

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Mastocitosis cutánea pediátrica. Estudio en el área de salud Alicante-Hospital General Universitario Dr. Balmis en el período 2002-2022.

AUTOR: Pedruelo Iglesias, Marina

TUTORA: María Isabel Betlloch Mas

COTUTORA: María del Mar Blanes Martínez

Departamento de Medicina Clínica. Área de Dermatología.

Curso académico 2022 - 2023

Convocatoria de Junio 2023

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
1.1. ABSTRACT	4
2. LISTADO DE ABREVIATURAS	6
3. INTRODUCCIÓN.....	7
3.1. Justificación del trabajo:	12
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	12
4.1. Hipótesis	12
4.2. Objetivo general	12
4.3. Objetivos específicos	13
5. MATERIAL Y MÉTODOS	14
5.1. Población y ámbito de estudio	14
5.2. Tipo de estudio	14
5.3. Método y periodo de recogida de datos	14
5.4. Población del estudio: Criterios de inclusión y exclusión.....	15
5.5. Variables del estudio	15
5.6. Estudio Estadístico	16
6. RESULTADOS.....	17
7. DISCUSIÓN	25
8. CONCLUSIONES.....	30
9. LIMITACIONES.....	31
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	31
11. BIBLIOGRAFÍA.....	32
12. ANEXOS.....	34
12.1. Plantilla de recogida de datos.....	34
12.2. Imágenes adicionales de pacientes con mastocitosis cutánea.....	35
12.3. Recomendaciones para pacientes con mastocitosis.....	39
12.2. Informe COIR.....	56
12.5. Documento de solicitud de exención de consentimiento informado.....	58
12.6. Informe del CEIm.....	59

1. RESUMEN

Introducción: Las mastocitosis cutáneas son patologías de baja frecuencia poblacional. En la mayoría de los pacientes pediátricos presentan buen pronóstico asociado a remisión espontánea de la enfermedad antes de la pubertad. Existen pocos casos en los que la patología persiste en la edad adulta, evolucionando hacia mastocitosis sistémica. Se diferencian tres formas clínicas: mastocitoma, variante polimórfica de mastocitosis máculo-papular (la más frecuente y asociada a pronóstico favorable) y variante monomórfica de mastocitosis máculo-papular (se relaciona con mal pronóstico). Se deben tener en cuenta una serie de factores para establecer el pronóstico de las mastocitosis cutáneas: clínicos, histológicos y analíticos.

Objetivos: Describir de manera objetiva datos sobre las características epidemiológicas, clínicas, el manejo terapéutico y la evolución de las mastocitosis cutáneas pediátricas.

Material y métodos: Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, enmarcado en el área de salud del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, de pacientes pediátricos (0 - 15 años), diagnosticados de mastocitosis cutánea e incluidos en bases de datos del centro hospitalario (periodo 2002-2022).

Resultados: Se analizaron 58 pacientes, de los cuales el 62,1% fueron hombres y la forma clínica más predominante fue el mastocitoma (65,5%). La edad media al diagnóstico fue de 10,1 meses; presentando clínica exclusivamente local en el 96,5% de los casos. Los valores de triptasa sérica al diagnóstico fueron normales en el 37,9% de los pacientes; hallándose por encima de 20 µg/L en el 3,5% de los casos. El tratamiento tópico fue el más pautado (86,1%), especialmente los corticoides (68,9%). Se empleó tratamiento sistémico en el 63,8% de los pacientes: los antihistamínicos tipo 1 fueron los más utilizados (60,3%). Las lesiones cutáneas de mastocitosis remitieron de forma espontánea, antes de alcanzar la pubertad, en la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio (86,2%). Se perdió el seguimiento en el 10,3% de los casos y progresó a mastocitosis sistémica en el 3,5% de los pacientes. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las formas clínicas y la evolución de la enfermedad (valor $p = 0,003$).

Conclusiones: En la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio, la mastocitosis cutánea fue diagnosticada a una edad inferior a los 12 meses, resultando más frecuente en el sexo masculino; el mastocitoma fue la forma diagnóstica confirmada histopatológicamente de mayor frecuencia; y los valores de triptasa sérica fueron normales, predominando la clínica exclusivamente local y el empleo de tratamiento tópico. El pronóstico fue favorable en la mayoría de los casos, con remisión espontánea de la enfermedad antes de la pubertad. Únicamente dos casos con mastocitosis máculo-papular monomórfica, clínica sistémica y valores elevados de triptasa evolucionaron hacia mastocitosis sistémica.

Palabras clave: “mastocitosis”, “mastocitoma”, “urticaria pigmentosa”, “mastocitosis máculo-papular”, “edad pediátrica”, “mastocitosis sistémica”, “mastocitosis cutánea”, “triptasa sérica”.



1.1. ABSTRACT

Introduction: Cutaneous mastocytosis are pathologies of low population frequency. Most pediatric patients have a good prognosis associated with spontaneous remission of the disease before puberty. There are few cases in which the disease persists into adulthood, evolving into systemic mastocytosis. Three clinical forms are differentiated: mastocytoma, polymorphic variant of maculo-papular mastocytosis (the most frequent and associated with a favorable prognosis) and monomorphic variant of maculo-papular mastocytosis (associated with a poor prognosis). A series of factors must be taken into account to establish the prognosis of cutaneous mastocytosis: clinical, histological and analytical.

Objectives: To describe data on the epidemiological and clinical characteristics, therapeutic management and evolution of pediatric cutaneous mastocytosis.

Material and methods: Descriptive, observational and retrospective study, framed in the health area of the General University Hospital Dr. Balmis (Alicante), of pediatric patients (0 - 15 years), diagnosed with cutaneous mastocytosis and included in databases of the hospital (period 2002-2022).

Results: 58 patients were analyzed, of which 62.1% were men and the most predominant clinical form was mastocytoma (65.5%). Likewise, the mean age at diagnosis was 10.1 months; presenting exclusively local symptoms in 96.5% of cases. Serum tryptase values at diagnosis were normal in 37.9% of patients; being above 20 µg/L in 3.5% of the cases. Topical treatment was the most prescribed (86.1%), especially corticosteroids (68.9%). Systemic treatment was used in 63.8% of the patients: type 1 antihistamines were the most used (60.3%). The skin lesions of mastocytosis resolved spontaneously, before reaching puberty, in most of the patients included in the study (86.2%). Follow-up was lost in 10.3% of cases and progressed to systemic mastocytosis in 3.5% of patients. Statistically significant differences were found between the clinical forms and the evolution of the disease (p value = 0.003).

Conclusions: In most of the patients included in the study, cutaneous mastocytosis was diagnosed at an age of less than 12 months, being more frequent in males; Mastocytoma was the most frequent histopathologically confirmed diagnostic form; and the serum tryptase values were normal, predominantly the exclusively local symptoms and the use of topical treatment. The prognosis was favorable in most cases, with spontaneous remission of the disease before puberty. Only two cases with monomorphic maculo-papular mastocytosis, systemic symptoms and elevated tryptase values evolved into systemic mastocytosis.

Key words: “mastocytosis”, “mastocytoma”, “urticaria pigmentosa”, “maculopapular mastocytosis”, “pediatric age”, “systemic mastocytosis”, “cutaneous mastocytosis”, “serum tryptase”.

2. LISTADO DE ABREVIATURAS

- **Anti H1:** Antihistamínicos antagonistas del receptor H1 de histamina.
- **AS:** Analítica sanguínea.
- **CEIm:** Comité de Ética para la Investigación con Medicamentos.
- **COIR:** Código de Investigación Responsable.
- **DE:** Desviación Estándar.
- **M (\pm SD):** Media (\pm Standard Desviation/Desviación Estándar).
- **MMII:** Miembros Inferiores.
- **MMSS:** Miembros superiores.
- **N:** número de pacientes (expresado en números enteros).
- **OIR:** Oficina de Investigación Responsable.
- **SP:** Sangre Periférica.
- **SPSS:** *Statistical Package for Social Sciences*.
- **Tto:** Tratamiento.

3. INTRODUCCIÓN

Las mastocitosis conforman un conjunto de patologías del sistema hematopoyético, de carácter heterogéneo y clonal, que comparten las siguientes características diferenciadoras y comunes: crecimiento incontrolado y almacenamiento de mastocitos anómalos en diferentes tejidos u órganos tales como tejido cutáneo, tracto digestivo y médula ósea^{3,4,9}; y aparición de sintomatología derivada de la actividad de diversos mediadores mastocitarios (triptasa, histamina, heparina, etc) que son sintetizados y se liberan tras la estimulación de los mastocitos^{1,10}.

Se definen como enfermedades de baja frecuencia al presentar una prevalencia por debajo de cinco casos por cada 10.000 individuos.¹² Se pueden detectar en todas las franjas de edad, debutando en más de la mitad de los pacientes durante los dos primeros años de vida (lo más frecuente es en los primeros 12 meses), siendo semejante la distribución según el sexo^{8,15}.

A nivel fisiopatológico, los precursores mastocitarios se producen en la médula ósea y se desplazan primero a nivel sanguíneo y posteriormente llegan a los tejidos para acabar de diferenciarse y comenzar la proliferación^{1,14}. El carácter clonal de las mastocitosis se ve establecido por la presencia de mutaciones en el protooncogén c-Kit que activan el receptor c-kit (CD117), en la mayoría de pacientes adultos con mastocitosis sistémica (superan el 90%); y en un porcentaje inferior en los casos pediátricos, mayoritariamente de afectación cutánea (entre el 0 y el 80% aproximadamente).^{1,11}.

Respecto a la clínica de las mastocitosis, la sintomatología local secundaria a la liberación de mediadores mastocitarios (prurito, eritema, signo de Darier positivo, formación de pápulas y zonas ampollosas sobre lesiones cutáneas, etc) es más típica en pacientes pediátricos^{1,2}. El signo de Darier (positivo) es un signo clínico patognomónico de las mastocitosis que consiste en la aparición de una urticación a nivel cutáneo (zona eritematoedematosa), tras exponer la piel a una acción de fricción/rascado con un objeto romo (produce degranulación mastocitaria)^{2,14}.



Figura 1. Signo de Darier positivo en mastocitoma solitario.

(Fuente: imagen de archivo del Servicio de Dermatología).

Por otro lado, la clínica sistémica abarca sintomatología variada como diarrea, dolor en la región abdominal, fenómeno de *flushing* (crisis de eritema a nivel facial y en la zona superior del tronco, acompañándose de sensación de aumento de la temperatura en mejillas), anafilaxia, hipotensión, palpitaciones, hepatomegalia, clínica neuropsiquiátrica, etc^{1,13}.

Las mastocitosis en el paciente pediátrico, tratadas en el presente trabajo, suelen caracterizarse por la presencia exclusiva de lesiones cutáneas (mastocitosis cutáneas) que tienden a la regresión espontánea en torno a la adolescencia temprana (ocurre prácticamente en todos los pacientes diagnosticados de mastocitoma solitario) y con la existencia de otra clínica local acompañante asociada a la liberación de mediadores mastocitarios. En torno al 10-20% de los pacientes pediátricos pueden presentar clínica sistémica asociada^{3,9}.

Las mastocitosis cutáneas, más típicas en la edad pediátrica, se caracterizan por la presencia de diferentes lesiones cutáneas y/o clínica local^{2,7}. Se distinguen tres formas clínicas:

1. Mastocitosis máculo-papular (también conocida clásicamente como Urticaria pigmentosa): es el tipo de mastocitosis cutánea más frecuente (80-90%), sobre todo en casos pediátricos cuyas lesiones tienden a la desaparición total o parcial. Las lesiones típicas son máculas y pápulas eritematosas a nivel del tronco. También pueden presentar coloración marrónácea, cuyo tamaño y número puede diferir de un paciente a otro. Se distingue una variante monomórfica con pápulas de pequeño tamaño; y una variante polimórfica con placas heterogéneas y grandes, de 1,5 cm o más (siendo la última la de mayor frecuencia)^{2,4,12}.



Figura 2. Mastocitosis máculo-papular: A) Variante monomórfica y B) polimórfica.
(Fuente: imágenes de archivo del Servicio de Dermatología).

2. **Mastocitoma cutáneo.** Puede tratarse de una lesión solitaria (única) o de una agrupación de lesiones. El mastocitoma solitario se manifiesta mayoritariamente en la infancia, existiendo casos en adultos de manera aislada. Su pronóstico es favorable. La clínica asociada suele ser a nivel cutáneo y se limita a la zona afectada: leve prurito, signo de Darier positivo y/o aparición de ampollas o vesículas tras la acción de fricción^{2,7,13}.



Figura 3. Mastocitoma solitario en paciente pediátrico (Fuente: imagen de archivo del Servicio de Dermatología).

3. **Mastocitosis cutánea difusa.** Suele debutar en neonatos. Asocia lesiones máculo-papulares extensas y formas eritrodérmicas.^{2,9,12}

Por otro lado, las mastocitosis con debut en la edad adulta se relacionan mayoritariamente con una presentación sistémica de la enfermedad, cuyas lesiones tienden a persistir en el tiempo^{1,4}. Algunas formas clínicas de mastocitosis sistémica son: mastocitosis sistémica indolente, mastocitosis sistémica agresiva o mastocitosis sistémica bien diferenciada^{6,7,11}.

El diagnóstico de las mastocitosis cutáneas pediátricas consiste principalmente en la visualización de lesiones típicas en la piel del paciente compatibles con la enfermedad, con signo de Darier positivo, en la detección y confirmación de numerosos infiltrados de mastocitos mediante estudio histopatológico (biopsia cutánea), y en la ausencia de criterios diagnósticos de mastocitosis sistémica^{2,5,9}. También se puede emplear la medición de triptasa sérica para analizar la progresión de la mastocitosis. Su aumento progresivo se asocia con un pronóstico desfavorable para el sujeto.

La mastocitosis sistémica puede relacionarse con un valor de triptasa sérica por encima de 20 $\mu\text{g/L}$ ^{6,10}. En la mastocitosis cutánea, la triptasa puede elevarse por encima de la normalidad (0-11 $\mu\text{g/L}$), sin llegar a superar la cifra de 20 $\mu\text{g/L}$.

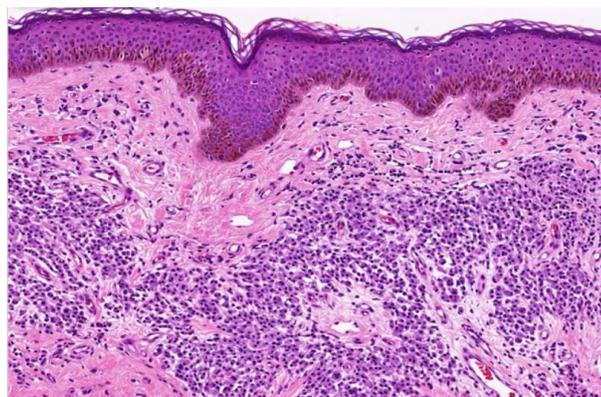


Figura 4¹⁰. Imagen histopatológica (biopsia cutánea) de un paciente con mastocitosis máculo-papular. Se observan numerosos agregados mastocitarios infiltrando la dermis.

(Fuente¹⁰: Giona F. Pediatric mastocytosis: An update. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. [Internet]. 2021; 13(1): 1–9).

El tratamiento de las mastocitosis cutáneas pediátricas se basa principalmente en la aplicación de medidas generales consistentes en evitar las modificaciones bruscas de la temperatura y la fricción del área de afectación cutánea, así como evitar diversos medicamentos que favorecen la degranulación de mastocitos (aspirina, AINES, morfina, etc)^{2,5,15}.

Si fuese necesario emplear tratamientos farmacológicos, lo más frecuente es el uso de corticoides tópicos y/o antihistamínicos tipo 1 (por separado o en algunos casos asociados). Otra opción de tratamiento es el cromoglicato disódico tópico; o cirugía en casos concretos de mastocitomas solitarios. Se usan corticoides o cromoglicato (vía oral) si la sintomatología no se controla con el tratamiento anterior. Los pacientes también pueden desarrollar cuadros de exacerbación de la enfermedad con síntomas como *flushing* con valores de triptasa normal (exacerbación por liberación de histamina)^{7,8}.

La mastocitosis pediátrica suele presentar buen pronóstico ya que en la mayoría de los casos desaparece antes de la adolescencia, pero un pequeño porcentaje de casos pueden persistir^{13,14}. Se han estudiado qué factores podrían estar relacionados con un peor pronóstico, tales como **factores clínicos** (en la forma máculo-papular se distinguen dos patrones asociados a diferente comportamiento: variante monomórfica, asociada a niveles más elevados de triptasa y mayor riesgo de persistencia de la enfermedad en edad adulta; y variante polimórfica, relacionada con cifras de triptasa normales y con tendencia a la remisión espontánea en la pubertad^{5,8,12}); **factores histológicos** (según el tipo de infiltrado: en la variante monomórfica, los mastocitos presentan forma de huso (células fusiformes)^{6,10} y su número es inferior respecto a la variante polimórfica, en la que los mastocitos presentan una forma redondeada/poligonal con citoplasma granulado^{6,13}); **factores analíticos** como triptasa sérica (una cifra más elevada se ha asociado con mayor extensión de la afectación cutánea y con mayor riesgo de progresión a mastocitosis sistémica^{1,3}), etc.

3.1. Justificación del trabajo:

La mastocitosis es una enfermedad de baja prevalencia en la población infantil y con escasos trabajos publicados acerca de su comportamiento en este grupo de edad. Nos planteamos que conocer las características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas más frecuentes en los pacientes de edad pediátrica del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante podría aportar datos de interés para tomar decisiones en su manejo.

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. Hipótesis:

Se pretende comprobar que, al menos el 90% de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio, cumplen con las características más frecuentes de la mastocitosis cutánea a esta edad: 1) edad media al diagnóstico inferior a 12 meses; 2) mastocitosis máculo-papular (variante polimórfica) como forma clínica predominante, con sintomatología exclusivamente local; 3) cifras de triptasa sérica inferiores a 20 µg/L al diagnóstico; 4) tratamiento más empleado de tipo tópico y 5) las lesiones cutáneas remiten de forma espontánea antes de alcanzar la pubertad.

4.2. Objetivo general:

Conocer de manera objetiva datos sobre las características epidemiológicas, clínicas, el manejo terapéutico y la evolución de las mastocitosis cutáneas en pacientes pediátricos del Hospital General de Alicante en los últimos veinte años (periodo 2002-2022).

4.3. Objetivos específicos:

- 1.** Describir características epidemiológicas básicas de los pacientes incluidos en el estudio: edad media al diagnóstico y distribución por sexo de la enfermedad.
- 2.** Analizar sus principales características clínicas: forma diagnóstica más frecuente, sintomatología predominante, y asociación con clínica sistémica, entre otras.
- 3.** Analizar los resultados de triptasa sérica (normal o elevada) y/o de otras pruebas complementarias necesarias, al diagnóstico y durante el seguimiento de los pacientes.
- 4.** Conocer el manejo terapéutico y farmacológico de los pacientes pediátricos del estudio.
- 5.** Conocer la evolución general de la patología en los sujetos incluidos.



5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Población y ámbito de estudio

Pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Dermatología del área de salud Alicante-Hospital General Dr. Balmis en el periodo 2002-2022.

5.2. Tipo de estudio

Estudio descriptivo, observacional transversal y retrospectivo.

5.3. Método y periodo de recogida de datos

Para elaborar el estudio y recoger los datos, se llevó a cabo una preselección mediante la búsqueda en el archivo de imágenes del servicio de Dermatología (programa *Sargonet*) y en las bases de datos propias del Servicio, siguiendo los criterios de búsqueda "mastocitosis", "mastocitoma" y "urticaria pigmentosa".

Para obtener información relativa a las variables del estudio se han utilizado las historias clínicas electrónicas del Hospital General de Alicante Dr. Balmis, empleando los programas Orion Clinic, Abucasis y Mizar.

Se ha utilizado el programa Microsoft Office Excel versión 2010 para elaborar la base de datos del estudio a partir de una plantilla propia de recogida de datos anonimizados; y el programa estadístico SPSS para el análisis de los datos y la elaboración de las gráficas correspondientes.

Se han recopilado datos de pacientes en el periodo de 2002 a 2022 ya que no se disponía de información de años anteriores. Los datos fueron recogidos entre abril y agosto de 2022.

5.4. Población del estudio: Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión: Se incluyeron todos los pacientes pediátricos, cuya edad al diagnóstico fuera entre 0 y 15 años; con diagnóstico de mastocitosis basado en la inspección clínica y/o pruebas complementarias; que hayan permanecido en seguimiento en las consultas de Dermatología Infantil del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante y estén registrados en las bases de datos digitalizadas del centro hospitalario.

Criterios de exclusión: Historias clínicas sin confirmación diagnóstica de mastocitosis, e informes incompletos por escasez de datos clínicos, analíticos y terapéuticos esenciales para la sospecha diagnóstica de la patología.

5.5. Variables del estudio

Variables epidemiológicas o de identificación: sexo (varón, mujer); edad del paciente (años); edad media al diagnóstico (meses).

Variables de resultado:

- Variables clínicas: formas clínicas de mastocitosis (mastocitoma, mastocitosis máculo-papular: variante monomórfica, mastocitosis máculo-papular: variante polimórfica); clínica local sí, no); clínica sistémica (sí, no); localización (cabeza, tronco, MMSS, MMII, diseminada); registro de antecedentes atópicos (sí, no, desconocido).
- Variables relacionadas con las exploraciones complementarias: petición de AS (sí, no); resultados de AS (normal, patológico, estudio no realizado); petición de SP (sí, no); resultados SP (normal, patológico, estudio no realizado); petición triptasa sérica (sí, no); resultado triptasa al diagnóstico (normal, elevada: entre 11,1 µg/L y 19,9 µg/L, elevada: por encima de 20 µg/L, estudio no realizado); triptasa durante control evolutivo (normal,

elevada: por encima de 11 $\mu\text{g/L}$, estudio no realizado); petición biopsia cutánea (sí, no); resultado biopsia cutánea (normal, patológico, estudio no realizado); petición biopsia médula ósea (sí, no); resultado biopsia médula ósea (normal, patológico, estudio no realizado).

- Variables relacionadas con el tratamiento: comunicación de medidas generales (sí, no); tratamiento tópico (corticoides, cromoglicato disódico, no); tratamiento sistémico (corticoides orales, cromoglicato disódico oral, antihistamínicos tipo 1, antihistamínicos tipo 2, no); tratamiento quirúrgico (sí, no); evolución (remisión espontánea antes de pubertad, enfermedad progresiva, pérdida de seguimiento).

5.6. Estudio Estadístico

El estudio estadístico se ha llevado a cabo mediante el programa SPSS para Windows, versión 27.0. El análisis descriptivo se ha efectuado presentando las variables numéricas basales como media y desviación estándar (DE), y las cualitativas como números absolutos y porcentajes.

Para comparar las variables cualitativas se usó la prueba de Chi cuadrado. En caso de variables cuantitativas de muestras independientes, se empleó el test de U de Mann-Whitney o T de Student. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa un valor $p < 0.05$.

6. RESULTADOS

Inicialmente se seleccionaron 68 casos, de los que se excluyeron 10, por no cumplir los criterios de inclusión. El estudio ha incluido finalmente a 58 pacientes pediátricos.

La **Tabla 1** (página 18) corresponde a las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes. Se observa que 36 pacientes (62,1%) fueron varones y 22 (37,9%) fueron mujeres.

Respecto a las formas clínicas de mastocitosis cutánea, 38 sujetos (65,5%) fueron diagnosticados de mastocitoma (concretamente de mastocitoma solitario), 2 sujetos (3,5%) de la variante monomórfica de mastocitosis máculo-papular y 18 sujetos (31%) de la variante polimórfica de mastocitosis máculo-papular. La edad media al diagnóstico de mastocitosis de los pacientes fue 10,1 meses.

Las lesiones cutáneas presentadas se han resuelto por completo en 50 pacientes (86,2%), recibiendo el alta de Consultas Externas de Dermatología Pediátrica en el momento de consulta de la información en las bases de datos. Ocho pacientes (13,8%) continúan en seguimiento y acudiendo a citas anuales.

Por otro lado, todos los pacientes (100%) presentaron clínica local al diagnóstico y/o durante las visitas periódicas de seguimiento (prurito, lesión eritematoedematosa: signo de Darier positivo, ampollas, etc); y 2 pacientes (3,5%) presentaron adicionalmente clínica sistémica (diarrea, *flushing* y dolor abdominal espasmódico).

Respecto a la localización de las lesiones cutáneas, 18 pacientes (31%) presentaron lesiones de forma diseminada; 16 pacientes (27,6%) en el tronco; 10 pacientes (17,2%) en miembros superiores; 8 pacientes (13,8%) en miembros inferiores, y 6 pacientes (10,3%) a nivel cefálico.

Además, 42 pacientes del estudio (72,4%) registraron antecedentes atópicos como dermatitis atópica, asma bronquial o rinitis alérgica en su historia clínica.

Características epidemiológicas y clínicas	N	%
Sexo		
Varón	36	62,1
Mujer	22	37,9
Formas clínicas		
Mastocitoma	38	65,5
Mastocitosis máculo-papular: variante monomórfica	2	3,5
Mastocitosis máculo-papular: variante polimórfica	18	31
Edad media al diagnóstico, meses: M (± SD)	10,1 (± 15,2)	-
Resolución de las lesiones		
Sí	50	86,2
No	8	13,8
Clínica local		
Sí	58	100
No	0	0
Clínica sistémica		
Sí	2	3,5
No	56	96,5
Localización		
Cabeza	6	10,3
Tronco	16	27,6
MMSS	10	17,2
MMII	8	13,8
Diseminada	18	31
Registro de antecedentes atópicos		
Sí	42	72,4
No	12	20,7
Desconocido	4	6,9
Total de pacientes incluidos	58	100

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de mastocitosis cutánea pediátrica de los pacientes del estudio.

La **Tabla 2** (página 20) hace referencia a las pruebas complementarias solicitadas para el diagnóstico y seguimiento de mastocitosis cutánea, con sus respectivos resultados.

Se solicitó analítica sanguínea que incluyese hemograma, bioquímica y perfil de coagulación a todos los pacientes (100%), siendo los resultados normales en 57 sujetos (98,3%). Se pidió un estudio de sangre periférica a 1 paciente (1,7%), y su resultado fue patológico.

Además, se solicitó la determinación de triptasa sérica al diagnóstico a todos los pacientes del estudio (100%). El resultado de triptasa fue normal en 38 pacientes (65,5%), y elevado en 20 pacientes (34,5%).

Durante el control evolutivo anual, la cifra de triptasa fue normal en 40 casos (68,9%) y elevada en 2 pacientes (3,5%).

Por otro lado, se efectuó biopsia cutánea a 52 pacientes (89,7%), confirmando el diagnóstico de mastocitosis en todos los casos.

Únicamente se realizó una biopsia de médula ósea a 1 paciente (1,7%) debido a la existencia de alteraciones en el estudio de sangre periférica, siendo su resultado normal.

Pruebas complementarias solicitadas	N	%
Petición AS		
Sí	58	100
No	0	0
Resultados AS		
Normal	57	98,3
Patológico	1	1,7
Estudio no realizado	0	0
Petición SP		
Sí	1	1,7
No	57	98,3
Resultados SP		
Normal	0	0
Patológico	1	1,7
Estudio no realizado	57	91,4
Petición triptasa sérica		
Sí	58	100
No	0	0
Resultado triptasa al diagnóstico		
Normal (entre 0 y 11 µg/L)	38	65,5
Elevada (entre 11,1 µg/L y 19,9 µg/L)	18	31
Elevada (por encima de 20 µg/L)	2	3,5
Estudio no realizado	0	0
Triptasa durante control evolutivo		
Normal	40	68,9
Elevada (por encima de 11 µg/L)	2	3,5
Estudio no realizado	16	27,6
Petición biopsia cutánea		
Sí	52	89,7
No	6	10,3
Resultado biopsia cutánea		
Normal	0	0
Patológico	52	89,7
Estudio no realizado	6	10,3
Petición biopsia médula ósea		
Sí	1	1,7
No	57	98,3
Resultado biopsia médula ósea		
Normal	1	1,7
Patológico	0	0
Estudio no realizado	57	98,3
Total de pacientes incluidos	58	100

Tabla 2. Pruebas complementarias de mastocitosis cutánea pediátrica que fueron solicitadas a los pacientes del estudio.

La **Tabla 3** (página 21) se corresponde con datos sobre el manejo terapéutico y la evolución general de los sujetos incluidos en el estudio.

Cabe recalcar que los especialistas comunicaron medidas y recomendaciones generales sobre la patología a los 58 pacientes del estudio (100%), dejando constancia en su informe.

Respecto al tratamiento tópico, 40 pacientes recibieron corticoides (68,9%) y a 10 se les pautó cromoglicato disódico (17,2%).

En relación con el tratamiento sistémico, 35 pacientes tomaron antihistamínicos tipo 1 (60,3%) y 2 pacientes recibieron cromoglicato disódico oral (3,5%).

Asimismo, 1 paciente del estudio (1,7%) diagnosticado de mastocitoma fue intervenido quirúrgicamente para realizar la exéresis de la lesión cutánea localizada.

Respecto a la evolución del cuadro, en 50 pacientes (86,2%) la patología remitió espontáneamente antes de alcanzar la pubertad; en 2 pacientes (3,5%) progresó persistiendo en la etapa adulta, y en 6 casos (10,3%) se perdió el seguimiento.

Manejo terapéutico	N	%
Comunicación de medidas generales/recomendaciones		
Sí	58	100
No	0	0
Tratamiento tópico		
Corticoides	40	68,9
Cromoglicato disódico	10	17,2
No	8	13,8
Tratamiento sistémico		
Corticoides orales	0	0
Cromoglicato disódico oral	2	3,5
Antihistamínicos H1	35	60,3
Antihistamínicos H2	0	0
No	21	36,2
Tratamiento quirúrgico		
Sí	1	1,7
No	57	98,3
Evolución		
Remisión espontánea antes de pubertad	50	86,2
Enfermedad progresiva	2	3,5
Pérdida de seguimiento	6	10,3
Total de pacientes incluidos	58	100

Tabla 3. Manejo terapéutico y evolución de la enfermedad en los pacientes del estudio.

La **tabla 4** (página 22) muestra que se observaron diferencias significativas en el pronóstico de la mastocitosis en función de tres variables: forma clínica, el resultado de triptasa al diagnóstico y la presentación de clínica sistémica (valor $p < 0,001$).

Únicamente 2 pacientes (3,5%) presentaron clínica sistémica, su diagnóstico fue mastocitosis máculo-papular (variante monomórfica) y el resultado de triptasa al diagnóstico fue elevado (por encima de 20 $\mu\text{g/L}$).

El resto de los pacientes no presentaron clínica sistémica. Entre ellos, 35 sujetos (60,3%) fueron diagnosticados de mastocitoma, de los cuales 30 pacientes presentaron valores normales de triptasa al diagnóstico y en 5 se objetivó triptasa elevada (entre 11,1 $\mu\text{g/L}$ y 19,9 $\mu\text{g/L}$).

Los 21 sujetos restantes (36,2%), sin clínica sistémica, recibieron el diagnóstico de mastocitosis máculo-papular (variante polimórfica), siendo la cifra de triptasa normal en 8 pacientes y elevada (entre 11,1 $\mu\text{g/L}$ y 19,9 $\mu\text{g/L}$) en 13 sujetos.

		Formas clínicas: N (%)	Resultado triptasa al diagnóstico: N (%)				TOTAL
			Normal (entre 0 y 11 $\mu\text{g/L}$)	Elevada (entre 11,1 $\mu\text{g/L}$ y 19,9 $\mu\text{g/L}$)	Elevada (por encima de 20 $\mu\text{g/L}$)	Estudio no realizado	
Clínica sistémica: N (%)	SÍ	Mastocitosis máculo-papular: variante monomórfica	0	0	2 (3,5)	0	2 (3,5)
	NO	Mastocitoma	30 (51,7)	5 (8,6)	0	0	35 (60,3)
		Mastocitosis máculo-papular: variante polimórfica	8 (13,8)	13 (22,4)	0	0	21 (36,2)
TOTAL			38 (65,5)	18 (31)	2 (3,5)	0	58 (100)

Tabla 4. Comparación de tres variables del estudio: formas clínicas, clínica sistémica y resultado de triptasa sérica al diagnóstico. Las diferencias fueron estadísticamente significativas (valor $p < 0,001$).

La **tabla 5** (página 24) relaciona cuatro variables: formas clínicas, tratamiento tópico, tratamiento sistémico y evolución; hallándose diferencias estadísticamente significativas entre las formas clínicas y la evolución (valor $p = 0,003$).

La enfermedad remitió espontáneamente, antes de alcanzar la pubertad, en 50 pacientes (86,2%).

Dentro de este grupo, 32 sujetos presentaron el diagnóstico de mastocitoma (primer subgrupo) y 18 de la variante polimórfica de mastocitosis máculo-papular (segundo subgrupo).

En el primer subgrupo, 12 pacientes fueron tratados con corticoides tópicos y antihistamínicos H1; 11 sujetos únicamente con corticoides tópicos; 5 pacientes con antihistamínicos H1; y 4 no recibieron tratamiento.

En el segundo subgrupo, 10 pacientes fueron tratados con corticoides tópicos y antihistamínicos H1; y 8 con cromoglicato disódico tópico y antihistamínicos H1.

Por otro lado, la mastocitosis progresó hacia enfermedad sistémica en 2 pacientes diagnosticados de la variante monomórfica de mastocitosis máculo-papular, en tratamiento con cromoglicato disódico tópico y oral (3,5%).

Por último, se perdió el seguimiento en 6 pacientes diagnosticados de mastocitoma, en tratamiento con corticoides tópicos (10,4%).

		FORMAS CLÍNICAS: N (%)						
		<u>TTO TÓPICO:</u>	<u>TTO SISTÉMICO:</u>	Mastocitoma	Mastocitosis máculo-papular: variante monomórfica	Mastocitosis máculo-papular: variante polimórfica		
E V O L U C I Ó N	Remisión espontánea antes de pubertad	Corticoides	Anti H1	12 (20,7)	0	10 (17,2)	TOTAL 22 (37,9)	
			No	11 (19)	0	0	11 (19)	
		Cromoglicato	Anti H1	0	0	8 (13,8)	8 (13,8)	
		No	Anti H1	5 (8,6)	0	0	5 (8,6)	
			No	4 (6,9)	0	0	4 (6,9)	
	Enfermedad progresiva	Cromoglicato	Cromoglicato	0	2 (3,5)	0	2 (3,5)	
	Pérdida de seguimiento	Corticoides	No	6 (10,4)	0	0	6 (10,4)	
	TOTAL				38 (65,5)	2 (3,5)	18 (31)	58 (100)

Tabla 5. Comparación de cuatro variables del estudio: formas clínicas, tratamiento tópico, tratamiento sistémico y evolución. Las diferencias fueron estadísticamente significativas entre las formas clínicas y la evolución de la enfermedad (valor $p = 0,003$).

7. DISCUSIÓN

En primer lugar, se analizan las cuestiones planteadas en la hipótesis y objetivos iniciales, siguiendo el mismo orden:

1) Características epidemiológicas: edad media al diagnóstico y distribución por sexo

La edad media al diagnóstico en el presente estudio fue inferior a los 12 meses de edad (10,1 meses). Según JM Azaña^{1,2}, lo más frecuente es que los pacientes sean diagnosticados por debajo de los 2 años.

La enfermedad fue más frecuente en el sexo masculino (62,1%) que en el femenino (37,9%). Según la literatura^{1,2}, la distribución por sexo es similar en edad pediátrica. En diversos estudios revisados,^{7,11,14} ambos porcentajes son semejantes y/o varían a favor de un sexo u otro, sin aparente justificación fundamentada.



2) Forma diagnóstica y clínica más frecuentes

La mayor parte de los sujetos incluidos fueron diagnosticados de mastocitoma solitario (65%); y el 31% de la variante polimórfica de mastocitosis máculo-papular. La última entidad mencionada es la más frecuente en la población pediátrica pero no es la predominante en el presente estudio.

Dichos resultados podrían estar relacionados con los diferentes métodos de recogida de datos y de derivación de casos por parte de Atención Primaria. Es posible que en otros trabajos los pacientes con mastocitoma hayan podido ser derivados y tratados en consultas de Dermatología Pediátrica, Pediatría, Hematología o Alergología Pediátrica.

De esta forma, los sujetos se terminarían dispersando entre diferentes especialidades y

algunos no se llegarían a contabilizar si no llegan a Dermatología Pediátrica.

En nuestro estudio, todos los pacientes con mastocitoma terminaron siendo derivados a consultas de Dermatología Pediátrica, a pesar de haber sido atendidos previamente en otras especialidades.

Según los artículos revisados^{2,5,8,10}, ambos diagnósticos suelen asociarse con cuadros autolimitados, remisión espontánea de la enfermedad y cifras normales de triptasa sérica al diagnóstico y durante el transcurso del cuadro^{5,8,13}; características que sí se cumplen.

El 100% de los pacientes presentaron clínica local, siendo exclusiva en un 96,5%. Es la situación más predominante en los casos pediátricos de mastocitosis cutánea, especialmente en pacientes con mastocitoma^{1,5,6}, diagnóstico más frecuente en nuestro estudio.



3) Cifras de triptasa sérica al diagnóstico y otras pruebas complementarias

La mayoría de los pacientes (96,5%) presentan valores de triptasa sérica al diagnóstico inferiores a 20 µg/L. Es decir, en la mayoría la mastocitosis es cutánea, estable y localizada. Los datos son coherentes con los diagnósticos clínicos e histopatológicos obtenidos^{2,3}, y cumplen con la hipótesis planteada inicialmente.

Únicamente dos pacientes presentaron valores de triptasa al diagnóstico superiores a 20 µg/L, evolucionando posteriormente hacia mastocitosis sistémica. Las cifras por encima de dicho valor suelen asociarse con clínica sistémica acompañante y con pronóstico desfavorable.

En relación con otras pruebas complementarias, en la mayoría de los pacientes se realizó biopsia cutánea (89,7%) para confirmar el diagnóstico clínico. Algunos autores^{3,8,10,15} recomiendan realizar estudio histopatológico cutáneo rutinario.

No se solicitaría a aquellos sujetos a los que se diagnostique mastocitosis cutánea indudablemente por la clínica^{2,7} (como ocurrió con el 10,3% restante correspondiente con casos de mastocitoma). No se llevan a cabo biopsias de médula ósea rutinarias a esta edad^{4,8}.

4) Tratamiento

El 86,1% de los pacientes han empleado tratamiento tópico, acercándose al objetivo planteado inicialmente (90%). Dicho dato se relacionaría con el hecho de que la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados de mastocitoma solitario (se asocia con buen pronóstico y uso de tratamiento tópico) y presentaron cifras normales de triptasa al diagnóstico y durante el seguimiento. En la mayoría de los casos, no ha sido necesario emplear tratamiento sistémico ni quirúrgico^{2,7}.



5) Evolución del cuadro

En el 86,2% de los pacientes, la enfermedad remitió espontáneamente antes de alcanzar la pubertad. En el 10,3% de los casos, se perdió el seguimiento. El último dato se corresponde con 6 casos de mastocitoma, tratados con corticoides tópicos, que no acudieron a las citas programadas en consultas de Dermatología y en los que no se realizó biopsia cutánea, hecho que atribuimos a una probable resolución espontánea.

Por tanto, asumimos que el porcentaje final de pacientes con remisión espontánea asciende a 96,5%, cumpliendo con la hipótesis planteada y con los valores referidos en la literatura consultada^{1,8,10,13,15} (resolución espontánea en el 90-95% de los casos)^{7,12,15}.

Únicamente en 2 sujetos (3,5%) del estudio la patología ha progresado, han presentado clínica local y clínica sistémica adicional, evolucionando hacia mastocitosis sistémica.

Según la literatura^{2,4,8,14}, este hecho se relacionaría con el comportamiento clínico de la entidad diagnóstica que presentan ambos (variante monomórfica de mastocitosis máculo-papular) puesto que dicho diagnóstico se asocia con peor pronóstico^{2,4,7,13}: mayor riesgo de presentar niveles de triptasa elevada (superior a 20 µg/L), clínica sistémica acompañante, persistencia de mastocitosis en edad adulta y positividad de marcadores inmunohistoquímicos^{8,9,11}.

Finalmente, se profundiza sobre otros aspectos del estudio:

Los resultados de la analítica sanguínea fueron patológicos en 1 paciente que presentaba ligera trombocitopenia. Se solicitó un estudio de sangre periférica para detectar posibles alteraciones asociadas y se hallaron macrotrombocitos aislados sin presencia de otras alteraciones en serie roja o blanca. Fue el único paciente al cual se solicitó una biopsia de médula ósea, pero su resultado finalmente fue normal^{2,9}. No presentó otra sintomatología y las alteraciones analíticas se resolvieron con el tratamiento pautado (corticoides tópicos y antihistamínicos H1).

Los valores normales de triptasa sérica que tienen en cuenta desde el laboratorio del centro hospitalario se encuentran entre 0 y 11 µg/L. Según los artículos revisados^{1,4,6,11}, los casos de mastocitosis cutánea pueden debutar con cifras normales de triptasa o con valores elevados (sin alcanzar 20 µg/L)^{1,4,15}. Asimismo, las cifras de todos los pacientes con mastocitosis cutánea con posterior remisión espontánea se hallaron siempre en un intervalo entre 0 y 19,9 µg/L.

Por otro lado, los dos sujetos del estudio diagnosticados de mastocitosis máculo-papular monomórfica, que progresaron hacia mastocitosis sistémica, fueron tratados con cromoglicato disódico por vía tópica y oral. Su clínica mejoró progresivamente, pero las cifras de triptasa en sus controles evolutivos anuales continuaron siendo elevadas (mayores de 11 µg/L).

Este dato se asociaría al hecho de que el tratamiento actual de la mastocitosis está dirigido a disminuir la sintomatología de los pacientes y a incrementar su calidad de vida⁹.

Por tanto, no elimina las lesiones cutáneas ni garantiza la reducción de los niveles de triptasa sérica (no actúa sobre la carga mastocitaria). No existe un tratamiento curativo para la mastocitosis sistémica^{1,2,15}.

En el estudio no se han añadido datos sobre la morfología de los mastocitos o de marcadores inmunohistoquímicos porque dicha información no se incluía de forma sistemática en los informes anatomopatológicos de mastocitosis hasta fechas recientes.



8. CONCLUSIONES

1. La mastocitosis cutánea fue diagnosticada a una edad inferior a los 12 meses en la mayoría de los pacientes del estudio; resultando más frecuente en el sexo masculino.
2. El mastocitoma fue el diagnóstico predominante entre los pacientes incluidos, seguido de la forma máculo-papular polimorfa. La mayoría presentó clínica exclusivamente local.
3. En la mayoría de los casos, los valores de triptasa sérica fueron normales desde el inicio o se normalizaron; sin sobrepasar la cifra de 20 µg/L al diagnóstico. Se realizó biopsia cutánea confirmatoria del diagnóstico clínico a la mayoría de los sujetos.
4. El tratamiento tópico fue el más empleado entre los pacientes estudiados.
5. En aproximadamente el 90% de los sujetos, la mastocitosis remitió de forma espontánea antes de alcanzar la pubertad. Se registraron únicamente dos casos en los que la enfermedad progresó y evolucionó hacia mastocitosis sistémica.

9. LIMITACIONES

Se encontraron limitaciones durante la recogida de datos ya que se trata de un estudio retrospectivo que depende de la información disponible en las bases de datos consultadas, principal motivo por el que se descartaron 10 pacientes (historias clínicas incompletas y/o inaccesibles por antigüedad de los casos).

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los datos de los pacientes fueron tratados de manera confidencial, protegiendo su anonimato y su derecho a la intimidad. El estudio ha sido aprobado por el CEIm del Hospital General Universitario Dr. Balmis (código de registro: PI2018/099), y por la OIR (COIR: TFG.GME.MIBM.MPI.230223). La exención del Consentimiento Informado se solicitó y autorizó por el CEIm (páginas 58-59).

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Azaña JM, Torrelo A, Matito A. Actualización en mastocitosis. Parte 1: fisiopatología, clínica y diagnóstico. *Actas Dermosifiliogr.* 2016; 107: 5–14.
2. Azaña JM, Torrelo A, Matito A. Actualización en mastocitosis. Parte 2: categorías, pronóstico y tratamiento. *Actas Dermosifiliogr.* 2016; 107: 15–22.
3. Gurnee EA, Johansen ML, Phung TL, Guo EL, Fong A, Tollefson M, et al. Pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis: Retrospective review Disponible en: of signs, symptoms, and associated conditions. *Pediatr Dermatol.* 2021; 38: 159–63.
4. Matito A, Azaña JM, Torrelo A, Alvarez-Twose I. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children: New Classification and Prognostic Factors. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018; 38: 351–63.
5. Sandru F, Petca RC, Costescu M, et al. Cutaneous mastocytosis in childhood—Update from the Literature. *J Clin Med.* 2021; 10.
6. De La Sotta P, Romero W, Kramer D, Cárdenas C, González S. Mastocitosis en Edad Pediátrica. *Rev Chil Dermatol.* 2010; 26: 295–302.
7. Nemat K, Abraham S. Cutaneous mastocytosis in childhood. *Allergol Sel.* 2022; 6: 1–10.
8. Arase N, Wataya-Kaneda M, Murota H, Nakagawa Y, et al. Genotype and phenotype analysis of patients with pediatric cutaneous mastocytosis, especially wild-type KIT patients. *J Dermatol.* 2020; 47: 426–9.
9. Czarny J, Renke J, Żawrocki A, Nowicki RJ, Lange M. Natural evolution in pediatric cutaneous mastocytosis: 10-year follow-up. *Int J Dermatol.* 2021; 60: 1253–7.
10. Giona F. Pediatric mastocytosis: An update. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021; 13: 1–9.

11. Hartmann K, Escribano L, Grattan C, Brockow K, Carter MC, Alvarez-Twose I, et al. Cutaneous manifestations in patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137: 35–45.
12. Klaiber N, Kumar S, Irani AM. Mastocytosis in Children. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17: 1–8.
13. Hermans MAW, Pasmans SGMA, Arends NJT, et al. Histopathological characteristics are instrumental to distinguish monomorphic from polymorphic maculopapular cutaneous mastocytosis in children. *Clin Exp Dermatol.* 2022; 47: 1694-1702.
14. Nair B, Sonthalia S, Aggarwal I. Solitary mastocytoma with positive Darier's sign. *Indian Dermatol Online J.* 2016; 7: 141-2.
15. Sathishkumar D, Balasundaram A, Mathew SM, Mathew L, Thomas M, Balasubramanian P, et al. Clinicopathological profile of childhood onset cutaneous mastocytosis from a tertiary care center in south India. *Indian Dermatol Online J.* 2021; 12: 706-13.

12. ANEXOS

12.1. PLANTILLA DE RECOGIDA DE DATOS

NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN:

FECHA:

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS

SEXO: Varón Mujer

FECHA NACIMIENTO (DD/MM/AAAA):

EDAD AL DIAGNÓSTICO (Meses):

VARIABLES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD:

CLÍNICA LOCAL: SÍ NO

CLÍNICA SISTÉMICA: SÍ NO

LOCALIZACIÓN:

CABEZA: SÍ NO

FORMA CLÍNICA:

TRONCO: SÍ NO

MASTOCITOMA: SÍ NO

MIEMBROS SUPERIORES: SÍ NO

URTICARIA PIGMENTOSA: SÍ NO

MIEMBROS INFERIORES: SÍ NO

DISEMINADA: SÍ NO

REGISTRO DE ANTECEDENTES ATÓPICOS:

SÍ NO

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS:

AS: SÍ NO

BIOPSIA CUTÁNEA: SÍ NO

ESTUDIO DE SANGRE PERIFÉRICA: SÍ NO

BIOPSIA MÉDULA ÓSEA: SÍ NO

TRIPTASA SÉRICA: SÍ NO

DETERMINACIÓN MUTACIONES C-KIT EN BIOPSIA:

CIFRA DE TRIPTASA AL DIAGNÓSTICO ($\mu\text{g/L}$):

SÍ NO

TRATAMIENTO:

MEDIDAS GENERALES: SÍ NO

TRATAMIENTOS SISTÉMICOS:

TRATAMIENTOS TÓPICOS:

CORTICOIDES: SÍ NO

CORTICOIDES: SÍ NO

CROMOGLICATO: SÍ NO

CROMOGLICATO: SÍ NO

ANTIISTAMÍNICOS H1: SÍ NO

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: SÍ NO

EVOLUCIÓN:

REMISIÓN ESPONTÁNEA, ESTABLE ENFERMEDAD PROGRESIVA

PÉRDIDA DE SEGUIMIENTO

12.2. IMÁGENES ADICIONALES DE PACIENTES CON MASTOCITOSIS CUTÁNEA

Fuente: archivo de imágenes del servicio de Dermatología del Hospital General Universitario Dr. Balmis - Alicante (programa *Sargonet*).



Figura 5. Diagnóstico: Mastocitoma solitario. Se observa una lesión ampollosa eritematoedematosa en miembro superior. Presentó clínica local (prurito, signo de Darier positivo) y el nivel de triptasa sérica al diagnóstico fue normal. Su evolución fue favorable con corticoides tópicos y antihistamínicos H1. La enfermedad remitió antes de la pubertad.



Figura 6. Diagnóstico: Mastocitoma solitario. Se observa una placa eritematoedematosa y urticariforme, con signo de Darier positivo. Su nivel de triptasa al diagnóstico fue normal. Estuvo en tratamiento con corticoides tópicos y antihistamínicos H1, y evolucionó favorablemente hasta la remisión espontánea de la lesión cutánea.

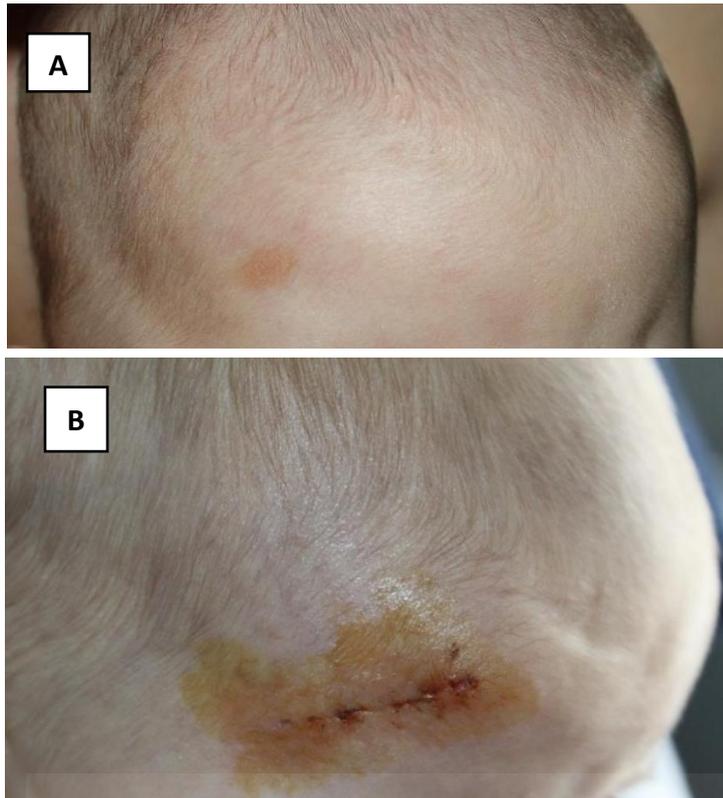


Figura 7. Diagnóstico: Mastocitoma solitario.

Imagen A: Se observa una placa eritematosa en región frontal derecha. Asoció clínica local persistente/de repetición (prurito, signo de Darier positivo) y cifras normales de triptasa sérica al diagnóstico. Fue el único caso en el que se llevó a cabo un tratamiento quirúrgico de la lesión cutánea debido a la insistencia de los progenitores. Ellos consideraban que la clínica desaparecería si se extirpaba la lesión.

Imagen B: cicatriz postexéresis del mastocitoma solitario. La paciente evolucionó favorablemente.



Figura 8. Diagnóstico: Mastocitosis máculo-papular, variante polimórfica.

Se observan lesiones heterogéneas: pápulas y grandes placas eritematoedematosas y urticariformes (algunas mayores de 1,5 cm de diámetro), de distribución asimétrica, localizadas en región cervical y parte superior del tórax. También presentó prurito y signo de Darier positivo, con niveles elevados de triptasa al diagnóstico (sin superar la cifra de 20 $\mu\text{g/L}$). El paciente fue tratado con corticoides tópicos y antihistamínicos H1, presentando buena respuesta y evolución. Las lesiones remitieron espontáneamente antes de la pubertad.



Figura 9. Diagnóstico: Mastocitosis máculo-papular, variante monomórfica.

Se observan pápulas eritematosas de pequeño tamaño y de distribución simétrica en el tronco (tórax-abdomen). El paciente presentó clínica local (signo de Darier positivo) y sistémica (*flushing*, diarrea y dolor abdominal).

Su cifra de triptasa sérica al diagnóstico fue elevada (superior a 20 µg/L). Inicialmente, se aplicó un tratamiento con cromoglicato disódico por vía tópica y oral. La enfermedad evolucionó progresivamente hacia mastocitosis sistémica, persistiendo durante la vida adulta. El paciente continúa en revisión en consultas de Dermatología.



12.3. RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON MASTOCITOSIS

Fuente: Texto extraído íntegramente de → Escribano L, Álvarez-Twose I, Matito A, Sánchez L, Henriques A. Factores potencialmente desencadenantes de la liberación de mediadores mastocitarios. Protocolos específicos para situaciones de riesgo en pacientes con patología mastocitaria. REMA-CLMast-SESCAM. [Internet]. 2022: 7-18. Disponible en: <https://www.mastocitosis.com/investigacion/109-sin-categoria/392-cuaderno-de-informacion-del-paciente>

1. AGENTES FÍSICOS

1.1. CALOR Y AGUA CALIENTE

Son los desencadenantes más frecuentes de liberación de mediadores mastocitarios, especialmente en niños. Generalmente provocan síntomas locales como picor o enrojecimiento de lesiones cutáneas, aunque ocasionalmente pueden producir síntomas sistémicos.

Recomendaciones para pacientes:

- Usar agua templada para el baño y la ducha.
- Usar secador de pelo con temperatura regulable, evitando el aire caliente.
- Evitar ambientes muy calurosos o húmedos y cambios bruscos de temperatura. En invierno, es conveniente despojarse de la ropa de abrigo antes de entrar en domicilios o locales con calefacción. En verano, conviene poner en funcionamiento el aire acondicionado antes de acceder a vehículos expuestos al sol durante largos periodos.
- La depilación láser (fuente de calor) puede desencadenar síntomas locales, por lo que es conveniente tomar una dosis de antihistamínico 1 hora antes.
- Algunos pacientes especialmente sensibles al calor requieren tomar antihistamínicos (o reforzar el tratamiento de base) durante los meses de verano.

1.2. FRÍO

Aunque mucho menos frecuentemente que el calor, el frío también puede desencadenar síntomas por activación mastocitaria en algunos pacientes.

Recomendaciones:

- Evitar ambientes fríos.
- Protegerse adecuadamente del frío en invierno.
- Usar aire acondicionado con moderación.
- Algunos pacientes especialmente sensibles al frío requieren tomar antihistamínicos (o reforzar el tratamiento de base) durante los meses de invierno.

1.3. ROCE O FRICCIÓN DE LA LESIONES DE LA PIEL

El roce o fricción de las lesiones cutáneas generalmente desencadena síntomas locales como enrojecimiento de las mismas y picor, especialmente en niños. En ocasiones, especialmente si se frota lesiones cutáneas de gran tamaño (mastocitomas), pueden producirse síntomas más severos como consecuencia de la liberación masiva de mediadores mastocitarios.²⁰

Recomendaciones:

- Evitar frotar con la toalla para secar la piel después de la ducha o el baño.
- Evitar las maniobras como el signo de Darier, especialmente en lesiones de gran tamaño.
- Evitar en la medida de lo posible golpes y contusiones en zonas donde existan lesiones, especialmente en el cuero cabelludo en niños.

1.4. MANIPULACIÓN DEL TUBO DIGESTIVO Y ENDOSCOPIAS

Las maniobras que conllevan una manipulación del tubo digestivo ya sea de forma directa (durante cirugía del tubo digestivo) o indirecta (durante endoscopias), pueden activar los mastocitos de la mucosa del tracto gastrointestinal y desencadenar síntomas.

Sin embargo, en experiencia de la REMA sólo existe un caso documentado de anafilaxia severa durante una cirugía abdominal abierta en relación con la manipulación directa de asas intestinales, y un episodio de flushing en el contexto de una endoscopia en un paciente al cual además se le había administrado un derivado opiáceo. Cabe mencionar que en ninguno de los dos casos se había utilizado premedicación.

Recomendaciones:

- Premedicación de todos los procedimientos quirúrgicos y endoscópicos del tubo digestivo.

1.5. EJERCICIO

El ejercicio es un desencadenante excepcional de activación mastocitaria pero también puede actuar como cofactor de otros desencadenantes.

El enrojecimiento de la cara (flushing) y la taquicardia son respuestas fisiológicas normales al ejercicio y no deben considerarse como posibles síntomas de liberación de mediadores mastocitarios excepto que perduren en el tiempo tras haber cesado el ejercicio o asocien otros síntomas como picor o enrojecimiento de las lesiones cutáneas, mareo, hipotensión, o síntomas digestivos.

Recomendaciones:

- En pacientes que presentan síntomas sugestivos de activación mastocitaria relacionada con el ejercicio, moderar su intensidad, cambiar el tipo de ejercicio o evitarlo.
- En casos seleccionados, considerar premedicar el ejercicio físico con antihistamínicos antiH1 y/o cromoglicato disódico.

1.6. INFECCIONES Y PROCESOS FEBRILES

La fiebre es un desencadenante relativamente frecuente de liberación de mediadores mastocitarios en niños con mastocitosis.

Recomendaciones:

- Tratar precozmente la fiebre con antitérmicos. Si se administran AINEs es necesario haber confirmado tolerancia previa. En caso contrario, los antitérmicos de elección son paracetamol, coxibes y corticoides. Aunque la incidencia de reacciones tras la toma de coxibes es muy baja, es recomendable administrarlos en ambiente controlado (Hospital) si se desconoce tolerancia previa.
- Administrar antihistamínicos antiH1 en todos los niños con mastocitosis (o síndrome de activación mastocitaria) que presenten fiebre, durante todo el tiempo que dure el proceso febril.



2. FACTORES EMOCIONALES

2.1. ANSIEDAD Y ESTRÉS

Existe considerable evidencia de que el estrés puede empeorar los síntomas de enfermedades relacionadas con los mastocitos como la alergia o el asma. De igual forma, el estrés ha sido descrito como un factor capaz de desencadenar síntomas o de agravarlos en determinados pacientes con mastocitosis. En niños, un equivalente de la ansiedad y el estrés que también puede inducir síntomas de activación mastocitaria es la irritabilidad.

Recomendaciones:

- Evitar/controlar las situaciones que supongan un componente de estrés en los pacientes, tanto en su vida cotidiana como ante determinados procedimientos médicos.
- En aquellos pacientes que identifican el estrés como desencadenante habitual de síntomas es necesario valorar la administración de tratamiento ansiolítico y/o psicoterapia.

- En todos los procedimientos de riesgo debe administrarse ansiolíticos como parte de la premedicación siempre que se prevea que puedan desencadenar estrés.

3. FÁRMACOS

3.1. AINES (ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS)

Son medicamentos empleados para controlar la fiebre y/o el dolor. Incluyen fármacos como la aspirina (ácido acetilsalicílico), ácido mefenámico, butibufeno, diclofenaco, aceclofenaco, fenbufén, fenilbutazona, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, dexketoprofeno, ketorolaco, meclofenamato, metamizol, nabumetona, naproxeno, piroxicam, propifenazona, etc. Lea siempre el prospecto de los medicamentos que le receten para saber si pertenecen a este grupo de medicamentos. El porcentaje de reacciones atribuidas a AINEs es del 9% en las mastocitosis pediátricas y del 13% en adultos. La elección del AINE a administrar en pacientes con patología mastocitaria debe ser evaluado individualmente en cada caso en función de su perfil de tolerancia previa.

Recomendaciones:

- Por lo general se permite la administración de paracetamol en pacientes con mastocitosis y síndrome de activación mastocitaria puesto que habitualmente se tolera. Respecto a los AINEs, se permite la administración de aquellos que se hayan tolerado una vez que comenzaron los síntomas de la enfermedad (desde la aparición de lesiones cutáneas o desde el primer episodio de anafilaxia).
- En adultos que precisen AINEs y no haya constancia de tolerancia previa, el paciente no debe tomar estos medicamentos sin vigilancia médica. Se recomienda hacer la primera administración bajo vigilancia médica, eligiendo preferiblemente los inhibidores selectivos de COX-2 (celecoxib, etoricoxib o parecoxib) y meloxicam.
- En caso de niños que precisen tratamiento analgésico/antiinflamatorio más potente que paracetamol y no haya constancia de tolerancia previa, se recomienda realizar una prueba

de tolerancia al AINE requerido (ibuprofeno o metamizol) bajo vigilancia médica. Como alternativa, se pueden utilizar corticoides.

3.2. FÁRMACOS OPIOIDES, OPIÁCEOS O MÓRFICOS

Estos fármacos se emplean en la anestesia, para controlar el dolor intenso, y en algunos casos como medicamentos para inhibir la tos. Entre ellos se encuentran la morfina, codeína, buprenorfina, petidina, meperidina, tramadol, dextrometorfano o dimemorfano, entre otros, que son capaces de activar los mastocitos y producir síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios.

En una serie publicada de pacientes con mastocitosis, los opiáceos pudieron estar implicados en la aparición de síntomas secundarios a la liberación de mediadores mastocitarios en un 6% de los casos, aunque sin poder demostrarse que fuera el agente causal primario. Entre este grupo de fármacos, los opiáceos semisintéticos son los más seguros en pacientes con mastocitosis o síndrome de activación mastocitaria, y deben considerarse de elección.

Recomendaciones:

- En pacientes con mastocitosis y síndrome de activación mastocitaria se permite la administración de aquellos fármacos que haya tolerado una vez que comenzaron los síntomas de la enfermedad.
- En caso de precisar alguno de estos fármacos y no tener constancia de tolerancia previa, el paciente no debe tomar estos medicamentos sin vigilancia médica, y se recomienda hacer la primera administración bajo vigilancia médica, preferiblemente tramadol si se considera que el paciente va a necesitar tratamiento domiciliario. En el caso específico de la tos, se pueden administrar antihistamínicos como la cloperastina (Flutox®) como alternativa.
- Si precisa recibir alguno de estos fármacos en el contexto de una anestesia, no ha presentado reacciones adversas previas con este grupo de fármacos, pero no se tiene

constancia sobre qué fármaco en concreto tolera, se recomienda emplear los opiáceos semisintéticos (fentanilo, remifentanilo, alfentanilo o sufentanilo).⁶

3.3. ANESTESIA

Algunos fármacos empleados en la preanestesia, durante las fases de inducción y mantenimiento de la misma, o en la postanestesia, pueden inducir la liberación de mediadores mastocitarios, tanto preformados (histamina, heparina, triptasa), como aquellos originados durante el proceso de activación mastocitaria (PGD₂, LTE₄).

El mecanismo por el cual se originan estos cuadros puede ser mediado por los receptores para la inmunoglobulina E (FcεR1), los receptores Fcγ o a través del sistema del complemento. Los mediadores liberados por cualquiera de estos mecanismos pueden actuar sobre órganos diana como el corazón, vasos, piel, pulmón y otros, pudiendo dar lugar a trastornos cardíacos, hemodinámicos y metabólicos similares, y producir incluso algunos cuadros graves como reacciones anafilácticas o anafilactoides, y alteraciones de la coagulación sanguínea.

Recomendaciones:

- Seleccionar anestesia local, loco-regional o epidural siempre que sea posible.
- Controlar los factores físicos y emocionales: temperatura, ansiedad y estrés perianestésico. Si es necesario, administrar ansiolíticos y/o sedación.
- Administrar premedicación en todos los pacientes que deben someterse a procedimientos en los que se utilicen fármacos anestésicos (ver protocolos específicos).
- Evitar el uso de fármacos α y β bloqueantes durante el período de administración de fármacos anestésicos.
- Monitorización estrecha de los pacientes durante el procedimiento anésteico.
- Tratamiento precoz de síntomas sugestivos de activación mastocitaria en caso de que aparezcan.

3.4. QUIMIOTERAPIA Y OTROS FÁRMACOS CITORREDUCTORES

Este tipo de medicamentos son utilizados para destruir células que se producen a gran velocidad. Estos fármacos tienen la capacidad de destruir, en mayor o menor medida, las células de la médula ósea (incluyendo los mastocitos), lo cual podría inducir la liberación de los mediadores mastocitarios y, en ocasiones, producir reacciones de hipersensibilidad, por lo que en muchas de estas terapias se recomienda administrar corticoides y antihistamínicos profilácticos en la población general.

Sin embargo, no hay estudios que determinen el riesgo de desencadenar síntomas en pacientes con mastocitosis para cada agente quimioterápico o citorreductor específico.

En el caso concreto de los medicamentos quimioterápicos o citorreductores utilizados en ocasiones en el tratamiento de las mastocitosis, sólo se ha documentado un caso asociado a síntomas de liberación de mediadores mastocitarios desencadenado por clorodeoxiadenosina (cladribina, 2-CdA) (Javed Sheik, Beth Israel Hospital, Harvard Medical School, comunicación personal, Septiembre 2002), y un caso desencadenado por interferon alfa-2b.

Recomendaciones:

- Se recomienda administración en ambiente controlado (Hospital), al menos las primeras dosis.
- Administrar premedicación antes de la administración de todos los agentes en que esté recomendado según ficha técnica. En el resto de los fármacos quimioterápicos o citorreductores de uso parenteral, administrar premedicación antes de las primeras dosis.

3.5. TERAPIAS BIOLÓGICAS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES

No hay evidencia de que este tipo de terapias induzcan por sí mismas más reacciones en pacientes con mastocitosis que en la población general, aunque es bien sabido que algunos anticuerpos monoclonales pueden desencadenar reacciones de tipo alérgico o pseudoalérgico.

Recomendaciones:

- Se recomienda administración en ambiente controlado (Hospital), al menos las primeras dosis.
- Administrar premedicación en aquellas terapias que así lo tengan indicado en su ficha técnica (ej. Rituximab).

2. CONTRASTES RADIOLÓGICOS

2.1. CONTRASTES RADIOLÓGICOS IODADOS

Estudios in vitro han demostrado que la mayor parte de los medios de contraste radiológicos iodados pueden producir, por diversos mecanismos, liberación de mediadores mastocitarios.

Se han descrito algunos casos de anafilaxia desencadenada por contrastes radiológicos iodados, con una frecuencia de aparición en las series de pacientes con mastocitosis publicadas del 0-3% en adultos y 0% en niños.

Si fuera imprescindible su utilización, son de elección los medios de contraste no iónicos (de baja osmolaridad) por su menor capacidad para inducir desgranulación mastocitaria. Forman parte de este grupo el iohexol, iopamidol, iopromida, ioxelán, ioversol, iobitridol o iomeprol.

Recomendaciones:

- Administrar premedicación en todos los casos que deban someterse a procedimientos en los que se utilicen contrastes radiológicos iodados.
- Evitar el uso de fármacos α y β bloqueantes durante el período de administración de contrastes radiológicos iodados.
- Administrar el contraste radiológico iodado bajo supervisión médica y con fácil accesibilidad a un eventual tratamiento de emergencia.

4.2. CONTRASTES RADIOLÓGICOS NO IODADOS

Los contrastes radiológicos no iodados como el sulfato de bario, el gadolinio y la fluoresceína, entre otros, así como los radiotrazadores (ej. Galio, Tecnecio-99, Talio, Sestamibi) se pueden emplear de forma segura sin necesidad de premedicación.

5. EXPANSORES DE VOLUMEN

5.1. COLOIDES

Los expansores de volumen son sustancias administradas para la reposición de volumen en casos de hipotensión o hipovolemia. La incidencia de reacciones secundarias a desgranulación mastocitaria por estas sustancias es inferior al 1% en la población general y su aparición parece guardar relación con la presencia de moléculas de alto peso molecular.

Las reacciones pueden ocurrir por un mecanismo mediado por IgE, en cuyo caso es necesaria una sensibilización previa, o en una primera exposición.

Se desconoce la incidencia de reacciones desencadenadas por estas sustancias en pacientes con mastocitosis y síndrome de activación mastocitaria.

Recomendaciones:

- Siempre que sea posible, utilizar cristaloides para reposición de volumen. Evitar moléculas de alto peso molecular como el Dextrano.
- En experiencia del CLMast, existe un caso documentado de reacción anafiláctica severa no IgE-mediada tras administración de Gelafundina® en un paciente con mastocitosis sistémica, por lo que también recomendamos evitar el uso de gelatinas siempre que sea posible.
- En caso que sea necesario el empleo de coloides de alto peso molecular o gelatinas, recomendamos su administración en ambiente controlado (Hospital).

6. VENENOS

6.1. HIMENÓPTEROS

El veneno de abejas y avispas es el desencadenante más frecuentes de activación mastocitaria en pacientes con mastocitosis sistémica en España. En otras regiones del mundo como Norteamérica, la anafilaxia desencadenada por la hormiga roja (*Solenopsis invicta*) es relativamente frecuente en pacientes con mastocitosis.

La anafilaxia por picadura de insectos es especialmente frecuente en pacientes con mastocitosis que no presentan lesiones cutáneas constituyendo, en la mayoría de estos casos, la forma de presentación de la enfermedad que originará su estudio y posterior diagnóstico. En los pacientes adultos que presentan lesiones cutáneas, la incidencia de anafilaxia por picadura de himenópteros es mucho menor, y en niños es excepcional.

La mayor parte de las reacciones frente a himenópteros son IgE mediadas, por lo que el estudio alergológico es necesario en todos los casos. En algunos pacientes con estudio alergológico convencional (pruebas cutáneas e IgE específicas) negativo, es posible establecer el mecanismo IgE mediado mediante el estudio molecular por componentes o mediante un test de activación de basófilos. La inmunoterapia específica frente al veneno de abejas y avispas está indicada en todos los casos de mastocitosis asociada a anafilaxia por picadura de estos insectos con estudio alergológico positivo y deberá mantenerse de por vida.

Recomendaciones:

- Evitar en la medida de lo posible la exposición a himenópteros.
- Los pacientes con historia previa de anafilaxia por himenópteros deberán llevar siempre consigo medicación de emergencia que incluya antihistamínicos H1, corticosteroides y un autoinyector de adrenalina, y deberán ser entrenados en la utilización adecuada de estos fármacos en caso de repicadura.

- Realizar estudio alergológico en todos los pacientes con historia de anafilaxia por picadura de himenópteros.
- En caso de estudio alergológico positivo, comenzar inmediatamente inmunoterapia específica (no es necesario disponer de confirmación de diagnóstico de mastocitosis en los casos no estudiados en el momento del estudio alergológico).
- Existen varios casos documentados de mastocitosis con reacciones alérgicas sistémicas tras repicaduras en campo abierto al interrumpir la inmunoterapia una vez confirmada su eficacia previa, por lo que actualmente se recomienda mantener la inmunoterapia de manera indefinida en pacientes diagnosticados de mastocitosis.

6.2. OTROS INSECTOS

La incidencia de anafilaxia por picadura/mordedura de otros insectos o animales es extremadamente infrecuente en España. En la experiencia del CLMast sólo hay documentados casos aislados de anafilaxia desencadenados por mosca común, mosquito, *hippobosca equina* (mosca de las caballerizas) y *thaumetopoea pityocampa* (procesionaria del pino).

Recomendaciones:

- Evitar exposición a insectos/animales potencialmente venenosos en viajes a zonas de riesgo. Considerar llevar consigo medicación de emergencia.

7. ALIMENTOS

A diferencia de lo que generalmente se cree, la frecuencia de síntomas desencadenados por alimentos en pacientes con mastocitosis y síndromes de activación mastocitaria es baja (13% y 9%, respectivamente). En algunos de estos casos se producen como consecuencia de un mecanismo mediado por IgE, ya sea por la presencia de anticuerpos frente a un alimento en concreto, frente a un alérgeno común presente en diferentes alimentos (p. ej.

LTP), o frente a *Anisakis Simplex* (parásito de pescados y cefalópodos de origen marino).

Sin embargo, no se han encontrado diferencias en los niveles de diaminoxidasa (enzima que degrada la histamina) entre los pacientes con mastocitosis que durante la evolución de la enfermedad presentan episodios de anafilaxia y los que no sufren esta complicación, y tampoco hay evidencia que soporte la necesidad de restringir de manera sistemática el consumo de alimentos liberadores de histamina en todos los pacientes con mastocitosis y síndrome de activación mastocitaria.

Por lo tanto, se recomienda una dieta libre, indicando sólo restricciones de alimentos concretos a los pacientes con patología mastocitaria que presenten síntomas secundarios a la ingestión de los mismos. Además, resulta necesario proceder a realizar un estudio alergológico frente a aquellos alimentos específicos que hayan desencadenado síntomas de liberación de mediadores mastocitarios incluido anafilaxia.

Recomendaciones:

- Realizar estudio alergológico completo siempre que se sospeche que un alimento está implicado en el desarrollo de síntomas sugestivos de activación mastocitaria.
- No hacer dietas restrictivas generalizadas. Evitar únicamente aquellos alimentos que el paciente es capaz de relacionar claramente con la aparición de síntomas cada vez que se ingieren.
- En caso de alergia, leer detenidamente las etiquetas de los productos que se adquieren para confirmar la ausencia de trazas del alérgeno frente al que se ha demostrado sensibilización y extremar la precaución (especialmente en comidas que se realizan fuera del domicilio) para evitar exposiciones inadvertidas.
- En caso de alergia a *Anisakis simplex*, cada paciente debe seguir las indicaciones específicas que se le indiquen sobre la ingestión de pescados y cefalópodos procedentes del mar en

función de los síntomas que haya presentado y de los niveles de IgE que tenga frente al Anisakis. Una vez que se ha detectado la sensibilización frente al Anisakis, en caso de consumir pescados y cefalópodos de origen marino, éstos se deben congelar a -20°C al menos durante 3 días previo a ser cocinados, ya que estos son los procedimientos que garantizan la destrucción de la larva.

8. MISCELÁNEA

8.1. DENTICIÓN

La dentición en los niños no deja de ser un proceso inflamatorio que también se ha descrito como una situación que puede desencadenar síntomas por activación mastocitaria en algunos niños con mastocitosis.

Recomendaciones:

- Iniciar tratamiento antimedador (o reforzar el tratamiento antimedador de base) en caso de que aparezcan síntomas relacionados con la liberación de mediadores mastocitarios en el contexto de la dentición.

8.2. MENSTRUACIÓN

La exacerbación de determinadas enfermedades en las que intervienen los mastocitos como la dermatitis atópica o el asma durante la menstruación o los días previos a la misma, es un hecho bien conocido que demuestra la influencia de los cambios hormonales durante el ciclo menstrual de las mujeres en la activación de los mastocitos.

Algunas mujeres con patología mastocitaria asocian el empeoramiento de los síntomas secundarios a activación mastocitaria con la menstruación (y/o los días previos a la misma), aunque la aparición de episodios graves de liberación de mediadores mastocitarios en este contexto es excepcional.

Recomendaciones:

- En los casos en los que existe una clara asociación entre la menstruación y la aparición o agravamiento de síntomas de liberación de mediadores mastocitarios y presentan ciclos regulares (previsibles) es recomendable administrar tratamiento antimedador (habitualmente antihistamínicos antiH1) o reforzar el tratamiento antimedador de base desde 3-5 días antes de la menstruación hasta su finalización.

8.3. INMUNOTERAPIA FRENTE A ALÉRGENOS

Son productos empleados para reducir la sensibilización frente a un determinado alérgeno y los síntomas que éstos desencadenan.

Recomendaciones:

- Administración en ambiente controlado (Hospital/Centro de Salud) para las que se emplean por vía subcutánea en cualquier fase (inicio o mantenimiento), y en la fase de inicio de las que se emplean por vía sublingual u oral.
- En el caso de inmunoterapia subcutánea frente a veneno de himenópteros, la administración debe realizarse siempre en el Hospital. Se recomienda utilizar pautas convencionales o *cluster*, ya que este tipo de pautas se han asociado a una menor frecuencia de reacciones sistémicas que las pautas *rush* en los pacientes con patología mastocitaria.
- En caso de aparición de síntomas locales leves tras alguna dosis de inmunoterapia se recomienda premedicar las dosis sucesivas con un antihistamínico H1 oral.
- En caso de aparición de síntomas severos tras alguna dosis de inmunoterapia se recomienda premedicar las dosis sucesivas con un antihistamínico H1 + antihistamínico H2 + corticoides, reevaluar el extracto administrado y la pauta (disminuir y/o dividir la dosis), o valorar tratamiento con omalizumab.

8.4. VACUNAS

Las vacunas son productos que se administran para producir inmunización frente a agentes infecciosos. Constituyen un desencadenante infrecuente de liberación de mediadores mastocitarios en pacientes con mastocitosis.

Dentro de su baja frecuencia, los casos que presentan más comúnmente síntomas relacionados con vacunación son los niños con afectación cutánea extensa.

En el caso concreto de las vacunas para la prevención del síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2 (SARS-Cov-2), la información existente en cuanto a la seguridad de la vacuna en pacientes con mastocitosis y síndromes de activación mastocitaria sugiere que se trata de un procedimiento seguro, aunque conviene seguir las mismas recomendaciones que para otras vacunas.

Recomendaciones:

- Premedicación oral con antihistamínicos antiH1 en todo tipo de vacunas (ver protocolos específicos).
- Administración en ambiente controlado (Hospital/Centro de Salud).

8.5. PARTO

Tanto el trabajo de parto, como el estrés, el dolor y la administración de anestesia pueden inducir la liberación de mediadores mastocitarios en mujeres parturientas con patología mastocitaria.

El CLMast cuenta con la experiencia de un total de 138 gestaciones a término (118 partos vaginales y 20 cesáreas) en 91 mujeres diagnosticadas de mastocitosis, en las que se realizaron diferentes técnicas anestésicas (anestesia epidural en 81 casos). En tan sólo 5 de los

138 partos se objetivaron síntomas relacionados con la liberación de mediadores mastocitarios, todas ellas leves (prurito generalizado en 2 casos, eritema generalizado en 2 casos, y eritema de tronco y facial en 1 caso). En 4 de estas pacientes no se administró premedicación, y 2 de ellas no habían recibido ningún anestésico, por lo que los síntomas fueron atribuidos al propio proceso del parto.

Respecto a los fármacos inductores del parto, se ha empleado oxitocina en 31 casos sin evidencia de complicaciones por lo que se recomienda como fármaco de elección si fuera preciso.³ Por el contrario, no hay suficientes datos que garanticen la seguridad del uso de prostaglandinas (dinoprostona -PGE₂-, misoprostol - PGE₁-) en pacientes gestantes con patología mastocitaria.

Recomendaciones:

- Premedicación (ver protocolos específicos).
- Si es necesario inducir el parto se recomienda emplear oxitocina.

12.4. INFORME COIR (CÓDIGO DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE)



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 24/02/2023

Nombre del tutor/a	María Isabel Betlloch Mas
Nombre del alumno/a	Marina Pedruelo Iglesias
Tipo de actividad	1. Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Mastocitosis cutánea pediátrica. Estudio en el área de salud Alicante-Hospital General en el período 2002-2022
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	230223114834
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.MIBM.MPI.230223
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Mastocitosis cutánea pediátrica. Estudio en el área de salud Alicante-Hospital General en el período 2002-2022** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán
Presidente del CEII
Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>



12.5. DOCUMENTO DE SOLICITUD DE EXENCIÓN DE PETICIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

A la atención del Comité Ético de Investigación Clínica:

En el estudio cuyo protocolo se presenta en este documento, planteamos estudiar las características clínicas de los pacientes con mastocitosis atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Alicante, así como la adecuación de los estudios diagnósticos realizados a estos pacientes. A pesar de que hasta hace poco la evidencia disponible en el campo de la mastocitosis ha sido limitada, en los últimos años han aparecido protocolos y algoritmos diagnósticos que establecen de forma clara cuál debe ser el manejo de estos pacientes.

Dado que a la hora de atender a los pacientes se deja reflejado de forma clara en su historia clínica cuál ha sido el manejo de los mismos, disponemos de todos los datos necesarios para llevar a cabo el presente estudio en la historia clínica de nuestros pacientes. Al proponernos la tarea de incluir a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión nos proponemos revisar los datos de todos los pacientes con diagnóstico de mastocitosis atendidos en el servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Alicante.

Al tratarse de un estudio de coste cero, que no supone un riesgo para los sujetos reclutados, de carácter observacional y retrospectivo, abarcando un período de tiempo lo suficientemente amplio como para que resulte prácticamente imposible recoger los consentimientos informados de todos los sujetos del estudio y pudiendo ser los resultados del estudio beneficiosos para los propios participantes, consideramos que el requisito de consentimiento individual haría impracticable la realización del estudio y con ello en mente solicitamos al Comité Ético de Investigación Clínica la exención de solicitud de consentimiento informado para dicho estudio y para acceder a las historias clínicas de estos pacientes con el objetivo de recopilar los datos necesarios para llevar a cabo el estudio.

Esperamos que consideren nuestra solicitud y quedamos a la espera de la decisión que tomen en conjunto.

Atentamente,

Mar Blanes Martínez
Investigador Principal

Constantin Luca Schneller-Pavelescu Apetrei
Colaborador del estudio

María José Sánchez Pujol
Colaboradora del estudio

12.6. INFORME DEL CEIm (COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTO)



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-952
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

Ref. CEIm: PI2018/099 - Ref. ISABIAL: 180236

INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General, en su sesión del día 17 de octubre de 2018 (Acta 2018-08), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dra. M^a del Mar Blanes Martínez** del Servicio de Dermatología del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **"Manejo de los pacientes con mastocitosis en el Hospital General Universitario de Alicante según las últimas recomendaciones"**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 25 de febrero de 2020.

Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante - Hospital General

