progresiva de manchas pardas generalizadas. Como antecedente familiar de importancia, el hermano tenía diagnóstico de síndrome LEOPARD.

Correspondencia:

John Ballén

Email:

jjobaf@gmail.com

Recibido: 12/01/16

Aceptado: 07/16/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

En el examen físico se encontró aplanamiento del dorso nasal, hipertelorismo, implantación baja de las orejas, criptorquidia izquierda, talla en el percentil 3-10, y numerosas máculas pardas lenticulares que comprometían el tórax, el abdomen y la cara, donde respetaban el bermellón y las mucosas (**figura 1**). Además, presentaba otras máculas congénitas de mayor tamaño, entre 0,5 y 1 cm, de color pardo oscuro, localizadas en el tórax y el abdomen (**figura 2**).

Con la impresión diagnóstica de síndrome LEOPARD, se hizo un estudio integral. En el ecocardiograma se evidenció hipertrofia miocárdica con desviación del eje cardíaco a la izquierda; la hormona de crecimiento fue de 0,97 ng/ml; el cariotipo fue normal, y el paciente no presentaba alteraciones neurológicas, oftalmológicas, renales ni auditivas.

Con estos hallazgos, se confirmó el diagnóstico de síndrome LEOPARD, por lo que se inició manejo multidisciplinario y, actualmente, no presenta complicaciones.

COMENTARIO

El síndrome LEOPARD, también conocido como síndrome de lentiginosis múltiple, síndrome cardio-cutáneo, síndrome de Moynaham, lentiginosis profusa o lentiginosis progresiva cardiomiopática, es una genodermatosis autosómica dominante de gran penetrancia y expresividad variable, poco frecuente y con pocos casos reportados en la literatura ⁽¹⁾.

Es el segundo síndrome cardio-facio-cutáneo más frecuente, después del síndrome de Noonan ⁽²⁾, aunque se desconoce su prevalencia exacta al nacimiento. Fue descrito en 1936 por Zeisler y Becker; posteriormente, en 1969, Gorlin propuso el acrónimo de LEOPARD.

El síndrome LEOPARD puede ser esporádico o heredado de forma autosómica dominante. Aproximadamente, el 85 % de los pacientes presentan mutaciones heterocigotas, con pérdida de sentido (*missense*) en el gen *PTPN11*, localizado en el cromosoma 12q24.1, y mutaciones alélicas con el síndrome de Noonan ^(1,3).



Figura 1. Hipertelorismo y máculas pardas lenticulares en cara, cuello y tórax.



Figura 1. Múltiples máculas pardas lenticulares en tórax anterior, posterior, región lumbar y abdomen. Algunas máculas pardas oscuras de mayor tamaño en abdomen, tórax anterior y posterior.

El *PTPN11* codifica para la proteína tirosina fosfatasa SH2, implicada en la señalización de factores de crecimiento, citocinas y receptores hormonales que controlan el proceso de desarrollo. Se han descrito 11 mutaciones localizadas en los exones 7, 12 o 13, siendo las más frecuentes Y279C y T468M⁽¹⁻³⁾. En una minoría de los pacientes, se han descrito también mutaciones en los genes *RAF-1* y *BRAF*⁽¹⁻⁴⁾.

El síndrome LEOPARD tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas con gran variabilidad en su expresión. Los lentigos múltiples constituyen una característica distintiva, presentes en el 90 % de los casos⁽²⁾. Usualmente, no son congénitos, aparecen antes de los cinco años de edad, independientemente de la exposición solar, y se van incrementando hasta la pubertad^(2,4-7). Son máculas pardas, de menos de 5 mm de diámetro, que comprometen principalmente la cara, el cuello y la parte superior del tronco, respetando el bermellón y las mucosas^(4,8), también, pueden afectar la esclerótica, los genitales, las palmas y las plantas⁽²⁾. El principal hallazgo dermatoscópico es una red de pigmento y, en algunos casos, pueden observarse zonas multifocales uniformes, puntos negros, glóbulos café o líneas ramificadas⁽⁹⁾. Aproximadamente, 70 a 80 % de los pacientes presentan máculas de color café con leche, similares a las de la neurofibromatosis de tipo

1^(2,4); a diferencia de los lentigos, estas suelen ser congénitas, son más grandes y presentan una coloración más oscura, por lo que también se conocen como manchas café-negras^(5,8,10).

En la histopatología, tienen características de lentigo simple; sin embargo, otras muestran un patrón de nevo melanocítico^(5,8), por lo que algunos autores sugieren que pueden corresponder a nevos melanocíticos congénitos^(5,9). Otras manifestaciones cutáneas mucho menos frecuentes, son máculas hipopigmentadas, onicodistrofia, hiperlaxitud y alopecia en parches⁽²⁾.

El dismorfismo facial constituye otra característica fundamental del síndrome LEOPARD; puede ser muy sutil en el recién nacidos y se hace más evidente durante la infancia⁽²⁾. Se presenta con hipertelorismo en el 100 % de los casos^(2,10), como en el paciente descrito. El aplanamiento del puente nasal y el dismorfismo de las orejas, se presentan en el 87 % de los casos⁽²⁾. Otras características son ptosis palpebral, fisuras palpebrales, ensanchamiento de las narinas, implantación baja de las orejas y *pterygium colli*⁽¹⁰⁾.

En cuanto a las alteraciones cardíacas, es frecuente encontrar anomalías en el electrocardiograma y alteraciones de la conducción. El 75 % de los pacientes presenta desviación del eje e hipertrofia ventricular izquierda, que pueden asociarse con ondas q, prolonga-

ción del QT y anomalías de la repolarización⁽²⁾. La estenosis de la válvula pulmonar es característica; sin embargo, se presenta solo en 10 a 20 % de los casos⁽¹¹⁾. La miocardiopatía hipertrófica es la alteración más frecuente, presente en el 87 % de los pacientes con anomalías cardíacas⁽¹¹⁾, hallazgo que se presentó en este caso. La miocardiopatía hipertrófica es asimétrica y afecta principalmente el tabique interventricular y el ventrículo izquierdo; puede causar obstrucción significativa del trayecto de salida en el 40 % de los casos^(2,3,12). Puede ser congénita o desarrollarse después de la aparición de los lentigos, es progresiva y se incrementa simultáneamente con su aparición. La miocardiopatía hipertrófica es la principal causa de muerte en el síndrome LEOPARD^(2,3,12). Otras alteraciones cardíacas son el prolapso de la válvula mitral y los defectos del tabique aurículo-ventricular, entre otros⁽²⁾.

En cuanto a las alteraciones genitourinarias, el 50 % de los pacientes presenta criptorquidia bilateral⁽²⁾. También son frecuentes las hipospadias y la hipoplasia genital. Se han reportado malformaciones, como el riñón en herradura, así como ovarios hipoplásicos y pubertad retardada^(2,10).

El peso y la talla son normales al nacimiento, pero, aproximadamente, el 25 % cursa con retardo del crecimiento y talla baja final^(2,4).

Aproximadamente, 15 a 25 % de los pacientes presenta sordera neurosensorial congénita, aunque esta puede desarrollarse durante los primeros años de vida, incluso en la adultez^(2,10).

El retardo mental no es frecuente, sin embargo, se han reportado dificultades en el aprendizaje en el 30 % de los casos⁽²⁾. Las malformaciones esqueléticas ocurren en el 75 %, de las cuales el *pectus carinatum* y el *pectus excavatum* son las más frecuentes^(2,10). Además, se han reportado anomalías oculares, como el glaucoma congénito⁽²⁾.

El diagnóstico del síndrome LEOPARD es clínico. Según Voron, *et al.*, se deben cumplir los siguientes criterios: presencia de múltiples lentigos y afección de dos o más órganos. En este caso, el paciente cursaba con lentiginosis múltiple, alteraciones cardíacas, hipertelorismo, criptorquidia y retardo del crecimiento. En ausencia de lentiginosis, debe haber compromiso de tres o más órganos y un familiar en primer grado con diagnóstico de síndrome LEOPARD^(6,10).

El síndrome LEOPARD comparte características fenotípicas con la neurofibromatosis de tipo I, el síndrome de Costello, el síndrome cardio-facio-cutáneo, el complejo de Carney y el síndrome de Peutz-Jeghers⁽²⁾. El principal diagnóstico diferencial es con el síndrome de Noonan, también causado por mutaciones del gen

PTEN11; se caracteriza por dismorfismo facial, alteraciones cardíacas, principalmente estenosis de la válvula pulmonar, talla baja y alteraciones cutáneas, como lentigos o manchas café con leche, con menor frecuencia⁽¹²⁾.

En términos generales, el pronóstico del síndrome LEOPARD a largo plazo es bueno. No obstante, estos pacientes requieren un seguimiento periódico⁽³⁾. Aunque aún no hay una asociación clara con el desarrollo de tumores malignos, se cree que los pacientes con síndrome LEOPARD presentan cierta predisposición para su desarrollo⁽²⁾.

La consejería genética constituye el pilar del manejo de estos pacientes, por lo que, ante la sospecha del síndrome LEOPARD, debe hacerse la tamización respectiva⁽¹⁰⁾. Con respecto al tratamiento estético de las lesiones cutáneas, se ha documentado el uso de luz intensa pulsada, con buenos resultados^(13,14).

CONCLUSIÓN

El síndrome LEOPARD es una condición potencialmente fatal que compromete múltiples órganos, por lo cual, ante un paciente con patrones faciales característicos, cardiomiopatía hipertrófica y manchas café con leche, debe sospecharse este síndrome para establecer un diagnóstico oportuno e implementar un manejo y un seguimiento multidisciplinario, lo cual es importante para detectar el compromiso y prevenir las complicaciones relacionadas.

REFERENCIAS

1. Kalev I, Muru K, Teek R, Zordania R, Reimand T, Köbas K, *et al.* LEOPARD syndrome with recurrent *PTPN11* mutation Y279C and different cutaneous manifestations: Two case reports and a review of the literature. *Eur J Pediatr.* 2010;169:469-73.
2. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. LEOPARD syndrome: Clinical features and gene mutations. *Mol Syndr.* 2012;3:145-57.
3. Carcavilla A, Santomé JL, Pinto I, Sánchez-Pozo J, Guillén-Navarro E, Martín-Frías M, *et al.* LEOPARD Syndrome: A variant of Noonan syndrome strongly associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:350-6.
4. Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pr Res Endocrinol Metab.* 2011;25:161-79.
5. Rodríguez-Bujaldón A, Vásquez-Brayo C, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M. LEOPARD syndrome:

- What are café noir spots? *Pediatr Dermatol.* 2008;25:444-8.
6. Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Eto H, Higashino T, *et al.* Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as LEOPARD syndrome (multiple lentiginos syndrome). *Int J Dermatol.* 2010;49:1146-51.
 7. Digilio M, Sarkozy A, de Zorzi A, Pacileo G, Limongelli G, Mingarelli R. Leopard syndrome: Clinical diagnosis in the first year of life. *Am J Med Genet A.* 2006;140:740-6.
 8. Treadwell P. Systemic conditions in children associated with pigmentary changes. *Clini Dermatol.* 2015;33:362-7.
 9. Banuls J, Álvarez-Chinchilla PJ, Lucas A, Poveda I, Encabo-Durán B, Niveiro M, *et al.* Clinical, pathological and dermoscopic characteristics of cutaneous lesions in LEOPARD syndrome. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32:e100-1.
 10. Koller VM, Giovanna PD, Otero M, García S, Cabrera H. Síndrome LEOPARD a propósito de la mancha café negro. *Arch Argent Dermatol.* 2009;59:53-7.
 11. Jurko T, Jurko A, Krsiakova J, Jurko A, Minarik M, Mestanik M. Importance of cardiovascular examination in patients with multiple lentiginos: Two cases of LEOPARD syndrome with hypertrophic cardiomyopathy. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med.* 2018;3286:1-4.
 12. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. RA-Sopathies: From Noonan to LEOPARD Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:756-7.
 13. González-Rodríguez A, Lorente-Gual R. Current indications and new applications of intense pulsed light. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106:350-64.
 14. Kontoes PP, Vlachos SP, Marayiannis KV. Intense pulsed light for the treatment of lentiginos in LEOPARD syndrome. *Br J Plast Surg.* 2003;56:607-10.



SI DESEA MÁS INFORMACIÓN SOBRE CÓMO INGRESAR AL PROGRAMA VOLUNTARIO DE RECERTIFICACIÓN MÉDICA EN DERMATOLOGÍA, ESCRÍBANOS A:

CEVDERM@ASOCOLDERMA.ORG.CO

¿Reconoce esta clave diagnóstica?

Rosario Betancur¹, Gerzaín Rodríguez²

1. Médica dermatóloga, Sincelejo, Colombia
2. Médico, profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chia, Colombia

COMENTARIO

Según la biopsia, se diagnosticó inicialmente como carcinoma escamocelular infiltrante, verrugoso. Se observa notoria hiperplasia pseudocarcinomatosa⁽¹⁾, con una voluminosa capa córnea y dermatitis difusa en toda la dermis, que en las imágenes A, B y C se aprecia constituida por granulomas histiocitarios centrados por grandes abscesos.

Uno de ellos comprime la epidermis en la figura C y, hacia su porción media superior, presenta una estructura redondeada roja, que es la clave diagnóstica. Corresponde a un cuerpo asteroide esporotricósico, constituido por una levadura central rodeada por espículas compactas, intensamente eosinófilas, que le dan su color rojo, apreciada con nitidez en la **figura 2**.

Es una estructura patognomónica de la esporotricosis^(2,3), que durante años se confundió con los cuerpos asteroides que se forman en el citoplasma de las células gigantes multinucleadas, resultantes de la fusión de macrófagos⁽³⁾. Los cuerpos asteroides esporotricósicos se observan en el 70 % de los casos estudiados en el Laboratorio de Patología del Instituto Nacional de Salud, en Bogotá⁽⁴⁾, en casos con confirmación etiológica por cultivo de las lesiones. Es posible ver solo las espículas eosinófilas en un corte, siempre en el centro del conglomerado de neutrófilos del granuloma mixto, y en los cortes seriados, se puede demostrar el cuerpo asteroide en su totalidad^(2,3), como se muestra en la **figura 2**.

Es necesario examinar varios cortes y todos los granulomas abscedados para localizarlos. Se pueden buscar con pequeño aumento porque se aprecian como una estructura eosinófila y redondeada, en el centro de los abscesos del granuloma. Su formación se atribuye a anticuerpos que se unen al hongo, pero es posible que también se deban a la degranulación de los neutrófilos, cuyos componentes se adhieren a la pared celular del hongo.

Algunas formas de leishmaniasis cutánea y mucosa, esporotricosis, cromomycosis, paracoccidioidomycosis, lobomycosis y tuberculosis verrugosa cutis, presentan lesiones prominentes, verrugosas, hiperqueratósicas, que clínica e histológicamente se pueden confundir con carcinoma escamocelular^(1,4). Constituyen el síndrome verrugoso tropical⁽⁵⁾, del cual es ejemplo el caso presentado.

El carcinoma escamocelular se puede descartar histológicamente porque la proliferación epidérmica no presenta atipia, ni mitosis frecuentes o disqueratosis, y principalmente, porque no penetra a la hipodermis⁽¹⁾. Además, la reacción inmunológica inflamatoria dérmica es notoria, con granulomas abscedados, que de

Correspondencia:

Gerzaín Rodríguez

Email:

josert@unisabana.edu.co

Recibido: 30/05/18

Aceptado: 05/07/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

inmediato deben hacer sospechar una micosis profunda, la cual se puede demostrar con la coloración de hematoxilina y eosina o con histoquímica o inmunohistoquímica. Si nada de esto es posible, el informe histopatológico debe indicar la práctica de cultivos, PCR y, en última instancia, el tratamiento de prueba.

REFERENCIAS

1. Zayour M, Lazova R. Pseudoepitheliomatous hyperplasia: A review. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:112-26.
2. Rodríguez G, Palencia Y. Esporotricosis. Valor diagnóstico del cuerpo asteroide. *Biomédica.* 1985;5:41-6.
3. Rodríguez G. El cuerpo asteroide de la esporotricosis. Especificidad y diferenciación de otras formas asteroideas. *Biomédica.* 1985;5:11-23.
4. Rodríguez G. *Glosario ilustrado de dermatología y dermatopatología.* Bogotá: Universidad Nacional; 2004.
5. Arenas CM, Sánchez TL, Ballén SJ, Rodríguez G. Síndrome verrucoso tropical. *Piel.* 2016;31:699-705.



Figura 1. Pústulas axilares dispersas y blanquecinas. Alternan con lesiones diminutas marrones resultantes de pústulas anteriores decapitadas e involutivas.

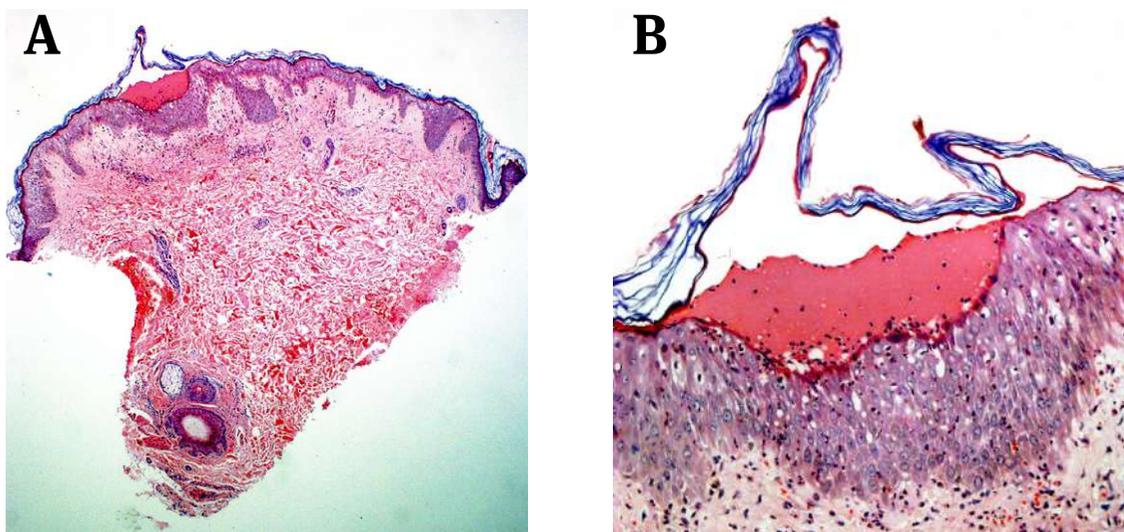


Figura 2. A) Imagen panorámica de la biopsia de una lesión reciente. Se observa una vesicopústula intraepidérmica subcórnea y edema de la dermis papilar, con púrpura e infiltrado discreto. El resto de la epidermis muestra cambio vacuolar malpighiano superficial.

B) La lesión está cubierta por una capa córnea ortoqueratósica, tiene una porción superior homogénea y eosinófila que representa material seroso, y en la base se ven cúmulos de neutrófilos. Representan el half-half que se describe en el examen clínico. En la dermis papilar, hay edema, púrpura e infiltrado de polimorfonucleares y linfocitos. Hematoxilina y eosina, 16X.

Conflicto de intereses

Conflicts of interest

José María Maya

Médico, magister en Salud Pública, magister en Dirección Universitaria y magister en Dirección y Gestión de la Seguridad Social; profesor titular, Universidad CES; decano general, Escuela de Ciencias de la Vida. Universidad EIA, Medellín, Colombia

ANÁLISIS DEL CASO DE ÉTICA N° 5

El principio ético de beneficencia nos invita a que, en la práctica médica, además de respetar a los pacientes en sus decisiones autónomas y de abstenernos de hacer daño (*primun non nocere*), contribuyamos a su bienestar ⁽¹⁾, les hagamos el bien, para lo cual debemos centrar la atención médica en el paciente, dejando primar sus intereses vitales sobre los intereses del médico y, muy especialmente, sobre sus intereses económicos.

Cada día es más frecuente que el médico sea inversionista en empresas de salud. Esta realidad, en principio, no solo es legal sino que no atenta contra los principios éticos. Lo que sí debe tener claro el médico es que puede generar conflictos de intereses que, si no los maneja adecuadamente, pueden llevar a que coloque sus propios intereses por encima de los del paciente, atentando contra la ética de la relación médico-paciente. Los problemas no surgen de la inversión misma, sino de la facilidad con que se puede prestar para acciones antiéticas, para perder su compromiso con los mejores intereses del paciente anteponiendo su lucro económico ⁽²⁾.

Se debe recordar que no todo lo que es legal es ético. Son dos ámbitos no necesariamente opuestos, pero que pueden entrar en conflicto. Muchas de las decisiones de los nazis pudieron ser legales en su sociedad, pero no eran éticas porque atentaban contra los derechos humanos y la igualdad de los mismos. Mandela no cuestionaba el *apartheid* en Suráfrica por ilegal sino por antiético, al discriminar los seres humanos por su raza. Entonces, siempre tenemos que preguntarnos más allá de la legalidad de un hecho, su conveniencia, su compatibilidad con la ética y su estética. Foucault nos hizo caer en cuenta que, en muchos casos, la ética era la estética de la existencia ⁽³⁾.

¿Qué es un conflicto de intereses en medicina? Se da esta situación cuando un interés laboral, personal, profesional, familiar o de negocios del profesional de la medicina, puede afectar el desempeño imparcial y objetivo de sus funciones, colocando sus intereses por encima de los mejores intereses del paciente. En ocasiones, el médico no es plenamente consciente del conflicto, por ello es necesario explicitarlo y tomar las medidas necesarias para evitar que interfiera en la relación médico-paciente en contra del paciente ⁽⁴⁾.

Cuando en su ejercicio profesional, el médico deja primar su interés en la rentabilidad de su inversión, deja por fuera otras consideraciones de la *lex artis*, de la buena práctica clínica, perdiendo incluso a veces la fundamentación científica de su ejercicio profesional. Si el médico de nuestro caso considera que los medicamentos que produce su empresa son los mejores para atender el problema de

Correspondencia:

Jose Maria Maya

Email:

josemariamayamejia@gmail.com

Recibido: 24/07/18

Aceptado: 26/07/18

Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

Financiación:

Ninguna.

salud del paciente, debe fundamentar esta opinión, no solo en los buenos resultados que su experiencia le ha permitido conocer o en su larga trayectoria, sino en la ‘evidencia’ científica seria y consistente, publicada en revistas de alta calidad académica. Si esta ‘evidencia’ es contundente en relación con los protocolos terapéuticos utilizados normalmente en las instituciones de salud, debe explicar esta situación al paciente para fundamentar su decisión de utilizar los medicamentos que produce su empresa y, además, justificar el mayor costo de la terapéutica. Si bien no es obligatorio, sería una actuación de total transparencia, el manifestar al paciente su carácter de accionista de la empresa, aclarando que lo envía a la misma por las razones científicas y de efectividad que hemos mencionado.

Si la ‘evidencia’ científica existe y muestra la superioridad de estos medicamentos frente a los otros, queda la opción, ante la dificultad económica del paciente para adquirirlos y mantener su tratamiento, de proponerle otras opciones disponibles en el mercado más económicas aunque con menor efectividad. El paciente, en ejercicio de su autonomía y con buena información, tomará la decisión que considere más adecuada y viable para su situación. Si la evidencia científica disponible, no muestra superioridad de los medicamentos formulados frente al estándar o de manejo corriente, sino una efectividad similar, el médico, manejando bien su conflicto de intereses, debe plantearle al paciente, con toda objetividad y sin presiones, las opciones que existen para que este tome la decisión.

Ante la carencia de estudios de medicina basada en la ‘evidencia’ que demuestren la efectividad del tratamiento propuesto, basado en medicamentos exclusivos de la empresa de la que el médico es accionista, este deberá abstenerse de formularlos a sus pacientes y seguir en su terapéutica los protocolos propuestos por las sociedades científicas y disponibles ampliamente para la entrega a los pacientes en los diferentes medios de distribución del sistema de salud.

El manejo inadecuado de los conflictos de intereses o la falta de consciencia de los mismos, afectan en forma importante la relación médico-paciente, generando en muchos casos desconfianza de los pacientes y la sociedad en los médicos y la profesión. El médico debe aprender desde la universidad a manejar los conflictos en beneficio de los mejores intereses del paciente y la sociedad, para dignificar su profesión y ejercerla de acuerdo con los más altos valores éticos ⁽⁵⁾.

En ocasiones, el médico, aunque no sea inversionista en salud, cae en otra falla contra la ética médica denominada ‘dicotomía’, que es una práctica que consiste en el pago de una comisión al médico que lo ha remitido por el médico consultante o la institución o servicio que recibe un paciente. En otra ocasión hablaremos de este tema.

REFERENCIAS

1. Maya JM. Ética y salud pública. Bioética general. En: Ochoa-Jaramillo F, Osorio JW, Taborda-Alzate M, editores. Bioética plural I. Medellín: Artes y Letras; 2012. p. 26
2. Vélez LA. Ética médica. Interrogantes acerca de la medicina, la vida y la muerte. Segunda edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1996. p. 132.
3. Vignale S. Políticas de la vida y estética de la existencia en Michael Foucault. Praxis Filosófica. Nueva serie. 2013;37:169-92.
4. Realman AS. Dealing with conflicts of interest. N Engl J Med. 1985;313:749-51.
5. World Medical Association. Medical ethics manual. Third edition. Ferney-Voltaire Cedex (Francia): World Medical Association; 2015. p. 68.

Reglamento de publicaciones

La Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, sus sociedades filiales y los capítulos regionales. Se publica de forma continua desde 1991, y desde 2003 se hace trimestralmente, previo sometimiento al arbitraje por pares científicos seleccionados por el Comité Editorial. Se encarga de divulgar artículos originales e inéditos de investigación en Dermatología, artículos de revisión y de reflexión, y reportes de casos dermatológicos. Su contenido es esencialmente de tipo científico, aun cuando eventualmente puede haber contribuciones de carácter gremial o informativo cuando sean de particular importancia. Uno de sus objetivos más claros es lograr una mejor educación dermatológica continua y, por consiguiente, son bienvenidos todos aquellos trabajos que cumplan con esta meta.

El título abreviado de la Revista 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.

Los manuscritos deben ser enviados al editor de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, por medio de el correo electrónico revista@asocolderma.com

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

La revista observa las normas publicadas por el International Committee of Medical Journal Editors (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 de tres a seis 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>).

Los trabajos presentados deben haber observado las normas éticas del comité 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 Seúl, Corea, en 2008, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>, 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. Se debe adjuntar al manuscrito la aprobación del comité institucional de ética en investigación.

2. Artículo de revisión

Es un trabajo didáctico de actualización sobre un campo particular de la Dermatología; se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de, por lo menos, 50 referencias. Se sugiere no incluir más de setenta referencias y el resumen, en español y en inglés, no debe ser de más de 150 palabras. Se deben indicar de tres a seis palabras clave en español y en inglés.

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.

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 seis palabras clave.

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 la importancia de la inclusión de las imágenes para la comprensión del artículo.

A juicio del Comité Editorial, 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 con claridad la participación de cada uno en la elaboración del artículo.

5. Haga usted el diagnóstico

Esta modalidad de artículo de educación continua 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 correcto junto con un comentario sobre la entidad correspondiente.

6. Revisión de tema

Es un documento que resulta de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular.

7. Revisión de la literatura

Son resúmenes cortos de artículos de importancia publicados en revistas internacionales.

8 Noticias y eventos

Esta sección publica comunicaciones de informes, obituarios, reuniones de la Asociación o eventos nacionales o extranjeros de importancia para el dermatólogo.

9. Cartas 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.

EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS POR PARES CIENTÍFICOS

Cada manuscrito es presentado al Comité Editorial, que decide si el manuscrito es relevante y pertinente para la revista. Si lo es, el manuscrito es evaluado por dos árbitros que pueden ser miembros de la institución editora o no serlo; estos árbitros se seleccionan entre expertos en el tema tratado en cada manuscrito. El proceso de revisión por pares es anónimo y doble ciego; ni los revisores conocen el nombre de los autores ni los autores saben quienes aceptan o rechazan su manuscrito, con el fin de garantizar la mayor objetividad posible en la evaluación.

Los pares deciden la conveniencia de su publicación y pueden sugerir correcciones en caso de que lo estimen necesario, las cuales se transmiten a los autores por correo electrónico; si fuere necesario, el artículo se envía de nuevo a los pares revisores para que corroboren si se realizaron los ajustes solicitados.

Si existen opiniones encontradas entre los árbitros con respecto a la publicación del manuscrito, el caso se lleva a discusión por parte del Comité Editorial con el fin de tomar la decisión final sobre la publicación o no del mismo.

Esta decisión se basa en la calidad del manuscrito, su importancia y claridad y, además, del número de manuscritos aprobados para determinado número de la revista y del espacio disponible en ella. Todos los manuscritos rechazados se devuelven a los autores.

Cuando un manuscrito es aceptado para publicación, se le envía al autor la diagramación final en un archivo en formato pdf (Portable Document Format) para su revisión y aprobación; en el caso de requerirse alguna corrección, se debe informar a la revista en los siguientes tres días.

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

Los trabajos se deben enviar junto con una carta de presentación que incluya el título del trabajo y la sec

ción en la que se solicita publicación, con una declaración que precise que el artículo es original e inédito. Se debe declarar que todos los autores han leído y aprobado el contenido del trabajo y que éste 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) del artículo a la revista. A juicio del 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.

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. 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 el manuscrito, la publicación posterior del conflicto no declarado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si la fotografía de un paciente enviada para publicación permite reconocer la identidad del sujeto, se debe obtener por escrito el consentimiento informado del paciente. La custodia del documento de aceptación es responsabilidad de los autores, quienes firmarán en el momento de enviar el artículo un certificado de que se cuenta con la autorización escrita del paciente para la publicación de su caso. No se debe incluir ningún tipo de información que permita identificar al paciente, como nombres, iniciales o números de historia clínica.

En la actualidad, debido al acceso de los pacientes a las revistas clínicas en medios electrónicos, el consentimiento a la publicación de fotografías cobra gran importancia. 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 vio-

lación 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.

ENVÍO DEL ARTÍCULO

Todo trabajo debe ser enviado a la dirección electrónica de la revista (revista@asocolderma.com). Los manuscritos deben escribirse en hojas tamaño carta, a doble espacio, preferiblemente en letra Arial de 12 puntos; las tablas y figuras no deben incluirse dentro del texto, deben ir al final del mismo, 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.
- Subtítulo, si lo amerita.
- Primer apellido y nombres completos de los autores.
- Cargo y categoría académica de los mismos.
- Nombre de la institución donde se realizó el trabajo.
- Nombre, dirección, número de teléfono, fax 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.
- 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.

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). 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. Por favor, asegúrese de que todas las referencias citadas en el texto hayan sido listadas en las referencias.

Ejemplos de referencias

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

- **Artículos de revistas:** Autores. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen: página inicial y final del artículo.
- **Libros:** Autores. 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:** Autores. 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 minicasos, el máximo es de tres. El número de fotos puede aumentarse cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del 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 autoexplicativas; asimismo, deben aparecer las unidades que se hayan utilizado para las diferentes variables listadas.

Instructions for authors

The Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica is the official publication of the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, its affiliate societies and regional chapters. It has been published continuously since 1991, and it became a quarterly journal since 2003, after scientific peer reviewing by scientists selected by the Editorial Committee. It publishes original research articles related to Dermatology, review and reflective articles, and case reports.

Its content is essentially scientific, even though there may eventually be union or informational contributions, when they are particularly relevant. One of its clearest aims is to achieve a better continuous education in Dermatology, and thus, all those papers which comply with this goal are welcome.

The abbreviated title of the Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica is Rev Asoc Colomb Dermatol. which must be used in footnotes, figure captions and bibliographical references.

Manuscripts must be sent to the Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica editor's email (revista@asocolderma.com).

INFORMATION FOR AUTHORS

The journal complies with the guidelines published by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) in its "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" and has incorporated them in the review and publication process.

Type of articles published in the journal

Research article

It must be an original paper derived from an investigation which contributes to the construction of scientific knowledge by registering relevant information about new available data. It must contain the following sections: introduction, materials and methods, results, discussion and references. It must have a structured

abstract with a maximum of 250 words, in Spanish and English, and 3-6 keywords must be suggested; for Spanish, these keywords must be included in the Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), and for English, they must be included in the Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

The presented articles must comply with the ethical guidelines of the committee in charge of supervising the investigation studies of the institution where the study was conducted in addition to complying with the 1975 World Medical Association Declaration of Helsinki (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects), modified in Seoul, South Korea, in 2008 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>), and those in the Resolución 8430 de 1993 of the Ministerio de Salud, and the Resolución 2378 de 2008 of the Ministerio de la Protección Social. The approval of the institutional research ethics committee must be attached to the paper.

Review article

It is an educational paper relevant to the update of a particular area of dermatology, characterized by presenting a thorough bibliographic review of at least 50 references. We suggest not to add more than 70 references, and that the abstracts, both in Spanish and English, not to exceed 150 words. Three to six keywords in Spanish and English must be listed.

Reflective article

It is a paper which presents the results of an investigation from the analytical, interpretative or critical perspective of the author, regarding a specific topic, and using original sources.

Case report

It is the section dedicated to the communication of experiences, both clinical and therapeutic or histopathological. Its objective is to contribute to medical

knowledge by describing a new or not frequent disease, a relevant clinical application, contributing to the elucidation of the pathogenesis of a disease, describing an unusual complication or adding novel aspects regarding diagnostics and treatment.

The abstract, in Spanish and English, must be no longer than 150 words, and three to six keywords must be listed. It must contain the description of a clinical case, a short commentary, and a final conclusion maximum of ten references related to the topic, and three clinical or histological photographs are suggested. If the authors consider more photographs should be included, they have to explain the importance of their inclusion for understanding the article.

By decision 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 there are more participants, their involvement in the article must be argued clearly.

Make your own diagnosis

The purpose of this type of continuous education article is to stimulate the diagnostic ability of the readers. It is divided in two parts: the first one presents the case by means of clinical photographs or histological images, and the second part is shown at the end of the journal and it reveals the correct diagnosis, along with a commentary about the corresponding entity.

Topic review

It is a manuscript that results from the critical review of the literature regarding a peculiar topic.

Literature review

They are short abstracts of important articles published in international journals.

News and events

This section publishes reports, obituaries, association meetings or national or foreign events which may be important for the dermatologist.

Letters to the editor

They are the comments, opinions or information related to previous issues or questions about the journal or the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. The published mail may be

edited due to length, grammar or style; the author will be informed before the publication.

SCIENTIFIC PEER REVIEW OF THE MANUSCRIPTS

Each paper is presented before the editorial committee, which decides if the paper is relevant and pertinent to the journal. If it is, the paper is reviewed by two referees who might be members of the editing institution or not. These referees are selected among experts on the topic of the paper. The review process by the peers is anonymous and double-blinded. Neither the reviewers nor the authors know the names of each other, so the authors have no knowledge of who accepts or rejects the papers, thus guaranteeing the maximum possible objectivity in the evaluation.

The peer reviewers decide on the convenience of its publication and, if deemed necessary, may suggest corrections, which are sent via email. If it were necessary, the article is sent again to the reviewing peers to corroborate if the authors made the requested changes.

If the referees disagree on the publication of the article, the case is discussed by the Editorial Committee for the final decision regarding whether it is published or not.

This decision is based on the quality of the paper, its importance and clarity, and the number of approved papers for a specific number of the journal and the available space on it. All rejected papers are returned to the authors.

When a paper is accepted for publishing, the final layout is sent to the author in a pdf file (Portable Document Format) for its review and approval. In case a correction is necessary, this must be informed to the journal within the next three days.

PRESENTATION OF THE PAPER

Papers must be sent along with a presentation letter including the title of the paper and the section in which they wish to be published, with a statement that specifies that the article is original and unpublished. It must specify that: all the authors have read and approved the content of the paper, and that it or any part of it has not been previously published or sent to another place for publishing; that it was conducted following the ethical rules mentioned above; and that the copyright of the article is transferred to the journal. The Editorial Committee decides if there may be exceptions to accept

material that has been previously published (tables or figures) in which case the copyright permit must be attached. The author must arrange the proceedings for obtaining the permits.

CONFLICT OF INTEREST

All the authors must declare if they have any conflict of interest related to the paper they are submitting. These conflicts of interest include financial support for the developing of the paper, payments from a commercial entity and payments for conducting a study or being a consultant for any pharmaceutical company. Likewise, all financial support of any other kind for assisting to social or academic events related to the pharmaceutical company involved in the study. Not declaring these conflicts of interest may end up in penalties like rejection of the publishing or, in case it has already been published, the subsequent publication of the undeclared conflict of interest.

INFORMED CONSENT

If the submitted photograph of a patient allows the recognition of the subject's identity, a written informed consent of the patient must be obtained. The custody of the document of acceptance is responsibility of the authors, who will sign a certificate stating they have the written authorization of the patient for the publication of their case the moment they send the article. No identifying information should be included, such as names, initials or medical history numbers.

Nowadays, due to the electronic access of patients to clinical journals, consent for the publication of photographs is of utmost importance. An image in which patients might recognize themselves or be recognized should not be published without their written consent because it constitutes a violation of their privacy. This includes not only the face, but any part of the body patients might recognize as theirs. In the photograph editing any data that may allow for the identification of the patient must be omitted, but this does not avoid the need to obtain the informed consent.

MANUSCRIPT SUBMISSION

All papers must be sent to the journal's email address (revista@asocolderma.com). The papers must be written in letter size, double line spacing, preferably using Arial size 12; the tables and figures are not to be

included inside the text, they must be at its end, after the references. The journal's official language is Spanish, but it may accept collaborations in English.

- The first page must include the following:
- Title of the paper in Spanish.
- Title of the paper in English.
- Subtitle, in case it deserves it.
- Last name and first and middle names of the authors.
- Position and category of the authors.
- Name of the institution where the paper was developed.
- Name, address, telephone number, fax and email of the corresponding author.
- Financial sources, equipment and/or drugs.
- Word count, excluding the abstract, acknowledgements, figure captions, references and the abstract word count.
- Number of figures and charts.
- Short title for the headers.

The abstract in Spanish and its translation into English, along with the keywords in both languages must be on the second page.

The use of abbreviations that are not internationally recognized, but coined by the authors must be avoided. The generic names of the drugs must be used. If a registered trademark is included, it can only be cited once in brackets after its first mention. All measurements must be expressed according to the International System of Units. References must be identified with an Arabic number in brackets, in order of appearance.

The consecutive list of references must be written using double line spacing and appear on a new page at the end of the article. Citing style must conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals or Vancouver System (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). The abbreviation of the journal titles must comply with the indexed journal list in the Index Medicus which can be found here: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Personal communications do not constitute a recognized bibliographical reference nor do congress summaries; if their inclusion is deemed necessary, they must appear in brackets in the text. Please, make sure all the cited references are listed in the references.

Examples of references

The first six authors must be cited followed by et al.

- Journal articles: Authors. Title of the article. International abbreviation of the magazine. Year; volume: pages.
- Books: Authors. Title of the book. Number of the edition. Place of publication: publisher; year.
- Chapters in a book: Authors of the chapter. Title of the chapter. In: editors of the book. Title of the book. Number of the edition. Place of publication: publisher; year. Pages.
- Electronic media: Authors. Title [web site]. Place of publication: editor; date of publication. Date of access. Exact URL.

be self-explanatory. Similarly, the units used for the different variables must be listed.

Figures and tables

Each one of the figures and tables must be sent in an additional file along with the article text. They are supplementing and not duplicating the text. Each article may have a reasonable number of photographs; for mini-cases, the maximum is three. The number of photographs may increase when the didactic characteristics of the article deserve it, subject to the decision of the Editorial Committee.

Photographs

The photographs must be sent in an additional file along with the article, preferably in TIFF format (Tagged Image File Format); JPEG format (Joint Photographic Experts Group) does not allow an optimal printing due to the fact that an indeterminate number of pixels have been deleted to support compression. If it is a color photograph, it must have a high resolution of at least 300 dpi (dots per inch); if it is black and white, the optimal resolution for printing is 600 dpi.

They must be numbered using Arabic numbers, have a short title, and be self-explanatory. Histopathological photographs must include the type of stain and the amplification used.

If they have been previously published, the complete and exact reference of where it was published must be noted, and the written copyright permit attached.

Figures and tables must be sent in their original file formats (Excel, PowerPoint) not scanned because that does not allow for corrections and the appropriate diagramming. Just as figures, they must be numbered, appear cited in the text, have an illustrative caption, and

EDITORIAL

Biosimilares – nuestro futuro próximo

HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO - PARTE I

ÉTICA - PARTE I

Conflicto de intereses

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndromes de hipersensibilidad inducidos por medicamentos en las unidades de cuidados intensivos

REPORTE DE CASO

Inmunodeficiencia combinada grave y psoriasis infantil, una rara asociación

Palma en tripa en paciente con carcinoma pulmonar metastásico

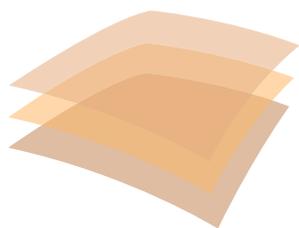
Hipertriosis como efecto dermatológico secundario al uso de panitumumab

Síndrome LEOPARD

HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO - PARTE II

ÉTICA - PARTE II

Conflicto de intereses



AsoColDerma
Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica.

Indizada en:

