

TRABAJOS ORIGINALES

Loxoscelismo cutáneo

Cutaneous loxoscelism

Lucía Capelli¹

RESUMEN

El loxoscelismo es un cuadro clínico resultante de la mordedura de la araña del género *Loxosceles*. Se describen dos formas de presentación: el loxoscelismo cutáneo, caracterizado por una placa eritematoedematosa en el sitio de la mordedura que progresa a la necrosis, y el loxoscelismo cutáneo-visceral que puede cursar con hemólisis, coagulación intravascular diseminada (CID), insuficiencia renal e, incluso, la muerte. El diagnóstico es eminentemente clínico y no siempre requiere la visualización de la araña. Se describieron múltiples

opciones terapéuticas, como antihistamínicos, corticosteroides, dapsona, suero anti-*Loxosceles*, antibióticos, colchicina, cirugía y oxígeno hiperbárico. Se presentan 2 casos de loxoscelismo cutáneo con buena respuesta a los tratamientos instaurados.

Palabras clave: loxoscelismo cutáneo, *Loxosceles*, mordedura de araña.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (2): 64-68

ABSTRACT

The loxoscelism is a clinical condition resulting from the bite of the spider of the genus Loxosceles. 2 clinical presentations are described: the cutaneous loxoscelism, characterized by an erythematous-edematous plaque at the site of the bite that progresses to necrosis and cutaneous-visceral loxoscelism that can lead to hemolysis, disseminated intravascular coagulation, acute renal failure and even death. Diagnosis is eminently clinical and not always requires visualization of the spider. Multiple

therapeutic options have been described such as corticosteroids, dapsone, Loxosceles anti-venom, antibiotics, antihistamines, surgery and hyperbaric oxygen.

Are presented 2 cases with cutaneous loxoscelism with a good response to established treatments.

Key words: cutaneous loxoscelism, *Loxosceles*, spider bite.

Dermatol. Argent. 2019, 25 (2): 64-68

¹ Médica Dermatóloga
Práctica privada

Contacto del autor: Lucía Capelli

E-mail: lulicapelli83@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 23/3/2019

Fecha de trabajo aceptado: 6/6/2019

Conflicto de interés: la autora declara que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

El loxoscelismo es un cuadro clínico resultante de la mordedura de la araña del género *Loxosceles*¹. Existen más de 100 especies distribuidas mundialmente, pero la mayoría se encuentran en Sudamérica, sobre todo en Argentina, Brasil, Chile y Perú¹⁻⁴. En esta región, las más frecuentes son *Loxosceles laeta*, *Loxosceles intermedia* y *Loxosceles gaucho*¹. En nuestro país, la especie *laeta* representa el 4% del total de los accidentes por animales ponzoñosos y el segundo lugar

por mordeduras de arañas³. Es la especie más tóxica del grupo⁴.

CASO CLÍNICO 1

Mujer de 27 años con una dermatosis de 24 horas de evolución. En el examen físico se evidenciaban dos placas eritematoedematosas, anulares, de centro violáceo, localizadas en la cara externa de la pierna derecha (Foto 1), Refería un dolor muy intenso, de caracte-

rísticas urentes, que le dificultaba la deambulaci3n. Adem3s, presentaba astenia, n3useas, malestar general, oliguria e hipotensi3n arterial (90-60 mm Hg). Como datos positivos en el interrogatorio dirigido, se3al3 haber apoyado un espejo en su cama la noche anterior a la aparici3n de las lesiones y haber visto m3ltiples telara3as de aspecto algodonofo en diferentes rincones de su casa. Con base en la cl3nica y la epidemiolog3a, se arrib3 al diagn3stico de mordedura de araña del g3nero *Loxosceles* y se decidi3 su internaci3n para descartar un loxoscelismo cut3neo-visceral. Los hallazgos de laboratorio estaban dentro de los par3metros normales. No se evidenciaron signos de hem3lisis, CID, hematuria ni hemoglobiuria. Con el diagn3stico de loxoscelismo

cut3neo, se suministraron 5 ampollas de suero anti-*Loxosceles* (Administraci3n General de Salud Dr. Carlos G. Malbr3n), previa administraci3n de difenhidramina, meprednisona 40 mg/d3a e ibuprofeno contra el dolor. Las lesiones evolucionaron favorablemente, con disminuci3n del di3metro y de la aparici3n de ampollas centrales (Foto 2). Tras 3 d3as de internaci3n, debido a la normalizaci3n del ritmo diur3tico y de las cifras de tensi3n arterial, se indic3 el alta m3dica. Complet3 7 d3as de meprednisona en dosis decrecientes hasta su suspensi3n. Las lesiones progresaron a la formaci3n de escaras necr3ticas que, a los 45 d3as, se desprendieron y dejaron 3lceras de fondo limpio y, luego, hiperpigmentaci3n residual (Fotos 3 y 4).



FOTO 1: Placas eritematoedematosas, anulares, de centro violáceo.



FOTO 2: Ampollas hemorrágicas centrales



FOTO 3: Placas eritematosas con descamaci3n fina y escara necr3tica central.



FOTO 4: Lesiones hiperpigmentadas residuales.

CASO CLÍNICO 2

Un varón de 41 años consultó por una lesión cutánea de 14 días de evolución. Presentaba una erosión cubierta por una costra fibrinonecrótica, rodeada de un halo eritematoso, muy dolorosa, localizada en la cara anterior de la pierna izquierda (Foto 5). No tenía síntomas ni signos de compromiso sistémico y el laboratorio se encontraba dentro de los parámetros normales. Había concurrido a la guardia médica, donde le indicaron cefalexina 500 mg cada 12 horas por 7 días, sin respuesta. Por persistencia del intenso dolor, concurrió al consultorio de Dermatología. En el interrogatorio dirigido, refería haber estado limpiando la bodega y sacando las telarañas horas antes de la aparición de la lesión. Con los datos clínicos y epidemiológicos, se arribó al diagnóstico de loxoscelismo cutáneo. Se indicó ungüento con colagenasa y cloranfenicol e ibuprofeno contra el dolor. La lesión evolucionó favorablemente, con desprendimiento de la costra necrótica a los 60 días que dejó una erosión y, luego, hiperpigmentación residual.



FOTO 5: Erosión cubierta por una costra fibrinonecrótica, rodeada de un halo eritematoso.

COMENTARIOS

La araña del género *Loxosceles* fue descrita por Heineken y Lowe en 1832⁵. Conocida popularmente como araña marrón, del rincón, del violín o asesina³, es de color pardo y mide entre 25 y 42 mm con las patas extendidas⁶. En el dorso del cefalotórax presenta una estructura similar a un violín invertido, lo que justifica su nombre popular^{3,7} (Foto 6). Tiene tres pares de ojos en forma de “V” y dos quelíceros anteriores que contienen, en su interior, estructuras afiladas por las que inocula el veneno^{2,7}. Es una araña de hábitos nocturnos que ataca en defensa propia al ser aplastada y solo muerde una vez^{2,6}. Se ha demostrado

que el veneno de la hembra es el más agresivo y que las víctimas más frecuentes son las mujeres^{6,7}. Dado que vive en lugares secos y oscuros de zonas domiciliarias y peridomiciliarias^{2,3}, los accidentes ocurren al limpiar lugares poco habitados de la casa, al vestirse o al dormir². Las zonas del cuerpo más afectadas son el tronco y los miembros superiores e inferiores^{6,8}. Produce una telaraña muy característica, de aspecto sucio y algodonoso, cuya presencia ayuda a realizar el diagnóstico³ (Foto 6). Teniendo en cuenta que esta araña ataca solo una vez, el cuadro de la paciente del caso 1 fue interpretado como mordedura por dos especies del mismo género.

El veneno es dermonecrotico y viscerotóxico⁶. Su componente principal es la esfingomielinasa D, enzima responsable de la necrosis y de la hemólisis^{7,9}. El mecanismo de acción está mediado por activación del complemento y liberación de citocinas, lo que produce un cuadro similar al shock endotóxico⁷.

Se describen dos cuadros clínicos asociados a la mordedura de esta araña:

- Loxoscelismo cutáneo: representa el 81-97% de los casos^{3,6}. Es un cuadro autolimitado, caracterizado por eritema, edema y dolor urente dentro de las primeras 6 a 8 horas de la mordedura^{1,6}. El dolor es desproporcionado con respecto a la lesión cutánea y está presente hasta en el 100% de los casos^{6,7}. En el centro de la lesión puede evidenciarse la huella de los quelíceros². Posteriormente, evoluciona a un halo isquémico que se extiende alrededor de la lesión, con formación de ampollas de contenido hemorrágico. En 24 horas progresa a una placa indurada marmórea de centro pálido y borde eritematoso llamada



FOTO 6: Estructura similar a un violín invertido en el dorso del cefalotórax. Telaraña de aspecto algodonoso.

“placa livedoide”, típica de esta entidad^{6,7}. Por último, se produce la necrosis central, que evoluciona a la formación de una escara que, al desprenderse, deja una úlcera que cicatriza por segunda intención y que a veces requiere una cirugía reconstructiva⁷. Esta descripción concuerda con las lesiones de los pacientes de los casos 1 y 2. El tiempo transcurrido hasta la involución total de la herida es de 6 a 8 semanas pero, en ocasiones, tarda hasta 4 meses⁷. La lesión cutánea puede acompañarse de síntomas sistémicos como astenia, malestar general, cefalea, fiebre, náuseas, vómitos e hipotensión arterial, como en la paciente del caso 1^{2,7}.

Existe una variedad poco frecuente (4%) llamada loxoscelismo cutáneo predominantemente edematoso que suele producirse luego de una mordedura en la cara y se caracteriza por edema indurado, brillante, doloroso y con aumento de la temperatura local^{9,10}. El diagnóstico es difícil, ya que la lesión no es tan característica como la placa livedoide⁹.

- **Loxoscelismo cutáneo-visceral (LCV):** corresponde al 7,3-18% de los casos⁹. Ocurre cuando el veneno de la araña alcanza el torrente circulatorio y causa CID y hemólisis^{3,8}. Es la forma más grave de loxoscelismo y tiene una mortalidad de 1-3%⁸. Los signos y síntomas comienzan dentro de las primeras horas de la mordedura y se caracterizan por mal estado general, irritabilidad, sopor, fiebre, ictericia, petequias y oligoanuria⁶. La insuficiencia renal aguda es la principal causa de muerte¹¹. En el laboratorio se pueden evidenciar anemia hemolítica, trombocitopenia, alteración del coagulograma, aumento del dímero D y de la LDH, hematuria, hemoglobinuria y elevación de las cifras renales, signos de expresión de la CID². La hematuria y la hemoglobinuria se observan en el 100% de los casos⁸. Ninguno de los 2 pacientes descriptos en este trabajo presentó alteraciones en el laboratorio.

El diagnóstico de loxoscelismo es difícil y casi siempre presuntivo. Se basa en la clínica, la epidemiología y, menos a menudo, en la identificación de la araña⁵. Esta última se encuentra en el 60% de los casos, pero solo se la identifica correctamente en el 13%⁶. En ambos pacientes, la epidemiología y la clínica fueron fundamentales para arribar al diagnóstico. No hay pruebas específicas de laboratorio pero, ante la sospecha de LCV, debe solicitarse: hemograma con plaquetas, coagulograma, dímero D, función renal, LDH, hepatograma y examen de orina completo para descartar hematuria y hemoglobinuria^{2,3,6}. Los diagnósticos diferenciales incluyen mordedura por otros artrópodos, celulitis, erisipela, pioderma

gangrenoso, farmacodermias, fascitis necrosante, herpes zóster, ántrax, eritema multiforme, equimosis por traumatismos y penfigoide ampollar^{2,7}.

Con respecto al tratamiento, no hay pautas establecidas y su manejo es controvertido⁶. La conducta inicial incluye lavado de la herida con agua y jabón, hielo local para inhibir la acción de la esfingomielinasa D, elevación del miembro afectado y vacuna antitetánica^{2,6,7}. En caso de sospecha de LCV se requiere, además, internación para control del balance hidroelectrolítico y del medio interno⁶. Se describieron numerosos tratamientos específicos, entre ellos suero anti-*Loxosceles*, corticosteroides sistémicos, dapsona, colchicina, antibióticos, antihistamínicos, cámara hiperbárica, anticoagulantes y cirugía¹. Aún no hay consenso sobre el tratamiento ideal y se necesitan ensayos prospectivos y controlados para evaluar cuál es el mejor esquema terapéutico^{2,7}. Los más utilizados son:

- **Suero anti-*Loxosceles*:** es de origen equino y se obtiene a partir del veneno de las arañas del género *Loxosceles*. Se indica dentro de las 4 a las 48 horas de la mordedura en el loxoscelismo cutáneo y en cualquier momento, siempre que se sospeche hemólisis en el LCV^{2,3}. En la Argentina contamos con los producidos en la Administración General de Salud Dr. Carlos G. Malbrán, en el Instituto Butantan de San Pablo (Brasil) y en el Instituto Nacional de Higiene de Perú. Las dosis dependen del cuadro clínico y del antiveneno disponible³ (Tabla 1). Es necesaria la administración previa de un antihistamínico antes de su indicación por el riesgo de shock anafiláctico⁷.

- **Glucocorticoides sistémicos:** su uso es controvertido⁶. Si bien serían beneficiosos para disminuir el edema⁷, no inactivan el veneno ni previenen el daño primario ni la necrosis cutánea⁹. Se utiliza prednisona en dosis de 0,5-1 mg/kg/día por 5 a 7 días^{6,9}. Un estudio multivariado demostró que su uso estaría relacionado con un retraso en la cicatrización de la herida¹.

- **Dapsona:** disminuye la extensión de la lesión cutánea debido a que inhibe la migración de neutrófilos al sitio de la mordedura^{7,9}. Se administra a partir del segundo día del accidente, una vez descartada la hemólisis, en dosis de 100 mg/día por 5 a 7 días⁷.

Ambos pacientes respondieron favorablemente a la terapéutica instaurada, sin complicaciones y con hiperpigmentación residual como única secuela.

Es importante tomar medidas de prevención para evitar los accidentes con la araña^{2,7} (Tabla 2) y, ante cualquier duda, comunicarse con los centros de intoxicación nacionales o centros antiponzoñosos².

Sueros	Loxoscelismo Cutáneo	Loxoscelismo Cutáneo-Visceral
INPB-ANLIS Dr. C. G Malbrán	5 ampollas i.v.	10 ampollas i.v.
Instituto Nacional del Perú	1 ampolla i.v.	2 ampollas i.v.
Instituto Butantan de Brasil	5 ampollas i.v.	10 ampollas i.v.

TABLA 1: Esquema terapéutico según el cuadro clínico y el antiveneno disponible³.

Revocar paredes
Colocar cielorrasos en los techos
Limpiar la casa y alrededores con guantes gruesos
Mantener las camas alejadas de la pared
Sacudir ropa y calzado antes de su uso
No introducir la mano por detrás de los muebles, cuadros y espejos
No aplastar la araña sobre la piel

TABLA 2: Medidas de prevención para evitar accidentes con la araña²⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Manríquez JJ, Silva S. Loxoscelismo cutáneo y visceral: Revisión sistemática. *Rev Chil Infect* 2009;6:420-432.
- Cesaroni E, González S. Loxoscelismo cutáneo: a propósito de 6 casos. *Arch Argent Dermatol* 2016;66:71-77.
- Cabrerizo S, Docampo PC, Cari C, Ortiz de Rozas M, et al. Loxoscelismo: epidemiología y clínica de una patología endémica en el país. *Arch Argent Pediatr* 2009;107:152-159.
- Torres N, Rueda M. Cutaneous loxoscelism: extensive nonulcerated livedoid plaque. *Braz J Infect Dis* 2017;21:353-354.
- Chaves-Moreira D, Senff-Ribeiro A, Martins Wille AC, Gremski LH, et al. Highlights in the knowledge of brown spider toxins. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* 2017;23:1-12.
- Del Puerto C, Saldías-Fuentes C, Curi M, Downey C, et al. Experiencia en loxoscelismo cutáneo y cutáneo-visceral de manejo hospitalario: clínica, evolución y propuesta terapéutica. *Rev Chil Infect* 2018;35:266-275.
- Mendoza Ticona CA, Cabezas Sánchez C. Loxoscelismo: Evaluación Clínica, Tratamiento y Prevención. *Revista Médica Universitaria*, Facultad de Ciencias Médicas, UN Cuyo 2008;4:2-8.
- Harz-Frezno I, Manterola P, Ruiz M, Abud C. Loxoscelismo cutáneo visceral: actualización en el manejo. A propósito de un caso. *Rev Chil Infect* 2015;32:230-233.
- De la Barra P, Vial V, Labraña Y, Alvarez AM, et al. Loxoscelismo cutáneo predominantemente edematoso, a propósito de un caso. *Rev Chil Infect* 2015;32:467-471.
- Schenone Fernández H. Loxoscelismo cutáneo de predominio edematoso. *Bol Chil Parasitol* 1998;53:78-83.
- Moreira Albuquerque PLM, Tessarolo LD, Menezes FH, Barreto de Lima T, et al. Acute kidney injury due to systemic Loxoscelism: a cross-sectional study in Northeast Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2018;51:695-699.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

★ ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA : Efectos adversos cutáneos luego de la terapia con anti-PD-1/PD-L1 y su relación con la respuesta oncológica

Alejandro Mario Oxilia

División y Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

La molécula de muerte programada 1 (PD-1) y su ligando PD-L1 son importantes en el control de la activación de las células T. La inducción y el mantenimiento de la tolerancia mediada por células T a través de la vía PD-1/PDL limitan la respuesta de subpoblaciones de células T efectoras para evitar el daño tisular como resultado de una mayor actividad de la inmunidad. Esta vía conocida cuando se encuentra alterada permite la progresión tumoral.

Los inhibidores de PD-1 (pembrolizumab o nivolumab) y PD-L1 (atezolizumab) son fármacos recientemente aprobados por la FDA para el uso en melanoma, carcinoma de células de Merkel, carcinomas escamosos de cabeza y cuello, algunos cánceres de pulmón, carcinomas uroteliales, algunos linfomas y cáncer renal y gastrointestinal.

Los efectos adversos cutáneos informados son rash/dermatitis, prurito y vitiligo. El estudio de Min Lee y colaboradores incluyó a 20 pacientes

que utilizaron pembrolizumab (n: 17) y nivolumab (n: 3) y que presentaron rash/dermatitis como efecto adverso. Describió que los pacientes con respuesta oncológica completa presentaron con mayor frecuencia dermatitis, a diferencia de lo observado en los pacientes que no tuvieron respuesta a la terapéutica e, incluso, progresión de la enfermedad de base. Además, el intervalo de sobrevida sin progresión y la sobrevida fueron mayores en los pacientes con dermatitis que en los pacientes de control.

Hasta el momento, la evidencia entre la correlación de los efectos adversos cutáneos y las características de estos con la respuesta oncológica es limitada. Es interesante analizar que estos fármacos actúan a través del incremento de la respuesta inmunitaria, entonces es un interrogante si la evidencia de dermatitis puede ser un signo de respuesta antitumoral.

★ BIBLIOGRAFÍA

- Min Lee CK, Li S, Tran DC, Zhu GA, et al. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and association with multiple oncologic outcomes: A retrospective case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:1047-1052.
- Kaunitz GJ, Loss M, Rizvi H, Cuda JD, et al. Cutaneous eruptions in patients receiving immune checkpoint blockade: clinicopathologic analysis of the nonlichenoid histologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1381-1389.
- Freites-Martinez A, Kwong BY, Rieger KE, Coit DG, et al. Eruptive keratoacanthomas associated with pembrolizumab therapy. *JAMA Dermatol* 2017;153:694-697.
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-1833.
- Sanlorenzo M, Vujic I, Daud A, Algazi A, et al. Pembrolizumab cutaneous adverse events and their association with disease progression. *JAMA Dermatol* 2015;151:1206-1212.