

Medicina traslacional en dermatología: experiencia en un hospital de tercer nivel

Artículo de opinión
Vol. 62
Supl. 2

Translational medicine in dermatology:
experience in a third-level hospital

Elizabeth Michel Ortega-Rocha^{1a}, Brenda Hernández-Rico^{1b}, Laura Cecilia Bonifaz-Alfonzo^{2c}, Alicia Lemini-López^{3d}

Resumen

Por medio de la investigación multidisciplinaria, la medicina traslacional permite el abordaje integral de las enfermedades con el objetivo de brindar a los pacientes un tratamiento adecuado, cuya aspiración es la medicina personalizada y de precisión. En este contexto, el Laboratorio de la Unidad de Investigación en Inmunoquímica y el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) han logrado un binomio que aspira a brindar una mejor atención a los pacientes. Este objetivo se logra al evaluar el infiltrado inflamatorio de la piel en distintas patologías para observar cambios en la inmunidad local relacionados con la respuesta al tratamiento, y con la progresión de la enfermedad hacer un diagnóstico diferencial de enfermedades dermatológicas, resaltar la importancia del cuidado integral de la piel y tomar decisiones sobre la elección del tratamiento. En este artículo se describirán los resultados obtenidos de distintos protocolos de investigación (derivados de esta colaboración) en pacientes con distintas dermatosis, como verrugas, carcinoma espino-celular, micosis fungoide y psoriasis. Las evidencias presentadas resaltan la importancia del trabajo en conjunto entre los servicios clínicos y los laboratorios de investigación para que el conocimiento científico pueda trasladarse hacia el manejo integral de los pacientes y hacia el tratamiento personalizado y de precisión.

Abstract

Through multidisciplinary research, translational medicine allows a comprehensive approach to diseases in order to provide patients with adequate treatment, whose aim is personalized and precision medicine. In this context, the Cellular Immunology Laboratory of the Immunochemistry Research Unit, and the Dermatology Service of the 21st Century National Medical Center's Specialties Hospital (*Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI*) have achieved a partnership that aspires to provide better quality patient care. This objective is achieved by evaluating the inflammatory skin infiltrates in different pathologies to observe changes in local immunity related to the response to treatment, and with the disease progression distinguish between dermatological diseases, highlight the importance of comprehensive skin care, and make decisions about treatment choice. This article will describe the results obtained from different research protocols (derived from this collaboration) in patients with different dermatoses such as warts, squamous cell carcinoma, mycosis fungoides and psoriasis. The evidence presented highlights the importance of collaborative work between clinical services and research laboratories so that scientific knowledge can be translated towards the comprehensive management of patients and towards personalized and precision medicine.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación en Inmunoquímica. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Coordinación de Investigación en Salud. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Dermatología. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0003-1897-7517^a](https://orcid.org/0000-0003-1897-7517), [0000-0002-8901-2520^b](https://orcid.org/0000-0002-8901-2520), [0000-0001-8482-5648^c](https://orcid.org/0000-0001-8482-5648), [0000-0002-7051-1098^d](https://orcid.org/0000-0002-7051-1098)

Palabras clave

Ciencia Traslacional Biomédica
Dermatología
Inmunología
Biomarcadores
Enfermedades de la Piel

Keywords

Translational Science, Biomedical
Dermatology
Immunology
Biomarkers
Skin Diseases

Fecha de recibido: 10/08/2023

Fecha de aceptado: 16/01/2024

Comunicación con:

Alicia Lemini López

 aleminil65@gmail.com
 55 5627 6900, extensión 21539

Cómo citar este artículo: Ortega-Rocha EM, Hernández-Rico B, Bonifaz-Alfonzo LC, *et al.* Medicina traslacional en dermatología: experiencia en un hospital de tercer nivel. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62 Supl 2:e5596 doi: 10.5281/zenodo.10814393

Introducción

Desde nuestra perspectiva, la medicina traslacional tiene sus raíces en la medicina respaldada por evidencia científica que se genera por medio de la investigación, y esta conexión entre la investigación y la práctica clínica permite abordar mediante el método científico preguntas surgidas en el día a día de la atención médica. El cierre exitoso del círculo de traslación del conocimiento ocurre cuando las nuevas formas de diagnóstico y opciones de tratamiento vanguardistas se derivan de este conocimiento, lo cual facilita un manejo integral del paciente.¹ La medicina traslacional se fundamenta en el estudio transversal y multidisciplinario de la enfermedad, y aborda aspectos como la carga global, epidemiológica, genómica, transcriptómica y proteómica. Este enfoque proporciona un conocimiento profundo y la creación de huellas moleculares que conducen a la medicina personalizada y de precisión. Esto no solo mejora la atención al paciente, sino que también posibilita el uso más racional de los recursos destinados al tratamiento de las enfermedades.² En este contexto, en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN SXXI) se ha logrado un binomio exitoso entre el Servicio de Dermatología y el Laboratorio de Investigación de Inmunología Celular, integrante de la Unidad de Investigación en Inmunología Celular, que en nuestra opinión demuestra el compromiso con la medicina traslacional y la búsqueda constante de avances que beneficien a los pacientes. Como parte de esta colaboración, hemos implementado protocolos de investigación en distintas dermatosis como verrugas, carcinoma espinocelular, micosis fungoide y psoriasis con el objetivo de estudiar los mecanismos involucrados en la patogénesis, así como los cambios en el infiltrado inmunológico asociados a la respuesta al tratamiento o a la progresión de la enfermedad. Los resultados obtenidos de dichos protocolos han permitido la retroalimentación hacia el médico tratante del Servicio de Dermatología para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. En este artículo de opinión se van a presentar algunos de los casos clínicos abordados en los distintos protocolos de investigación y se va a discutir cómo los resultados obtenidos en el laboratorio se han trasladado al manejo clínico en beneficio de los pacientes.

Desarrollo

El Hospital de Especialidades del CMN SXXI es pionero en trasplantes, tanto de órgano sólido como de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). El Servicio de Dermatología desempeña un papel crucial al evaluar a los posibles receptores de trasplantes y se enfrenta a 2 escenarios distintos marcados por un compromiso inmunológico y mecanismos de daño diferente. Por un lado, nos encontra-

mos con la respuesta del hospedero contra el injerto en el trasplante de órgano sólido,³ y en el otro escenario, la respuesta del injerto contra el hospedero (EICH) en el TCPH.⁴ En ambos tipos de trasplantes, el uso de inmunosupresores se hace imprescindible para proteger los injertos post o pretrasplante, respectivamente, aunque esta medida pueda conllevar a complicaciones en el paciente, como el desarrollo de enfermedades infecciosas,⁵ reacciones a fármacos⁶ o incluso el desarrollo de neoplasias.⁷ Este escenario condiciona la manifestación de diferentes dermatosis, por lo que resalta la importancia de un diagnóstico temprano para facilitar un tratamiento oportuno, lo cual es el objetivo de la medicina traslacional.

Para ilustrar lo mencionado anteriormente, abordamos el caso clínico de una paciente de 56 años sometida a trasplante renal que estaba en tratamiento con ciclosporina y desarrolló verrugas debido a una infección por virus del papiloma humano (VPH), las cuales suelen ser notoriamente desafiantes en su tratamiento. Después del tratamiento con queratolíticos y criocirugía sin respuesta, se incluyó en el protocolo la prescripción de isotretinoína para modular la respuesta inmunológica local.⁸ La colaboración estrecha con el Laboratorio de Inmunología Celular fue esencial para analizar las biopsias de las verrugas, evaluando la producción de interferón y el conteo de los linfocitos T CD8+ infiltrantes de la lesión. Este análisis se realizó a las 6 semanas⁹ y 3 meses¹⁰ después de iniciar el tratamiento con isotretinoína y reveló cambios significativos en el perfil inmunológico. Se observó un aumento notable en el número de linfocitos T CD8+ en respuesta a la infección viral después de 3 meses del tratamiento, como se muestra en la figura 1. El incremento de las células CD8+ generó una respuesta antiviral efectiva, lo que propició la remisión de las verrugas. En este sentido, el tratamiento con isotretinoína se considera una opción para promover la remisión de las verrugas. Este caso subraya la importancia de la investigación y la colaboración interdisciplinaria en el diseño de estrategias terapéuticas innovadoras para abordar desafíos médicos importantes.

El desarrollo de las verrugas y el tratamiento prolongado con inmunosupresores, como la ciclosporina, incrementa significativamente el riesgo de desarrollar carcinoma espinocelular (CEC) en los pacientes, lo cual los predispone hasta 100 veces más^{11,12} y presentan las formas más agresivas y recidivantes del CEC. En este contexto, resulta crucial destacar la necesidad de realizar estudios relacionados con la respuesta inmune que permitan evidenciar de forma oportuna el inicio y la progresión de la neoplasia.

Un ejemplo ilustrativo de este desafío es el caso de un paciente de 62 años, con trasplante renal en 2003 de donador cadavérico, en tratamiento con tacrolimus, ácido

Figura 1 Infiltrado de células CD8+ en respuesta al tratamiento con isotretinoína

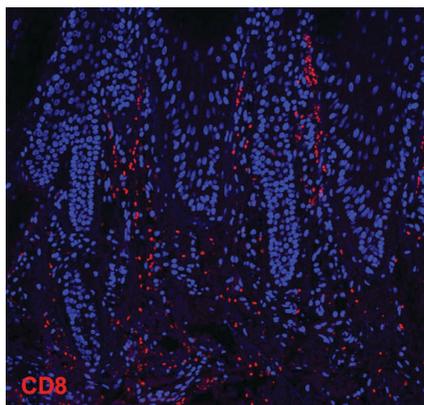
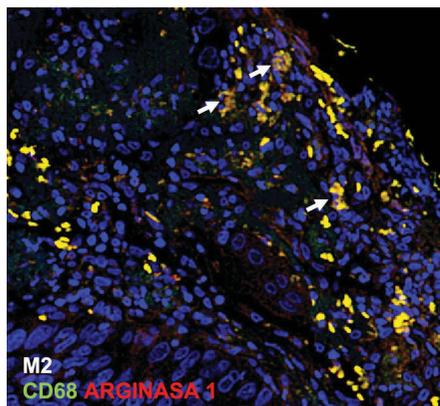


Imagen de inmunofluorescencia de una biopsia de piel de verruga en donde se identifica el marcador CD8 (rojo) 3 meses después del tratamiento con isotretinoína

micofenólico y prednisona, con antecedente de carcinoma epidermoide en región malar en 2008, tratamiento con colgajo y radioterapia; recidiva en 2018, enviado a hospital de oncología nuevamente. En 2019 presentó en la sien derecha una tumoración de progresión rápida, ulcerada e infiltrante. Se realizó biopsia de piel con reporte de carcinoma epidermoide invasor. En esta biopsia se hizo la determinación de la densidad de macrófagos M2, ya que se ha descrito que este tipo de células promueven el crecimiento tumoral y se asocian a un mal pronóstico.^{13,14} Al buscar la expresión de arginasa1 y CD68, la inmunofluorescencia de la biopsia de piel reveló una relación directa entre la densidad de macrófagos M2 y CEC invasor, tal como se observa en la figura 2.¹⁵

Figura 2 Macrófagos M2 en la piel de un paciente con CEC invasor



Biopsia de piel donde los macrófagos M2 se identificaron por la coexpresión de los marcadores CD68+ (verde) y arginasa 1+ (rojo). Las flechas blancas muestran ejemplos de células positivas a los marcadores

La realización de estudios de este tipo no solo proporciona una comprensión más profunda de la enfermedad, sino que también ofrece la oportunidad de derivar a los pacientes de manera temprana al hospital de oncología, lo cual facilita la administración de un tratamiento oportuno que podría marcar la diferencia en el curso de la enfermedad. Es imperativo que se implementen prácticas más exhaustivas en la evaluación clínica para mejorar la detección y el abordaje de este factor de riesgo en la salud de los pacientes.

Además de la derivación oportuna de los pacientes hacia el servicio de oncología, en nuestra unidad se han presentado desafíos de diagnóstico entre dermatosis con características clínicas muy similares. Tal es el caso de los pacientes sometidos a TCPH, situación ante la que nos encontramos con 2 escenarios distintos que plantean desafíos de diagnóstico únicos. En un escenario, se presentan las manifestaciones inmediatas posteriores al trasplante,^{16,17} las cuales dificultan el diagnóstico entre la enfermedad injerto contra hospedero agudo, exantema viral y reacción por fármacos. Mientras tanto, en el otro escenario surge el desarrollo de la enfermedad injerto contra hospedero crónico,¹⁸ que puede ser confundida con otras entidades linfoproliferativas, como la micosis fungoide.

En el primer escenario, se hace una evaluación conjunta con el servicio tratante para establecer el protocolo de estudio que permita distinguir el origen de las manifestaciones inmediatas, con lo que se posibilita así un tratamiento oportuno. Por otro lado, en el segundo escenario, el diagnóstico diferencial con la micosis fungoide adquiere especial importancia. Aunque el EICH protege contra la recaída de la enfermedad primaria, el desarrollo de otra neoplasia puede comprometer la vida del paciente. Cuando el diagnóstico clínico es micosis fungoide, es crucial determinar el grado de progresión de la enfermedad para garantizar una intervención temprana.

En el Laboratorio de Inmunología Celular, la evaluación de la progresión de la micosis fungoide se ha apoyado en marcadores convencionales como TOX y con base en resultados propios se han incorporado marcadores tempranos de progresión, como interleucina-4 y NLRP3.¹⁹ La expresión nuclear de TOX y de NLRP3 en los linfocitos infiltrantes de la epidermis permite proponer una huella inmunológica que distingue a los pacientes que desarrollan esta neoplasia, como se ilustra en la figura 3, que corresponde a un paciente masculino de 64 años, sin comorbilidad, que inició con dermatosis de un año de evolución, diseminada a tronco posterior y muslos, caracterizada por placas de bordes mal definidos, constituidas por eritema y escama con acentuación folicular, sin respuesta a tratamiento tópico antiinflamatorio en diferentes ciclos. Se hizo biopsia de piel en búsqueda de marcadores de inmunohistoquímica para

Figura 3 La expresión de marcadores como TOX y NLRP3 permite un diagnóstico oportuno para pacientes con micosis fungoide

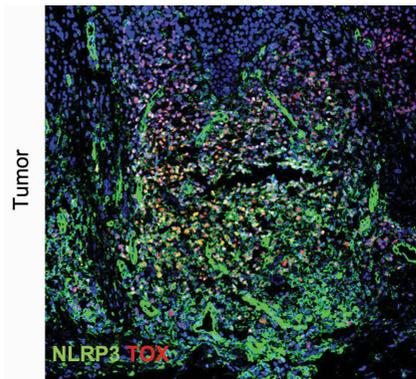


Imagen de inmunofluorescencia para evaluar la expresión de NLRP3 (verde) y TOX (rojo) en la biopsia de piel de un paciente con micosis fungoide en etapa tumoral

micosis fungoide, la cual fue negativa y por persistencia de la dermatosis se solicitaron marcadores tempranos de progresión para micosis fungoides que resultaron positivos, lo que permitió tener la evidencia para derivar al Servicio de Oncohematología.

El uso de estos marcadores no solo facilita la identificación de pacientes con micosis fungoide, sino que también permite distinguir esta afección de otras enfermedades relacionadas con el fenotipo Th2, como la dermatitis atópica.²⁰ Esto resalta la importancia de fomentar una estrecha colaboración entre el ámbito clínico y la investigación básica. Esta sinergia puede conducir a un diagnóstico temprano, vanguardista y preciso que beneficie directamente al paciente. En este contexto, la integración del conocimiento clínico y los avances científicos emerge como una herramienta esencial para abordar con eficacia las complejidades que puedan surgir en diferentes patologías.

La traslación de los avances científicos al manejo clínico de los pacientes se ha implementado activamente en otras enfermedades de la piel como la psoriasis, la cual abarca un amplio espectro clínico y ha sido objeto de profundo estudio y aplicación de conocimiento científico en el Hospital de Especialidades, todo en beneficio de los pacientes. En su forma clínica más común, la psoriasis en placa se manifiesta como placas de diferentes tamaños, de bordes bien definidos, constituidas por eritema, escama y engrosamiento. Sin embargo, otra variante de la enfermedad, la eritrodermia, representa un desafío más grande que pone en riesgo la vida del paciente debido a la pérdida generalizada de la barrera cutánea.²¹

Este espectro clínico de la psoriasis no solo refleja la diversidad de manifestaciones cutáneas, sino que también nos proporciona una ventana única hacia la inmunología. Por medio de la colaboración continua entre el Servicio de Dermatología y el Laboratorio de Investigación, se ha logrado explorar aspectos celulares y moleculares cruciales para comprender la fisiopatología de la enfermedad y así poder tener un panorama completo de los elementos que contribuyen al mantenimiento de las lesiones y que potencialmente pueden ser una guía para la elección del tratamiento.

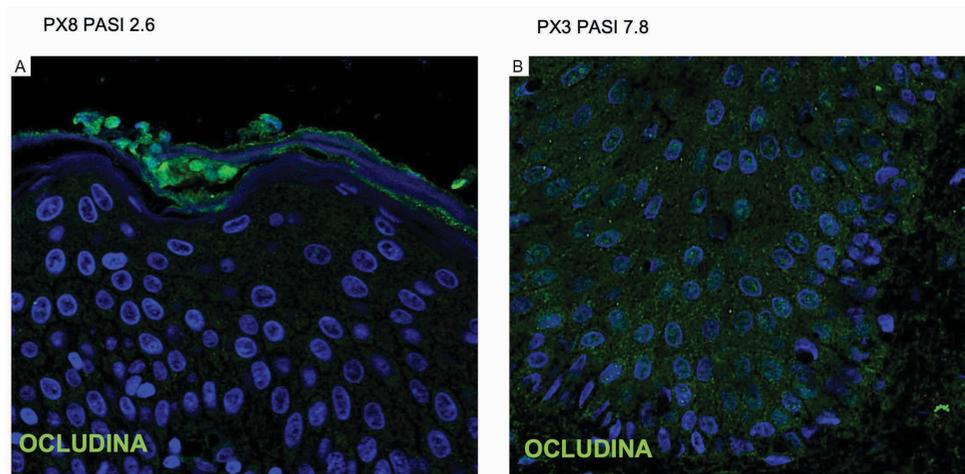
La investigación, iniciada en 2006 y continuada hasta la fecha, ha identificado cambios en la expresión de proteínas de las uniones estrechas, como la ocludina, en la piel de los pacientes con psoriasis. En estos estudios destaca la deslocalización de esta proteína en pacientes con formas más graves de la enfermedad, como se observa en las figuras 4A y 4B, donde se ilustra el caso de 2 pacientes: la primera, una mujer de 36 años con diagnóstico de psoriasis en placas con un puntaje PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) de 2.6, tratamiento previo con tópicos a base de queratolíticos y reductores, y el segundo paciente, un hombre de 45 años con diagnóstico de psoriasis en placas de 6 años de evolución y un PASI de 7.8, tratamiento tópico con vaselina salicilada al 3% y alquitrán de hulla al 4%.

Esta desregulación podría impactar la barrera cutánea al influir en una mayor permeabilidad de macromoléculas que contribuyan a la continua activación del infiltrado inflamatorio presente en la piel de los pacientes. Dado esto, se subraya la importancia de abordar el estado y función de la barrera cutánea en el tratamiento de la psoriasis.^{22,23} El tratamiento tópico para mejorar la función de barrera, tanto de la piel afectada como de la no afectada, podría contribuir a mejorar la respuesta al tratamiento sistémico.

En los pacientes con psoriasis que va de moderada a severa se prescriben tratamientos biológicos que buscan frenar la respuesta inmunológica que está promoviendo la formación de las lesiones en la piel.²⁴ En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) la primera línea de biológicos que se prescribe son inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF- α). Sin embargo, se ha observado que no todos los pacientes responden a esta terapia biológica. El Laboratorio de Investigación plantea la posibilidad de evaluar el perfil inmunológico de los pacientes en sangre periférica y en piel para orientar la decisión terapéutica del médico tratante.

Dos escenarios clínico-inmunológicos, publicados por nuestro equipo de investigación, ilustran cómo la evaluación del perfil inmunológico puede ser de ayuda en la elección del tratamiento. El primer caso clínico describe a un paciente hombre portador de psoriasis refractaria a tratamiento que

Figuras 4A y 4B La expresión y distribución de ocludina es aberrante en la piel de los pacientes con psoriasis



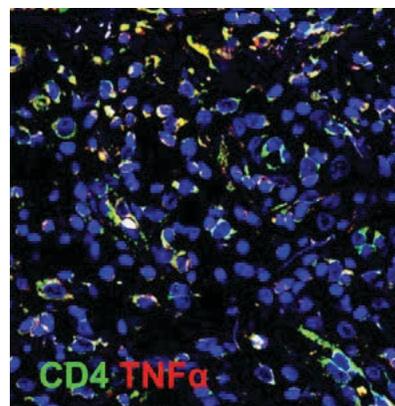
Inmunofluorescencia de ocludina (verde) en biopsias de piel de una paciente con psoriasis con un PASI de 2.6 (A) y un paciente con PASI de 7.8 (B)

ha cursado con la forma pustulosa, dependiente de esteroides sistémicos, con un PASI inicial de 19.9. La determinación de citocinas en la piel mostró la expresión de IFN- γ y TNF- α en los linfocitos T CD4+, células clave en la patogénesis de la enfermedad. El paciente inició tratamiento con el biológico anti-TNF- α con una respuesta PASI de 60% con mejoría predominante de la escama y las pústulas. El segundo caso clínico corresponde a un paciente del sexo masculino, tratado inicialmente con el anti-TNF- α adalimumab por artropatía psoriásica, con persistencia de placas de psoriasis en piel cabelluda. La determinación de citocinas en sangre y piel mostró la expresión de IL-17 en los linfocitos T CD4+, por lo que se prescribió el biológico anti-IL-17 secukinumab, el cual promovió una respuesta de PASI de 100.²⁵

Esta estrategia de evaluación del perfil inmunológico se aplica en pacientes que llegan al Servicio de Dermatología. Como se muestra en la **figura 5**, que corresponde a un paciente del sexo masculino de 48 años con psoriasis de 12 años de evolución, con un PASI inicial de 10.9, en tratamiento inicial con metotrexate que por daño hepático se suspendió. Se solicitó determinación de citocinas en la piel para establecer el biológico más conveniente para el paciente, un anti-TNF o anti IL-17. En la piel con psoriasis se observó la expresión predominante de IFN- γ comparado con la expresión de IL-17 (no mostrado) y expresión de TNF en CD4. Además, en la determinación inmunológica en sangre periférica de este paciente, se observó la expresión de IFN- γ y TNF- α en los linfocitos T CD4+, lo cual llevó al médico tratante a optar por prescribir un tratamiento anti-TNF- α .

Estos ejemplos destacan la importancia de proporcionar un tratamiento dirigido e individualizado que esté basado en

Figura 5 La expresión de citocinas en los linfocitos Th17 de piel para la elección del tratamiento con terapia biológica



Evaluación de la expresión de TNF (rojo) en los linfocitos T CD4 (verde) por inmunofluorescencia en la biopsia de piel de un paciente con psoriasis

los mecanismos patogénicos de la enfermedad, lo que no solo mejora la calidad de vida del paciente, sino que también optimiza los recursos, con lo cual se lleva a la práctica la medicina de precisión.

Conclusiones

El avance tecnológico y científico está dirigiendo el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías a un futuro prometedor que redefine la forma en que abordamos las enfermedades cutáneas en México. En el caso del Hospital de Especialidades del CMN SXXI, las evidencias presenta-

das nos llevan a la conclusión de que la medicina traslacional no solo ofrece una ventana al estado inmunológico del paciente desde el inicio de la enfermedad, sino que también despliega una serie de beneficios clave que transforma radicalmente la atención médica.

Uno de los aspectos más destacados es la capacidad de la medicina traslacional para proporcionar un conocimiento profundo del estado inmunológico del paciente desde el principio, lo cual guía el camino para una selección de tratamientos más precisa y personalizada, mientras que en el seguimiento del paciente, esta disciplina se convierte en una guía confiable que facilita el cuidado y el pronóstico al llevarse a cabo ajustes oportunos según la respuesta inmunológica en evolución.

La medicina traslacional apoya un enfoque basado en la evidencia que fusiona la experiencia clínica con los últimos avances científicos, con lo que se resalta la importancia del trabajo en conjunto entre los servicios clínicos y los laboratorios de investigación para que el gran espectro de manifestaciones clínicas e inmunológicas se aborde de manera integral y permita el tratamiento personalizado y de precisión.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las siguientes unidades, personas y financiamientos por su colaboración en la realización de los trabajos presentados en este artículo:

- Unidad de Trasplante Renal: Evelyn Reyes, Ramón Espinoza, Martha Cruz, Jorge David Cancino, Maya Chacón, Raúl Rodríguez.
- Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas: Margarita Contreras, Martha González, Marco Antonio Jiménez.
- Residentes de Dermatología: Gibrán Ramírez, Isabel Galindo, Diana Durón.
- Servicio de Patología: Rocío Arreola, Yelitza Valverde, Marco Antonio Aguilar, Fany Juárez.

Financiamiento

Los trabajos presentados en este artículo fueron financiados por el Fondo SEP-CONACYT CB-2017-2018-A1-S-16141 para la doctora Laura Bonifaz y por el Fondo CONACYT FONSEC SSA/IMSS/ISSSTE (S00082017/1-290138).

Elizabeth Ortega recibió beca (934961) financiada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT).

Declaración de conflicto de interés: las autoras han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Seyhan A. Lost in translation: the valley of death across pre-clinical and clinical divide-identificatin of problems and overcoming obstacles. *Transl Med Commun.* 2019;153:547-9. doi: 10.1186/s41231-019-0050-7
2. De Maria Marchiano R, Di Sante G, Piro G, et al. Translational Research in the Era of Precision Medicine: Where We Are and Where We Will Go. *J Pers Med.* 2021;11(3):216. doi: 10.3390/jpm11030216
3. Kervella D, Le Bas-Bernardet S, Bruneau S, et al. Protection of transplants against antibody-mediated injuries: from xenotransplantation to allogeneic transplantation, mechanisms and therapeutic insights. *Front Immunol.* 2022;13:932242. doi: 10.3389/fimmu.2022.932242
4. Hill GR, Betts BC, Tkachev V, et al. Current Concepts and Advances in Graft-Versus-Host Disease Immunology. *Annu Rev Immunol.* 2021;39:19-49. doi: 10.1146/annurev-immunol-102119-073227
5. Lewis T, Kirby E, Kyle JA. Infection in Kidney Transplantation. *Contemp Kidney Transplant.* 2018;39(8):307.
6. Voora S, Adey D. Management of kidney transplant recipients by general nephrologists: core curriculum 2019. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(6):866-79 doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.031
7. Hartmann J, Schüler S, Enk AH, et al. Skin cancer in organ transplant recipients: dynamics in the incidence and clinical predictors for the first and subsequent post-transplant non-melanoma skin cancer. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33(7):1281-9. doi: 10.1111/jdv.15538
8. Nofal A, Fawzy MM, Eldeeb F, et al. High versus low dose oral isotretinoin in the treatment of cutaneous and genital warts. *Dermatol Therapy.* 2022;35(12):e15964. doi: 10.1111/dth.15964
9. Galindo Noriega I. Determinación de linfocitos CD8 e interferón gamma en paciente trasplantado renal con verrugas antes y a las 6 semanas del tratamiento con isotretinoína [tesis de especialidad]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2022.
10. Ramírez Noriega G. Perfil inmunológico de pacientes pos-trasplantados renales con verrugas, antes y después del tratamiento con isotretinoína [tesis de especialidad]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2020.
11. Cheng JY, Li FY, Ko CJ, et al. Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Solid Organ Transplant Recipients Compared With Immunocompetent Patients. *JAMA Dermatol.* 2018;154(1):60-6. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.4506
12. Cangemi M, Montico B, Faè DA, et al. Dissecting the Multi-

- plicity of Immune Effects of Immunosuppressive Drugs to Better Predict the Risk of de novo Malignancies in Solid Organ Transplant Patients. *Front Oncol.* 2019;9:160. doi: 10.3389/fonc.2019.00160
13. Liu J, Geng X, Hou J, et al. New insights into M1/M2 macrophages: key modulators in cancer progression. *Cancer Cell Int.* 2021;21:389. doi: 10.1186/s12935-021-02089-2
 14. Pan Y, Yu Y, Wang X, et al. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:583084. doi: 10.3389/fimmu.2020.583084
 15. Durón Vázquez D. Diferencia en la densidad de macrófagos M2 en carcinoma epidermoide cutáneo de pacientes trasplantados de órgano sólido y no trasplantados [tesis de especialidad]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2020.
 16. Szlauer-Stefanska A, Kaminska-Winciorek G, Giebel S, et al. Secondary skin neoplasms in patients after autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation procedures. *Adv Clin Exp Med.* 2020;29(10):1221-30. doi: 10.17219/acem/126739
 17. Prokopenko-Buxbaum N, Pavletic S. Autoimmunity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol* 2020;11:2017. doi: 10.3389/fimmu.2020.02017
 18. Mawardi H, Hashmi S, Elad S, et al. Chronic graft-versus-host disease: current management paradigm and future perspectives. *Oral Dis.* 2019;25(4):931-48. doi: 10.1111/odi.12936
 19. Hernández-Rico B. Identificación de células transformadas mediante el fenotipo asociado al mecanismo de regulación del locus Th2 vía NLRP3 en pacientes con linfoma cutáneo de células T [tesis de maestría]. México: Instituto Politécnico Nacional; 2023.
 20. Huanosta-Murillo E, Alcántara-Hernández M, Hernández-Rico B, et al. NLRP3 Regulates IL-4 Expression in TOX+ CD4+ T Cells of Cutaneous T Cell Lymphoma to Potentially Promote Disease Progression. *Front Immunol.* 12:668369. doi: 10.3389/fimmu.2021.668369
 21. Griffiths C, Armstrong A, Gudjonsson J, et al. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397(10281):1301-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
 22. Ortega-Rocha E. Contribución de la pérdida de integridad de la barrera epidermal al microambiente inflamatorio de pacientes con psoriasis [tesis de maestría]. México: Instituto Politécnico Nacional; 2020.
 23. Yokouchi M, Kubo A. Maintenance of tight junction barrier integrity in cell turnover and skin diseases. *Exp Dermatol.* 2018; 27(8):876-83. doi: 10.1111/exd.13742
 24. Brownstone ND, Hong J, Mosca M, et al. Biologic Treatments of Psoriasis: An Update for the Clinician. *Biologics.* 2021;15:39-51. doi: 10.2147/BTT.S252578
 25. Aguilar-Flores C, Castro-Escamilla O, Ortega-Rocha EM, et al. Association of Pathogenic Th17 Cells with the Disease Severity and Its Potential Implication for Biological Treatment Selection in Psoriasis Patients. *Mediators Inflamm.* 2020 Jul 31;2020:8065147. doi: 10.1155/2020/8065147