



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



---

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES, UNIDAD LEÓN  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIONES EN ODONTOLOGÍA**

**Manifestaciones clínicas de la región maxilofacial en pacientes con dermatitis por progesterona. Reporte de caso y revisión de la literatura.**

**Participación como expositor ponente**

**Que para obtener el grado de Especialista en Patología Oral y Maxilofacial**

**Presenta:**

**Susana Vanessa García Benítez**

**Director: Dr. en C Francisco Germán Villanueva Sánchez**

**Asesores: Esp. Nancy Pérez Cornejo**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

<b>ÍNDICE</b>	
<b>I.DEDICATORIA</b> .....	<b>1</b>
<b>II.AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>2</b>
<b>1.RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>2.INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>3.ANTECEDENTES</b> .....	<b>6</b>
<b>4.MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>7</b>
<b>4.1. DERMATITIS POR PROGESTERONA</b> .....	<b>7</b>
4.1.1. Definición .....	<b>7</b>
4.1.2. Etiopatogénesis.....	<b>7</b>
4.1.3. Epidemiología.....	<b>9</b>
4.1.4. Características clínicas .....	<b>9</b>
4.1.5. Características histopatológicas .....	<b>11</b>
4.1.6. Diagnóstico.....	<b>11</b>
4.1.7. Diagnósticos diferenciales .....	<b>13</b>
4.1.7.1. Diagnósticos diferenciales clínicos .....	<b>13</b>
4.1.7.2. Diagnósticos diferenciales histológicos .....	<b>20</b>
4.1.8. Tratamiento.....	<b>23</b>
<b>4.2. INMUNOPATOLOGÍA</b> .....	<b>27</b>
4.2.1. Reacción de hipersensibilidad.....	<b>27</b>
4.2.1.1. Reacción de hipersensibilidad tipo I .....	<b>28</b>
4.2.1.2. Reacción de hipersensibilidad tipo II .....	<b>30</b>
4.2.1.3. Reacción de hipersensibilidad tipo III .....	<b>32</b>
4.2.1.4. Reacción de hipersensibilidad tipo IV .....	<b>34</b>
4.2.2. Autoinmunidad.....	<b>37</b>
<b>4.3. SISTEMA HORMONAL FEMENINO</b> .....	<b>40</b>
<b>5. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO</b> .....	<b>45</b>
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	<b>56</b>
<b>7. CONCLUSIÓN</b> .....	<b>60</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>62</b>

## ÍNDICE FIGURAS

Figura	Página
Figura 1. Manifestaciones cutáneas de hipersensibilidad a progesterona	9
Figura 2. Erosiones en borde bermellón, mucosa labial superior e inferior y lengua de paciente con dermatitis por progesterona	10
Figura 3. Fotomicrografía de dermatitis por progesterona	11
Figura 4. Prueba intracutánea con inoculación de suero autólogo de paciente obtenido en la fase lútea	12
Figura 5. Manifestaciones clínicas de eritema fijo medicamentoso en región perioral	14
Figura 6. Urticaria en localización facial	16
Figura 7. Manifestaciones clínicas en región facial de paciente pediátrico con dermatitis atópica	19
Figura 8. Fotomicrografía de lupus eritematoso	21
Figura 9. Fotomicrografía de eritema multiforme	22
Figura 10. Reacción de hipersensibilidad tipo I	28
Figura 11. Secuencia de acontecimientos de hipersensibilidad inmediata (tipo I)	30
Figura 12. Reacción de hipersensibilidad tipo II	31
Figura 13. Reacción de hipersensibilidad tipo III	32
Figura 14. Secuencia de fases en la inducción de enfermedades sistémicas mediadas por inmunocomplejos	33
Figura 15. Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por linfocito T (tipo IV)	34
Figura 16. Patogenia de la autoinmunidad	39
Figura 17. Concentraciones plasmáticas aproximadas de gonadotropinas y hormonas ováricas durante el ciclo sexual femenino normal	40
Figura 18. Ciclo menstrual	42
Figura 19. Fotografías clínicas extraorales de paciente días previos a su periodo menstrual	45

---

Figura 20. Fotografías clínicas extraorales iniciales de paciente	46
Figura 21. Fotografías clínicas intraorales iniciales de paciente	47
Figura 22. Fotografía clínica intraoral inicial de paladar de paciente	47
Figura 23. Fotografías clínicas intraorales de procedimiento de biopsia incisional	50
Figura 24. Espécimen en fresco	51
Figura 25. Espécimen macroscópico	51
Figura 26. Fotomicrografía de corte histológico teñido con hematoxilina y eosina a 10x de caso clínico	52
Figura 27. Fotomicrografía de corte histológico teñido con hematoxilina y eosina a 40x de caso clínico	53
Figura 28. Fotografía clínica intraoral de seguimiento a 8 días de procedimiento de biopsia incisional	54
Figura 29. Fotografía clínica intraoral de seguimiento a 1 mes del procedimiento de biopsia incisional	55

---

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
Tabla 1. Opciones de tratamiento en hipersensibilidad a progestágenos	25
Tabla 2. Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad inmunológicas	35
Tabla 3. Mecanismos de tolerancia periférica	38
Tabla 4. Biometría hemática de paciente de caso clínico	48
Tabla 5. Estudios de inmunología de paciente de caso clínico	48
Tabla 6. Perfil de TORCH de paciente de caso clínico	48
Tabla 7. Estudio de endocrinología de paciente de caso clínico posterior al inicio de tratamiento hormona	49
Tabla 8. Pruebas epicutáneas de paciente de caso clínico	49

---

## I.DEDICATORIA

El presente trabajo lo dedico primero a Dios quien me dió la oportunidad de cumplir con mi sueño de estudiar la especialidad de Patología Oral y Maxilofacial en esta honorable institución, así como a mis padres Tito García Navarro, Ofelia Benítez Albarrán y mi novio Omar Alejandro Cervantes Andrade, quienes son mi mayor motivación y me han brindado su apoyo incondicional a pesar de todas las adversidades.

## II. AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por proporcionarme la fortaleza y sabiduría necesaria para lograr mi objetivo e iluminar mi camino.

A mis padres, hermano y mi novio por brindarme su amor y apoyo incondicional a pesar de los múltiples sacrificios realizados y quienes se preocupaban por mi bienestar.

Gracias a mi familia por estar al pendiente de mi formación académica y estado de salud en especial a mi tía Obdulia Benítez Albarrán quien me ofrecía su apoyo y consejos.

Estoy agradecida con mis amigas Nancy Lizbeth Jiménez Manzano y Andrea Ordaz por brindarme su amistad y darme palabras de aliento adecuadas cuando más las necesitaba.

Gracias a mi coordinador el Dr. Francisco Germán Villanueva Sánchez por proporcionarme su apoyo y compartir sus conocimientos en el campo de la patología bucal, así como a todos mis profesores adscritos de la especialidad de Patología, el Mtro. Fernando Tenorio Rocha, Esp. Nancy Pérez Cornejo y la Esp. Karla Mayela Avelar Juárez, quienes contribuyeron en mi formación académica.

Gracias al Dr. Benjamín Sánchez Trocino y al Dr. Jacinto Armando Díaz Acevedo quienes siempre me orientaban y me permitían estar en los procedimientos de biopsia y por mostrar interés en la formación académica de todos los residentes inscritos en el Programa de Especialización Odontológica de la ENES, León, UNAM.

Agradezco a la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León de la Universidad Nacional Autónoma de México por acogerme en sus aulas, clínicas y laboratorios.

## 1.RESUMEN

**Introducción:** la dermatitis por progesterona es una entidad clínica poco frecuente descrita por primera vez en 1921 por Geber, la cual en el transcurso del tiempo ha sido denominada de diferentes formas. Su etiopatogénesis es incierta, aunque existen múltiples teorías debido al heterogéneo conjunto de signos y síntomas que se manifiestan en cada paciente. En general se caracteriza por presentar diferentes manifestaciones clínicas en piel y mucosa bucal en mujeres en edad reproductiva, de forma cíclica, durante la fase lútea del ciclo menstrual cuando los niveles de progesterona se encuentran elevados o durante el embarazo. El diagnóstico se establece a partir de la correlación de signos y síntomas con la fase lútea del ciclo menstrual, además de los estudios de laboratorio, pruebas inmunológicas, estudio histopatológico e incluso con la remisión de los signos al proporcionar el tratamiento adecuado, tomando en cuenta los diferentes diagnósticos diferenciales clínicos e histológicos. El tratamiento depende de cada paciente ya que, puede ser enfocado en la supresión de la ovulación de forma farmacológica o quirúrgica o lograr la desensibilización de la paciente. **Reporte de Caso:** femenina de 15 años de edad con antecedentes de alergia a Trimetoprima con Sulfametoxazol y rinitis alérgica. Acude a consulta en la clínica de Patología Oral y Maxilofacial de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León, UNAM, por presentar lesiones en mucosa bucal, así como exantema máculopápular eritematoso en región facial y malestar generalizado de aparición cíclica días antes de su periodo menstrual. La madre de la paciente refiere haber sido tratada previamente por el médico general con corticoesteroides sin remisión. Por lo que, por parte del servicio de Patología Oral y Maxilofacial, se le indicó estudios de laboratorio específicos, pruebas inmunológicas y biopsia de tipo incisional en mucosa labial, con previa firma de consentimiento informado. A partir de lo anterior se estableció el diagnóstico definitivo de dermatitis por progesterona indicándole tratamiento sintomático para lesiones en cavidad bucal y se refirió al servicio de ginecología para valoración y tratamiento sistémico. **Discusión:** este padecimiento es de etiopatogénesis dudosa, aunque inicialmente era considerado de origen autoinmune, actualmente se piensa que es un tipo de reacción de hipersensibilidad cíclica a hormonas sexuales femeninas y debido a su amplia

variedad de características clínicas el diagnóstico es complejo. Es por ello la importancia de presentar el siguiente caso haciendo énfasis en el diagnóstico y tratamiento desde el enfoque estomatológico. **Conclusiones:** el diagnóstico de dermatitis por progesterona es un reto para el especialista en patología oral y maxilofacial al ser una condición clínica de etiopatogénesis inespecífica que presenta una gran variedad de signos y síntomas, por lo tanto, es importante determinar el diagnóstico adecuado y oportuno considerando principalmente las características de las lesiones y el inicio y temporalidad de las mismas valorando los diferentes diagnósticos diferenciales, para brindar al paciente un tratamiento correcto y evitar futuras complicaciones.

## 2.INTRODUCCIÓN

Dermatitis por progesterona es una entidad clínico patológica que, a pesar de creerse infrecuente, está documentada en la literatura<sup>1</sup> con diferentes nombres como: dermatitis por progesterona autoinmune,<sup>2</sup> alergia a hormonas sexuales,<sup>3</sup> hipersensibilidad a hormonas esteroideas,<sup>4</sup> hipersensibilidad cíclica<sup>1</sup> e hipersensibilidad a progestágenos (hipersensibilidad a progesterona endógena y progestinas sintéticas).<sup>5</sup>

Particularmente en el presente caso se consideró denominarla simplemente dermatitis por progesterona, debido a las características clínicas de esta paciente (afectación única en piel y mucosas) y a su etiopatogénesis incierta, tomando en cuenta estudios recientes que han demostrado poca evidencia que sustente la fisiopatología autoinmune.<sup>1,5</sup>

Desde el enfoque estomatológico, existen muy pocos casos publicados sobre este padecimiento en donde se explique las características de las manifestaciones bucales, el diagnóstico y tratamiento. Moghadam BKH, et al. en 1998,<sup>6</sup> reportaron el caso de una paciente femenina de 29 años de edad que acudió al departamento de diagnóstico de la escuela de Odontología de la Universidad de la ciudad de Kansas-Missouri, la cual presentaba vesículas y úlceras eritematosas en mucosa bucal, acompañadas de edema labial, lesiones máculo-eritematosas en cara, dedos, tronco y extremidades; además de fiebre y malestar general, con presentación cíclica antes y al inicio de su periodo menstrual, la cual fue diagnosticada como dermatitis y estomatitis autoinmune por progesterona.<sup>6</sup>

Es por ello que se presenta el siguiente caso clínico con la finalidad de explicar la metodología diagnóstica llevada a cabo, destacando la importancia de la integración y el análisis de la información clínica, los datos resultantes de los estudios de laboratorio, las pruebas inmunológicas e incluso las características histopatológicas, sirviendo así como guía para el proceso diagnóstico del especialista en patología oral y maxilofacial y para su conocimiento de entidades poco frecuentes como esta.

### 3. ANTECEDENTES

El término de dermatitis autoinmune por progesterona fue utilizado por primera vez por Shelley et al. en 1964<sup>2</sup> al reportar el caso de una paciente de 27 años de edad que presentaba dermatitis premenstrual cíclica como reacción a progesterona endógena, la cual fue tratada con ooforectomía.<sup>2</sup> Sin embargo, dicha entidad fue descrita por primera vez en 1921 por Geber.<sup>7</sup>

Incluso había sido empleado en la literatura el término de anafilaxia catamenial para describir las respuestas premenstruales a progesterona<sup>1</sup> lo cual genera cierta confusión porque de acuerdo con Foer D, Buchheit KM<sup>5</sup> en este padecimiento existe una correlación de los síntomas específicamente con el inicio del ciclo menstrual cuando la progesterona y los niveles de estrógeno comienzan a disminuir. En contraste con los síntomas de hipersensibilidad de progestágenos, que ocurren durante la concentración máxima de progesterona en la fase lútea del ciclo menstrual que se produce antes del inicio de la menstruación y que difiere en el mecanismo fisiopatológico implicado.

En el transcurso de los años el concepto de dermatitis por progesterona autoinmune fue una referencia común a una colección heterogénea de síntomas. Pero en estudios recientes se ha demostrado que hay poca evidencia que sustente una fisiopatología autoinmune.<sup>8</sup> Actualmente es considerado por algunos autores como hipersensibilidad a progestágenos (progesterona endógena y progestinas sintéticas), término relativamente nuevo en el léxico de alergia/inmunología que implica reacciones de hipersensibilidad inmediata y tardía.<sup>8</sup>

En general se han informado que, en total existen menos de 200 casos de hipersensibilidad cíclica, que incluye: hipersensibilidad a progestágenos (progestinas sintéticas, progesterona endógena), hipersensibilidad a estrógenos e hipersensibilidad catamenial, aunque se cree que algunos casos están subdiagnosticados.<sup>1</sup>

## 4.MARCO TEÓRICO

A continuación, el presente apartado se abordará en tres principales temas: dermatitis por progesterona, inmunopatología y sistema hormonal femenino; tomando en cuenta la etiopatogénesis inespecífica del padecimiento y la existencia de múltiples teorías que explican la misma.

### 4.1. DERMATITIS POR PROGESTERONA

#### 4.1.1. Definición

La dermatitis por progesterona es una entidad clínico patológica actualmente considerada una reacción de hipersensibilidad cíclica a progesterona endógena,<sup>5,9</sup> es decir es un tipo de hipersensibilidad a progestágenos<sup>5</sup> que ocurre durante la fase lútea del ciclo menstrual cuando los niveles de progesterona endógena se encuentran elevados.<sup>10-12</sup>

#### 4.1.2. Etiopatogénesis

La etiopatogénesis de este síndrome es incierta y compleja, debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones clínicas, es probable que estén involucrados múltiples mecanismos inmunológicos.<sup>1,5,13,14</sup>

Existen algunas hipótesis en relación con la etiopatogénesis de hipersensibilidad a progestágenos, entre ellas, la primera establece que están implicadas las reacciones de hipersensibilidad tipo IV o retardadas, es decir aquellas que son mediadas por linfocitos T. <sup>1,5</sup> Este supuesto es respaldado por resultados positivos de reacciones tardías de pruebas intracutáneas de progesterona en algunos pacientes.<sup>1</sup>

Otra hipótesis es la existencia de anticuerpos IgG específicos de progesterona con posterior formación de complejos inmunes y depósitos tisulares correspondiente con

una reacción de hipersensibilidad tipo III, que es consistente con varios reportes, entre ellos el de una paciente que desarrolló erupciones cíclicas orales y perianales durante la fase lútea del ciclo menstrual con presencia de anticuerpos IgG circulante a 17-hidroxiprogesterona.<sup>1,5</sup>

Hay evidencia de que la hipersensibilidad tipo I o inmediata juega un papel en la hipersensibilidad a progestágenos (progesterona endógena y progestinas sintéticas).<sup>1,5</sup> En estas circunstancias, el cuerpo produce anticuerpos IgE específicos a progestágenos después de la exposición a progestinas sintéticas al ser reconocidas como extrañas por el sistema inmunológico, por ello con la subsiguiente exposición a progestágenos exógenos o endógenos provoca una reacción inmediata por el entrecruzamiento de anticuerpos IgE en la superficie de los mastocitos y/o basófilos con su posterior desgranulación y liberación de mediadores.<sup>1</sup> Inclusive la activación de mastocitos y basófilos vistos en ensayos funcionales realizados apoyan una respuesta inmunológica mediada por IgE.<sup>5</sup>

Por esta razón el tener exposición previa a progestinas sintéticas parece ser un factor de riesgo para este padecimiento<sup>1,15,12</sup>, aunque hay muchos informes de casos de pacientes que experimentan síntomas sin una exposición previa y que solo se correlacionan con la exposición a progesterona endógena previo a la menstruación o durante el embarazo.<sup>1</sup>

También se ha propuesto la presencia de sensibilización cruzada a 17-a-progesterona en pacientes con alergia a hidrocortisona, esteroide con estructura similar a la progesterona.<sup>5,15</sup>

Otra posibilidad que se establece es que las mujeres solo toleran ciertos niveles de sus propias hormonas y cuando ocurre un gran incremento de los niveles de progesterona endógena el sistema inmunológico reacciona contra esta.<sup>15</sup>

#### 4.1.3. Epidemiología

Actualmente no hay datos epidemiológicos publicados que cuantifiquen la incidencia o prevalencia exacta y específica de dermatitis por progesterona endógena.<sup>1</sup>

#### 4.1.4. Características clínicas

La heterogeneidad de las características clínicas de dermatitis por progesterona es un sello distintivo.<sup>5</sup> Se presenta con signos y síntomas principalmente cutáneos y mucosos,<sup>1,14</sup> aunque la reacción en cada paciente puede evolucionar con el tiempo y variar de un mes a otro.<sup>1,5</sup>

Estas pacientes pueden presentar múltiples manifestaciones cutáneas, incluyendo exantema máculopapular, papulovesicular, vesiculobuloso, de tipo eritema multiforme o eritema tipo exantema fijo medicamentoso; petequias/púrpura; dermatitis eccematosa; urticaria con o sin angioedema afectando cara, cuello, tronco y dedos de extremidades principalmente. Así como prurito vulvovaginal<sup>1,2,5,11-14,16-19</sup> e inclusive broncoespasmo, dificultad respiratoria y anafilaxia en menor proporción, no obstante, al presentar estos últimos síntomas algunos autores lo denominan de forma diferente (Figura 1).<sup>5,20,21</sup>

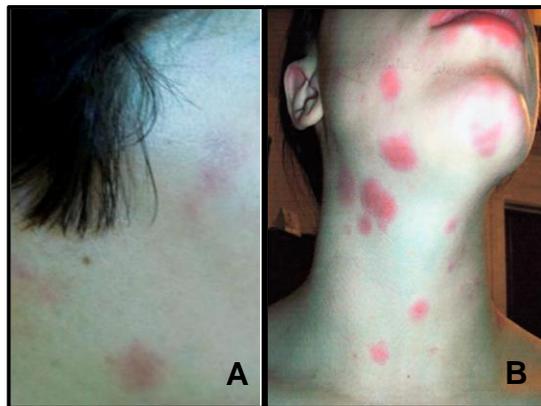


Figura 1. Manifestaciones cutáneas de hipersensibilidad a progesterona. **A:** pápulas y placas eritematosas localizadas en cara. Fuente directa: Senila SC, et al. **B:** placas eritematosas escamosas en cara y cuello. Fuente directa: Prieto García A, et. al.<sup>17</sup>

Las principales características clínicas presentes en la cavidad bucal de estos pacientes son: erosiones, úlceras, y máculas eritematosas redondas en mucosa bucal similar al exantema fijo medicamentoso, localizadas en paladar duro y mucosa labial<sup>6,15,22</sup> (Figura 2).



Figura 2. Erosiones en borde bermellón, mucosa labial superior e inferior y lengua de paciente con dermatitis por progesterona.

Fuente directa: Grunnet KM et. al.<sup>14</sup>

En un estudio realizado con 113 pacientes con hipersensibilidad a progestágenos notificados, 102 (90%) tenían urticaria y/o angioedema, 71 (63%) dermatitis (incluyendo eccema y/o erupción máculopapular), 15 (13%) tuvieron erupciones vesiculobulosas, 2 (2%) púrpura o petequias y 1 paciente con estomatitis.<sup>5</sup>

El inicio de los síntomas puede ocurrir en cualquier momento desde la menarca hasta la menopausia en mujeres en edad reproductiva,<sup>5,11,23</sup> sin un evento desencadenador claro. Incluso algunos pacientes inician los síntomas al finalizar el embarazo.<sup>1</sup>

Además, la naturaleza cíclica de este tipo de reacción en asociación con el ciclo menstrual es un criterio diagnóstico importante, aunque los síntomas pueden persistir durante todo el ciclo sexual menstrual femenino, con frecuencia resuelven posterior a la menstruación.<sup>1</sup>

#### 4.1.5. Características histopatológicas

Histopatológicamente este padecimiento no tiene características distinguibles,<sup>10</sup> por ello el aspecto microscópico no constituye un criterio diagnóstico específico.<sup>13</sup> Siendo el infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo el hallazgo histológico representativo en más del 70% de los casos, el cual en ocasiones es acompañado por un infiltrado intersticial de linfocitos intercalados con una cantidad variable de eosinófilos y neutrófilos (Figura 3).<sup>13,24</sup>

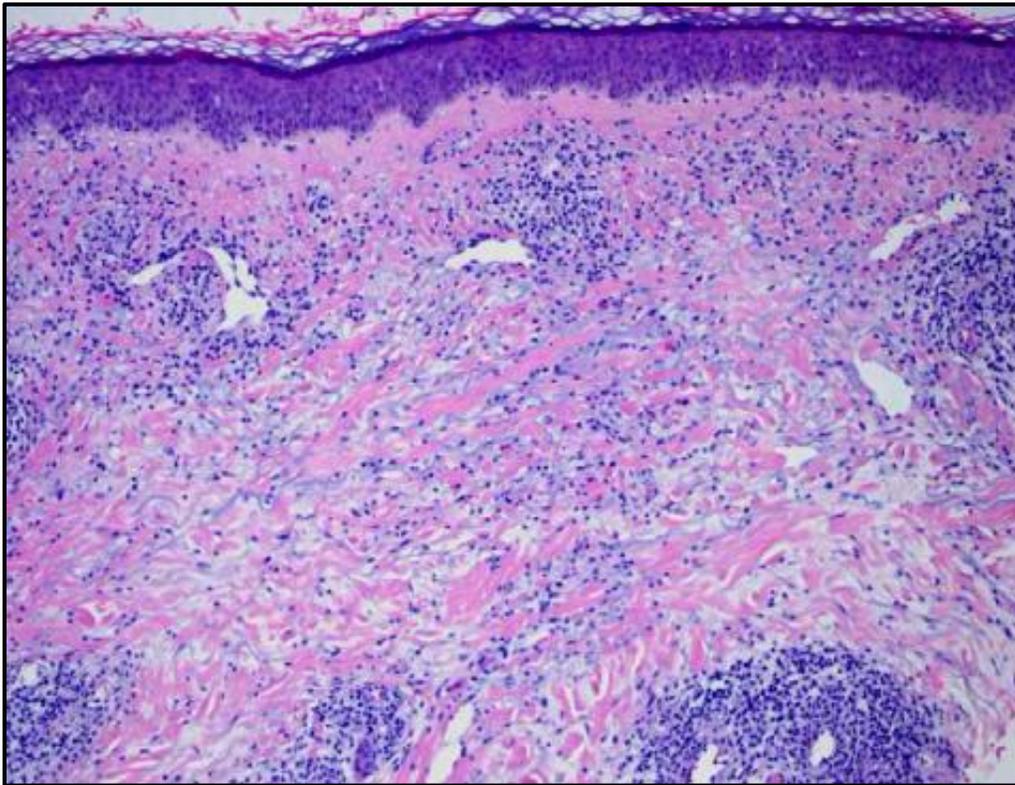


Figura 3. Fotomicrografía de dermatitis por progesterona.

Fuente directa: Oscoz Jaime S et. al.<sup>24</sup>

#### 4.1.6. Diagnóstico

El diagnóstico de esta entidad principalmente es clínico y se basa en una historia clínica completa y minuciosa, enfocada especialmente en correlacionar los signos y síntomas con la fase lútea del ciclo menstrual.<sup>1,13,20</sup>

Por su presentación clínica, suele existir un alto índice de sospecha de este padecimiento, aún con ello el diagnóstico se puede confirmar con pruebas in vivo

(realizadas en el propio paciente) como el test por punción, pruebas intracutáneas, test de parche o incluso pruebas in vitro (realizadas en el laboratorio) como análisis de liberación de histamina leucocitaria directa, pruebas de liberación de citoquinas, análisis de liberación de interferón gamma, ensayo inmunoenzimático de inmunoglobulina IgE específica a progesterona.<sup>1,5,11,15,20</sup> También con la finalidad de apoyar al diagnóstico, esta documentado que se realizan pruebas cutáneas con suero autólogo a partir de muestras de suero de pacientes; siendo recolectadas durante la fase folicular y lútea del ciclo menstrual<sup>1</sup> (Figura 4).



Figura 4. Prueba intracutánea con inoculación de suero autólogo de paciente obtenido en la fase lútea.

Fuente directa: Sánchez Orta A, et. al. <sup>13</sup>

Existen otros métodos de diagnóstico disponibles como pruebas de provocación con inyección intramuscular e ingesta oral de progesterona. <sup>13,16</sup> Sin embargo, hasta la fecha no existe una estandarización en cuanto a la dosis de progestinas sintéticas, los medios y condiciones, o la técnica a utilizar al realizar estas pruebas en pacientes con sospecha de dermatitis por progesterona.<sup>9</sup> Por ello es un diagnóstico de exclusión ya que las pruebas cutáneas no siempre son positivas y la histología es inespecífica.<sup>13</sup>

Por otro lado, Warin et al. <sup>25</sup> establecieron ciertos criterios diagnósticos para dermatitis por progesterona, los cuales son: lesiones cutáneas relacionadas con el ciclo menstrual; mejoría sintomática después de inhibir la secreción de progesterona mediante la supresión de la ovulación y respuesta positiva a pruebas intradérmicas con progesterona.<sup>25</sup>

#### **4.1.7. Diagnósticos diferenciales**

Los diagnósticos diferenciales de hipersensibilidad a progesterona endógena pueden ser clínicos e histológicos.

##### **4.1.7.1. Diagnósticos diferenciales clínicos**

Entre los diagnósticos diferenciales clínicos:

###### **1. Dermatitis medicamentosas**

Dermatitis medicamentosa o farmacodermias son manifestaciones en piel, mucosas o anexos, producidas por fármacos administrados por cualquier vía, excepto la cutánea.

Se desconoce el mecanismo patógeno de casi todas las reacciones cutáneas ya que puede existir una combinación de factores intrínsecos, extrínsecos, inmunológicos y no inmunológicos, siendo estos últimos los más comúnmente involucrados.

Entre los fármacos que originan dermatitis medicamentosas son antibióticos, analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), anticonvulsivos, anticolinérgicos, anticoagulantes, hipoglucemiantes orales, antihistamínicos, anticonceptivos, diuréticos, laxantes, hipotensores, entre otros. Siendo principalmente la penicilina, ampicilina, sulfonamidas, ácido acetilsalicílico y piroxicam, el naproxeno y los derivados del oxícam inducen a menudo lesiones en labios.

Afecta a todas las razas, con predominio en mujeres y pacientes entre 21 y 30 años de edad. Se desconoce su frecuencia real.

La frecuencia en la consulta dermatológica en México es de 0.92%. La mortalidad aproximada es de 1.8%.

En general se observa un inicio súbito, lesiones diseminadas y simétricas, prurito intenso, eritema de color rojo brillante o violáceo, en ocasiones fiebre, evolución por

brotos que aparecen con la misma localización, desaparición espontánea en poco tiempo y relación de la dermatosis con el consumo del medicamento.<sup>26,27</sup>

Los cuadros clínicos pueden ser muy variados; los que se observan con mayor frecuencia son las erupciones morbiliformes, lesiones urticariformes y el eritema pigmentado fijo.<sup>21,26,27</sup>

El eritema fijo medicamentoso es un tipo de dermatosis medicamentosa ocasionada sobre todo por los AINES (por ejemplo ibuprofeno); predomina en mujeres observándose entre los 11 y 40 años de edad; puede ser localizada o diseminada presentándose en cualquier parte de la piel en especial palmas, plantas, párpados y región perioral (Figura 5); afecta la mucosa oral o genital y se caracteriza por máculas eritematosas redondas a ovales de tamaño variable que pueden evolucionar a vesículas y ampollas; muestran involución espontánea y dejan una pigmentación residual azul grisácea temporal o permanente; las recidivas siempre aparecen en el mismo sitio o pueden haber nuevas lesiones.<sup>26,27</sup>



Figura 5. Manifestaciones clínicas de eritema fijo medicamentoso en región perioral.

Fuente directa: Muñoz Estrada VF et al.<sup>27</sup>

En mucosa bucal específicamente aparecen como áreas localizadas de eritema y edema, que pueden convertirse en lesiones vesiculoerosivas y se ubican con mayor frecuencia en la mucosa labial.<sup>28</sup>

Para llegar al diagnóstico es necesario relacionar los datos cronológicos de la dermatosis con los medicamentos administrados. Una buena prueba es interrumpir el uso del fármaco para observar si ocurre mejoría; la mejor prueba es la exposición al medicamento, pero es inaceptable desde el punto de vista ético.

En el eritema fijo medicamentoso las pruebas de parche resultan menos peligrosas que la prueba de provocación, pero su utilidad es cuestionable.<sup>26</sup>

## 2. Hipersensibilidad catamenial

Este tipo de hipersensibilidad cíclica se caracteriza por correlacionarse con el inicio del ciclo menstrual cuando la progesterona y los niveles de estrógeno comienzan a disminuir. En contraste con los síntomas de hipersensibilidad de progestágenos, que ocurren durante la concentración máxima de progesterona, que se produce antes del inicio de la menstruación.<sup>1,5</sup>

Un mecanismo fisiopatológico sugerido es que la reacción de hipersensibilidad se desencadena por la liberación de prostaglandinas del endometrio, cuyo pico máximo ocurre en el primer día del ciclo menstrual. Igualmente se cree que la progesterona sintetizada por el endometrio es un mediador de la activación de mastocitos y de la liberación de mediadores bioactivos que conducen a una serie de síntomas clínicos.

En algunos casos se ha logrado tratamientos exitosos para la hipersensibilidad catamenial con agentes antiinflamatorios no esteroides como la indometacina, que inhibe las prostaglandinas y por histerectomía con salpingo-ooforectomía bilateral.<sup>1</sup>

## 3. Hipersensibilidad a estrógenos

La reacción de hipersensibilidad a estrógenos endógenos y exógenos es una forma de hipersensibilidad que ha sido descrito en múltiples reportes y series de casos.

El mecanismo fisiopatológico aún no está establecido claramente, pero se ha propuesto uno en el que se encuentra mediado por células dendríticas.<sup>1</sup>

Su presentación típica implica un brote de urticaria o dermatitis premenstrual. Puede ser confirmada con resultados positivos de pruebas de tipo inmediatas ó algunas veces con pruebas intracutáneas tardías a estrógenos. <sup>1,8</sup>

#### 4.Urticaria

El término urticaria se deriva del nombre latino ortiga (*Urtica urens*).<sup>29</sup> Es un síndrome reaccional de piel y mucosas<sup>26</sup> que se caracteriza por el desarrollo de ronchas, angioedema (inflamación profunda de la piel y membranas mucosas) o ambas que pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo. <sup>29</sup>

Puede ser de origen inmunitario (dependiente de IgE o mediado por complemento), no inmunitario o desconocido/idiopático. <sup>26</sup>

La urticaria puede ser circunscrita, diseminada o generalizada; las lesiones son ronchas o habones, mal definidas, de tamaño, forma y números variables, tienen aspecto de piel de naranja y conllevan prurito intenso (Figura 6). <sup>25,30</sup>



Figura 6. Urticaria en localización facial.

Fuente directa: Tincopa-Wong OW. <sup>30</sup>

El edema angioneurótico también se llama angioedema o urticaria gigante; suele afectar cara y extremidades; predomina en párpados y labios y a menudo se acompaña de diversos datos extracutáneos; síntomas gastrointestinales, respiratorios, causados por edema de laringe y cardiovasculares. <sup>26</sup>

La duración típica de una sola lesión puede variar de unas pocas horas hasta un máximo de 24 horas. Sin embargo, el angioedema, también puede ocurrir y durar hasta 72 horas.

Esta enfermedad es heterogénea y existen muchos subtipos diferentes los cuales tienen diferentes mecanismos subyacentes, inclusive dos o más subtipos diferentes de urticaria puede coexistir en cualquier paciente.

Por ello y con referencia al caso que se presenta solo nos enfocaremos en la urticaria crónica.

La urticaria crónica se caracteriza por una duración de 6 semanas o más y se distinguen dos grupos: urticaria crónica espontánea y urticaria inducible.

La prevalencia de urticaria crónica espontánea se estima entre .05 a.5%. La duración promedio de la enfermedad es de 3 a 7 años. Los factores que la provocan son diversas e incluyen mecanismos autoinmunes en hasta el 50% de los pacientes y dependiendo de la región, puede verse exacerbada por reacciones pseudoalérgicas a alimentos y/o enfermedades inflamatorias o infecciosas. Una etiología exacta no es evidente para muchos pacientes.

El término urticaria inducible crónica resume todas las afecciones crónicas en la urticaria donde no se producen ronchas, angioedema o ambos espontáneamente, pero necesita un desencadenante específico que puede ser físico, colinérgico, contacto y acuagénico. <sup>29</sup>

## 5. Dermatitis atópica.

Dermatitis atópica o eccema atópico es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel <sup>26,29,31</sup> que debido a su gran espectro clínico se asume que representa la expresión de la inflamación crónica que emerge contra un complejo de antecedentes genéticos y factores ambientales. Uno de los signos cardinales del eccema atópico es la piel seca, el cual refleja una disfunción de la barrera epidérmica. <sup>29</sup>

Se piensa que al menos un subgrupo de pacientes que sufren de esta enfermedad eventualmente desarrollará otras enfermedades atópicas. <sup>10</sup>

El eccema atópico generalmente se presenta durante la primera infancia y la niñez, <sup>26,29,31</sup> pero puede también persistir o comenzar en la edad adulta, <sup>29</sup> afectando hasta el 20% de los niños y el 2-10% de los adultos. <sup>29,31</sup>

Existe una preponderancia del sexo femenino con una relación global mujeres/varones de 1.3:1. <sup>31</sup>

La prevalencia de dermatitis atópica en las zonas rurales es significativamente menor, haciendo hincapié en la importancia del estilo de vida y el medio ambiente en los mecanismos de la enfermedad atópica.

Los síntomas de dermatitis atópica varían considerablemente con la edad y difieren en el curso de la enfermedad. El espectro clínico de dermatitis atópica es amplio.

El eccema es polimórfico, incluye forma aguda (supurante, con costra, vesículas o pápulas erosionadas en placas eritematosas); subaguda (placas gruesas, pálidas excoriadas); y crónica (placas liquenificadas, ligeramente pigmentadas, excoriadas). Todas las etapas de la enfermedad están asociadas o causadas por prurito. Aunque el prurito puede ocurrir durante todo el día, generalmente empeora durante la noche. <sup>29</sup>

Esta enfermedad afecta los pliegues, mejillas, párpados, cuello y manos principalmente dependiendo de la edad de afección (Figura 7).<sup>26</sup>



Figura 7. Manifestaciones clínicas en región facial de paciente pediátrico con dermatitis atópica.

Fuente directa: Goldsmith LA, et al.<sup>31</sup>

El diagnóstico se basa a partir de criterios mayores y menores establecidos por Hanifin y Rajka revisados por la American Academy of Dermatology. Entre los criterios mayores se incluyen prurito, distribución y morfología típica de las lesiones, liquenificación o linealidad flexional en adultos, afección de superficies de extensión y facial en lactantes y niños, dermatitis crónica o crónicamente recidivante, antecedente personal o familiar de atopia (asma, rinitis alérgica, dermatitis atópica). Los criterios menores son xerosis, ictiosis, hiperlinealidad palmar o queratosis pilar, reactividad a pruebas cutáneas inmediata (tipo I), IgE sérica elevada, tendencia a infecciones cutáneas, tendencia a dermatitis inespecíficas en las manos y los pies, eccema del pezón, queilitis, conjuntivitis recurrente, pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan (líneas o surcos acentuados, debajo del borde del párpado inferior), queratocono, catarata subcapsular anterior, oscurecimiento periorbitario (ojeras), eritema o palidez facial, pitiriasis alba, intolerancia a lana y solventes orgánicos, dermatografismo blanco.

#### 4.1.7.2. Diagnósticos diferenciales histológicos

Los diagnósticos diferenciales histológicos considerados son:

##### 1. Farmacodermias

Tomando en cuenta que las manifestaciones clínicas en piel, mucosas y anexos producidas por fármacos administrados es muy variada y que pueden ser generados por diferentes mecanismos inmunológicos y no inmunológicos, solo se mencionará el tipo que se asemeja con el caso presentado, el eritema fijo medicamentoso.

Entre las características histopatológicas de lesiones en piel del eritema fijo medicamentoso son la presencia de degeneración hidrópica de la capa basal, incontinencia del pigmento y necrosis de queratinocitos.<sup>26</sup>

Las erupciones fijas medicamentosas en mucosa oral revelan presencia de espongirosis, cambios vacuolares de la capa de células basales, células epiteliales necróticas, exocitosis del epitelio e infiltrado inflamatorio celular mixto que consiste en linfocitos, eosinófilos y neutrófilos dispuestos de forma subepitelial o perivascular.<sup>28</sup>

##### 2. Lupus Eritematoso

En lesiones cutáneas se presenta hiperqueratosis, queratina empaquetada en las aberturas de los folículos pilosos (tapones córneos), atrofia del estrato espinoso, degeneración vacuolar de las células de la capa basal,<sup>26</sup> en la dermis superficial se encuentra infiltrado inflamatorio crónico, linfocítico en parches y en dermis profunda infiltrado linfocítico perivascular y perianexial. Además de edema, vasodilatación y extravasación de eritrocitos.<sup>26,28</sup> Puede haber depósitos de mucina en la forma edematosa que además se acompaña de intenso infiltrado inflamatorio en la dermis y ausencia de cambios epidérmicos.<sup>26,32</sup>

Las lesiones orales demuestran hiperparaqueratosis, alternando con atrofia y engrosamiento de la capa celular espinosa, degeneración de la capa celular basal e inflamación linfocítica subepitelial (Figura 8).<sup>28,33</sup>

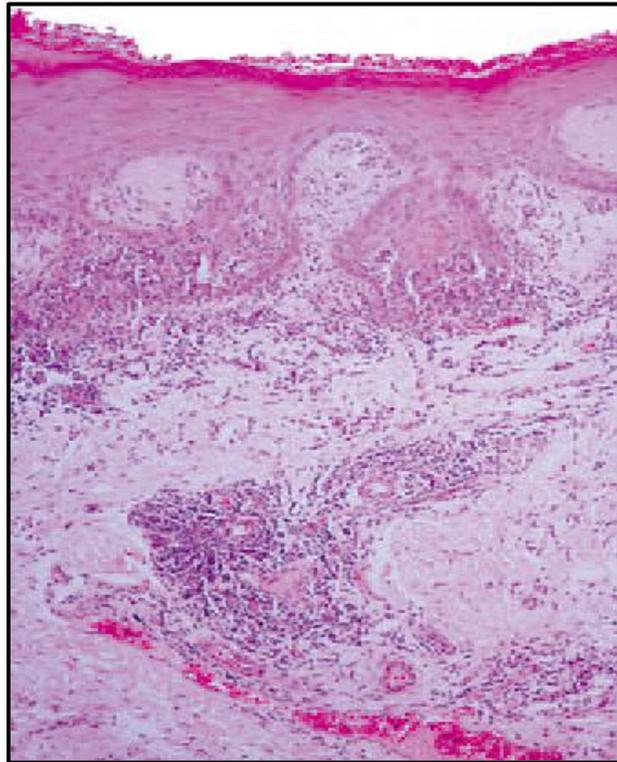


Figura 8. Fotomicrografía de lupus eritematoso.

Fuente directa: Neville BW, et al. <sup>28</sup>

Estas características también pueden ser vistas en liquen plano oral; sin embargo, las dos condiciones generalmente se pueden distinguir por la presencia en el Lupus Eritematoso de depósitos en parche de un material positivo a ácido periódico de Schiff en la zona de la membrana basal, además edema subepitelial e infiltrado inflamatorio profundo y difuso con frecuencia en disposición perivascular. <sup>28</sup>

La inmunofluorescencia es muy útil para diferenciar el Lupus Eritematoso de trastornos cutáneos como liquen plano, pénfigo y penfigoide. <sup>34</sup> Siendo que en el 90% de los pacientes el estudio de inmunofluorescencia directa muestra en la piel afectada la banda lúpica con depósitos de IgG, o de IgM, o de ambos y fracciones del complemento C1q, C3 y C4. <sup>26</sup>

Otros auxiliares de diagnóstico son las pruebas serológicas de detección de anticuerpos circulantes (anticuerpos antinucleares), conteos celulares, función renal y tiempos de coagulación que a su vez contribuyen al diagnóstico definitivo. <sup>34</sup>

### 3. Eritema multiforme

En lesiones cutáneas histológicamente se observa necrosis en epidermis, degeneración vacuolar de la capa basal; en dermis papilar existe edema e infiltrado linfohistiocítico perivascular con neutrófilos y eosinófilos; infiltrado de células mononucleares intenso y exocitosis<sup>26,33,35,36</sup>

La microscopía electrónica corrobora edema intracelular de células epiteliales y vacuolización con pérdida de desmosomas y orgánulos citoplasmáticos. <sup>26</sup>

En el examen histopatológico de la mucosa perilesional se aprecia un patrón característico, pero no patognomónico, caracterizado por vesículas intraepiteliales o subepiteliales en asociación con queratinocitos basales necróticos. Esta presente una mezcla de infiltrado inflamatorio, que consiste en linfocitos, neutrófilos y, a menudo, eosinófilos, a veces estas células están dispuestas en una orientación perivascular (Figura 9).

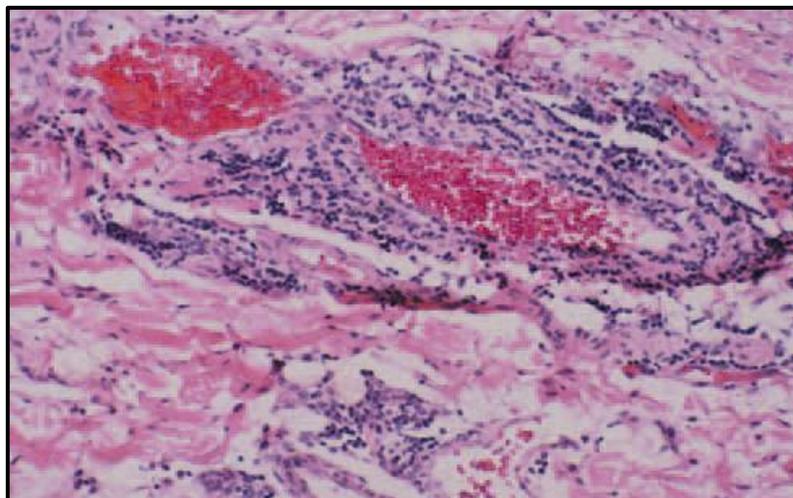


Figura 9. Fotomicrografía de eritema multiforme.

Fuente directa: Neville BW, et al. <sup>28</sup>

Debido a que las características inmunopatológicas también son inespecíficas, el diagnóstico a menudo se basa en la presentación clínica y la exclusión de otros trastornos vesiculobulosos. <sup>28</sup>

#### **4.1.8. Tratamiento**

El enfoque de tratamiento de este padecimiento depende de la sintomatología de cada individuo y del objetivo terapéutico. El cual a menudo involucra la colaboración de múltiples profesionales de la salud, incluyendo un alergólogo, dermatólogo y ginecólogo. <sup>1</sup>

El control de la sintomatología de los pacientes es considerado el punto de inicio del tratamiento y comprende la prescripción de antihistamínicos orales antagonistas de receptores H1 y de glucocorticoides tópicos y sistémicos, pero el uso prolongado de estos 2 últimos es asociado con algunos efectos adversos, haciéndolos menos deseables como tratamiento profiláctico. <sup>1,37</sup> Por ello se ha sugerido tres meses como período de prueba razonable para el manejo de estos medicamentos, aunque esto puede ser a discreción del paciente y del clínico.

En el caso de los pacientes que no responden al manejo sintomático pueden requerir la supresión de la ovulación<sup>21</sup> o desensibilización.

La supresión de la ovulación con la subsecuente disminución de progesterona endógena con antagonista y agonistas hormonales se puede lograr con píldoras anticonceptivas orales, <sup>8,15</sup> pero algunos no son bien tolerados y esta puede ser mejorada al administrar el anticonceptivo oral en dosis bajas y constantes, aunque este enfoque está contraindicado en pacientes con anafilaxia. <sup>1</sup>

Otros tratamientos alternativos enfocados en suprimir la ovulación son los agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH), moduladores selectivos de receptores estrogénicos y esteroides alquilados 17-alfa. <sup>8,15,21</sup>

Los agonistas de la Hormona Liberadora de Gonadotropina como leuprolide interrumpen la ovulación suprimiendo el eje hipotálamo hipofisiario. El uso de estos fármacos ocasiona síntomas de abstinencia estrogénica que incluyen pérdida ósea, sofocos y atrofia urogenital.

Los moduladores selectivos de receptores estrogénicos entre ellos tamoxifeno origina ciertos efectos secundarios que limitan su uso al provocar síntomas de abstinencia estrogénica como pérdida ósea.<sup>8,15</sup>

La ooforectomía como opción de tratamiento de hipersensibilidad a progesterona endógena o mixta permite aliviar de forma definitiva los síntomas, no obstante, ha sido principalmente utilizado como último recurso en casos refractarios debido a la necesidad de usar estrógenos suplementarios postquirúrgicos para evitar las complicaciones causadas por la postmenopausia inducida por deficiencia de estrógeno tal como la osteopenia u osteoporosis.<sup>1</sup>

Además, si las píldoras anticonceptivas no son bien toleradas, la desensibilización puede ser una estrategia útil para el control de los síntomas a largo plazo, encontrándose múltiples protocolos.<sup>1</sup>

Las indicaciones para desensibilización incluyen síntomas severos no controlados con terapia estandarizada (glucocorticoides y/o antihistamínicos) y/o el requerimiento de altas dosis de progesterona para el tratamiento de fertilidad (fertilización in vitro).<sup>1, 37</sup>

Hay 2 tipos de desensibilización farmacológica: rápida o lenta, la primera puede ser conseguida en cuestión de horas y algunos expertos prefieren administrar una premedicación a los pacientes con difenhidramina (50 mg por vía oral) y prednisona (40 mg por vía oral durante 3 días), mientras que en la de tipo lento los protocolos implican un aumento gradual en la administración de la dosis.<sup>1</sup>

En la tabla número 1 se resumen las opciones de tratamiento actual de hipersensibilidad a progestágenos. <sup>8</sup>

Categoría de tratamiento	Tipo de fármaco	Beneficios potenciales	Limitaciones potenciales
<b>Alivio de sintomatología</b>	Antihistamínico oral	Alivio de prurito y edema agudo	Eficacia incompleta
	Glucocorticoide tópico	Alivio de prurito y edema agudo	Eficacia incompleta, efectos secundarios a largo plazo
	Glucocorticoide sistémico	Sibilancia	Eficacia incompleta, efectos secundarios a largo plazo
<b>Supresión de la ovulación</b>	Píldoras anticonceptivas orales	Fácilmente disponibles	Posible reacción de hipersensibilidad a baja dosis de progestina
	Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina GnRH	Alternativa si es incapaz de tolerar píldoras anticonceptivas orales	Síntomas de abstinencia estrogénica que incluyen pérdida ósea, sofocos, atrofia urogenital
	Moduladores selectivos de receptores estrogénicos	Alternativa si es incapaz de tolerar píldoras anticonceptivas orales	Síntomas de abstinencia estrogénica que incluyen pérdida ósea, sofocos, atrofia urogenital

	<p>Esteroides alquilados 17-alfa</p> <p>Ooforectomía</p>	<p>Alternativa si es incapaz de tolerar píldoras anticonceptivas orales</p> <p>Alivio definitivo de los síntomas</p>	<p>Hirsutismo, cambios de humor</p> <p>Menopausia prematura, perdida permanente de la fertilidad</p>
<b>Desensibilización</b>	<p>Desensibilización rápida con progestágenos intramusculares o intravaginales</p> <p>Desensibilización rápida o lenta con progestinas orales</p>	<p>Puede ser cronometrado a las necesidades de fertilización in vitro, permite un embarazo exitoso</p> <p>Se puede adaptar a la dosis objetivo de progestinas; control de los síntomas a largo plazo</p>	<p>Riesgo de reacciones de hipersensibilidad durante la desensibilización</p> <p>Riesgo de reacciones de hipersensibilidad durante la desensibilización; ciclos a largo plazo de hormonas para evitar la resensibilización</p>

Tabla 1. Opciones de tratamiento en hipersensibilidad a progestágenos.

Fuente directa: Foer D, Buchheit KM. <sup>8</sup>

## 4.2. INMUNOPATOLOGÍA

Asimismo, es importante recordar aspectos fundamentales de la inmunopatología, la cual se sitúa en 4 grandes categorías generales:

1. Reacciones de hipersensibilidad.
2. Autoinmunidad.
3. Estado de inmunodeficiencia.
4. Amiloidosis.<sup>38</sup>

Si bien, solo nos enfocaremos en los 2 primeros por la probable patogénesis del caso clínico que se describirá posteriormente.

### 4.2.1. Reacción de hipersensibilidad

La hipersensibilidad es una respuesta inmunitaria lesiva que implica una reacción excesiva o perjudicial a un antígeno. Las cuales tienen varias características generales importantes:

- ✚ Las reacciones de hipersensibilidad pueden desencadenarlas antígenos ambientales exógenos (microbianos y no microbianos) o antígenos propios endógenos.
- ✚ La hipersensibilidad suele deberse a un desequilibrio entre los mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias y los mecanismos de control que sirven para limitar normalmente tales respuestas.
- ✚ El desarrollo de las enfermedades por hipersensibilidad (alérgicas y autoinmunitarias), se asocia a menudo a la herencia de genes de predisposición particulares.
- ✚ Los mecanismos de la lesión tisular en las reacciones de hipersensibilidad son los mismos que los mecanismos efectores de la defensa contra microorganismos patógenos infecciosos.<sup>38</sup>

En 1963 Coombs y Gell<sup>39</sup> propusieron un esquema de clasificación de reacción de hipersensibilidad.

#### 4.2.1.1. Reacción de hipersensibilidad tipo I

Se denomina hipersensibilidad inmediata<sup>39-41</sup> pese a que otros autores lo nombran como alergia y los antígenos que las desencadenan, alérgenos.<sup>13</sup>

Esta reacción se caracteriza por la producción de anticuerpos IgE frente a proteínas extrañas presentes habitualmente en el ambiente, por ejemplo, polen, epitelios de animales, ácaros del polvo domestico<sup>39</sup> o por alimentos y medicamentos.<sup>42</sup>

El anticuerpo IgE formado se une a receptores de alta afinidad de las células cebadas y los basófilos a través de sus dominios Fc. Por lo que la reexposición al alérgeno lleva al entrecruzamiento de la IgE, la activación de los mastocitos y la liberación rápida de sus mediadores que originan las manifestaciones clínicas que pueden ser locales o sistémicas como rinitis alérgica, urticaria, asma bronquial y anafilaxia (Figura 10).<sup>38, 43</sup>

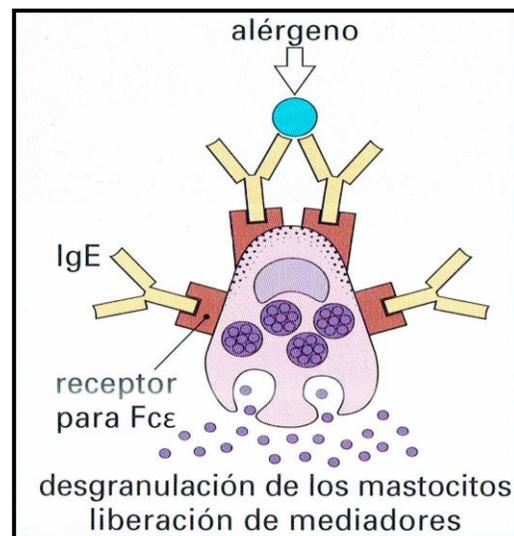


Figura 10 . Reacción de hipersensibilidad tipo I.

Fuente directa: Male D et al.<sup>39</sup>

Los principales mediadores son la histamina, proteasas y otras sustancias contenidas en el gránulo, las prostaglandinas, leucotrienos y citocinas.

Los mediadores son responsables de las reacciones vasculares y musculares lisas inmediatas y de la reacción de fase tardía (inflamación). La hipersensibilidad inmediata puede ocurrir como un trastorno sistémico o una reacción local.

La reacción sistémica suele seguir a una inyección de un antígeno en un sujeto sensibilizado (por ejemplo, una picadura de abeja), pero también puede seguir a la ingestión de un antígeno (por ejemplo, alérgenos del cacahuete). A veces en minutos el paciente entra en un estado de choque que puede ser mortal.

Las reacciones locales son diversas y varían dependiendo de la puerta de entrada del alérgeno. Pueden tomar la forma de exantema cutáneo localizado o ampollas (alergia cutánea, habones), secreción nasal y conjuntival (rinitis y conjuntivitis alérgica), fiebre del heno, asma bronquial o gastroenteritis alérgica (alergia a alimentos).

Muchas reacciones de hipersensibilidad de tipo I locales tienen 2 fases bien definidas. La reacción inmediata se caracteriza por vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular y dependiendo de la localización, espasmo del músculo liso o secreción glandular. Estos cambios suelen hacerse evidentes a los minutos de la exposición a un alérgeno y tienden a desaparecer en unas horas. En muchos casos (por ejemplo, rinitis alérgica y asma bronquial) una segunda fase, fase tardía, que se establece de 2 a 24 horas más tarde sin la exposición adicional al antígeno y puede durar varios días (Figura 11).<sup>38</sup>

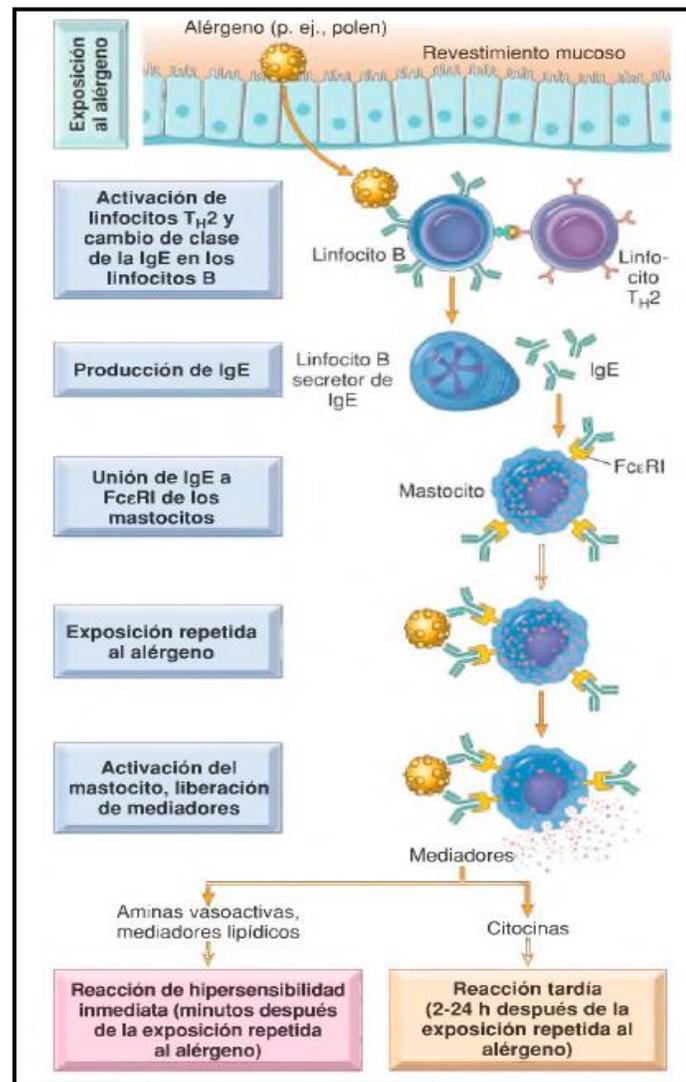


Figura 11. Secuencia de acontecimientos de hipersensibilidad inmediata (tipo I).

Fuente directa: Kumar V, et al. <sup>38</sup>

#### 4.2.1.2. Reacción de hipersensibilidad tipo II

También designada mediada por anticuerpos<sup>38-40</sup> o citotóxica.<sup>42,43</sup> Esta reacción consiste en una respuesta mediada por anticuerpos IgG o IgM contra antígenos en la superficie celular o componentes de la matriz extracelular específicos (Figura 12).<sup>39</sup>

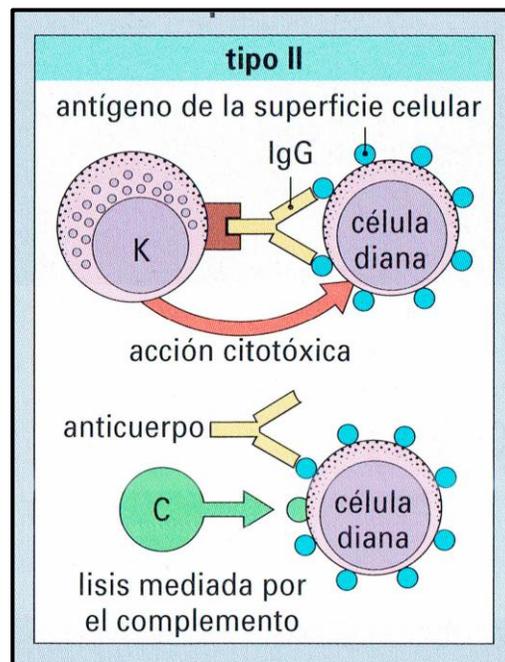


Figura 12. Reacción de hipersensibilidad tipo II.

Fuente directa: Male et al. <sup>39</sup>

En la mayoría de los casos estos anticuerpos son autoanticuerpos, no obstante, a veces se sintetizan contra un antígeno extraño que produce reacciones inmunitarias cruzadas con un componente de los tejidos propios. <sup>40</sup>

Ejemplos de hipersensibilidad tipo II incluyen: varias enfermedades inducidas por fármacos (anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenias y leucopenias autoinmunes); reacciones postransfusionales por incompatibilidad; eritroblastosis fetal ó enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad en Rh; Miastenia gravis (por anticuerpos contra los receptores para acetilcolina en las células musculares); el síndrome de Goodpasture, donde se producen anticuerpos contra las células de riñón; la enfermedad de Graves, se producen anticuerpos contra el receptor de la hormona estimulante de tiroides; la esclerosis múltiple, se producen anticuerpos contra las células productoras de mielina. <sup>42</sup>

#### 4.2.1.3. Reacción de hipersensibilidad tipo III

Esta resulta cuando se producen complejos antígeno-anticuerpo (Ag-Ac) capaces de activar al sistema del complemento, donde los anticuerpos son de las clases de IgM o IgG (excepto IgG4, la única subclase de IgG no fijadora del complemento) (Figura 13).

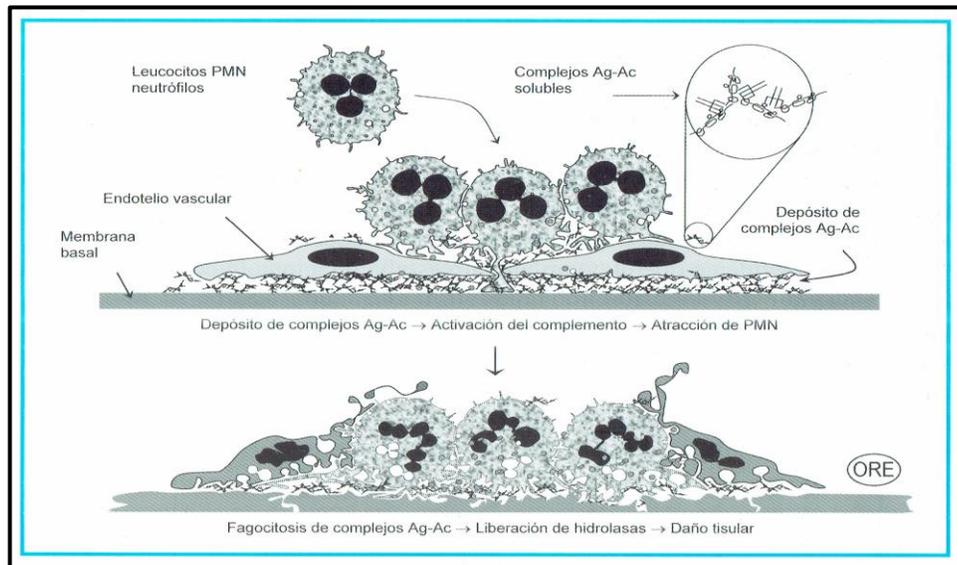


Figura 13. Reacción de hipersensibilidad tipo III.

Fuente directa: Rojas-Espinoza Ó.<sup>42</sup>

Los complejos Ag-Ac pueden incluir tanto antígenos propios (autoantígenos) como antígenos exógenos derivados de microorganismos, de transplantes, o fármacos combinados con proteínas plasmáticas. Usualmente se trata de complejos Ag-Ac solubles (y circulantes) formados en exceso de antígeno. Estos complejos Ag-Ac poco a poco se van depositando en tejidos de contención sanguínea o plasmática tales como los endotelios vasculares, las membranas sinoviales, los plexos coroideos, la membrana basal de los glomérulos renales y la región dermoepidérmica de la piel, desde donde inicia la activación del sistema de complemento. Las células de estos tejidos con frecuencia expresan en su membrana receptores Fc gamma, los cuales son en parte, responsable del depósito de los complejos Ag-Ac.

La activación del complemento trae como consecuencia una serie de cambios inflamatorios que finalmente son la causa del daño tisular. Al activarse el complemento se propicia el incremento de la permeabilidad vascular y la salida de líquido y de células hacia un sitio de la lesión todavía incipiente; los componentes del complemento promueven la atracción y acumulación de neutrófilos los cuales, durante el ejercicio de su actividad fagocítica, generan y liberan al medio circundante metabolitos tóxicos del oxígeno y los componentes de su contenido lisosomal, todos ellos promotores del daño tisular (Figura 14).

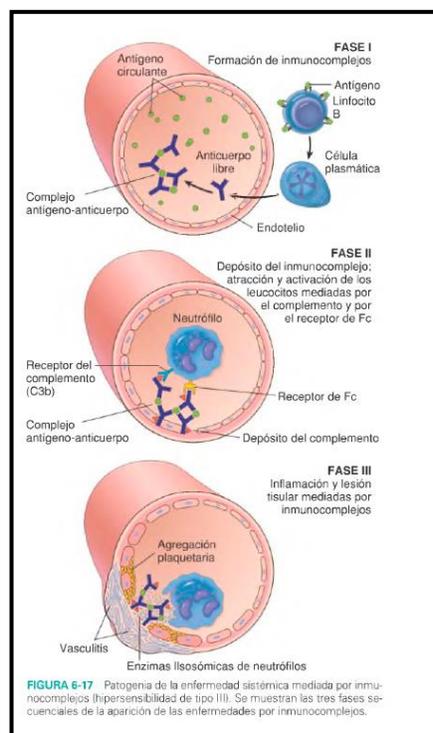


Figura 14. Secuencia de fases en la inducción de enfermedades sistémicas mediadas por inmunocomplejos.

Fuente directa: Kumar V, et al. <sup>38</sup>

El daño iniciado por el depósito de complejos Ag-Ac con antígenos exógenos puede ser causa posterior de daño autoinmune, ya que los antígenos del tejido lesionado pueden pasar a la circulación y estimular a su vez la respuesta inmunitaria. <sup>42</sup>

La hipersensibilidad de tipo III puede tener manifestaciones sistémicas y localizadas. Las manifestaciones sistémicas ocurren, por ejemplo, en la llamada enfermedad del suero y en enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico. Las manifestaciones localizadas ocurren en muchas enfermedades infecciosas de tipo crónico, enfermedades autoinmunes y en la reacción de Arthus.<sup>42</sup>

#### 4.2.1.4. Reacción de hipersensibilidad tipo IV

La reacción de hipersensibilidad tipo IV ó reacción de hipersensibilidad retardada<sup>15</sup> ó celular<sup>42</sup> se desencadena por la activación de los linfocitos TCD4 de la subpoblación TH1 ante la exposición a un antígeno. La exposición consiguiente al antígeno da lugar a la secreción de citocinas que activan los macrófagos e inducen inflamación y daño tisular.<sup>38,40</sup>

En algunos trastornos mediados por linfocitos T, los linfocitos T citotóxicos CD8 frente a un antígeno reconocen a las células diana que expresan el antígeno. Estos linfocitos también secretan IFN-gama que activa a los macrófagos para que produzca sustancias que causan daño tisular (Figura 15).<sup>38</sup>

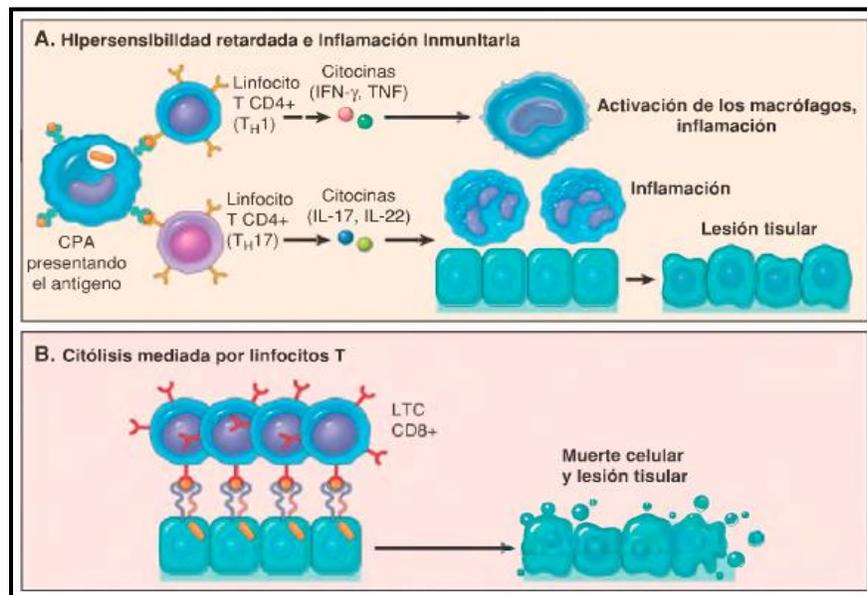


Figura 15. Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por linfocito T (tipo IV).

Fuente directa: Kumar et al.<sup>38</sup>

La reacción de hipersensibilidad tipo IV presenta 3 variantes: de contacto, tuberculínica y granulomatosa. <sup>39</sup>

A continuación, se presenta la tabla 2 en la que se resumen las características importantes de las reacciones de hipersensibilidad de acuerdo a la clasificación de Coombs y Gell. <sup>38</sup>

Tipo de Hipersensibilidad	Mecanismos inmunitarios	Lesiones histopatológicas	Trastorno prototípico
Tipo I: hipersensibilidad inmediata	Producción de anticuerpos IgE- liberación inmediata de aminas vasoactivas y de otros mediadores de los mastocitos; reclutamiento posterior de células inflamatorias	Dilatación vascular, edema, contracción de musculo liso, producción de moco, lesión tisular, inflamación	Anafilaxia; alergia; asma bronquial (formas atópicas)
Tipo II: Hipersensibilidad mediada por anticuerpos	Producción de IgG, IgM-se une a una célula o tejido diana- fagocitosis o lisis de célula diana por complemento activado o receptores para el Fc; reclutamiento de leucocitos	Fagocitosis y lisis de células; inflamación; en algunas enfermedades, trastornos funcionales sin lesión celular ni tisular.	Anemia hemolítica autoinmunitaria; síndrome de Goodpasture
Tipo III: Hipersensibilidad	Depósito de complejos	Inflamación, vasculitis	Lupus eritematoso sistémico; algunas

mediada por inmunocomplejos	antígeno/anticuerpo-activación del complemento-reclutamiento de leucocitos por productos del complemento y receptores para el Fc-liberación de enzimas y de otras moléculas tóxicas	necrosante (necrosis frinoide)	formas de glomerulonefritis; enfermedad del suero; reacción de Arthus
Tipo IV: Hipersensibilidad mediada por células T	Linfocitos T activados-1) Liberación de citocinas, inflamación y activación de macrófagos; 2) Citotoxicidad mediada por el linfocito T	Infiltrados celulares perivasculares; edema; formación del granuloma; destrucción celular	Dermatitis de contacto; esclerosis múltiple; Diabetes de tipo 1; tuberculosis

Tabla 2. Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad inmunológicas.

Fuente directa: Kumar V et al. <sup>38</sup>

Roitt ha incluido además un tipo de hipersensibilidad mediado por anticuerpos que no encaja en ninguno de los tipos de la clasificación propuesta por Gell y Coombs, la hipersensibilidad estimuladora ó del tipo V.<sup>42</sup>

Es notable indicar que, dentro de cada tipo de hipersensibilidad, dependiendo de la ruta de entrada y de la dosis del alérgeno varían las características clínicas desarrolladas. <sup>41</sup>

#### 4.2.2. Autoinmunidad

Por otra parte, las enfermedades autoinmunes son el resultado de un fracaso en la autotolerancia, el estado normal de falta de respuesta frente a los antígenos propios.<sup>44</sup>

De forma ideal se deben cumplir al menos 3 requisitos antes de considerar que un trastorno se debe verdaderamente a autoinmunidad:

- A. Presencia de una reacción inmunitaria específica para algún antígeno o tejido propio.
- B. Datos de que dicha reacción no es secundaria a la lesión tisular, sino que tiene un significado patogénico primario.
- C. Ausencia de otra causa bien definida de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de los trastornos autoinmunitarios son muy variadas. En un extremo están las enfermedades en la que las respuestas inmunitarias se dirigen frente a un único órgano o tejido, lo que da lugar a enfermedades específicas de órgano y en el otro extremo están enfermedades en el que las reacciones autoinmunitarias se dirigen a antígenos generalizados, lo que da lugar a enfermedades sistémicas o generalizadas.<sup>38</sup>

Los ejemplos de autoinmunidad específica del órgano son Diabetes Mellitus tipo 1, en la que los linfocitos T y los anticuerpos autorreactivos son específicos para las células beta de los islotes pancreáticos. El mejor ejemplo de enfermedad autoinmunitaria sistémica es el Lupus Eritematoso Sistémico, en el que diversos anticuerpos dirigidos contra el ADN, las plaquetas, los eritrocitos y complejos proteínas-fosfolípido dan lugar a lesiones generalizadas en todo el cuerpo.<sup>38</sup>

La autotolerancia se refiere a la ausencia de respuesta a los antígenos propios de un individuo y subyace a nuestra capacidad de vivir en armonía con nuestras células y tejidos.<sup>44</sup>

Los mecanismos de autotolerancia se pueden clasificar a grandes rasgos en dos grupos: tolerancia central y tolerancia periférica.

- ✚ Tolerancia central. En este proceso, los clones de linfocitos T y B autorreactivos inmaduros que reconocen antígenos propios durante su maduración en los órganos linfáticos centrales (o generativos) (el timo para los linfocitos T y la médula ósea para los linfocitos B) son destruidos o se vuelven inofensivos.
  
- ✚ Tolerancia periférica. Varios mecanismos silencian a los linfocitos T y B potencialmente autorreactivos en los tejidos periféricos; los cuales se han definido mejor para los linfocitos T.<sup>38</sup>

Mecanismos de tolerancia periférica	
<b>Anergia</b>	Puede producirse la inactivación funcional irreversible de las células T cuando estas reconocen autoantígenos en ausencia de señales coestimulantes necesarias de las células parenquimatosas normales.
<b>Supresión por células T reguladoras</b>	Las células T reguladoras (en gran medida identificadas por la expresión constitutiva de CD4 y CD25) pueden inhibir la activación de linfocitos y las funciones secretoras al secretar citocinas tales como IL-10 y el factor de crecimiento transformador beta.
<b>Eliminación clonal por activación de la muerte celular inducida</b>	Los autoantígenos abundantes en tejidos periféricos pueden causar una activación persistente de las células T autorreactivas, lo que da lugar a la expresión de FasL en estas células. Se induce, entonces, apoptosis al unirse

	con otros linfocitos T autorreactivos con expresión de Fas.
<b>Secuestro antigénico</b>	Los sitios inmunoprivilegiados como el testículo, ojo y cerebro pueden secuestrar antígenos tisulares a través de una barrera hematotisular relativamente impermeable.

Tabla 3. Mecanismos de tolerancia periférica

Fuente directa: Kumar V & Mitchell RN.<sup>38,44</sup>

La autoinmunidad se origina por una combinación de herencia de genes de susceptibilidad, que pueden contribuir a la desaparición de la autotolerancia y desencadenantes ambientales, como infecciones y lesión tisular, que favorecen la activación de linfocitos autorreactivos (Figura 16).<sup>38</sup>

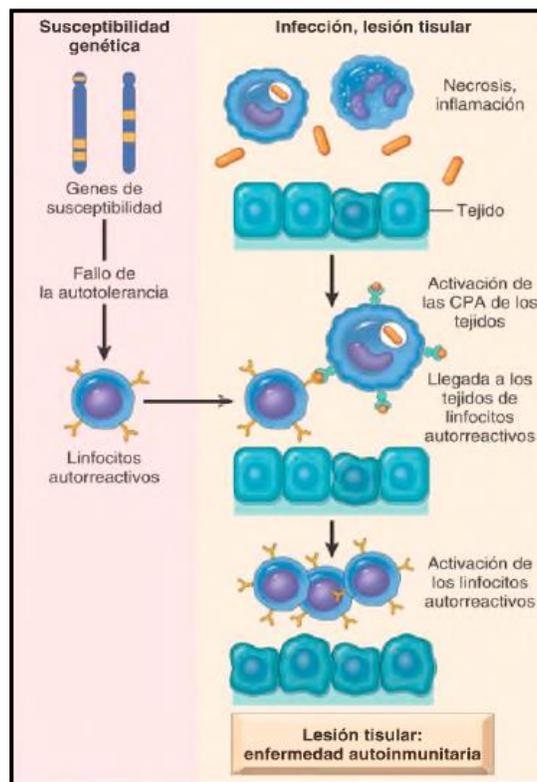


Figura 16. Patogénesis de la autoinmunidad.

Fuente directa: Kumar et al.<sup>38</sup>

### 4.3. SISTEMA HORMONAL FEMENINO

El sistema hormonal femenino consta de tres grupos de hormonas:

1. Una hormona liberadora hipotalámica, la gonadoliberina u hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH gonadotropin-releasing hormone).
2. Las hormonas adenohipofisarias, hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), ambas secretadas en respuesta a la hormona liberadora GnRH del hipotálamo.
3. Las hormonas ováricas, estrógenos y progesterona, secretadas por los ovarios en respuesta a las dos hormonas sexuales femeninas adenohipofisarias.

Estas diversas hormonas no se producen en cantidades constantes a lo largo del ciclo sexual femenino, sino que su secreción es muy distinta en las diferentes partes del mismo.

La figura 17 muestra los cambios aproximados de la concentración de las hormonas adenohipofisarias FSH y LH y de las hormonas ováricas, estradiol (estrógenos) y progesterona.<sup>45</sup>

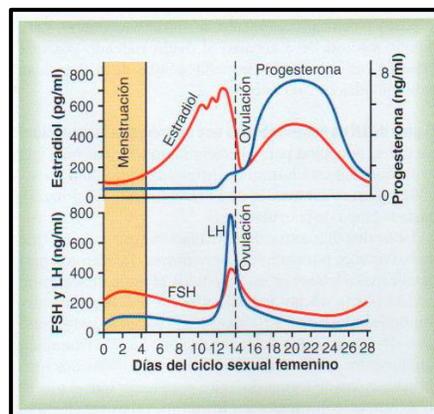


Figura 17. Concentraciones plasmáticas aproximadas de gonadotropinas y hormonas ováricas durante el ciclo sexual femenino normal.

Fuente directa: Guyton AC, Hall JE.<sup>45</sup>

La GnRH del hipotálamo aumenta y disminuye de forma mucho menos drástica durante el ciclo mensual sexual.

Los años fértiles normales de la mujer se caracterizan por variaciones rítmicas mensuales de la secreción de hormonas femeninas y por las correspondientes alteraciones físicas de los ovarios y otros órganos sexuales. Este patrón rítmico recibe el nombre de ciclo sexual mensual femenino (ciclo menstrual). La duración de cada ciclo es, por término medio, de 28 días, si bien puede ser tan solo de 20 días o tan largo como de 45 días en algunas mujeres, aunque la longitud anormal del ciclo se asocia con frecuencia a una menor fertilidad.

El ciclo sexual femenino tiene 2 consecuencias importantes. En primer lugar, habitualmente solo se libera un único ovulo de los ovarios cada mes. Además, el endometrio uterino se prepara para la implantación del ovulo fecundado en el momento preciso del mes.

Las alteraciones de los ovarios durante el ciclo sexual dependen por completo de las hormonas gonadótropas (o gonadotropinas), FSH y LH, secretadas por la adenohipófisis.

Tanto la FSH como la LH estimulan a sus células efectoras en los ovarios, combinándose con receptores altamente específicos de las membranas de las células efectoras ováricas. Los receptores activados, a su vez fomentan tanto el ritmo de secreción como el crecimiento y proliferación de las células. <sup>45</sup>

La hormona luteinizante es necesaria para el crecimiento folicular normal y la ovulación. Dos días antes de la ovulación, el ritmo de secreción de LH por la adenohipófisis sufre un notable aumento, multiplicándose de 6 a 10 veces hasta alcanzar su máximo. Esta hormona tiene también el efecto específico de convertir a

las células de la granulosa y de la teca en células secretoras, principalmente de progesterona. Por tanto, el ritmo de secreción de estrógenos comienza a disminuir un día antes de la ovulación, a la vez que empiezan a secretarse cantidades crecientes de progesterona (Figura 18).<sup>1,45</sup>

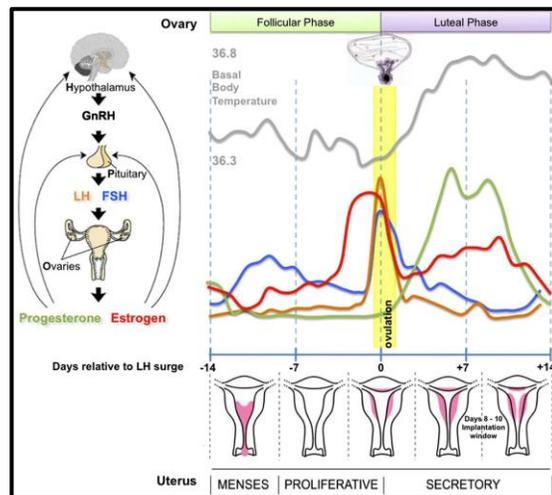


Figura 18. Ciclo menstrual.

Fuente directa: Lavery WJ, et al.<sup>1</sup>

Durante las primeras horas tras la expulsión del óvulo del folículo, las células de la granulosa y de la teca interna que quedan se convierten en células luteínicas, ocurriendo el proceso de luteinización y formación del cuerpo lúteo.

El cuerpo lúteo es un órgano con capacidad secretora y produce grandes cantidades tanto de progesterona como estrógenos, posteriormente involuciona y pierde su función secretora entre 12 días o 2 semanas después de la ovulación, convirtiéndose en corpus albicans y finalmente se reabsorbe y comienza la nueva menstruación tras la que se inicia un nuevo ciclo ovárico.

Los estrógenos en especial y en menor grado la progesterona, ambos secretados por el cuerpo lúteo durante la fase luteínica del ciclo ovárico, ejercen un poderoso efecto de retroalimentación sobre la adenohipófisis para mantener bajos índices de secreción de FSH y de LH. Pero al involucionar el cuerpo lúteo, la interrupción brusca de la

secreción de estrógenos, progesterona e inhibina por el cuerpo lúteo elimina la inhibición por retroalimentación de la adenohipófisis, permitiendo que comience de nuevo la secreción de cantidades crecientes de FSH y LH. Ambas hormonas inician el crecimiento de nuevos folículos, para comenzar un nuevo ciclo ovárico.

Los dos tipos de hormonas sexuales ováricas son los estrógenos y gestágenos. El estrógeno más importante es la hormona estradiol y el gestágeno más importante es la progesterona.

En una mujer normal no embarazada solo se secreta progesterona en cantidades significativas en la segunda mitad de cada ciclo ovárico y toda ella procede del cuerpo lúteo y durante la gestación la placenta también secreta grandes cantidades de progesterona a partir, del cuarto mes de embarazo.<sup>45-47</sup>

La progesterona es una hormona esteroidea que se sintetiza en los ovarios;<sup>45-47</sup> durante la fase luteínica del ciclo se forma demasiada progesterona para ser convertida, lo que refleja la gran secreción de la misma hacia la sangre circulante en ese momento.

Tanto los estrógenos como la progesterona viajan en la sangre unidos principalmente a la albumina y a globulinas específicas transportadoras de estrógenos y de progesterona. La unión entre estas hormonas y las proteínas plasmáticas es lo suficientemente laxa como para que puedan liberarse con rapidez a los tejidos en un periodo de alrededor de 30 minutos.

Pocos minutos después de su secreción, casi toda la progesterona se degrada a otros esteroides que carecen de efecto gestágeno. También en este caso como en de los estrógenos, el hígado es el órgano más importante en esta degradación metabólica. El principal producto final de la degradación de la progesterona es el pregnandiol. Alrededor del 10% de la progesterona original se excreta por la orina de esta forma.

La función más importante de la progesterona es la promoción de la capacidad secretora del endometrio uterino durante la segunda mitad del ciclo sexual femenino mensual, preparando así el útero para la implantación del ovulo fecundado; la progesterona también reduce la frecuencia e intensidad de las contracciones uterinas, ayudando así a evitar la expulsión del ovulo implantado y promueve la secreción en el revestimiento mucoso de las trompas de Falopio, necesarias para la nutrición del ovulo fecundado, que se divide a medida que recorre la trompa de Falopio antes de la implantación y también favorece el desarrollo de las mamas. <sup>45</sup>

Por lo tanto, la progesterona desempeña un papel crítico en el ciclo menstrual femenino, embarazo, lactancia y embriogénesis humana. Además de sus roles en la reproducción y fisiología, tiene propiedades antiinflamatorias que regulan la respuesta inmunológica mediada por linfocitos T<sup>1</sup> y está implicada en la señalización endocrina de una variedad de órganos, incluido el cerebro y los pulmones.<sup>8</sup>

Durante la gestación, la progesterona contribuye a disminuir la respuesta inmunitaria materna facilitando el embarazo y otros efectos fisiológicos. <sup>5</sup>

Los ciclos que son mayores de 45 días tienden a ser anovulatorios u oligoovulatorios y por ello, es poco probable que tengan la oleada de progesterona que produzca una reacción de hipersensibilidad cíclica.

## 5. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 15 años de edad, de ocupación estudiante, soltera, de religión católica, originaria y residente de la ciudad de León, Guanajuato; con antecedentes heredofamiliares de Hipertensión Arterial (abuela materna) y Diabetes Mellitus (padre, abuelo paterno y materno); sin antecedentes personales no patológicos de importancia para el padecimiento actual y antecedentes personales patológicos de alergia a fármaco (Trimetoprima con sulfametoxazol) y rinitis alérgica.

Acudió a consulta por primera vez en la clínica de Patología Oral y Maxilofacial de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León, UNAM por presentar lesiones en mucosa bucal y cara.

Al interrogatorio, la madre de la paciente refirió que ésta presentaba múltiples lesiones en mucosa bucal, piel de región facial, cuello, tronco y palmas, así como edema en párpados y labios, específicamente en días previos a su menstruación, de forma cíclica (Figura 19). Además, indicó haber sido tratada previamente por un médico general con corticoesteroides sin remisión, asimismo refirió encontrarse en evaluación en el servicio de dermatología del Hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).



Figura 19. Fotografías clínicas extraorales de paciente días previos a su periodo menstrual. **A.** Vista frontal. **B.** Perfil derecho. **C.** Perfil izquierdo.

Fuente directa: Fotografías proporcionadas por la madre de la paciente.

En la exploración física extraoral se observó la presencia de exantema máculopapular ligeramente eritematoso-violáceo en piel de la región malar derecha y en cara interna de los dedos de las manos, las cuales presentaban tamaños variables, forma y bordes irregulares, asintomáticas (Figura 20 A-D).



Figura 20. Fotografías clínicas extraorales iniciales de paciente. A. Vista frontal. B. Submental. C. Perfil derecho. D. Perfil izquierdo.

Fuente directa: Clínica de Patología Oral y Maxilofacial, ENES León, UNAM.

En el examen intraoral se apreciaba placas eritematosas compuestas por áreas erosivas localizadas en mucosa labial superior e inferior así como paladar duro, de 2.0, 1.5 y 2.5 cm de diámetro respectivamente, con forma y bordes irregulares, manifestando sintomatología dolorosa (Figura 21 A y B; Figura 22)

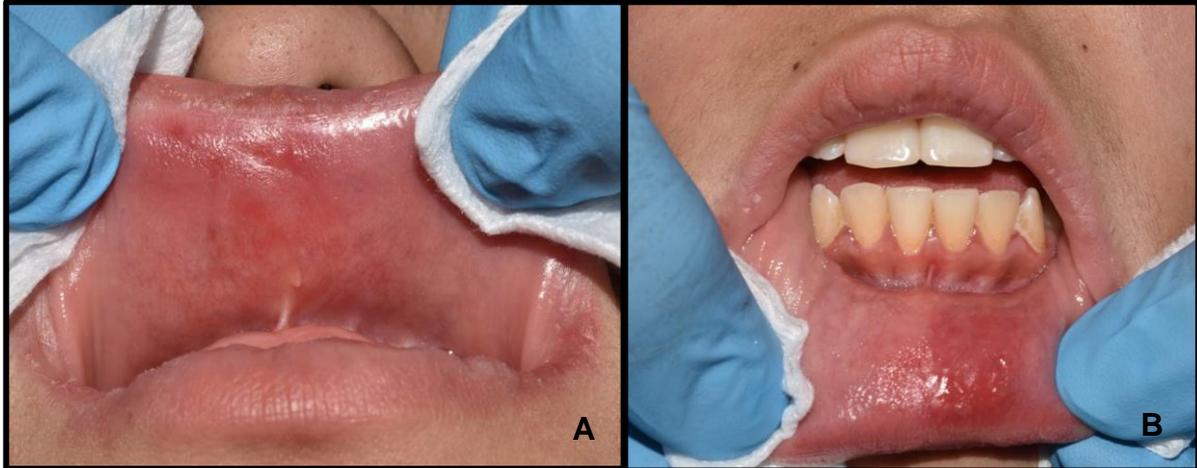


Figura 21. Fotografías clínicas intraorales iniciales de paciente. A. Mucosa labial superior. B. Mucosa labial inferior.

Fuente directa: Clínica de Patología Oral y Maxilofacial, ENES León, UNAM.



Figura 22. Fotografía clínica intraoral inicial de paladar de paciente.

Fuente directa: Clínica de Patología Oral y Maxilofacial, ENES León, UNAM.

Se le solicitaron los siguientes estudios de laboratorio específicos: biimetría hemática, química sanguínea, anticuerpos antinucleares, pruebas inmunológicas, epicutáneas y perfil hormonal. Inclusive se recomendó realizar pruebas intracutáneas de provocación con suero autólogo obtenido durante la fase lútea del ciclo menstrual en el servicio de alergia del Hospital del IMSS.

Entre los datos relevantes encontrados en los estudios se mencionan los siguientes:

Biimetría Hemática		
Estudio	Resultados	Valores de referencia
Leucocitos	4.2 miles/mm <sup>3</sup>	5.00-10.00 miles/mm <sup>3</sup>

Tabla 4. Biimetría hemática de paciente de caso clínico.

Fuente directa: Instituto Mexicano del Seguro Social.

Inmunología		
Estudio	Resultados	Valores de referencia
IgG	1360.0 mg/dl	12-16 años: 870-1070 mg/dl
IgA suero	206.0 mg/dl	12-16 años: 85-110 mg/dl
IgM suero	184.0 mg/dl	12-16 años: 40-80 mg/dl

Tabla 5. Estudios de inmunología de paciente de caso clínico.

Fuente directa: Instituto Mexicano del Seguro Social.

Perfil de TORCH		
Estudio	Resultados	Valores de referencia
Acs Anti-citomegalovirus IgG	66.3 U/ml	12.0
Acs. Anti-citomegalovirus IgM	24.6 U/ml	22

Tabla 6. Perfil de TORCH de paciente de caso clínico.

Fuente directa: Instituto Mexicano del Seguro Social.

Endocrinología		
Estudio	Resultados	Valores de referencia
Cortisol	< 80.0 nmol/L (mañana) *	Mañana: 140-700 nmol/L
Estrógenos totales	26.4 pg/ml	Fase folicular: <255 pg/ml Fase lútea: 65-30 pg/ml Anticonceptivos: <144 pg/ml
Estradiol	18 pg/ml *	Mujer menstruación normal Fase folicular: 21-251 pg/ml Mitad de ciclo: 38-649 pg/ml Fase lútea: 21-312 pg/ml
Progesterona	<0.100 ng/ml *	Mujer menstruación normal Fase folicular: < 0.1-0.30 Fase lútea: 1.20-15.90
Prolactina	68.24 ng/ml *	5.18-26.53 ng/ml
LH	3.37 mUI/ml	Mujer menstruación normal Fase folicular: 1.80-11.78 mUI /ml Mitad de ciclo: 7.59-89.08 mUI /ml Fase lútea: 0.56-14.0 mUI/ml
FSH	2.45 mUI/ml	Menstruación normal Fase folicular: 3.03-8.08 mUI/ml Mitad de ciclo: 2.55-16.69 mUI/ml Fase lútea: 1.38-5.47 mUI/ml

Tabla 7. Estudio de endocrinología de paciente de caso clínico posterior al inicio de tratamiento hormonal. \* Niveles alterados. Fuente directa: Instituto Mexicano del Seguro Social.

Pruebas epicutáneas	
Alergeno	Resultados
Prosopis	1cm

Tabla 8. Pruebas epicutáneas de paciente de caso clínico.

Fuente directa: Instituto Mexicano del Seguro Social.

Posteriormente en el servicio de dermatología del Hospital del IMSS se realizó biopsia de tipo incisional de placa eritematosa localizada en mucosa labial inferior con previa firma de consentimiento informado. Previa asepsia y antisepsia de la zona, se realizó infiltración de lidocaína al 2% con epinefrina 1:200,000, incisión con hoja de bisturí del número 15 apreciándose un adecuado lecho quirúrgico, después se colocaron 3 puntos de sutura simple con vicryl (poliglactina 910) 3-0 (Figura 23 A-D ), todo ello sin complicaciones trans y postoperatorias.

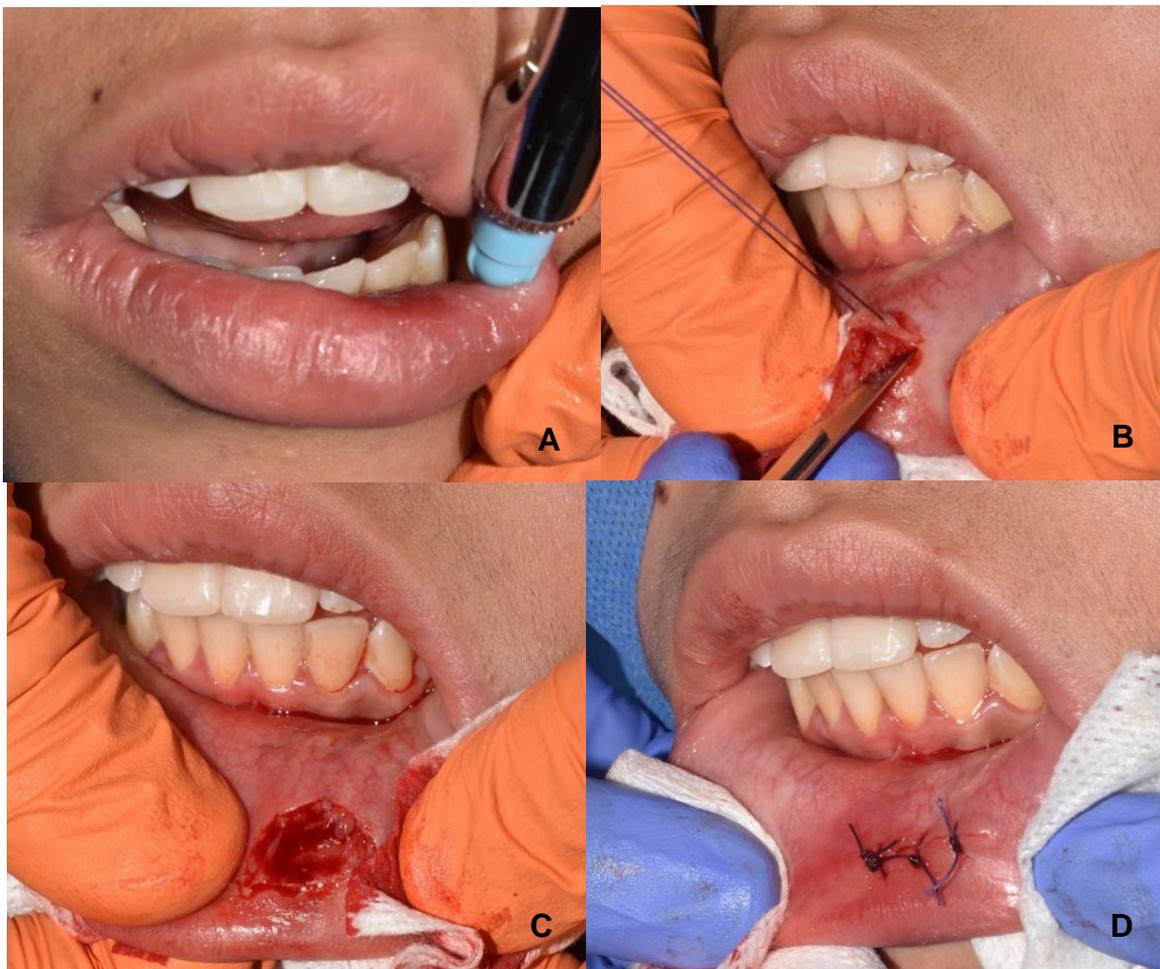


Figura 23. Fotografías clínicas intraorales de procedimiento de biopsia incisional. **A.** Infiltración de anestésico local de lidocaína 2% con epinefrina 1/200,000. **B.** Incisión de lesión en mucosa labial inferior del lado izquierdo con hoja de bisturí número 15. **C.** Lecho quirúrgico en mucosa labial inferior. **D.** Colocación de 3 puntos de sutura con vicryl 3-0 en mucosa labial inferior.

Fuente directa: Instituto Mexicano del Seguro Social.

El espécimen obtenido (Figura 24) es fijado en formalina al 10% y remitido al Laboratorio de Servicio de Diagnóstico Histopatológico de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León, UNAM para su procesamiento y análisis en donde se le asignó el número ENES 48-18.



Figura 24. Espécimen en fresco.

Fuente directa: Instituto Mexicano del Seguro Social.

En el estudio macroscópico se identificó un espécimen multifragmentado de tejido blando que en conjunto medía 1.2 cm, con forma y superficie irregular, de color café claro con áreas grises y negras de consistencia firme (Figura 25).



Figura 25. Espécimen macroscópico.

Fuente directa: Laboratorio de Servicio de Diagnóstico Histopatológico, ENES León, UNAM.

En el análisis con microscopía de luz de los cortes histopatológicos teñidos con hematoxilina y eosina a 10x de aumento se observó la presencia de una banda de tejido conjuntivo fibroso denso bien vascularizado con áreas hialinas e infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfocitario, moderado, dispuesto de forma perivascular y difusa; cubierta por epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con acantosis y áreas con degeneración vacuolar en el estrato basal, así como vasos hemocongestionados (Figura 26).

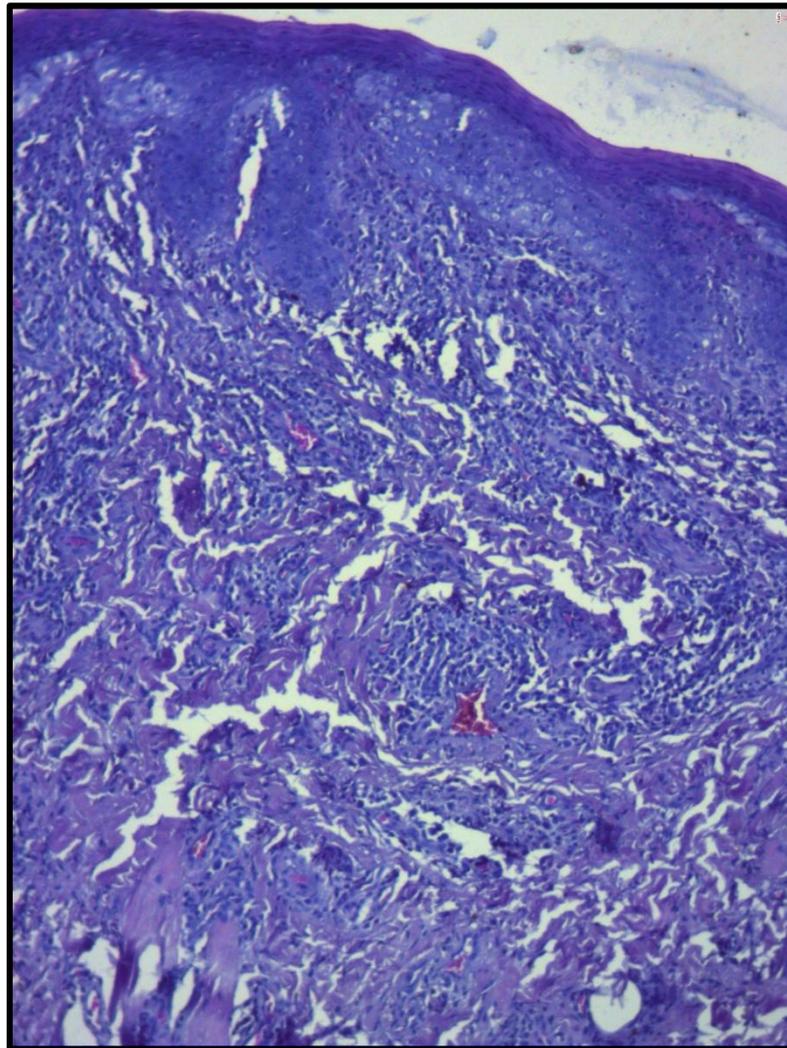


Figura 26. Fotomicrografía de corte histológico teñido con hematoxilina y eosina a 10x de caso clínico.

Fuente directa: Laboratorio de Servicio de Diagnóstico Histopatológico, ENES León, UNAM.

A mayor aumento, 40x, se aprecia epitelio escamoso estratificado paraqueratinizado con acantosis, áreas de degeneración vacuolar en la capa basal; sobre un estroma de tejido conjuntivo fibroso denso bien vascularizado con infiltrado inflamatorio crónico de predominio linfocitario, moderado, dispuesto de forma perivascular (Figura 27).

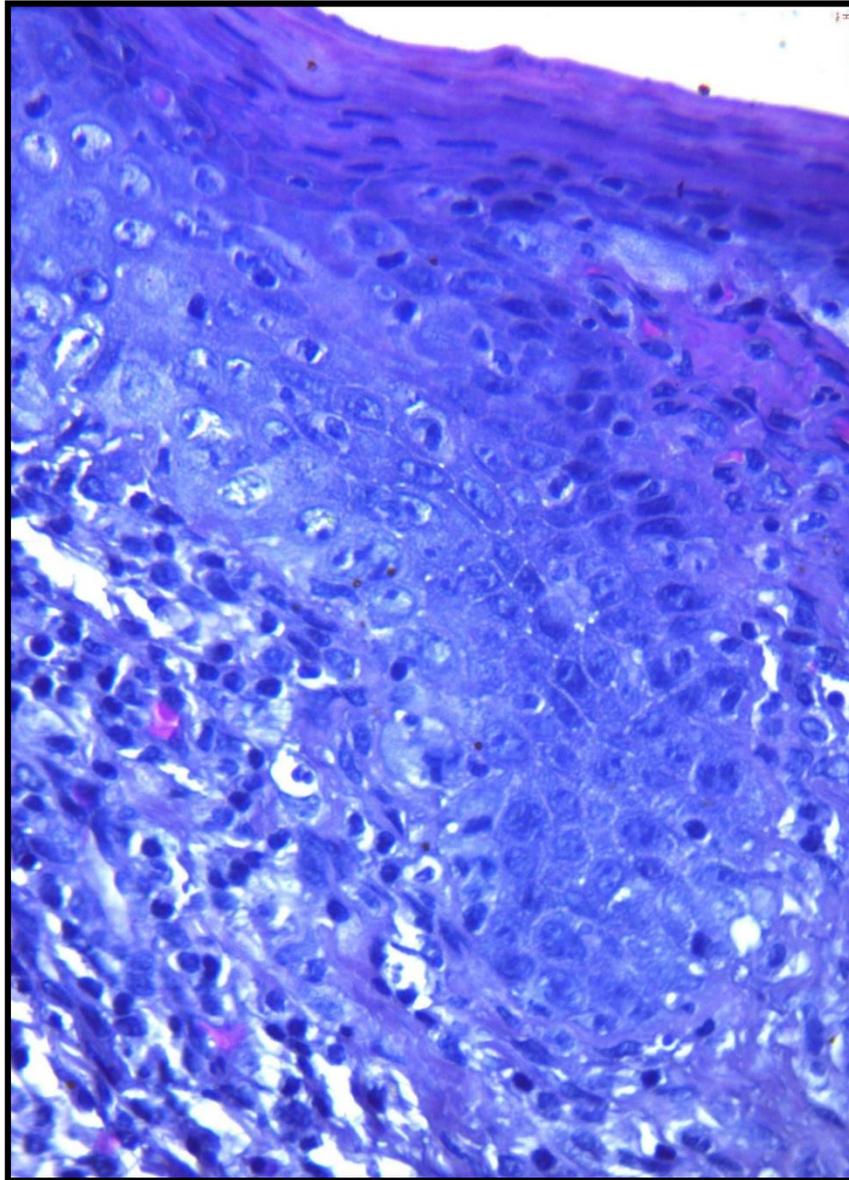


Figura 27. Fotomicrografía de corte histológico teñido con hematoxilina y eosina a 40x de caso clínico.

Fuente directa: Laboratorio de Servicio de Diagnóstico Histopatológico, ENES León, UNAM.

A partir de las características clínicas en conjunto con los estudios de laboratorio y análisis histopatológico se estableció el diagnóstico definitivo de: dermatitis por progesterona. Dentro del servicio de la clínica de patología oral y maxilofacial de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León se decidió indicarle a la paciente un manejo terapéutico farmacológico paliativo con base en colutorios locales de furoato de mometasona al 0,05%, diluyendo 5 gotas en un vaso con un tercio de agua cada 12 horas durante 7 días, haciendo énfasis en las lesiones presentes en la mucosa bucal y se refirió al servicio de ginecología del IMSS para tratamiento integral, en donde se le prescribió terapia hormonal con enantato de noretisterona, aplicando 1 ampolleta intramuscular en el día 5 del ciclo menstrual, cada 2 meses (el mismo día) durante 2 años.

Así mismo una semana después la paciente acudió al servicio de dermatología del Hospital del IMSS para retiro de puntos de sutura, observándose adecuada cicatrización (Figura 28).



Figura 28. Fotografía clínica intraoral de seguimiento a 8 días de procedimiento de biopsia incisional.

Fuente directa: Instituto Mexicano del Seguro Social.

Un mes posterior a la realización del procedimiento de biopsia, la paciente asistió al servicio de patología oral y maxilofacial de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León, UNAM para seguimiento clínico; en donde se observó la mucosa labial superior en condiciones adecuadas sin evidencia clínica de lesiones, sin embargo, en mucosa labial inferior se identificó cicatriz de forma lineal de 0.8cm (Figura 29 A y B).

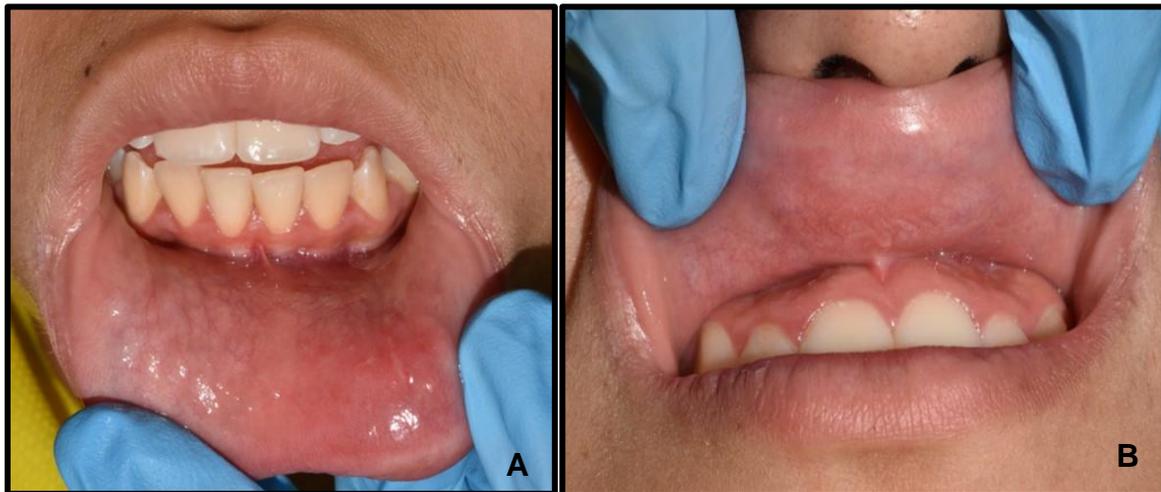


Figura 29. Fotografía clínica intraoral de seguimiento a 1 mes del procedimiento de biopsia incisional. **A.** Mucosa labial inferior. **B.** Mucosa labial superior.

Fuente directa: Clínica de Patología Oral y Maxilofacial, ENES León, UNAM.

## 6. DISCUSIÓN

La dermatitis por progesterona es una condición clínica considerada actualmente un tipo de reacción de hipersensibilidad cíclica a hormonas sexuales femeninas<sup>5</sup> la cual fue anteriormente descrita como dermatitis autoinmune por progesterona por múltiples autores <sup>6,10,14,22,48-52</sup> entre ellos, Shelley et al desde 1964<sup>2</sup> Sánchez Orta A, Albizuri Prado MF y Carrasco Zuber JE, et al. en el 2018. <sup>9,13</sup>

En la literatura se establece que su etiopatogénesis es incierta<sup>13,22</sup> inclusive inicialmente se pensaba que era de origen autoinmune pero actualmente existe evidencia limitada de esta condición<sup>5</sup> ya que no se ha encontrado un compromiso autoinmune mediado por anticuerpos.<sup>13</sup>

Por otro lado, entre los mecanismos que se proponen y explican la heterogeneidad de las características clínicas de cada caso<sup>1,5,13</sup> implican a las reacciones de hipersensibilidad tipo IV o tardías, es decir aquellas que son mediadas por linfocitos T<sup>1,5</sup> las cuales son respaldadas por resultados positivos a reacciones tardías de pruebas intracutáneas y por pruebas de punción a progesterona en ciertos pacientes.<sup>1</sup> Además de que este mecanismo es adicionalmente respaldado por un estudio en el que 5 de 19 pacientes con dermatitis de contacto a hidrocortisona presentaron resultados positivos en la prueba de parche para 17-a-progesterona, postulando en el mismo que la sensibilización cruzada a la progesterona puede resultar de la sensibilización primaria con corticoesteroides estructuralmente similares.<sup>1</sup>

Otro mecanismo es la existencia de anticuerpos IgG específicos de progesterona con posterior formación de complejos inmunes y depósitos tisulares correspondiente con una reacción de hipersensibilidad tipo III, que se relaciona con el reporte de caso de una paciente que desarrolló erupciones orales y perianales cíclicas durante la fase lútea del ciclo menstrual y en la que se identificó la presencia de anticuerpos IgG circulantes dirigidos a 17-hidroxiprogesterona. <sup>1,5</sup>

Se piensa también que las progestinas sintéticas (por ejemplo, las utilizadas para la anticoncepción y tratamientos de fertilidad) pueden ser reconocidas por el sistema inmune como agentes extraños y que anticuerpos IgE específicos a progestágenos, se forman después de esta exposición, que al ser expuestos subsecuentemente a progestágenos exógenos y/o endógenos reaccionan al entrecruzamiento de anticuerpos IgE. <sup>5</sup>

Se ha postulado que algunas mujeres solo pueden tolerar niveles bajos de progesterona endógena, ya que después desarrollan una respuesta inmunológica si sus niveles aumentan. De hecho, los niveles altos de progesterona durante el embarazo pueden sensibilizar a una paciente y hacer que reaccione a futuras exposiciones, existiendo casos descritos relacionados con el embarazo y con el puerperio; estas dos condiciones pueden desarrollarla y empeorarla o incluso resolverla de manera temporal, ya que el aumento lento y progresivo de los niveles de progesterona durante el embarazo produce en algunas pacientes una especie de terapia de desensibilización. <sup>13</sup>

Igualmente, muchas pacientes han desarrollado hipersensibilidad a progesterona endógena sin un desencadenante obvio para la sensibilización y posterior efecto directo sobre los receptores de progesterona de los mastocitos. <sup>5</sup>

Esta entidad es considerada relativamente rara y poco conocida <sup>5,13,16</sup> aunque existen varios casos publicados que se mencionan en la revisión de Oscoz-Jaime del 2019, <sup>24</sup> en el que se informan 98 casos de dermatitis autoinmune por progesterona.

Todos los casos publicados de hipersensibilidad a progesterona endógena incluido este caso, se presentaron en pacientes del sexo femenino.

Además, una revisión de 89 casos publicados estableció una edad media de inicio de 27,3 años en un rango de 12 a 47 años<sup>1</sup> contrastando con el presente caso, en el cual la paciente tenía 15 años.

La dermatitis por progesterona presenta una amplia variedad de características clínicas.<sup>13</sup> Entre las manifestaciones que se presentan en piel de acuerdo con diversos autores <sup>1,3,5,10,13,14</sup> destacan: dermatitis eccematosa, exantema máculopapular, exantema fijo medicamentoso, eritema tipo multiforme, exantema vesiculoampoloso, urticaria, angioedema y prurito. Presentándose en este caso clínico, manifestaciones cutáneas de tipo exantema máculopapular, exantema fijo medicamentoso, angioedema y prurito.

Nguyen T, Razzaque Ahmed A y Moghadam BKH et al.,<sup>6,22</sup> indicaron que las características clínicas presentes en la mucosa oral se manifiestan como erosiones, úlceras y máculas eritematosas redondas similares al exantema fijo medicamentoso, localizadas en paladar duro y mucosa labial, lo cual es similar a este caso en estudio al presentarse como placas eritematosas con áreas erosivas en la misma localización.

En relación con las características histopatológicas autores como Fournier JB y Sánchez Orta A, et al.,<sup>10,13</sup> indicaron que son inespecíficas y no representan criterios diagnósticos definitivos por lo que deben de correlacionarse con las características clínicas.

El hallazgo histopatológico en más del 70% de los casos es un infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo, acompañado en ocasiones por un infiltrado intersticial de linfocitos mezclados con una cantidad variable de eosinófilos y neutrófilos<sup>13</sup> concordando parcialmente con este caso clínico, dado que no se observó la presencia de neutrófilos.

Varios autores como Foer D & Buchheit KM y Sánchez Orta A, et al., <sup>5,13</sup> mencionan que el diagnóstico de esta entidad se basa principalmente en la clínica con énfasis en el patrón típico de síntomas cíclicos descartando un historial de medicamentos para excluir diagnósticos alternativos. Por ello en el presente caso, así como en otros estudios reportados solo se tomaron en cuenta ciertos criterios diagnósticos propuestos por Warin et al.,<sup>25</sup> considerando los resultados obtenidos en el estudio de

Foer D, et al.,<sup>8</sup> en relación con la confiabilidad de las pruebas cutáneas si los síntomas eran claros.

Los diagnósticos diferenciales son amplios coincidiendo con varios autores<sup>5,34</sup> en que debe descartarse cualquier tipo de farmacodermia en especial el eritema fijo medicamentoso, eritema multiforme, dermatitis atópica, urticaria, lupus eritematoso o cualquier tipo de hipersensibilidad cíclica (estrógenos, catamenial).

El enfoque del tratamiento varía dependiendo de cada individuo desde el control sintomático hasta la supresión de la ovulación farmacológica o quirúrgica.<sup>48</sup> Valorando esto y de acuerdo con las características clínicas de la paciente del presente caso (edad, tiempo de presentación de signos y síntomas, el tipo de los mismos), por parte del servicio de patología oral y maxilofacial de la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León, UNAM se prescribió tratamiento sintomático en la fase aguda del padecimiento con colutorios de furoato de mometasona 0,05% y se refirió al servicio de ginecología para tratamiento integral, en donde se le indicó terapia hormonal con enantato de noretisterona por vía intramuscular, obteniendo resultados favorables.

## 7. CONCLUSIÓN

El establecer el diagnóstico de dermatitis por progesterona (actualmente conocido como hipersensibilidad a progestágenos) ciertamente representa un reto para el especialista en patología oral y maxilofacial ya que se debe considerar la amplia variedad de signos y síntomas que se presentan en esta entidad; aunado a las características inespecíficas del estudio histopatológico, por lo que la historia clínica es clave en el diagnóstico y se debe enfatizar en el tiempo y forma de presentación cíclica de la sintomatología.

Sin embargo, es importante auxiliarse de estudios de laboratorio como perfil hormonal, pruebas inmunológicas in vivo e in vitro, tomando en cuenta los diferentes diagnósticos diferenciales clínicos e histopatológicos. Con la finalidad de establecer el diagnóstico correcto y brindar al paciente un tratamiento adecuado y oportuno, evitando futuras complicaciones y el incremento de la morbilidad, generando gastos innecesarios tanto para el paciente como para el sistema de salud pública.

También es fundamental que el personal de salud incluyendo médicos y odontólogos generales además de especialistas en patología oral y maxilofacial tengan conocimiento de este tipo de reacción de hipersensibilidad cíclica a partir de una adecuada capacitación que se fundamente de investigaciones específicas, estandarizadas y fidedignas en el tema, ya que actualmente en la literatura no se conoce con exactitud la etiopatogénesis, lo que es primordial para brindar un tratamiento específico e integral para cada paciente.

Aunado a lo anterior se propone que se desarrollen investigaciones controladas para determinar la etiopatogénesis exacta y precisar si existe alguna implicación a nivel genético para formular nuevos enfoques de tratamiento que beneficien a las pacientes.

Se sugiere realizar estudios epidemiológicos para establecer la prevalencia exacta de esta entidad, necesaria para determinar su impacto social.

Finalmente, es importante destacar que este padecimiento puede tener un gran impacto en la calidad de vida del paciente y su familia, afectando sus interacciones sociales y el ámbito laboral/escolar, siendo así, las autoridades sanitarias deben hacer conciencia e incluirlo en los programas de salud pública.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lavery WJ, Bernstein JA. Cyclical hypersensitivity, anaphylaxis, and related hormonal reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122: 140-147.
2. Shelley WB, Preucel RW, Spont SS. Autoimmune Progesterone Dermatitis. Cure by Oophorectomy. *JAMA.* 1964; 190: 35-38.
3. Untersmayr E, Jensen AN, Walch K. Sex hormone allergy: clinical aspects, causes and therapeutic strategies – Update and secondary publication. *World Allergy Organization Journal.* 2017; 10: 1-6.
4. Itsekson AM, Seidman DS, Zolti M, Alesker M, Carp HJA. Steroid hormone hypersensitivity: clinical presentation and management. *Fertility and Sterility.* 2011; 95(8): 2571–3.
5. Foer D, Buchheit KM. Presentation and natural history of progestogen hypersensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122: 156-159.
6. Moghadam BKH, Hersini S, Barker BF. Autoimmune progesterone dermatitis and stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85: 537-541.
7. Geber H. Einige Daten zur Pathologie der Urticaria menstrualis. *Dermat Z.* 1921; 32: 143–50.
8. Foer D, Buchheit KM. Progestogen Hypersensitivity. An Evidence-Based Approach to Diagnosis and Management in Clinical Practice. *Immunol Allergy Clin N Am.* 2017; (37): 773–784.
9. Carrasco Zuber JE, Álvarez Véliz S, Moll Manzur C, González Bombardiere S. Autoimmune progesterone dermatitis manifesting as generalized fixed drug eruption. *An Bras Dermatol.* 2018; 93(6): 874-877.

10. Fournier JB. Resolution of autoimmune progesterone dermatitis after treatment with oral contraceptives. *JAAD Case Reports*. 2015; 1: 319-320.
11. Halevy S, Cohen AD, Lunenfeld E, Grossman N. Autoimmune progesterone dermatitis manifested as erythema annulare centrifugum: Confirmation of progesterone sensitivity by in vitro interferon- $\gamma$  release. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 311-313.
12. Mbonile L. Autoimmune progesterone dermatitis: Case report with history of urticaria, petechiae and palpable pinpoint purpura triggered by medical abortion. *S Afr Med J*. 2016;106(4): 356-358.
13. Sánchez Orta A, Albizuri Prado MF, Lecumberri Santamaría B, Beato Merino M, Hernández Cano N. Dermatitis autoinmune por progesterona o hipersensibilidad a la progesterona. Un nuevo caso con respuesta clínica a sulfona y revisión de la literatura. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2018; 46 (2): 137-141.
14. Grunnet KM, Powell KS, Miller IA, Davis LS, Georgia A. Autoimmune progesterone dermatitis manifesting as mucosal erythema multiforme in the setting of HIV infection. *JAAD Case Reports*. Jan 2017; 3(1): 22-24.
15. Solomon M, Itsekson AM, Lev-Sagie A. Autoimmune Progesterone Dermatitis. *Curr Derm Rep*. 2013; 2: 258–263.
16. Senila SC, Ungureanu I, Candrea E, Danescu S, Vasilovici A, Cosgarea R, Dionisie V. Progesterone hypersensitivity: case report with favorable evolution. *Experimental and therapeutic medicine*. 2018: 1-3.
17. Prieto-García A, Sloane DE, Gargiulo AR, Feldweg AM, Castells M. Autoimmune progesterone dermatitis: clinical presentation and management with progesterone desensitization for successful in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. March 2011; 95 (3): 1121e.9-1121e.13.

18. Herzberg AJ, Strohmeyer CR, Cirillo-Hyland VA. Autoimmune progesterone dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1995. 32; 335-338.
19. Farah FS, Shbaklu Z. Autoimmune progesterone urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol*. Nov 1971. 48(5): 257-261.
20. Bermanian MH, Gharagozlu M, Farashahi MH, Nabavi M, Shirkhoda Z. Autoimmune Progesterone Anaphylaxis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. June 2007; 6(2): 97-99.
21. Kaygusuz I, Gumus II, Sarifakioglu E, Eser A, Bozkurt B, Kafali H. Autoimmune progesterone dermatitis. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2014; 53: 420-422.
22. Nguyen T, Razzaque Ahmed A. Autoimmune progesterone dermatitis: Update and insights. *Autoimmunity Reviews*. 2016; 15: 191–197.
23. George R, Badawy SZA. Autoimmune Progesterone Dermatitis: A Case Report. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology*. 2012; 1-2.
24. Oscoz-Jaime S, Larrea-Garcia M, Mitxelena-Eceiza MJ, Abian-Franco N. Respuesta de la dermatitis autoinmune por progesterona al acetato de ulipristal. *Actas Dermosifiliogr*. 2019; 110: 78-81.
25. Warin AP. Case 2. Diagnosis: erythema multiforme as a presentation of autoimmune progesterone dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26: 107-8.
26. Arenas-Guzmán R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. 6a ed. China: Mc Graw Hill Education; 2015.

27. Muñoz Estrada VF, Valenzuela Paz GA, Rochín Tolosa M. Estudio de 372 casos de eritema fijo pigmentario. *Piel*. 2011; 26(5): 213–220.
28. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquet JE. *Oral and Maxillofacial Pathology*. 3a ed. United States American: Saunders Elsevier; 2015.
29. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF, Blaiss MS. WAO. *White Book on Allergy: Update 2013*. Estados Unidos: World Allergy Organization; 2013.
30. Tincopa-Wong OW. Urticaria y angioedema: una vision general. *Acta Med Per*. 2014;31(2):111-124.
31. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell D. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 8a ed. España: Editorial Medica Panamericana; 2014.
32. Kempf W, Hantschke M, Kutzner H, Burgdorf WHC. *Dermatopathology*. Germany: Springer; 2008.
33. Cawson RA, Odell EW, Porter S. *Cawsons Essentials of oral pathology and oral medicine*. 7th ed. Spain: Churchill Livingstone; 2002.
34. De Long L, Burkhart NW. *Patología Oral y General en Odontología*. 2a ed. España: Wolters Kluwer Health; 2015. p. 331-361.
35. Mancheno-Valencia A, Vega-Memije ME, Toussaint-Caire S, Martínez-Luna E, Díaz-Lozano M, Galván-Martínez I, Calderón-Pacheco G, Mosqueda-Taylor A. Eritema multiforme bucal, un padecimiento a considerar en el diagnóstico diferencial de enfermedades vesiculoampollares crónicas y recurrentes. A propósito de un caso. *Gaceta Médica de México*. 2012; 148: 400-405.

36. Busaam KJ. Dermatopathology. United States of America: Saunders Elseviers; 2010.
37. Foer D, Buchheit KM, Gargiulo AR, Lynch DM, Castells M, Wickner PG. Progesterone Hypersensitivity in 24 Cases: Diagnosis, Management, and Proposed Renaming and Classification. Jul-Aug 2016; 4(4): 723-729.
38. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Enfermedades del sistema inmunitario. En: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Patología estructural y funcional. España: Elsevier; 2015. p. 185-264.
39. Male D, Brostoff J, Roth DV, Roitt IM. Inmunología. 8a ed. España: Elsevier; 2014.
40. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 6a ed. España: Elsevier Saunders; 2010.
41. Regueiro-González JR, López-Larrea C, González-Rodríguez S, Martínez-Naves E. Excesos de la inmunidad: las alergias y otras hipersensibilidades. En: Regueiro González JR, López Larrea C, González Rodríguez S, Martínez Naves E, Inmunología. Biología y patología del sistema inmunitario. España: Editorial Medica panamericana; 2010. p. 175-194.
42. Rojas-Espinosa Ó. Hipersensibilidad. En: Rojas-Espinosa Ó, Inmunología de memoria. México: Editorial Medica panamericana; 2006. p. 261-288.
43. Rubin R, Rubin E, Strayer DS. Patología. Fundamentos clínico patológicos en medicina. 6a ed. Estados Unidos: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
44. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Compendio de Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 7a ed. España: Elsevier Saunders; 2007.

45. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 11a ed. España: Elsevier Saunders; 2006.
46. Buitrón-García FR, Bailón-Uriza R, Santoyo-Haro S, Díaz-Sánchez V. Evidencias en indicaciones de la Progesterona. Ginecol Obstet Mex. Ago 2017; 85(8): 489-497.
47. Orizaba-Chávez B, Alba-Jasso GA, Ocharán-Hernández ME. Farmacocinética de la progesterona. Rev Hosp Jua Mex. 2013; 80(1): 59-66.
48. Pun Magar ChK. Autoimmune Progesterone Dermatitis Treated with Gonadotropin Releasing Hormone Analogue a Case Report. Annals of Clinical Case Reports – Allergy. 2017; 2: 1-3.
49. Yavuz IH, Yavuz GO, Bilgili SG, Bayram I, Savas H. Erythema multiforme; sixty six case series with review of literature. East J Med. 2018; 23(4): 308-312.
50. Archibong JE, Henshaw EB. Autoimmune Progesterone Dermatitis with Post-Inflammatory Hyperpigmentation. IJMPCR. 2015; 2(1): 14-17.
51. Bumbacea RS, Ghiordanescu IM, Tudose I, Popa LG, Badiu C, Giurcaneanu C. Autoimmune progesterone dermatitis in a patient with no medical history of hormonal contraception or pregnancy. Acta Endocrinologica (Buc). 2015; XI (1): 99-102.
52. Ramírez-Salas M, Fiedler-Velásquez E. Dermatitis autoinmune, urticaria cíclica/angioedema y anafilaxis por progesterona. Rev CI EMed UCR. Abr 2014; 4(III): 37-43.