



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

**PIODERMA GANGRENOSO: EXPERIENCIA EN  
15 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE  
MÉXICO (1997-2012)**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN  
**DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. GISELA ABIGAIL MONROY PRADO**

ASESOR DE TESIS:  
DRA. MIRNA ERÉNDIRA TOLEDO BAHENA

ASESOR METODOLÓGICO:  
DRA. ADRIANA VALENCIA FERRERA  
DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS



*[Firma manuscrita]*  
MÉXICO, DF.

FEBRERO 2013





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

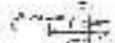
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

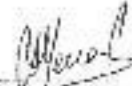


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO**  
**FEDERICO GÓMEZ**

**PIODERMA GANGRENOSO: EXPERIENCIA EN  
 15 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE  
 MÉXICO (1997-2012)**

  
 DRA. MIRNA CRENDIRA TOLEDO BAHENA  
 MÉDICO ADSCRITO  
 SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

  
 DRA. ADRIANA MARIA VALENCIA HERRERA  
 MÉDICO ADSCRITO  
 SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

  
 DR. CARLOS ALFREDO MENA CEDILLOS  
 JEFE DE SERVICIO  
 SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
 FEDERICO GÓMEZ  
 C.P. 06702

Hospital Infantil de México Federico Gómez

# INDICE

---

ANTECEDENTES .....	1
MARCO TEÓRICO .....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
JUSTIFICACIÓN .....	16
OBJETIVO .....	17
METODOLOGIA .....	18
RESULTADOS .....	19
DISCUSION .....	26
CONCLUSIONES .....	27
BIBLIOGRAFIA .....	30
ANEXOS .....	31

# ANTECEDENTES

---

El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis neutrofílica de etiopatogenia aún no bien definida, que se asocia con padecimientos sistémicos, con un fondo inmunológico. Es de difícil manejo porque hasta el momento no hay un fármaco que lo cure. Los corticoides son el estándar de oro en el tratamiento de esta enfermedad y una de las últimas teorías en la patogenia es la importancia del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) del que se reportan algunos casos aislados de mejoría al recibir tratamiento con agentes biológicos dirigidos contra este factor.<sup>1-6</sup>

El PG fue descrito por primera vez por Brocq en 1916, le llamó *Phagédénisme géométrique*,<sup>1,2,5</sup> posteriormente, en 1930, Brunsting, Goeckerman y O'Leary describieron cinco pacientes con úlceras dolorosas recurrentes, con una base necrótica y unos bordes elevados eritemato-violáceos. Cuatro de estos pacientes tenían además colitis ulcerosa, por lo que consideraron que el pioderma gangrenoso estaba relacionado con la enfermedad intestinal subyacente. Como hipótesis fisiopatogénica propusieron que las lesiones cutáneas eran el resultado de una infección bacteriana diseminada (*Staphylococcus aureus*) en el contexto de una inmunodeficiencia, de ahí el nombre de pioderma.<sup>1-3</sup> Hoy en día se sabe que el término pioderma es equívoco, pero por razones históricas se continúa denominando de esta manera.<sup>3</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad poco frecuente y debido a los pocos datos sobre su incidencia real, ésta se desconoce. La incidencia anual estimada es de 2-3 casos por millón por año.<sup>11,17</sup> En los centros de referencia más grandes se presentan entre 1 o 2 casos por año.<sup>17</sup> Afecta a todas las razas y géneros, con discreto predominio en mujeres entre los 20-50 años de edad.<sup>1,3,5</sup>

Puede presentarse de forma idiopática en 40-50% de los casos, aunque algunos autores reportan que de 17 a 74% tienen una enfermedad sistémica asociada.<sup>1,15</sup> Es una entidad muy rara en la infancia, reportándose en un 4% del total de todos los pacientes con pioderma gangrenoso, con una edad promedio de presentación a los 10 años de edad.<sup>2,11</sup> En la población infantil la frecuencia de asociación de pioderma gangrenoso y una enfermedad sistémica se calcula entre el 78-100%.<sup>2</sup>

## ENFERMEDADES SISTÉMICAS ASOCIADAS

En las series con mayor número de pacientes que han sido publicadas se ha descrito que aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados de pioderma gangrenoso tienen una enfermedad sistémica asociada (Tabla I), que puede ser identificada o no al momento del diagnóstico de la dermatosis. La colitis ulcerosa fue la primera afección que se describió asociada al pioderma gangrenoso y sigue siendo la más frecuente seguida de la enfermedad de Crohn.<sup>3</sup>

En cerca del 30% de los casos, el pioderma gangrenoso aparece en pacientes afectados de una enfermedad intestinal inflamatoria que puede ser tanto colitis ulcerosa como enfermedad de Crohn. Sin embargo, tan sólo el 2% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentarán pioderma gangrenoso en el transcurso su vida. En estos casos, el pioderma gangrenoso se desarrolla de forma independiente del estado de la enfermedad subyacente, así puede aparecer cuando ésta se encuentre en un periodo de remisión e incluso después de haber practicado una colectomía.<sup>3,5</sup>

Se ha asociado también con varios padecimientos sistémicos, entre ellos: autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), inflamatorios, colitis ulcerosa crónica y enfermedad de Crohn; infecciosos (hepatitis crónica activa), neoplasias hemáticas (predominan las de tipo mieloides sobre las linfoides), procesos malignos (gammapatía monoclonal, mieloma múltiple y algunos tumores sólidos) o con medicamentos (factores estimulantes de colonias, isotretinoína, interferón alfa, antipsicóticos y sulpiride). Los casos asociados con artritis reumatoide se describen como casos resistentes y con peor pronóstico.<sup>1,6</sup>

Finalmente, hay casos descritos de pioderma gangrenoso asociado a otras enfermedades, como enfermedad de Takayasu, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, dermatomiositis, malaria, entre otras.<sup>3</sup>

**Tabla I. Enfermedades asociadas con mayor frecuencia con Pioderma Gangrenoso**

<b>Enfermedad inflamatoria intestinal</b>
Colitis ulcerativa
Enfermedad de Crohn
Diverticulitis
<b>Enfermedades mieloproliferativas</b>
Leucemias
Gammapatía monoclonal
Linfoma de Hodgkin
Linfoma no Hodgkin
Mieloma
Policitemia vera
Anemia aplásica
<b>Enfermedades reumatológicas</b>
Artritis reumatoide
Artritis seronegativa
Espondilitis
Artritis psoriásica
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad de Takayasu

## ETIOPATOGENIA

Se desconoce e inicialmente se atribuyó a causas infecciosas como bacterias de tipo estafilococos o estreptococos; sin embargo, no se ha documentado asociación con algún agente infeccioso, por lo que esta teoría se ha descartado. Se ha propuesto que se debe a alteraciones en la inmunidad humoral y celular, como por ejemplo defectos en la quimiotaxis o en la función de los neutrófilos.<sup>1,3</sup>

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF  $\alpha$ ) es una citocina pro inflamatoria con efectos importantes en varias líneas celulares, encontrándose elevado en numerosas enfermedades inflamatorias. Se ha demostrado que regula la expresión de las moléculas de adhesión (molécula-1 de adhesión intracelular y molécula-1 de adhesión de células vasculares), induce la producción de E-selectina y de diversas citocinas por los fibroblastos, además de coexistir en concentraciones elevadas en el tejido de úlceras crónicas. Se ha observado que la respuesta celular al factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) también se encuentra alterada. En la cascada inflamatoria, el TNF  $\alpha$  tienen un mecanismo de retroalimentación positivo. Varias células tienen receptores para esta citocina y la unión de éstas con el TNF $\alpha$  aumenta la síntesis del mismo. Entre los hallazgos histológicos en el pioderma gangrenoso es característico observar un infiltrado predominantemente neutrofílico, lo correlaciona con la elevación sérica de TNF $\alpha$ , por lo que se ha propuesto que esta citocina juega un papel importante en la etiopatogenia del pioderma gangrenoso ya que también se sabe que tiene un efecto de activación neutrofílica. Con base en lo anterior se han realizado estudios de investigación en los que una opción terapéutica son los anti TNF.<sup>1</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El PG afecta principalmente, las caras anteriores de las piernas (zona pretibial) aunque puede presentarse también en la cara, tronco y con menos frecuencia puede afectar la mucosa oral, genital y ocular. En algunos casos se presenta alrededor de orificios de estomas, sobre todo asociados a enfermedad intestinal inflamatoria.<sup>1,15</sup>

Las lesiones cutáneas son dolorosas, pueden iniciar como papulo-pústulas, nódulos o ampollas que crecen en forma centrífuga, con induración eritematosa circundante; posteriormente se necrosan, presentan ulceración central superficial o profunda y característicamente drenan material purulento con olor fétido, los bordes de las úlceras son socavados, sobreelevados e irregulares, generalmente de color violáceo. La pérdida de tejido puede exponer los tendones o músculos subyacentes. La reepitelización se produce desde los márgenes, y las úlceras curan dejando cicatrices atróficas cribiformes pigmentadas. Las úlceras pueden ser únicas o múltiples y pueden confluir.<sup>15</sup>

Hay tres variantes clínicas principales:

- **Pioderma gangrenoso clásico:** se caracteriza por úlceras localizadas en las piernas generalmente, pero puede presentarse en otras localizaciones. Las enfermedades asociadas con mayor frecuencia con este tipo de PG son la **enfermedad intestinal inflamatoria y la artritis reumatoide**. Las manifestaciones cutáneas pueden preceder a, seguir a o aparecer al mismo tiempo que la enfermedad con la que están asociadas. En algunos pacientes que padecen enfermedad inflamatoria intestinal el control de la enfermedad intestinal desemboca en el control también del PG, pero esto no ocurre en todos los pacientes.<sup>1,4</sup> Los pacientes frecuentemente presentan síntomas sistémicos como fiebre, malestar, artralgias y mialgias. Las lesiones son usualmente dolorosas y el dolor puede ser severo.<sup>5</sup>
- **Pioderma gangrenoso atípico:** en el que encontramos úlceras superficiales o erosiones profundas con bordes vesiculosos gris pizarra, que suele afectar las manos, los brazos o la cara. Dentro de esta variante se incluye a la dermatosis neutrofílica del dorso de las manos, que se considera una superposición entre síndrome de Sweet y pioderma gangrenoso.<sup>1</sup> Al igual que ocurre con la forma clásica, los pacientes con PG atípico reciben muchas veces un diagnóstico erróneo de infección o celulitis. Las enfermedades asociadas con mayor frecuencia con el PG atípico son la **leucemia mieloide, los trastornos mielodisplásicos, las anemias refractarias y la paraproteinemia IgA**.
- **Pioderma gangrenoso periestomal:** lo padecen, sobre todo, pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica.<sup>1</sup> Consiste en ulceraciones que aparecen alrededor de un estoma.<sup>4</sup> Comprenden alrededor del 15% de los casos de pioderma gangrenoso.<sup>5</sup>  
  
Podwel y sus colaboradores lo clasificaron en las siguientes variantes de acuerdo a la lesión dermatológica predominante:<sup>1-3,9,15</sup>
- **Ulceroso:** es la forma más asociada con enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide y poliartritis seronegativa. Inicia como una pápula, con halo eritematoso, que se ulcera en el centro y se extiende a la periferia. Su localización más frecuente son los miembros inferiores.
- **Pustular:** inicia como pápulas-pústulas pequeñas que nunca llegan a ulcerarse en el tronco y las extremidades inferiores y se asocia más frecuentemente con enfermedad inflamatoria intestinal.
- **Ampollosa:** es una forma superficial que se observa más frecuentemente en los brazos y la cara y puede cursar con manifestaciones sistémicas como fiebre y artralgias. Esta forma puede solaparse con Síndrome de Sweet y es la forma que más se asocia con enfermedades malignas, predominantemente de estirpe hematológica, y se considera un dato de mal pronóstico. También es la forma observada en quienes reciben tratamiento con factor estimulante de colonias.
- **Vegetante:** variante limitada y crónica, generalmente en el tronco tiene un curso más lento y benigno y su relación con enfermedades sistémicas es poco frecuente.



En el 40% de los casos de pioderma gangrenoso, se presenta el **fenómeno de patergia** que consiste en la aparición de lesiones nuevas de pioderma gangrenoso en áreas de traumatismos, que pueden ser mínimo o importante (intervención quirúrgica) ó incremento de tamaño de las lesiones ya existentes posterior a realización de cualquier procedimiento (curación, biopsia, desbridamiento).<sup>1,4</sup>

En muchos casos, las lesiones características del PG se confunden con una infección, por lo que se insta un tratamiento inadecuado (p ej. desbridamiento). Estas lesiones suelen empeorar cuando se realiza desbridamiento por el fenómeno de patergia.<sup>4</sup>

Esta enfermedad puede acompañarse de manifestaciones sistémicas, como ataque al estado general, astenia, adinamia, fiebre o artralgias. También se ha descrito afección extracutánea al pulmón, hueso, corazón, córnea, ganglios, hígado, bazo, páncreas, sistema nervioso central y sistema músculo-esquelético, que en los últimos años se han reportado con mayor frecuencia. La asociación con afección pulmonar es la más frecuente y se presenta como infiltrados o cavitaciones, que condicionan derrame pleural, tos o fiebre. La afectación a estos órganos puede ser tan extensa que ocasiona toxicidad importante en los pacientes.<sup>1,4,6</sup> Las lesiones extracutáneas no contienen microorganismos patógenos, por lo que reciben el nombre de abscesos neutrofilicos estériles. Al igual que ocurre con las lesiones cutáneas del PG, estos infiltrados deben distinguirse de los infiltrados infecciosos antes de empezar el tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores.<sup>4,5</sup>

Las lesiones extracutáneas ocular y periocular han sido tratadas con corticoesteroides y ciclosporina como terapia de primera línea.<sup>6</sup>

Se han propuesto una serie de criterios diagnósticos para el PG, pero, hasta la fecha, ninguno ha sido validado.<sup>4</sup>

Davis y sus colaboradores propusieron los siguientes criterios para el diagnóstico de pioderma gangrenoso:<sup>1,4</sup>

#### **CRITERIOS MAYORES**

1. Progresión rápida<sup>(a)</sup> de una úlcera cutánea<sup>(c)</sup> necrótica, dolorosa<sup>(b)</sup> con bordes irregulares y socavados de color violáceo.
2. Exclusión de otras causas de ulceración cutánea.

#### **CRITERIOS MENORES**

1. Historia sugerente de fenómeno de patergia<sup>(d)</sup> o hallazgo de cicatrices cribiformes.
2. Enfermedades sistémicas asociadas con pioderma gangrenoso<sup>(e)</sup>.
3. Hallazgos histopatológicos (neutrofilia o inflamación mixta, y/o vasculitis linfocítica, aunque ésta última puede estar ausente).

#### 4. Respuesta rápida al tratamiento con glucocorticoides sistémicos (disminución del tamaño de las lesiones en 50% en un mes)

- a. Expansión características del margen de 1-2 cm/día o aumento del 50% en el tamaño de la úlcera en un mes.
- b. El dolor generalmente es desproporcionado con respecto al tamaño de la úlcera.
- c. Normalmente precedida de una pápula, pústula o ampolla.
- d. La úlcera aparece en una zona que ha sufrido previamente un traumatismo de poca importancia.
  - a. Enfermedad intestinal inflamatoria, poliartritis, leucemia mieloide o estados preleucémicos.
  - b. Generalmente responde a una dosis de 1-2 mg/kg/día observándose una disminución del 50% en el tamaño de la lesión al cabo de un mes.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico requiere una correlación clínico-patológica.<sup>15</sup> Las claves para el diagnóstico son una historia clínica detallada y sistemática, una adecuada exploración física y reconocer la lesión característica<sup>3,4</sup>. Además, deben buscarse posibles antecedentes de un proceso trombofílico, incluyendo la tromboflebitis venosa profunda o superficial, embolia pulmonar, ataques isquémicos transitorios y abortos espontáneos recidivantes.<sup>4</sup>

No hay parámetros de laboratorio específicos para el diagnóstico de pioderma gangrenoso, pero las pruebas complementarias de laboratorio deben consistir en un hemograma completo ya que de forma bastante constante se encuentra leucocitosis a expensas de polimorfonucleares, análisis bioquímico de la sangre con toma de reactantes de fase aguda con tendencia a encontrarse elevados, pruebas de función hepática, valorar la realización de electroforesis de las proteínas en el suero y en la orina (ayudarán a identificar gammopatías monoclonales o mieloma) y análisis de orina. Otras pruebas importantes de laboratorio son la determinación de los ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo), serología para sífilis, tiempo parcial de tromboplastina, VDRL, frotis y cultivo para leishmania, factor reumatoide y anticuerpos antifosfolípidos (anticardiolipina), que contribuirán a excluir otras enfermedades.<sup>(3,4,5)</sup> En pacientes seleccionados, un aspirado de médula ósea ayudará a excluir malignidad; de la misma forma realizar examen gastrointestinal en pacientes con sospecha de enfermedad intestinal inflamatoria o de tumor sólido (examen gastrointestinal alto, sigmoidoscopia y colonoscopia con toma de biopsias).<sup>5</sup>

Los pacientes con PG frecuentemente serán pANCA (perinuclear) positivo, especialmente si tienen enfermedad inflamatoria intestinal. La presencia de cANCA (citoplásmico) podría sugerir granulomatosis de Wegener. Un pANCA positivo es común en pacientes con vasculitis, pero no es específico y, frecuentemente ocurre en otras enfermedades inflamatorias, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal, mientras que los cANCA son altamente específicos de granulomatosis de Wegener.<sup>5,18</sup>

La biopsia no es patognomónica ya que los hallazgos histopatológicos son inespecíficos, por lo que la biopsia no es diagnóstica por sí misma y su principal objetivo es excluir otras

enfermedades. Al tejido obtenido debe analizarse de forma convencional y llevar a cabo tinciones especiales para determinados microorganismos.<sup>3,4,6</sup> El tejido biopsiado además debe someterse a cultivos con medios convencionales para bacterias (Agar-sangre de carnero, agar-Maconkey), hongos (Agar-Sabouraud) y micobacterias (Lowenstein-Jensen).<sup>9</sup>

La biopsia incisional de la piel debe ser en cuña, tomando el centro de la lesión, el borde inflamado y piel sana, con el objetivo de distinguir todos los patrones histológicos presentes. En general, la imagen histológica del centro de la lesión muestra un abundante infiltrado inflamatorio neutrofílico con formación de abscesos, la de la zona periférica muestra un infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos.<sup>17</sup>

Deben tomarse cultivos repetidos del lecho ulceroso para bacterias aerobias y anaerobias, micobacterias, y hongos, con la intención de descartar una infección. Sólo en casos seleccionados también se realizaran cultivos para virus. En la experiencia reportada, el aislamiento de una bacteria puede corresponder a una sobreinfección y no siempre excluye la posibilidad de que se trate de un pioderma gangrenoso.<sup>3,4</sup>

Una radiografía de tórax y una ecografía abdominal nos ayudaran a descartar la presencia de infiltrados neutrofilicos en otras localizaciones, así como una infección o vasculitis sistémica asociada con afectación pulmonar.<sup>3</sup>

## HISTOPATOLOGÍA

Es inespecífica y cambiante según el momento evolutivo en que se practique la biopsia. Por ello, nos sirve para descartar otros procesos y apoyar el diagnóstico de pioderma gangrenoso, pero no es patognomónica. En general se encuentra un marcado infiltrado inflamatorio, constituido básicamente por leucocitos polimorfonucleares formando un gran absceso que ocupa la dermis y se extiende incluso al tejido celular subcutáneo. Es frecuente la leucocitoclasia. Los vasos pueden estar dilatados y no es excepcional encontrar trombos intraluminales y extravasación de hematíes, pero en pocas ocasiones se hallan verdaderas imágenes de vasculitis. En la actualidad, la mayoría de los autores aceptan que la vasculitis no excluye el diagnóstico de pioderma gangrenoso. La epidermis suele estar ulcerada, y en fases iniciales puede haber un marcado edema en la dermis papilar.<sup>3,17</sup>

Si bien la inflamación vascular en las lesiones del PG no es un hecho infrecuente, los hallazgos histológicos no se corresponden con los de una verdadera vasculitis, aunque si hay una vasculitis prominente, probablemente se trate de una vasculopatía primaria más que de un pioderma gangrenoso.<sup>4,5</sup> En algunos casos la biopsia de las lesiones en pacientes que tienen leucemia mieloide o estados preleucémicos contienen células atípicas en el infiltrado, lo que sirve para desenmascarar una lesión maligna o premaligna.<sup>4</sup>

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es amplio. En cuanto a las infecciones, las lesiones iniciales del pioderma gangrenoso pueden confundirse con foliculitis, forunculosis o ectima. A menudo, la

falta de respuesta a un tratamiento antibiótico empírico es lo que a encontrarse frente a un pioderma gangrenoso. La sífilis tardía, así como las infecciones herpéticas profundas, también pueden manifestarse con úlceras supurativas.<sup>3</sup>

De tal forma que el diagnóstico de pioderma gangrenoso se basa en la exclusión de otras enfermedades o situaciones que producen lesiones erosivas o ulcerativas de la piel. Debe diferenciarse de: vasculitis (poliarteritis nodosa, crioglobulinemia, granulomatosis de Wegener), enfermedades trombofílicas (atrofia blanca, síndrome antifosfolípidos, deficiencia de factor de V de Leiden), tumores malignos (carcinoma epidermoide, linfoma cutáneo, leucemia cutánea, carcinoma metastásico), enfermedades inflamatorias (enfermedad de Crohn), infecciones (celulitis, úlceras herpéticas, infecciones por micobacterias atípicas, tuberculosis cutánea, leishmaniasis, esporotricosis y otras micosis profundas y ectima gangrenoso). También se han descrito en pacientes con infección por VIH.<sup>1,4</sup>

Una neoplasia ulcerada también puede parecer un pioderma gangrenoso. En pacientes con linfomas o leucemias puede producirse una infiltración específica de la piel en forma de úlceras supurativas que pueden confundirnos en el diagnóstico. Finalmente si la úlcera aparece en las extremidades inferiores, debemos descartar la causa isquémica, la insuficiencia venosa y la causa infecciosa. En el contexto del síndrome antifosfolípidos pueden aparecer úlceras que semejan un verdadero pioderma gangrenoso.<sup>3</sup>

## TRATAMIENTO

El diagnóstico temprano es importante, porque permite iniciar con rapidez un tratamiento adecuado que evite la progresión de la lesión y sus secuelas, además de que evita maniobras intervencionistas capaces de acelerar el curso de la enfermedad.<sup>3</sup>

Hay que tener en cuenta la posibilidad de que haya alguna enfermedad subyacente, por lo que un objetivo sería la completa eliminación de la actividad de la enfermedad inflamatoria; si bien cuando se trata de una enfermedad inflamatoria intestinal el curso de la clínica cutánea y el de la intestinal no siempre son paralelos, cuando hay una neoplasia hemática su tratamiento a menudo conlleva la resolución de la lesión cutánea.<sup>3,5</sup>

El tratamiento del PG se divide en tres partes: cuidado de la herida, tratamiento con fármacos de uso tópico y tratamiento sistémico.<sup>4</sup>

### CUIDADO DE LA HERIDA Y TRATAMIENTOS TÓPICOS

Tiene una doble finalidad: por un lado, reducir la exudación, eliminar detritos, prevenir y controlar la sobreinfección, reducir el dolor y favorecer la cicatrización; por otro lado, controlar el proceso inflamatorio con inmunosupresores tópicos. Son útiles las curaciones con soluciones astringentes y antisépticas, apósitos que favorezcan el medio húmedo, así como uso de antibióticos tópicos (p ej sulfadiazina de plata). En formas leves de PG o como tratamiento coadyuvante de los medicamentos sistémicos, se ha empleado corticoides tópicos de alta potencia como el propionato de clobetasol (en oclusión o no), corticoides intralesionales

(triamcinolona 40mg/ml) dos veces por semana en el borde de las lesiones, nicotina e inhibidores tópicos de la calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus).<sup>3,4,11,16</sup> Si la enfermedad es diseminada, severa o se asocia con otras enfermedades sistémicas se utilizan por vía sistémica a dosis inmunosupresoras.<sup>4</sup>

El cuidado de las úlceras en el PG incluye el uso de apósitos humedecidos (como gasa impregnada en vaselina) para prevenir la traumatización del tejido subyacente en el momento de quitar el apósito. Deben evitarse tanto el desbridamiento agresivo como los injertos. Los apósitos de piel fabricados mediante técnicas de bioingeniería pueden ser útiles para cubrir las úlceras y evitar tener que recurrir a los injertos de piel. Cuando hay una necrosis extensa en la piel o existen tejidos vitalizados, como tendones y ligamentos, expuestos en el lecho de la úlcera, puede ser necesario proceder al desbridamiento y utilizar injertos. En estos casos, es necesario instaurar al mismo tiempo un tratamiento sistémico con el fin de detener el proceso inflamatorio.<sup>4,6</sup>

La Becaplermina, un factor recombinante derivado de plaquetas se usa en forma tópica para mejorar la granulación de las úlceras y no tiene efectos adversos sistémicos, raramente ocurre irritación local de la piel.<sup>16</sup>

Cuando los cultivos bacterianos realizados a partir de muestras superficiales revelan que existe una mezcla de bacterias gramnegativas y grampositivas, el médico puede pensar erróneamente que la úlcera es secundaria a un proceso infeccioso. En estos casos, las bacterias generalmente son colonizadoras, pero no patógenas. El tratamiento del proceso inflamatorio de base con inmunodepresores suele ser suficiente para curar la úlcera sin necesidad de tener que recurrir a antibióticos.<sup>4</sup>

## TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

*Corticoides:* El tratamiento sistémico inicial del PG consiste en Prednisona oral a dosis de 1-2 mg/kg/día. La respuesta, se observa en 2-4 semanas; a partir de ese momento, se recomienda una pauta lentamente descendente durante semanas o meses hasta la suspensión. Varias series apoyan el uso de pulsos de metilprednisolona (1g/día durante 1-5 días), sobre todo para casos resistentes a otros tratamientos.<sup>3,6</sup> Es necesario considerar que con los corticosteroides por tiempo prolongado pueden sobrevenir efectos colaterales como: hipertensión arterial, hiperglucemia, osteoporosis, fracturas patológicas, síndrome de Cushing, atrofia cutánea, telangiectasias, estrías, etc.<sup>(1)</sup> Como los pacientes con PG requieren meses a años de tratamiento con corticosteroides, es extremadamente importante prevenir o minimizar los efectos colaterales. Un suplemento de vitamina D debe ser administrado desde el inicio del tratamiento. Debe realizarse evaluación basal y anual de la densidad ósea, y añadir bifosfonatos o calcitocina si se detecta pérdida ósea significativa.<sup>5</sup>

*Inmunosupresores:* La ciclosporina A inhibe la activación de los linfocitos T y es sin duda uno de los tratamientos de elección para el PG. Permite ahorrar corticoides y es eficaz incluso en casos

corticorresistentes. La mayoría de las series publicadas refieren una buena respuesta clínica en 1-3 semanas con bajas dosis de ciclosporina (3-5 mg/kg). Debe mantenerse durante meses hasta obtener la curación. Los efectos secundarios inherentes a la ciclosporina, tales como la nefrotoxicidad, incremento de riesgo de cáncer, la hipertensión arterial y la inmunosupresión, no suelen ser un problema significativo con estas dosis, pero deben ser monitorizados.<sup>1,3,5</sup>

La ciclosporina ha tenido buenos resultados en la terapéutica, ya sea sola o en combinación con corticoesteroides, por lo que se le ha considerado dentro de los medicamentos de primera línea para el tratamiento del PG.<sup>6</sup>

*Antibióticos:* Se han utilizado antibióticos como la minociclina a dosis de 100 mg cada 12 h porque estos fármacos inhiben la quimiotaxis de neutrófilos, actuando de esta forma como efecto antiinflamatorio no esteroide. Otros antibióticos prescritos con este mismo fin son trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, rifampicina, vancomicina y mezlociclina.<sup>1,5,6</sup>

*Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa:* Los anti TNF $\alpha$  (infliximab, etanercept y adalimumab) son una opción terapéutica prometedora para el PG. El infliximab a dosis de 3-5mg/kg, administrado en infusión intravenosa las semanas 0,2 y 6, parece ser muy eficaz para el PG, asociado o no a enfermedad inflamatoria intestinal. Según la respuesta, se recomienda dosis de mantenimiento cada 8 semanas hasta lograr la curación. Su relación riesgo beneficio parece aceptable, sin bien su elevado costo hace que esta opción se reserve para casos resistentes a corticoides y ciclosporina, cuando éstos estén contraindicados o hayan producido toxicidad.<sup>3</sup> Dado que el etanercept y el adalimumab se administran mediante inyección subcutánea y, por tanto, plantean el riesgo de inducir patergia, el fármaco de elección es el infliximab cuando se quiere conseguir inhibición del TNF. Una alternativa más de tratamiento para pioderma gangrenoso es el adalimumab, un anticuerpo monoclonal humano que actúa contra TNF  $\alpha$ , bloqueando la interacción a los receptores p75 y p55 del TNF, fijando el complemento y produciendo lisis de células que expresan TNF. En un caso se utilizó a dosis de 80 mg a la semana las primeras dos semanas y, posteriormente, 40 mg cada semana. Se reportó curación total a los 5.5 meses y se ha reportado en otros dos casos con resultados similares.<sup>1,3</sup>

El Etanercept se indica a 25mg, vía subcutánea, dos veces por semana. Con este medicamento se reporta disminución de las lesiones cutáneas y de las manifestaciones de artritis a los dos meses.<sup>1,3</sup>

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une y bloquea la fracción soluble y la unida a la membrana de TNF  $\alpha$ , induce citotoxicidad mediada por anticuerpos, llevando a lisis de las células que expresan el mencionado receptor. Está aprobado por la FDA para tratamiento de la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y espondilitis anquilosante. También se ha utilizado en casos de pioderma gangrenoso, principalmente asociados con enfermedad inflamatoria intestinal, aunque también en pioderma gangrenoso asociado con otras enfermedades sistémicas. En tres diferentes series con 3, 8 y 23 pacientes con pioderma gangrenoso asociado con enfermedad de Crohn que fueron tratados con infliximab reportan curación de las lesiones de pioderma gangrenoso en 4 a 12 semanas en promedio, y

algunos pacientes tuvieron curación, inclusive desde el periodo de inducción sin haber necesitado tratamiento adicional.<sup>1</sup> Para los casos de PG asociados con enfermedad de Crohn se considera como tratamiento de primera línea el Infliximab.<sup>6</sup>

*Otros inmunosupresores:* La dapsona (100-200mg/día) por su capacidad para inhibir la migración de los neutrófilos ejerciendo igualmente acción antiinflamatoria, tiene utilidad en casos leves de PG. Se suele asociar a corticoides sistémicos y precisa de controles hematológicos para monitorizar sus efectos secundarios (metahemoglobinemia y hemólisis). Puede administrarse sola o combinada con Prednisona a dosis de 100 a 300 mg al día, pero aunque se obtienen buenos resultados iniciales, se reportan frecuentes recaídas.<sup>1,3</sup> La clofazamina tiene un efecto inmunomodulador, pero en ocasiones puede exacerbar la enfermedad inflamatoria intestinal y además tiene otros efectos secundarios como la hiperpigmentación. La talidomida ha sido utilizada ocasionalmente en el tratamiento del PG por su efecto supresor de la función de los linfocitos T colaboradores, su inhibición de la fagocitosis y su actividad anti TNF $\alpha$ . Sus principales efectos secundarios son la teratogenia, la polineuropatía, la somnolencia y el estreñimiento. La azatioprina a dosis de 100-150 mg/día, se utiliza como ahorrador de corticoides. Tiene una acción lenta que puede demorarse de 2-4 semanas. Antes de iniciar el tratamiento hay que determinar las concentraciones de tiopurina metiltransferasa para ajustar la dosis y evitar hemotoxicidad; periódicamente realizar controles hematológicos y hepáticos. Es una buena opción que considerar cuando se trata de pacientes afectados por enfermedad inflamatoria intestinal. El micofenolato mofetilo ha sido utilizado en algún caso de PG periestomal o recalcitrante a dosis de 2 mg/día (0.1mg/kgd), con un buen perfil de seguridad hematológico, hepático y renal. En PG recalcitrantes o muy graves se puede recurrir a los agentes citotóxicos (ciclofosfamida, metotrexato y clorambucilo), sin olvidar sus riesgos (mielosupresión y carcinogénesis).<sup>1,3,6</sup>

*Otros tratamientos:* También se han documentado reportes aislados de tratamiento con oxígeno hiperbárico de forma coadyuvante o en casos leves como monoterapia.<sup>1,5</sup> La terapia con oxígeno hiperbárico es un tratamiento ya bien establecido y efectivo en el tratamiento para la aceleración del proceso de curación. Se utiliza en lesiones de la piel que son resistentes al tratamiento convencional. Se ha usado en lesiones tipo úlceras de tipo arteriales, venosas, de pie diabético, quemaduras, úlceras por presión y lesiones por radioterapia. Desde 1972, este tipo de terapia se ha usado como coadyuvante o de forma aislada en el tratamiento del PG con buenos resultados, proporcionando a los pacientes una mejor calidad de vida, controlando el dolor, acelerando el proceso de curación de las úlceras y reduciendo la dosis de corticoides sistémicos. La terapia con oxígeno hiperbárico consiste en la inhalación de oxígeno al 100 por ciento, mientras el paciente se encuentra bajo una mayor presión atmosférica en el interior de una cámara hiperbárica. En el entorno rico en oxígeno hay una elevación del a cantidad disuelta en el plasma, ayudando así al proceso de curación y disminuyendo la probabilidad de infecciones. El aumento de la cantidad de oxígeno en los tejidos dañados conduce a una cascada de eventos proliferativos e inflamatorios, necesaria para el proceso de cicatrización y cierre de las úlceras. La angiogénesis, es otro proceso oxígeno dependiente y es promovido por el ambiente hiperbárico.

Se usan presiones entre 2.4 y 2.8 atmósferas. El número de sesiones para obtener una respuesta satisfactoria varía entre 11 y 81. Esta variación se debe a las características individuales de cada paciente, siendo necesario además corregir otras enfermedades preexistentes para lograr una respuesta adecuada.<sup>14</sup>

Dentro de otros tipos de tratamiento, se reporto un caso de pioderma gangrenoso tratado con inmunoglobulina intravenosa a dosis total de 2 g en dosis única, combinado con esteroides sistémicos, deteniéndose la progresión de las lesiones en el lapso de 24h, y con cicatrización completa en 21 meses, sin recurrencia del padecimiento.<sup>1,18</sup>

Kanekura y su grupo reportaron la utilidad de la aféresis de granulocitos y monocitos en el tratamiento de pioderma gangrenoso en un paciente oriental con resultados espectaculares, aplicando cuatro sesiones de una hora por semana durante un mes. Este mismo autor reportó, también la utilidad de la nicotina en úlceras de pioderma gangrenoso.<sup>1</sup>

## ANALGESIA

La mayoría de los pacientes con PG refieren con frecuencia dolor moderado a severo, especialmente al realizar curaciones o cambiar los apósitos de las heridas. Se recomienda administrar medicamentos para el dolor según la Organización Mundial de la Salud (por ejemplo, Fase I: paracetamol, metamizol, o medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos; Fase II: un medicamento de la fase I y tramadol, codeína o dihidrocodeína; Fase III: un medicamento de la etapa I y la morfina, hidromorfona, oxicodona, metadona, buprenorfina o fentanilo).<sup>6</sup>

## PRONÓSTICO

Muchos pacientes con PG sufren un único episodio que se resuelve con una pauta corta de farmacoterapia, y algunos nunca volverán a padecer la enfermedad, mientras que otros permanecen libres de recidivas durante varios años entre un episodio y otro. Sin embargo, algunos pacientes presentan un PG crónico o recidivante que requiere tratamiento durante mucho tiempo. El tratamiento de estos pacientes es más complicado, ya que en algunos casos es necesario instaurar una terapia combinada y proceder a un seguimiento estricto para detectar a tiempo la toxicidad asociada con la farmacoterapia. En algunos pacientes, el tratamiento pierde eficacia con el tiempo, y es necesario añadir otro fármaco o empezar un tratamiento completamente nuevo.<sup>4</sup>

El pronóstico a largo plazo es bueno en la mayoría de los casos, especialmente en los pacientes que no tienen ninguna patología de base asociada con el PG. La comorbilidad puede alterar el desenlace clínico a largo plazo de forma importante ya que, en estos casos, el PG es más difícil de tratar y las comorbilidades van deteriorando el estado general del paciente. En el caso de PG atípico, el seguimiento debe ser más estricto para poder detectar, si existe, un proceso mieloproliferativo asociado con el PG. Este trastorno puede estar presente antes del diagnóstico o detectarse al mismo tiempo que el PG.<sup>4</sup>El pioderma gangrenoso puede preceder, seguir o aparecer al mismo tiempo que la enfermedad con la que esté asociado.<sup>12</sup>



# MARCO TEÓRICO

---

Debido a que la incidencia de pioderma gangrenoso (PG) es baja, no hay estudios prospectivos aleatorizados controlados y sólo existen pocos estudios publicados en los que el mayor número de casos reportados es de máximo 20 pacientes. En México, García Benítez reportó 14 casos en el año 2000 y cinco años después Guerrero Hernández y su grupo reportaron 16 casos más.<sup>1</sup> Hasta la fecha no existen directrices para el tratamiento de PG. La revisión realizada por el alemán Reichrath y cols (2005), tomó como objetivo el realizar un amplio estudio de la literatura y evaluar las recomendaciones para el tratamiento del PG. Los autores realizaron un abúscudo electrónico utilizando como base de datos PubMed y el término "pioderma gangrenoso", se tomó toda la información publicada en el idioma Inglés durante las últimas dos décadas. Todos los estudios obtenidos fueron evaluados en cuanto a los grados de recomendación y los niveles de prueba independientemente del diseño del estudio. Los datos obtenidos en cuanto a las características del paciente incluyeron la severidad de la enfermedad, la localización de las lesiones, las enfermedades asociadas, y los tratamientos instaurados. Estos fueron evaluados en cuanto a la respuesta terapéutica y se llegó a la conclusión de que la eficacia terapéutica del tratamiento sistémico con corticoesteroides y la ciclosporina son los más documentados, así como para el tratamiento de la enfermedad localizada y se deben considerar como medicamentos de primera línea.<sup>6</sup>

En los casos que no responden a este tratamiento, se recomiendan procedimientos alternativos (por ejemplo, el tratamiento sistémico con esteroides y mofetil micofenolato; mofetil micofenolato y ciclosporina, tacrolimus, infliximab, o plasmaféresis), teniendo en cuenta factores adicionales, como enfermedades asociadas.<sup>6</sup>

En 2006 Cumplido y cols. describen al pioderma gangrenoso como un síndrome paraneoplásico en el que a una paciente de 72 años de edad debuta con lesiones cutáneas a las que se realiza el diagnóstico de PG, el cual precede por 2 años a los síntomas y diagnóstico de un adenocarcinoma de recto. Por esta y algunas otras referencias dentro del artículo, parece relevante su asociación con tumores digestivos, donde se puede observar con mayor frecuencia dicha asociación y de estos los de colon y recto.<sup>(7)</sup> Se comentan 2 criterios imprescindibles para definir un síndrome paraneoplásico: la aparición simultánea o muy cercana en el tiempo de la sintomatología y el tumor y, por otra parte, el curso evolutivo paralelo, es decir, la desaparición de los síntomas tras el tratamiento del tumor y la reaparición con la recidiva de la neoplasia.<sup>7</sup>

Se describe también al pioderma gangrenoso como un revelador temprano de leucemia aguda, en el trabajo de Beele y cols. en el 2000, donde presentan el caso de una paciente de 60 años de edad, a la cual se le realiza diagnóstico de pioderma gangrenoso variedad ampollosa (subtipo relacionado con alteraciones malignas de tipo hematológico), se le practican estudios de extensión para descartar enfermedades subyacentes donde se encuentran únicamente discreta anemia y trombocitopenia, por lo anterior y sabiendo asociaciones, se decide realizar aspirado de médula ósea donde se observa únicamente discretos signos de mielodisplasia. Por parte de

hematología se decide nuevo estudio en 6 meses. Mientras tanto fue tratada con prednisona a 60mg/día y las úlceras fueron tratadas con parches hidrocoloides y esteroides tópicos oclusivos, logrando mejoría de las lesiones. Sin embargo 2 meses posteriores a la cicatrización y curación de las mismas, presenta nuevas lesiones, se le realizan estudios hematológicos en los que se encuentra anemia persistente, trombocitopenia más acentuada y leucocitosis con 24% de blastos, en nuevo estudio de médula ósea revela diagnóstico de leucemia mieloide aguda. Debido a lo anterior, los autores resaltan la importancia del seguimiento estrecho de los pacientes con pioderma gangrenoso ampolloso con la realización de estudios hematológicos y de médula ósea de forma regular.<sup>8</sup>

No todos los casos de pioderma gangrenoso se encuentran asociados con alguna enfermedad subyacente, además como ya se ha mencionado sólo en 4% se presenta en niños. En 2010, López y cols. publicaron un caso idiopático en una paciente de tres años la cual inicialmente fue tratada con curaciones y antibióticos sin mejoría, se remitió a institución de tercer nivel donde por medio de correlación clínico patológica se realizó diagnóstico de pioderma gangrenoso con el resto de los estudios de extensión negativos. Fue tratada con prednisona a 2mg/kg y vendaje con vaselina, posteriormente fue necesario agregar ciclosporina 5mg/kg presentando mejoría total de las lesiones.<sup>11</sup>

Resaltando el fenómeno de patergia se publica por parte de Gorostiaga y cols. en 2007, el caso de una paciente de 63 años con lesiones dérmicas progresivas a las que se agrega rectorragia. Se decide realización de biopsia de piel bajo anestesia general con intubación orotraqueal por el intenso dolor referido en la dermatosis. Una semana posterior a la extubación, presenta disfonía y dificultad respiratoria, encontrándose úlceras necrosantes en epiglotis, amputación parcial de la misma, edema en subglotis y úlceras en tráquea requiriendo realización de traqueostomía. Se realiza diagnóstico de pioderma gangrenoso asociado a colitis ulcerosa y con compromiso severo del tracto respiratorio. Por lo que se remarca la importancia de maximizar los cuidados de la vía aérea y ser más cautos con la indicación de procedimientos quirúrgicos e invasivos en estos pacientes.<sup>10</sup>

En cuanto al tratamiento, tomando en cuenta que dentro de la patogenia del pioderma gangrenoso se encuentra asociado el TNF  $\alpha$ , se han publicado reportes de casos con buenos resultados tras el uso de infliximab con regímenes de terapia de inducción con 5mg/kg con mantenimiento cada 8 semanas. Además se remarca de forma importante que pacientes con úlceras crónicas de la piel, como en el PG, tienen un mayor riesgo de infecciones graves mientras se someten a tratamiento con anti-TNF alfa, por lo que es necesario establecer una profilaxis individual antes de iniciar dicho tratamiento.<sup>(12)</sup> En un estudio abierto se trató a seis pacientes con pioderma gangrenoso con Alefacept, fármaco que interfiere con la activación de las células T y reduce selectivamente las células T patógena, a dosis de 15mg por vía intramuscular a la semana durante 20 semanas, se reportó disminución del tamaño de las lesiones de 50% a la semana 20 de tratamiento.<sup>1</sup>

En 2008, Moreno y Arrunátegui presentaron un caso de una paciente de 40 años de edad con 5 años de evolución con lesiones cutáneas con mala respuesta terapéutica a múltiples

medicamentos instaurados posterior al diagnóstico de pioderma gangrenoso (Prednisolona 60mg/día, dapsona) y que respondió de forma efectiva tras el uso de terapia con antibiótico con propiedades inmunológicas como la rifampicina.<sup>13</sup>Contando con diversos tratamientos uno muy aceptado es el uso de oxígeno hiperbárico, recientemente en 2011, Wilson y cols, publican el caso de una paciente adolescente de 15 años de edad con diagnóstico de PG en tratamiento con prednisona 40mg/día y ciclosporina 200mg/día por 8 meses sin poder realizar reducción del corticoesteroide y con pobre evolución de las lesiones dérmicas presentando además dolor importante. Por lo que se decidió iniciar con sesiones de oxígeno hiperbárico 90 minutos por sesión a 2.5 de presión atmosférica y posterior a 10 sesiones presentó una excelente respuesta al tratamiento con disminución importante del dolor y cicatrización de las lesiones.<sup>14</sup>

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

---

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica con etiopatogenia aún pobremente establecida a pesar de que es una alteración conocida desde hace más de 80 años, continúa siendo un desafío diagnóstico y terapéutico. La gran mayoría de los casos se presenta en adultos y en la mitad de estos se asocia con algún otro padecimiento sistémico. La incidencia no está bien establecida debido a los pocos casos que se presentan.

En niños es extremadamente rara presentándose sólo en el 4% de los piodermas gangrenosos con una edad promedio de presentación a los 10 años. Además se ha referido que en la edad pediátrica la asociación con alguna otra enfermedad sistémica se eleva a un 80-100%. Esta incidencia corresponde a series norteamericanas y europeas, en México no contamos más que con reporte de casos de pacientes con pioderma gangrenoso, desconocemos la incidencia, así como la frecuencia y el tipo de enfermedades asociadas, los hallazgos histopatológicos y los tratamientos instaurados y la evolución de los pacientes.

## JUSTIFICACIÓN

---

El Pioderma gangrenoso es una entidad patológica rara y en los pocos casos presentados la frecuencia en adultos es mucho mayor, tan solo un 4% se presenta en niños. En México existen pocos reportes de casos de pioderma gangrenoso y los que se han publicado son en población adulta, no contamos de tal manera con ningún tipo de información en población infantil en nuestro país.

En la literatura mundial se encuentra descrita una asociación del 80 al 100% del PG con alguna otra enfermedad sistémica, en nuestra población desconocemos la proporción de pacientes que se ha relacionado con alguna de las alteraciones extracutáneas previamente descritas.

# OBJETIVO GENERAL

---

- Describir la frecuencia de presentación del pioderma gangrenoso en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre Enero de 1997 y Mayo 2012.

# OBJETIVOS SECUNDARIOS

---

- Describir la topografía de las lesiones en los pacientes con PG en el periodo de estudio
- Describir las características clínicas de los pacientes con PG en el periodo de estudio
- Describir los patrones histopatológicos de las biopsias de piel de los pacientes con PG en el periodo de estudio

# METODOLOGÍA

---

a. Lugar de estudio

Servicio de Dermatología Hospital Infantil de México Federico Gómez

b. Tipo de estudio

Retrospectivo, transversal

c. Diseño del estudio

Observacional

d. Población del estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de pioderma gangrenoso que hayan acudido al Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido entre el Enero 1997-2012.

1. Criterios de selección

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de pioderma gangrenoso.
2. Que hayan asistido al Hospital infantil de México “Federico Gómez” en el periodo de enero 1997- mayo 2012.

Criterios de exclusión

1. Expedientes no disponibles para revisión
2. Diagnóstico distinto a pioderma gangrenoso

Criterios de eliminación

1. Información incompleta en el expediente clínico

e. Descripción del estudio

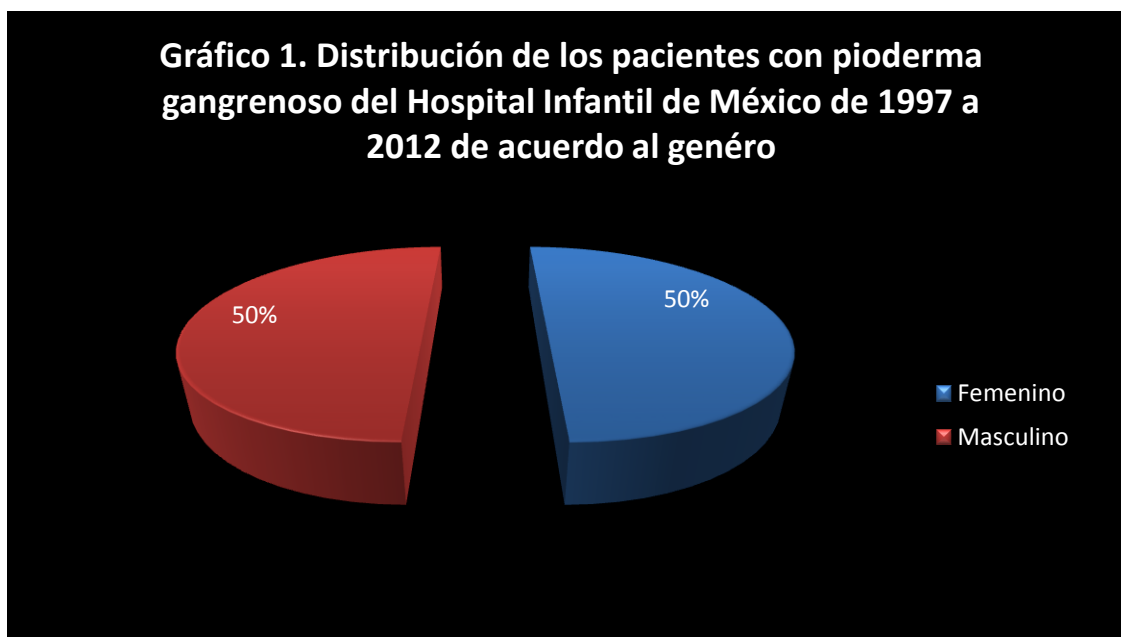
Se realizó la solicitud al archivo médico del Hospital Infantil de México la búsqueda de los registros de expedientes etiquetados con diagnóstico de pioderma gangrenoso para la evaluación de los mismos con ayuda de una hoja recolección de datos (anexo 1), registrando los datos demográficos, características clínicas, patrón histopatológico, tratamiento y evolución del padecimiento durante un periodo de 15 años y se procedió a registrar los datos solicitados en la misma.

# RESULTADOS

Se realizó la búsqueda de expedientes por el diagnóstico de pioderma gangrenoso, con el que fueron proporcionados por el servicio de bioestadística de nuestra institución 7 registros, de los 3 contaban con diagnóstico de ectima gangrenoso por lo que fueron eliminados del estudio.

Se revisaron en total 4 expedientes de pacientes con el diagnóstico de pioderma gangrenoso en el periodo comprendido entre Enero 1997 a Mayo 2012 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, de los que obtuvimos los siguientes resultados:

De los 4 pacientes evaluados, 2 corresponden al sexo femenino (50%) y 2 al sexo masculino (50%).  
Gráfico 1.

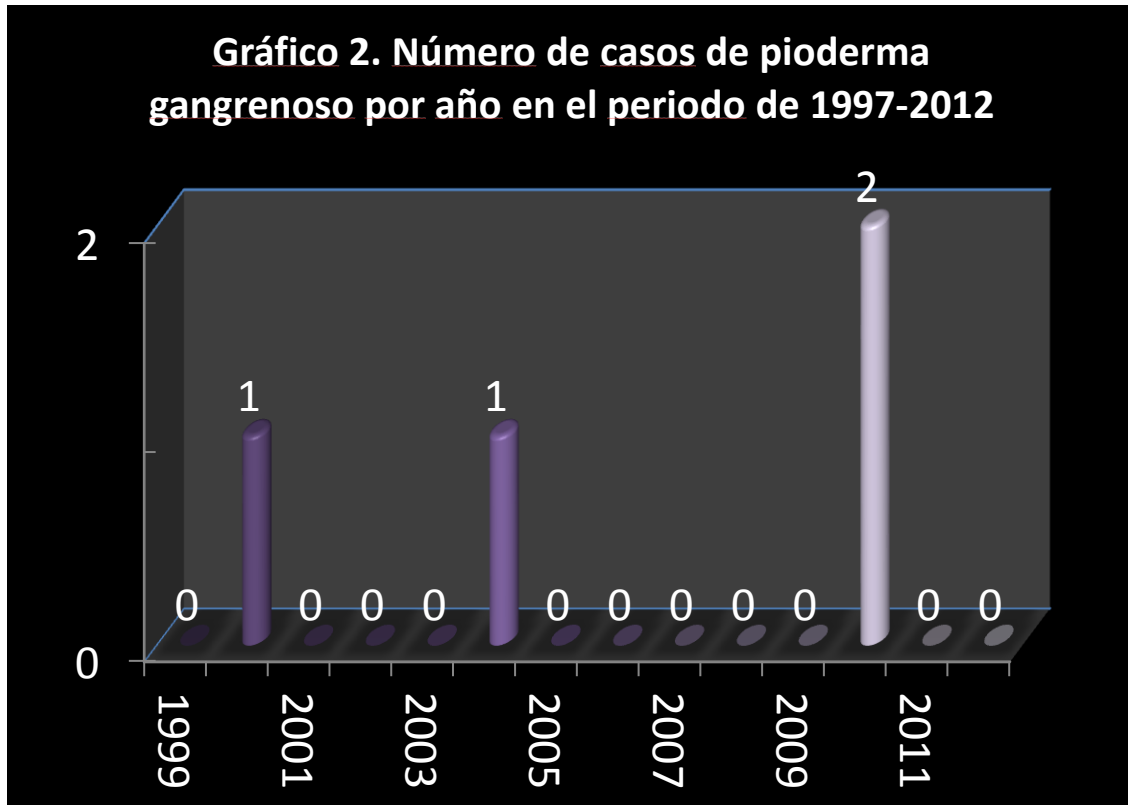


La edad de los pacientes con PG tuvo un rango de los 3 años 2 meses a los 14 años 9 meses, con una media de 9 años 1 mes (Tabla 1).

**Tabla 1. Distribución de los pacientes con diagnóstico de pioderma gangrenoso de acuerdo a la edad**

Paciente	Edad
01	3 años 2 meses
02	5 años 7 meses
03	12 años 6 meses
04	14 años 9 meses

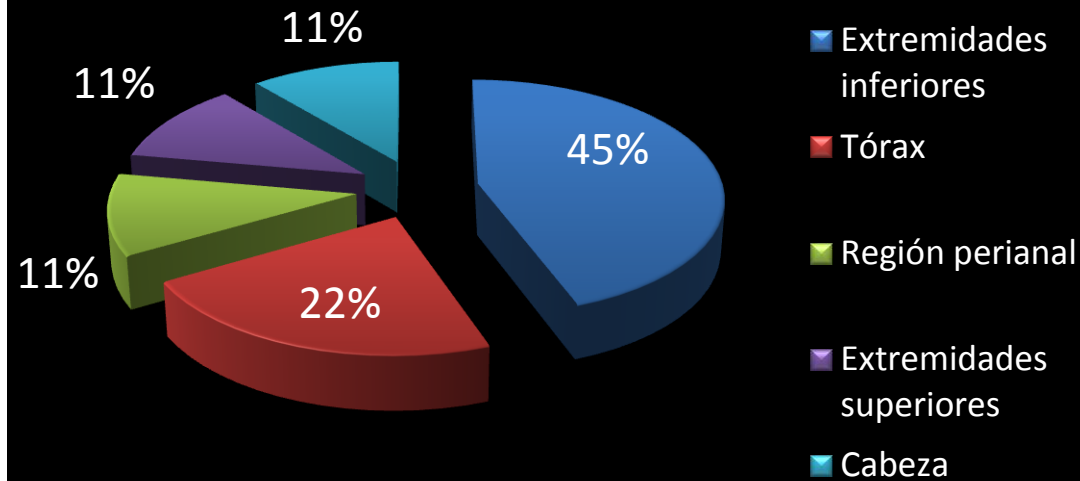
En el periodo de estudio (1997-2012) los 4 pacientes se distribuyeron por año de la siguiente manera: 1 caso en el año 2000, 1 caso en el año 2004 y 2 casos en 2010. Debido que es una entidad extremadamente rara y lo es mucho más en la población infantil el número de casos fue de aproximadamente 1-2 cada 5 años, a pesar de que nuestra institución es una unidad de referencia. (Gráfico 2)



Nuestros pacientes presentaron lesiones en distintos segmentos corporales, en 2 de ellos las lesiones se confinaron a un solo segmento, y en los otros 2 las lesiones se extendieron a más de un segmento. Evaluando las áreas corporales afectadas encontramos que las lesiones de pioderma gangrenoso se localizaron de forma más frecuente en extremidades inferiores (45%), seguido de tórax(22%) y el resto se localizaron en región perianal, extremidades superiores y cabeza con un 11% cada uno (gráfico 3).



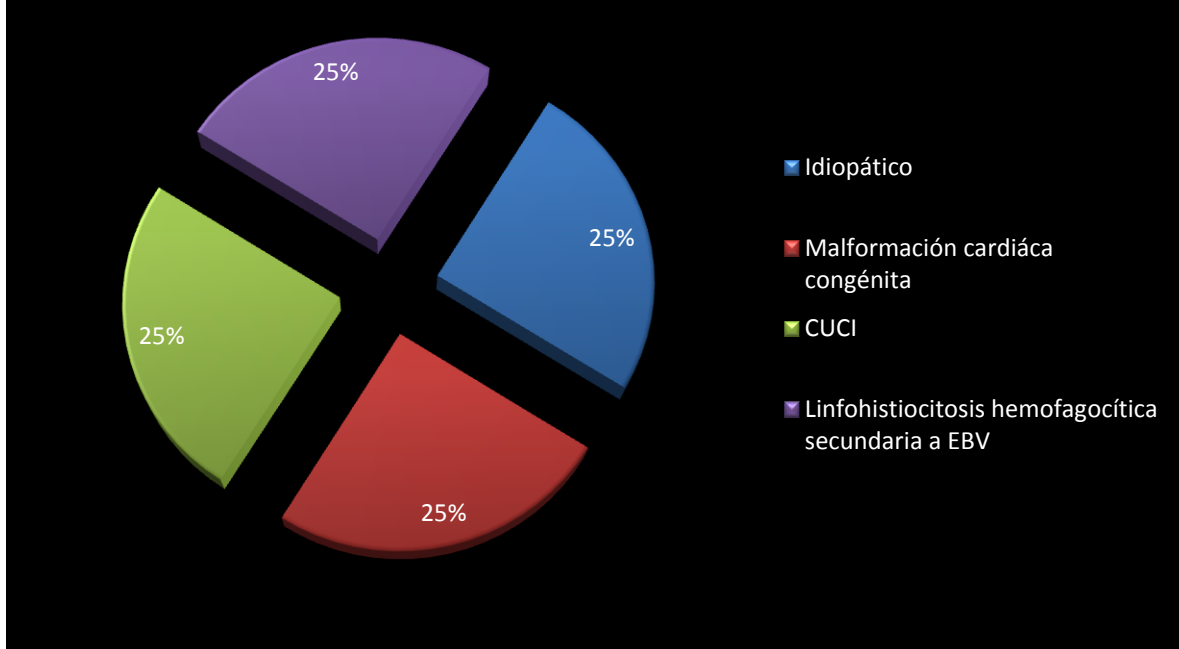
**Gráfico 3. Localización de lesiones de Pioderma Gangrenoso**



De los 4 pacientes estudiados, sólo 3 de ellos cuentan con biopsia de piel. En estos 3 pacientes el reporte de histopatología coinciden con la presencia de una ampolla intraepidérmica o subepidérmica, con infiltrado neutrofilico entre moderado y abundante que en uno de los casos se extiende hasta tejido celular subcutáneo. No hay evidencia de microorganismos en ninguna de las biopsias de piel. Uno de los reportes menciona la presencia de infiltrado perivascular con linfocitos y neutrófilos. En todas las muestras los hallazgos histopatológicos son compatibles con el diagnóstico de Pioderma gangrenoso.

En cuanto a las enfermedades asociadas, únicamente uno de nuestros pacientes no fue posible asociarlo con ninguna enfermedad a pesar de abordaje con toma de todos los estudios complementarios, por lo que se realizó el diagnóstico de pioderma gangrenoso idiopático. El resto de los pacientes contaban con los diagnósticos de enfermedad cardíaca congénita con insuficiencia mitral y tricuspídea con miocardiopatía dilatada que requirió trasplante cardíaco; Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica (CUCI); y Linfocitosis hemofagocítica secundaria a infección por virus Epstein Barr. (Gráfico 4).

**Gráfico 4. Distribución de los pacientes con diagnóstico de pioderma gangrenoso y la presencia de enfermedad asociada**



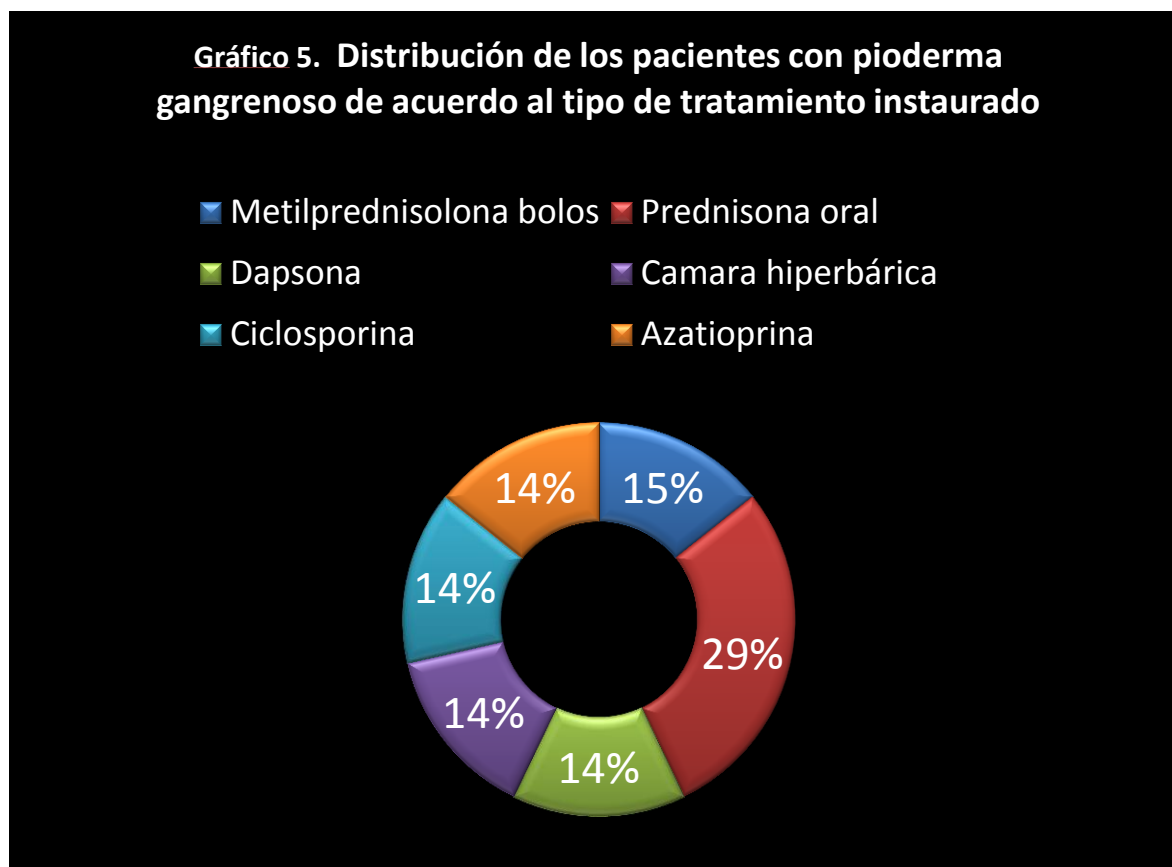
En cuanto a los estudios de laboratorio revisados, en todos los pacientes evaluados se encontraron, reactantes de fase aguda aumentados. También en todos nos encontramos con diversos grados de anemia, lo cual puede ser resultado de enfermedad crónica, ya que en todos los casos fue normocítica normocrómica, o también secundaria al sangrado referido de las lesiones dérmicas ó en los casos más severos de anemia pudiéndose asociar con su enfermedad de base. Todos contaron con cultivos negativos tomados de la secreción de las lesiones dérmicas, así como hemocultivos.

Por último el tratamiento iniciado fue en todos los casos con Prednisona vía oral, y en combinación con otros medicamentos como Dapsona, Azatioprina, Ciclosporina así como cámara hiperbárica. En uno de los pacientes se inicio con bolos de Metilprednisolona y se continuó con esteroide por vía oral. Algunos otros iniciaron tratamiento para enfermedad de base teniendo las siguientes combinaciones:

1. Metilprednisolona en bolos [total de 4 bolos] con posterior administración de Prednisona vía oral asociado con Dapsona y uso de cámara hiperbárica (total de 21 sesiones a 2.8 atmósferas).
2. Metilprednisolona bolos, posterior uso de deflazacort asociado con ciclosporina y azatioprina.
3. Prednisona vía oral + Azatioprina

4. Dexametasona +Ciclosporina A + Etopósido para inducción a la remisión. Posteriormente Dapsona+ Prednisona+ Cámara hiperbárica

No se uso ningún tipo de tratamiento farmacológico tópico sobre las lesiones, solo curaciones con antisépticos de forma cuidadosa y uso de vendajes vaselinados en las heridas de mayor tamaño.(Gráfico 5)



En cuanto a la evolución clínica, nuestro paciente con enfermedad idiopática presentó limitación de las lesiones con mejoría de las mismas con el tratamiento, se continuó seguimiento estrecho en vigilancia por posible asociación con enfermedad de base. Su diagnóstico se realizó en el año 2000, libre de lesiones y ya sin tratamiento desde 2001, actualmente cuenta con edad de 24 años y ya no se encuentra con expediente activo en nuestra institución.

La paciente postoperada de trasplante cardíaco continua en tratamiento con Azatioprina y ciclosporina, no se especifica en expediente momento de suspensión de deflazacort. Actualmente cuenta con edad de 13 años, con edad al diagnóstico de 5 años, no ha asistido a consulta externa de dermatología, lo cual nos hace sospechar que las lesiones se han limitado ya que en el expediente no se comenta nada acerca de lesiones dérmicas.

La paciente con asociación con CUCI, cuenta actualmente con la edad de 16 años con edad al diagnóstico a los 14 años, inicio tratamiento con mesalazina, posteriormente con esteroide oral y con Azatioprina con aparente con estabilidad de la enfermedad de base así también de las lesiones dérmicas. No se especifica fecha de suspensión de Azatioprina y empezó descenso de esteroide a finales del año pasado (2011).

El único que aún presenta exacerbaciones de lesiones es nuestro paciente con antecedente de linfocitosis hemofagocítica secundaria a infección por virus Epstein Barr el cual ya está remitido desde hace 1 año (Julio 2011) fue tratado con dexametasona+ etopósido+ ciclosporina A. Sin embargo ha continuado en seguimiento y constante valoración ya que a pesar de que las lesiones se estabilizan por periodos, en otras ocasiones hay exacerbaciones, actualmente en tratamiento con dapsona y esteroide vía oral. Ha presentado mejoría de la dermatosis con uso conjunto con oxígeno hiperbárico.

Por lo anterior podemos observar como existen diversos cursos del pioderma gangrenoso, en el caso idiopática, se limitaron posterior a tratamiento por poco tiempo y no se han vuelto a presentar lesiones, a nuestra paciente con CUCI se ha mantenido estable al igual que su enfermedad de base, comportándose de forma muy parecida la paciente postrasplantada cardíaca. Sin embargo el último caso ha presentado recaídas frecuentes por lo que continua en vigilancia y estudio estrecho. A continuación las últimas fotos clínicas en su última hospitalización en mayo 2012. (Foto 1-3)



Foto 1. Masculino de 5 años de edad con recaídas de pioderma gangrenoso. Se observa úlcera con base necrótica, bordes socavados, elevados y halo eritemato violáceo circundante, presenta secreción sero-purulenta, dolorosa.



Foto 2. Lesión incipiente en el mismo paciente con presencia de lesión nódular eritemato-violácea con eritema circundante, discretamente dolorosa a la palpación.



Foto 3. Cicatrices atróficas con hiperpigmentación residual de lesiones antiguas de pioderma gangrenoso en el mismo paciente.

# DISCUSIÓN

---

Como se menciona en la literatura, el pioderma gangrenoso es una entidad muy rara que de forma más frecuente se presenta en adultos y tan sólo el 4% se presenta en la población infantil. Así mismo al igual que en la frecuencia presentada en la literatura, en centros grandes de atención se reportan por 1-2 casos por año <sup>(17)</sup>, tomando en cuenta que esta información se refiere a población en adultos, es evidente que en nuestra institución, en la que la población es infantil, la incidencia sea mucho menor. De tal forma que realizando la conversión según lo reportado en la literatura, la presentación sería a razón de 1 caso cada 10 años. La información arrojada en la revisión de la experiencia del Hospital Infantil de México en los últimos 20 años, nos muestra que aproximadamente se presenta 1 caso cada 5 años.

Se reporta una incidencia discretamente mayor en el sexo femenino <sup>(1,3,5)</sup>, en los pocos casos revisados en este trabajo, la relación encontrada fue 1:1, sin predilección de sexo. La edad referida en la literatura en la que es más frecuente la presentación del pioderma gangrenoso en niños es a los 10 años <sup>(2,11)</sup>, lo observado en esta serie de casos es que hay dos picos de presentación, uno entre los 3-5 años y otro entre los 12-14 años de edad. Así mismo al igual que lo reportado en la revisión del comportamiento de esta entidad, en la que en los niños entre el 78-100% se encuentra asociado a otra entidad patológica de fondo (2), vemos que el 75% de los casos en esta revisión se encontró asociado a otra enfermedad de base y solo en un 25% (1 caso) no fue posible asociarlo a ninguna entidad patológica por lo que fue catalogado como idiopático. De estas enfermedades asociadas 1 caso (25%) se asoció con enfermedad inflamatoria intestinal, porcentaje parecido a lo referido en la literatura donde se comenta que el 30% del pioderma gangrenoso se asocia con una enfermedad de este tipo ya sea CUCI o Crohn. <sup>(3,5)</sup>

A pesar de que en el expediente no se encuentra clasificado cada caso en las diversas variantes del pioderma gangrenoso, por la descripción de las lesiones en las notas, se puede llegar a la conclusión de que la forma de presentación fue la de tipo clásica o ulcerosa. Lo anterior al igual que en los artículos publicados y en el apoyo bibliográfico se corrobora como la variante más frecuente. <sup>(1-3,5,9,15)</sup> Así también gracias al interrogatorio y a la información obtenida de la historia clínica se puede inferir que el fenómeno de patergia se presentó en varias ocasiones, sobre todo por diagnósticos previos erróneos y los tratamientos indicados para estos (esquemas antibióticos sin respuesta a los mismos y curaciones agresivas de las lesiones).

Debido a que el diagnóstico de pioderma gangrenoso es un diagnóstico de exclusión, a todos los pacientes se les realizaron exámenes de extensión para descartar otras enfermedades, entre todos ellos sobre todo descartando infecciones tanto bacterianas como para hongos y parásitos; además en todos ellos se obtuvieron cultivos negativos tanto de la lesión como hemocultivos. Como se comentó anteriormente en todos los casos se presentó aumento en los valores de los reactantes de fase aguda como en la velocidad de sedimentación globular (VSG), así como la Proteína C reactiva (PCR) y/o la Procalcitonina (PCT) lo cual es compatible con lo referido también en la literatura. También se observó alteración en los valores de hemoglobina y

hematocrito en todos los casos, una posibilidad es que la anemia fuera secundaria a la enfermedad crónica de base o en algunos casos debido al sangrado crónico también de las lesiones cutáneas, esto en 2 de los casos en los que la anemia era leve. En los otros 2 casos la anemia fue de moderada a grave. En el caso relacionado con la linfocitosis hemofagocítica, la anemia fue grave que requirió transfusión de hemoderivados, esta anemia se justifica con el padecimiento de base ya que uno de los criterios para el diagnóstico son las citopenias (en este caso anemia y trombocitopenia). Al igual que la paciente con CUCI que curso con anemia moderada que se puede explicar con este hecho.

En las biopsias pueden encontrarse además del marcado infiltrado inflamatorio constituido por polimorfonucleares en dermis y llegando a TCS, vasos dilatados, trombos intraluminales, e infiltrados perivasculares con algunos datos de vasculitis, pero no es lo que predomina (3,4,17) tal como lo encontrado en una de las biopsias. Aún con este hallazgo no se descarta el diagnóstico de pioderma gangrenoso.

En cuanto al tratamiento, los más usados fueron los esteroides en 2 casos con bolos intravenosos con posterior administración oral, con la realización de varias asociaciones sobre todo con dapsona y con ciclosporina a dosis referidas en la literatura. En todos los casos en los que se encontró patología de base, lo indicado fue iniciar tratamiento para la misma con lo que se llegó al control de la dermatosis ya que en todos los casos se usó tratamiento que coincide para el tratamiento de la patología así como del pioderma. Se reportó en los casos en los que fue posible el uso de cámara hiperbárica que el dolor disminuyó notablemente así como una mejoría más rápida de las lesiones con cierre de las mismas.

En cuanto a inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, no se usaron en ninguno de los casos que afortunadamente o resolvieron con el tratamiento de la enfermedad de base o respondieron favorablemente al uso de esteroides. En el caso con recidivas se decidió iniciar Dapsona asociada a esteroide de no contar con mejoría en el paciente se tendría que valorar el inicio de otro tipo de tratamiento. Sin embargo el uso de un medicamento de tan alto costo (inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa), sería difícil que la población que asiste a nuestra institución pudiera costearlo por lo que su uso sería una de las últimas opciones terapéuticas. Los medicamentos más usados en nuestra institución son los que se mencionan en la literatura como medicamentos de primera elección (Prednisona, ciclosporina, dapsona).

Debemos darle seguimiento estrecho a nuestro paciente con recidivas, ya que a pesar de que ya se encuentra en vigilancia de la linfocitosis hemofagocítica, ha continuado con recaídas de las lesiones dérmicas. De tal modo que es necesario continuar con la realización periódica de exámenes de laboratorio para poder realizar detección de algún otro desencadenante de las lesiones, o alguna patología incipiente a la que este asociado el pioderma gangrenoso. Además debemos dar seguimiento vigilando los efectos adversos del tratamiento actual (Prednisona y dapsona) para evitar daños a largo plazo.

# CONCLUSIONES

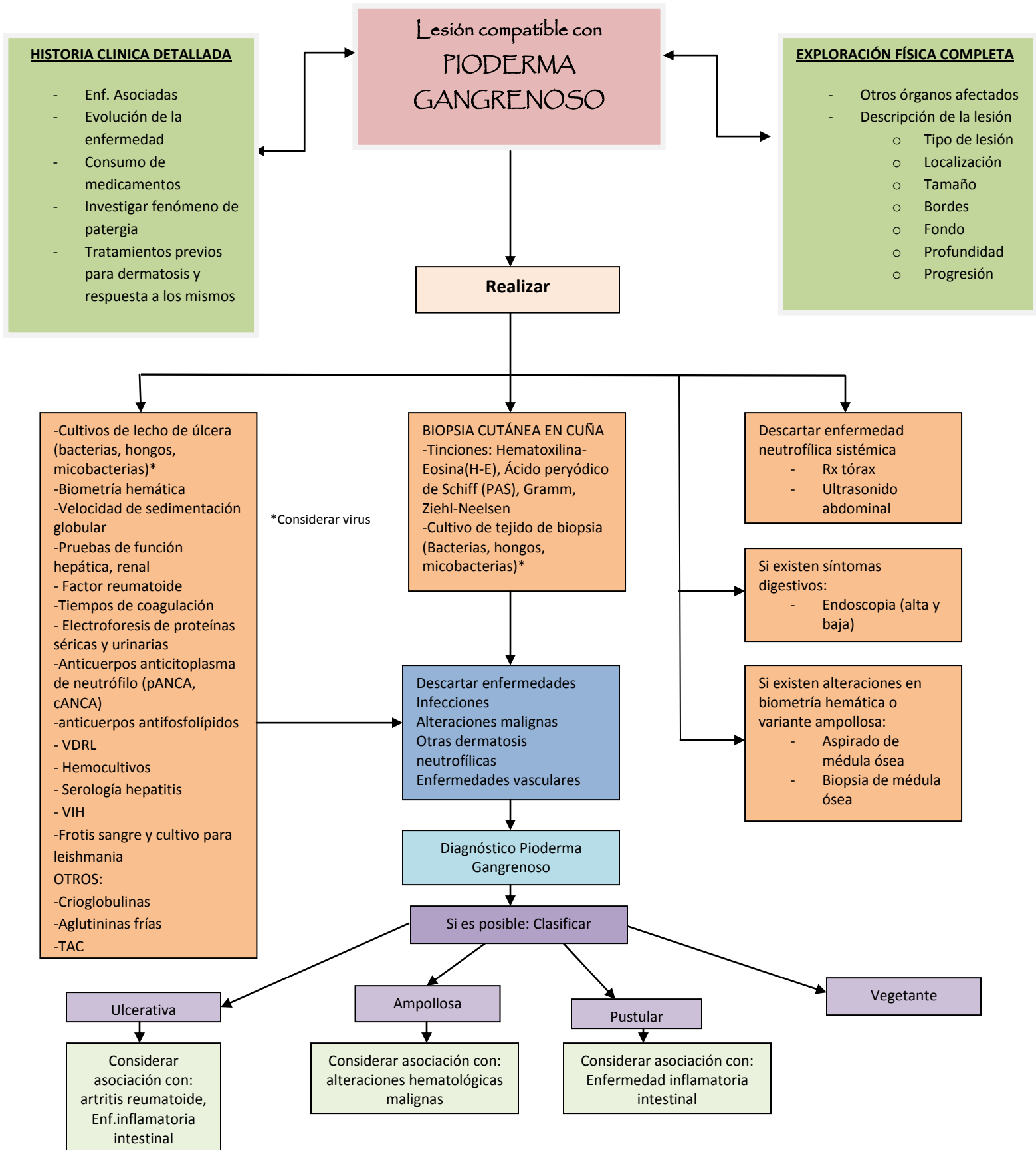
---

El pioderma gangrenoso es un desorden cutáneo raro y mucho más en edades pediátricas, debido a que no existe ningún examen diagnóstico, el diagnóstico temprano es un reto. Éste debe hacerse por exclusión de enfermedades que puedan manifestarse con úlceras, los hallazgos histopatológicos no son específicos pero ayudan a descartar una gran cantidad de enfermedades. La historia clínica es de gran importancia así como la exploración física exhaustiva. El fenómeno de patergia, se presenta en 20-50% de los casos y hace que manejos quirúrgicos antes de llegar al diagnóstico puedan empeorar la condición. En nuestra institución se presenta 1 caso cada 5 años aproximadamente, sin predilección de sexo, el 75% se encuentra asociado a alguna patología de fondo, la evolución es crónica y susceptible a presentar recaídas.

Planteamos el siguiente diagrama de flujo para el abordaje de pacientes de pioderma gangrenoso para no pasar por alto estudios que nos ayudarán a descartar otras patologías o diagnosticar enfermedades subyacentes. (Figura 1)



**Figura 1. DIAGRAMA DE FLUJO PARA ABORDAJE DE PACIENTES CON Pioderma GANGRENOSO**



# BIBLIOGRAFÍA

---

1. Cruz Toledo BE, Tovar-Franco R, Juárez-Navarrete L. Pioderma gangrenoso. Revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2011;27(6):609-615.
2. Lawrence A. Schachner, Ronald C. Hansen. *Pediatric Dermatology*. Ed. Mosby. 4a edición. 2011. pp 1318-1321
3. Ferrándiz-Pulido C, García Briones V. Pioderma gangrenoso. Diagnóstico y tratamiento. *Piel* 2008;23(1):24-9.
4. Callen J, Jackson J. Pioderma gangrenoso: revisión y actualización. *Rheum Dis Clin N Am* 2007;33:787-802
5. Ruiz A, Bravo F. Pioderma gangrenoso: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Folia Dermatol. Peru* 2006;17(2):82-89.
6. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pioderma gangrenosum: An evidence based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:273-83.
7. Cumplido J. et al. Pioderma gangrenoso como síndrome paraneoplásico de un adenocarcinoma de recto. *Oncología*, 2006;29(8):349-352.
8. Beele H., et al Pyoderma gangrenosum as an early revelator of acute leucemia. *Dermatology* 2000;200:176-178.
9. Carranza M, Malo R, Navarrete G. Pioderma gangrenoso ulceroso diseminado:comunicación de un caso. *Dermatol Rev Mex* 2009;53(2):96-99.
10. Gorostiaga, et al. Pioderma gangrenoso asociado a colitis ulcerosa y compromiso laringotraqueal. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35(1):141-144.
11. López J, López F, Victoria J, Rebolledo M. Pioderma gangrenoso idiopático en una paciente de tres años. *Rev Asoc Colomb Dermatol* 2010;18:242-245.
12. Carrasco C, Ruiz Mar, Salaberri J. Pioderma gangrenoso asociado a enfermedad inflamatoria intestinal. Descripción de 2 casos con buena respuesta al infliximab. *Reumatol Clin*, 2012;8(2):90-92.
13. Moreno L, Arrunátegui A. Pioderma gangrenoso tratado con rifampicina. *Colomb Med* 2008;39:182-184.
14. Wilson V, Ligia M, Raizer L. Hyperbaric oxygen therapy as an adjuvant treatment for pioderma gangrenosum. *An Bras Dermatol*.2011;86(6):1193-1196.
15. Bologna *DERMATOLOGIA*, 1ra edición, Elsevier, 2004, pp 415-417.
16. Cabrera A. Pioderma gangrenoso:revisión de la literatura. *Rev Med de Costa Rica y Centroamérica* 2010;591:37-41.
17. Fitzpatrick *Dermatology in general medicine*. 7a. Ed. Mc Graw-Hill pp 296-302.
18. Rook, Libro de texto de Dermatología. 8ª ed. Wiley-Blackwell. 2010.

# ANEXOS

---

## ANEXO 1: Pioderma Gangrenoso: Experiencia en 15 años en el Hospital Infantil de México (1997-2012) Tablas de recolección de datos.

### I. EXPEDIENTES

CODIGO DE EXPEDIENTE	REGISTRO	NOMBRE DEL PACIENTE

### II. EPIDEMIOLOGÍA

CODIGO DE EXPEDIENTE	SEXO	ORIGEN	EDAD AL DX	EDAD ACTUAL	CONOCIDO HIM 1ª VEZ	FECHA DE DIAGNÓSTICO	LOCALIZACION DE LESIONES	BIOPSIA (SI/NO)	FECHA DE NACIMIENTO

### III. BIOPSIAS

CODIGO DE EXPEDIENTE	FECHA Y # DE BIOSIA	REPORTE DE BIOPSIA

### IV. TRATAMIENTO

CODIGO DE EXPEDIENTE	TRATAMIENTO UTILIZADO: ESPECIFICAR CUAL Y CUANTO TIEMPO

V. ENFERMEDADES ASOCIADAS

<b>ENFERMEDAD ASOCIADA</b>				
Artritis Reumatoide				
Artritis Reumatoide seronegativa				
Osteoartritis				
Enfermedad inflamatoria intestinal				
Colitis ulcerativa				
Enfermedad de Crohn				
Discrasias sanguíneas				
Leucemia				
<b>Tipo:</b>				
Policitemia vera				
Enfermedades cardiovasculares				
Arteritis de Takayasu				
Malformación cardiaca congénita				
<b>ESPECIFICAR</b>				
Hepatitis crónica activa				
Cirrosis biliar primaria				
Colangitis esclerosante				
Sarcoidosis				
Gammapatía monoclonal (defectos de IgA)				
Mieloma				
Lupus eritematoso sistémico				
Diabetes mellitus				
Linfoma				
Inmunodeficiencias				
Hipogammaglobulinemia congénita				
Inmunosupresión				
Infección por VIH				
Otros tumores malignos <b>ESPECIFICAR</b>				

VI. LABORATORIOS

<b>EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE</b>				
Biometría hemática				
Reactantes de fase aguda				
PCR				
VSG				
Otro				
Perfil hepático				
Hepatitis				
Serologías				
VIH				
Inmunológicos				
Inmunoglobulinas y complemento				
Química sanguínea				
Otra alteración				