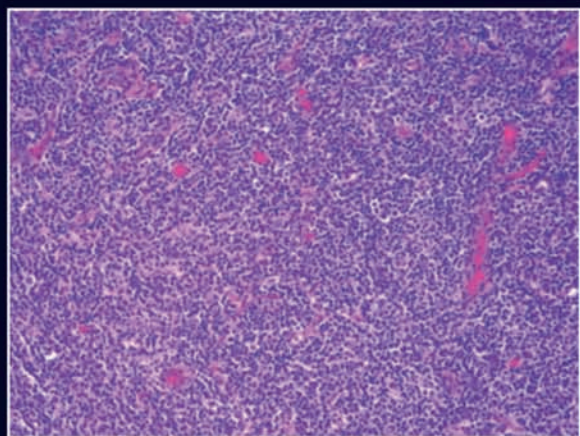


Revista Chilena de DERMATOLOGÍA

Vol. 31 N° 4/2015

- Actualización en diagnóstico y manejo de micosis fungoide y Síndrome de Sézary.
- Clasificación y guía de tratamiento de Rosácea.
- Satisfacción de pacientes con cicatrices atróficas de acné tratados con láser ablativo y/o técnicas quirúrgicas.
- Acropigmentación reticulada de Dohi: Revisión de genodermatosis con pigmentación reticular a partir de un caso clínico.
- Actualización del Síndrome de Ovario Poliquístico y su importancia en Dermatología.
- Sífilis maligna: Revisión de la literatura a propósito de un caso.



Órgano Oficial de la Sociedad Chilena
de Dermatología y Venereología.

Auspiciado por el Colegio Ibero-Latinoamericano de
Dermatología (CILAD)

NUEVO

Klina[®] One

En Acné Juntos Mejor

- Mayor eficacia y Seguridad en el tratamiento del acné moderado a severo que sus componentes por separado.
- Resultados visibles a partir de la segunda semana de tratamiento.
- Único con envase Dual.
- Mayor tolerabilidad que asegura mayor cumplimiento del tratamiento.

INNOVADOR ENVASE

Permite que los principios activos puedan unirse sólo al aplicarse:

- ✓ No requiere cadena de frío.
- ✓ Mejor relación Precio – Eficacia.





**SOCIEDAD CHILENA DE
DERMATOLOGÍA Y VENEREOLÓGIA**
www.sochiderm.org

Presidente

Dra. Eliana Faúndez L.

Vicepresidente

Dra. Orietta Gómez H.

Secretario General

Dr. Nelson Navarrete N.

Tesorero

Dra. Ivette González P.

Directores

Dra. Irene Araya B.
Dra. Katherine Barría S.
Dr. Néstor Carreño O.
Dr. Fernando Valenzuela A.

Past-President

Dr. José Hono P.

Sociedad Chilena de Dermatología y Venereología

Av. Vitacura 5250 – Of. 202 – Vitacura
Teléfono: (56-2) 26519160 – Fax: (56-2) 26519165

Secretaria

Sra. Sandra Díaz A.
secretaria@sochiderm.cl

Coordinadora de Comunicaciones

Srta. Karina Vielma M.
comunicaciones@sochiderm.cl
revista@sochiderm.cl

REVISTA CHILENA DE DERMATOLOGIA
Producción. Sociedad Chilena de Dermatología.
Diseño y Diagramación: XYZ Editora S.A. Chile.
Impresión: Andros Impresores.

REVISTA CHILENA DE DERMATOLOGÍA

Vol. 31 N°4 Año 2015

Órgano Oficial de la Sociedad Chilena de Dermatología y Venereología.
Auspiciado por el Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología (CILAD)

COMITÉ EDITORIAL

Editor

Dr. Juan Honeyman M.

Coeditores

Dra. María Isabel Herane H.
Dr. Félix Fich Sch.

Miembros

Dr. Francisco Bobadilla B. Dra. Montserrat Molgó N.
Dra. Perla Calderón H. Dr. Nelson Navarrete N.
Dra. Ximena Fajre W. Dra. Hilda Rojas P.
Dr. Ariel Hasson N. Dr. Sergio Silva V.

Consejo Asesor Nacional

Rosario Alarcón	Ximena Echeverría	Tatiana Riveros
Patricia Apt	Miguel Espinoza	Ricardo Romaní
Ligia Aranibar	Sergio González	Héctor Ruiz
Irene Araya	Robinson Guerrero	Tirza Saavedra
Perla Awad	Rodolfo Klein	Aurelio Salvo †
Katherine Barría	Marcela Le-Bert	Leonardo Sánchez
Juanita Benedetto	Amaranta Luzoro	Mauricio Sandoval
Pilar Bofill	María Teresa Molina	Ivo Sazunic
Jorge Burgos	Enrique Mullins	Emilio Sudy
Raúl Cabrera	Carla Muñoz	Francisco Urbina
Rodrigo Cárdenas	Paula Muñoz	M. del Pilar Valdés
Néstor Carreño	Cecilia Orlandi	Fernando Valenzuela
Mirtha Cifuentes	M. Luisa Pérez Cotapos	Cristián Vera
Hernán Correa	Lilian Pérez	M. Soledad Zepgi
Yamile Corredoira	Jaime Pérez Wilson	Viviana Zemelman
Claudia de la Cruz	Claudia Quiroz	

Consejo Asesor Internacional

ARGENTINA Miguel Allevato, Horacio Cabo, Hugo Cabrera, Edgardo Chouela, Marcela Cirigliano, Fernando Gatti, Ana Kaminsky, Margarita Larralde, José Antonio Massimo, Martín Pierini †, Néilda Raimondo, Fernando Stengel, Patricia Troielli, Alberto Woscoff.
AUSTRIA, Robert Knobler. **BOLIVIA**, Juan Carlos Diez de Medina, Martín Sangüesa.
BRASIL, Silmara Cestari, Omar Luppi, Humberto Ponzio, Jesús Santa María. **COLOMBIA**, Jairo Victoria. **ECUADOR**, Juan José Ambrosi. **ESPAÑA**, Carlos Ferrandiz Foraster, Joan Ferrando, Ramón Grimaldi, Aurora Guerra, José María Mascaró, Luis Requena, Antonio Torrello. **GUATEMALA**, Patricia Chang. **MEXICO**, Roberto Arenas, Gilberto Adame, Isabel Arias, Vicente Torres, Oliverio Welsh. **PARAGUAY**, José Antonio Guzmán, Olide Kopfelmacher. **PERU**, Rosalia Ballona, Francisco Bravo, Héctor Cáceres, Rosa Inés Castro, Manuel Del Solar, Fernando Magill, Oscar Tincopa-Wong. **REPUBLICA DOMINICANA**, Marta Miniño. **SAN SALVADOR**, Enrique Hernández- Pérez. **U.S.A.**, Mercedes Flores-White, Francisco Kerdel. **URUGUAY** Néstor Macedo. **VENEZUELA**, Francisco González, Jaime Piquero, Antonio Rondón, Benjamín Trujillo.

SUMARIO

EDITORIAL POLÍTICA

- 334 ——— **La necesaria evolución de nuestra Revista Chilena de Dermatología.**
Nelson Navarrete Novoa.

EDITORIAL CIENTÍFICO

- 336 ——— **Clasificación y guía de tratamiento de Rosácea.**
Grupo GILER.

EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA

- 338 ——— **Actualización en diagnóstico y manejo de micosis fungoide y síndrome de Sézary.**
Montserrat Molgó, Francisco Reyes-Baraona.

TRABAJO ORIGINAL

- 354 ——— **Caracterización de trabajadores sexuales del área norte de Santiago portadoras de Chlamydia trachomatis.**
Cristián Pizarro V, Fernando Pérez C, Raúl de la Fuente E, Ester Santander C.

TRABAJO ORIGINAL

- 359 ——— **Caracterización de trabajadoras sexuales extranjeras del área norte de Santiago.**
Cristián Pizarro V, Fernando Pérez C, Raúl de la Fuente E, Ester Santander C.

TRABAJO ORIGINAL

- 365 ——— **Satisfacción de pacientes con cicatrices atróficas de acné tratados con láser ablativo y/o técnicas quirúrgicas.**
Hilda Rojas P, Nadia Vega A, Nelson Lobos G, Daniela Carvajal A.

REVISIONES

- 369 ——— **Acropigmentación reticulada de Dohi: Revisión de genodermatosis con pigmentación reticular a partir de un caso clínico.**
Constanza Ramírez, Marcela Le Bert, Ligia Aranibar, Constanza Gajardo.

- 375 ——— **Porocarcinoma Ecrino: Reporte de un caso.**
Rosario Alarcón C, Juan P Morales E, Patricio Llancapi V, Carolina Delgado Sch.

- 379 ——— **Dermatosis por Neblina Ácida. A propósito de un caso.**
Patricio Amaro B, Mirentxu Alberdi S, Felipe Amaro S, Macarena Ahumada B.

CASOS CLÍNICOS

- 383 ——— **Erupción Liquenoide con estrías de Wickham secundaria a enalapril: Reporte de un caso atípico.**
Raúl Charlin F, Fernando Millard SM, Javiera Blu F, Laura Segovia G.

- 384 ——— **Liquen amiloidosis.**
Sergio Niklitschek, Catherina Moll-Manzura, Sergio González.

- 385 ——— **Melanoma Polipoideo: A propósito de un caso.**
Sebastián Pineda B, Nadia Vega A, Andrés Figueroa B, Claudia Morales H.

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE



INNOVACIÓN
PARA PIELS CON
TENDENCIA ATÓPICA

LIPIKAR BAUME AP+

Sequedad intensa, picazón.
Por 1ª vez* un tratamiento
distancia los brotes.
Se recupera la calma.

*En La Roche-Posay.

Eficacia clínicamente probada

82% No presenta brote en el primer mes¹

77% Disminuye el prurito¹

Según los padres²

96% «La irritación cutánea es aliviada»

89% «Se rascaba con menos frecuencia»

76% «El sueño parece mejorar»

71% «Nuestro bebé se despierta menos en la noche»

1. Protocolo: 100 pacientes (6 meses a 63 años), con atopía moderada (SCORAD 22; desde 3, 8 a 45). Tratamiento con corticoides o foto-terapia con el objetivo de mejorar el SCORAD en al menos 25%. División de los 100 en dos grupos de 50 personas, tratados con diferentes emolientes: grupo 1: Lipikar Baume Ap+; Grupo 2: Otro emoliente. **2. Test dermatológico,** 54 bebés entre 3 y 36 meses con piel sensible y con tendencia atópica, 1 aplicación al día durante 4 semanas.

- 386 ————— **Nevo de Ota unilateral: Reporte de un caso adquirido en la adultez.**
Catalina Andriguetti, Catherina Moll-Manzura, Luis Mondaca C.
- 387 ————— **Nevus de Spilus en beso palpebral, a propósito de un caso.**
Verónica Vial, Ester Avayú, Daniela Soto, Jonathan Stevens.
- 388 ————— **Nevo verrucoso asociado a nevo azul: caso clínico.**
José Luis Gatica M, María Beatriz Reeves V, Dr. Benedicto Villagrán V, Carlos Misad.
- 389 ————— **Nevo Epidérmico Verrugoso Inflamatorio Lineal. A propósito de un caso Pediátrico.**
Paula Yarmuch G, Ximena Chaparro R, Cecilia Fischer S, Samuel Benveniste, Viera Kaplan Z.
- 390 ————— **Nevo Sebáceo de Jadassohn. A propósito de un caso pediátrico.**
Paula Yarmuch G, Ximena Chaparro R, Cecilia Fischer S, Samuel Benveniste, Viera Kaplan Z.

391 ————— **¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?**

395 ————— **¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?**

SEMIOLÓGÍA

- 399 ————— **Glosario Semiológico en Dermatología (XIX)**
Ester Avayú, Francisco Urbina, Rosamary Soto.

SECCIÓN GRUPOS DE TRABAJO: Acné y enfermedades afines

- 401 ————— **Actualización del Síndrome de Ovario Poliquístico y su importancia en Dermatología**
María Teresa Molina C, Daniela Carvajal A, Javier Fernández M.

SECCIÓN GRUPOS DE TRABAJO: ITS

- 410 ————— **Sífilis maligna: Revisión de la literatura a propósito de un caso.**
Marcelo Lefimil P, Franco Fornazari A, Guisella Martínez C.

SECCIÓN GRUPOS DE TRABAJO: Psoriasis

- 415 ————— **Uso de Ciclosporina en Psoriasis: Revisión de la literatura.**
María Catalina Martínez D, María del Pilar Valdés A, Fernando Valenzuela A.

REVISIÓN DE REVISTAS

- 422 ————— Coordinación: Romina Andino.

COMENTARIOS DEL DIRECTOR

- 429 ————— Juan Honeyman M.

EVENTOS NACIONALES

434 —————

EVENTOS INTERNACIONALES

436 —————

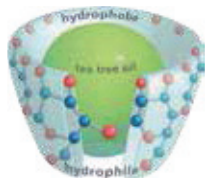
CHILENOS EN LA LITERATURA MUNDIAL

437 —————

INFORMACIÓN A LOS COLABORADORES

438 —————

**INNOVACION
TECNOLOGICA
EFICACIA
REFORZADA**



TTO encapsulated in the cave
of cyclodextrin ring structure

Neolucid[®]

Barra

Piel Grasa

- Barra de limpieza que regula, controla y disminuye el exceso de grasitud.
- Reduce y previene la piel grasa y el acné



Laboratorios **SMB** Farma S.A.

www.smbfarma.cl
Av. Bulnes 377, of. 305, Santiago - Teléfono: 6984306 - Fax: 6963454

La necesaria evolución de nuestra Revista Chilena de Dermatología

La revista Chilena de Dermatología ha sido desde hace muchos años nuestro medio de divulgación científica. Nos ha enorgullecido la calidad de sus contenidos y su forma física. Nos ha distinguido en el concierto de las publicaciones dermatológicas y ha permitido proyectar el trabajo de los dermatólogos chilenos a nuestro continente y al mundo. La ardua tarea de coordinar sus contenidos de manera de llegar a un feliz término editorial ha estado en manos de distinguidos colegas nuestros, que a través de los años han logrado mantener su presencia. Debe destacarse la labor directiva del Dr. Juan Honeyman, siempre atento y diligente, aportando con su experiencia y prestigio; la encomiable tarea editorial que durante muchos años desarrolló la Dra. Pilar Valdés es digna de elogio, y la posterior labor editorial que con toda energía asumiera la Dra. María Isabe Herane no puede sino llenarnos de orgullo. Su energía y riguroso perfeccionismo serán muy difíciles de emular. El aporte fundamental de cada uno de los activos integrantes del comité editorial también ha sido básico para articular todos los elementos necesarios.

Ante nuestros ojos, el desarrollo del mundo de las publicaciones científicas ha evolucionado de manera dramática en los últimos años. Las condiciones ya no son las mismas. Los mismos elementos que antaño bastaron para mantener y proyectar una publicación de esta índole, hoy son apenas suficientes para su subsistencia. Los autores buscan publicaciones con la mayor difusión y con el mayor nivel de impacto posible, lo cual resulta fundamental para la mayoría de las carreras académicas, de modo que la indexación es una necesidad fundamental para cualquier publicación que desee generar interés en reclutar artículos científicos de nivel superior. La difusión amplia a través de las plataformas digitales y el acceso a través de motores de búsqueda resulta actualmente un mínimo indispensable. Muy orgullosos de nuestra lengua castellana, debemos hidalgamente reconocer que el idioma en que la ciencia se divulga es el Inglés, por lo tanto debe ser un elemento a considerar en nuestro análisis.

Para apuntar a esos objetivos, nuestra querida Revista Chilena de Dermatología debe evolucionar para alcanzar ese norte. Lo anterior implica focalizar sus contenidos en el aspecto científico, privilegiando los trabajos originales, requisito fundamental para lograr la indexación de cualquier revista científica. La regularidad de la publicación es otro factor más que relevante. Del mismo modo debemos apuntar hacia nuestras fortalezas, radicadas en una amplia casuística de casos clínicos del más variado tipo.

La revista chilena de Dermatología debe apuntar a estos altos objetivos, y conseguir generar interés de autores de todas las latitudes y del más alto nivel científico para que alimenten sus contenidos, y a la vez constituirse en un faro desde el cual se proyecten nuestros propios talentos nacionales, que debemos considerar a la misma altura intelectual que la de los mejores centros docentes y científicos del mundo. Será tarea de todos contribuir a este gran anhelo. Se requerirá mucho esfuerzo, reorganización del comité editorial, redistribución de los contenidos, y muchas otras áreas de gran relevancia en las que deberemos concentrarnos.

El directorio a quien tengo el privilegio de liderar se encuentra comprometido en este objetivo, y cuenta con el respaldo de nuestros líderes históricos en materia editorial, así como el aporte sobresaliente de jóvenes y destacados dermatólogos, a quienes debemos no solo agradecer, sino recompensar con nuestro apoyo y disposición.

La invitación queda abierta. El desafío nos espera. Hagamos todo lo posible para estar a la altura de los tiempos.

Dr. Nelson Navarrete Novoa
Presidente Sociedad Chilena de Dermatología



Jornadas Anuales de Dermatología y Venereología

Prof. Dr. Hernán Hevia P.

Jueves 24 • Viernes 25
Sábado 26 de Noviembre 2016

Hotel Garden Inn • Iquique

Hilton
Garden
Inn

Coordinadoras Región Metropolitana:

Dra. Carolyn Rodríguez

Dra. Amaranta Luzoro

Coordinador Regional:

Dr. Juan Pedro Lonza.

1660

Inscripciones:

SOCIEDAD CHILENA DE
DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA
www.sochiderm.org

Reservas:

Hotel Hilton Garden Inn
hgi_reservaiquique@hilton.com

Clasificación y guía de tratamiento de Rosácea.

Grupo GILER.

En Mayo del 2015 durante la Reunión Anual de Dermatólogos Latinoamericanos (RADLA) se reunieron por primera vez un grupo de dermatólogos interesados en Rosácea, convocados inicialmente por la Prof. Dra Ana Kaminsky y constituyéndose el GILER (Grupo Ibero-latinoamericano de Estudios de Rosácea).

Este grupo se conformó liderado por la profesora Dra Ana Kaminsky, Mercedes Flórez-White, Jaime Piquero Martin, María Isabel Herane y Juan Carlos Diez de Medina. Los objetivos planteados en esta reunión era llegar a un consenso de todos los participantes del grupo que fueren invitados y efectuar un análisis sobre nuestras propuestas de Clasificación y Algoritmo de tratamiento de esta enfermedad y su publicación en distintos medios de difusión de ibero- latinoamérica.

Un total de 15 países y 26 dermatólogos invitados a participar conforman la redacción de estos tópicos en base a un consenso y con la aprobación mayoritaria de sus miembros.

Para estos objetivos fueron analizados en forma crítica las distintas clasificaciones disponibles en la literatura y se redactaron las bases para conformar una guía de tratamiento útil al médico y al especialista considerando la bibliografía existente, con medicina basada en la evidencia, de las modalidades terapéuticas de la enfermedad¹⁻¹³. Se dejaron fuera indicaciones no respaldadas por evidencia científica teniendo sí en consideración que las guías terapéuticas son dinámicas y sin dejar de plantear nuevas indicaciones avaladas científicamente en un futuro.

En la siguiente página presentamos Clasificación y Guía de tratamiento planteados por el grupo GILER.

Referencias bibliográficas

1. Wilkin J, Dahl M., Detmar M., Drake L., Feinsein A., Odom R., Powell F. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and Staging of Rosacea. JAAD 2002;46:584-7.
2. Wilkin J, Dahl M., Detmar M., Drake L., Liang MH., Odom R., Powell F. Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and staging of rosacea. JAAD 2004; 50 (6): 907-12.
3. Crawford GH., Pelle MT., James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. JAAD 2004;51: 327-41.
4. Pelle MT., Crawford GH., James WD. Rosacea: Therapy. JAAD 2004;51: 499-512.
5. Bamford JTM., Gessert Ch E., Renier CM. Measurement of the severity of rosacea. JAAD 2004; 51: 697-703.
6. Herane MI, Piquero Martin J. Rosácea y afecciones relacionadas. Ed Creser Publicidad, Caracas, 2007.
7. Powell F. Rosacea Diagnosis and treatment. Informa Health Care USA Inc., New York, 2009.
8. Elewski BE, Draelos Z., Dréno B., Jansen T., Layton A., Picardo M. Rosacea-global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. JEADV 2011;25:186-200.
9. Leyden J. Rosacea update: Advances from basic and clinical research. JAAD 2013;69(6):S1- S65.
10. Lee WJ., Jung JM., Won KH., Won Ch H., Chang SE., Choi JH., Moon K Ch., Lee MW. Clinical evaluation of 368 patients with nasal rosacea: Sub classification and Grading of nasal Rosacea. Dermatology 2015;230: 177-83.
11. Two AM., Wu W., Gallo RL., Hata TR. Rosacea. Part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. JAAD 2015;72:749-58.
12. Two AM., Wu W., Gallo RL., Hata TR. Rosacea. Part II. Topical and systemic therapies in the treatment of rosacea. JAAD 2015; 761-70.
13. Hopkinson D., Moradi TS., Alinia H., Feldman SR. Assessment of rosacea severity: A review of evaluation methods used in clinical trials. JAAD 2015;73: 138-43.

Correspondencia: María Isabel Herane
Correo electrónico: giderm@yahoo.es

ROSÁCEA: CLASIFICACIÓN

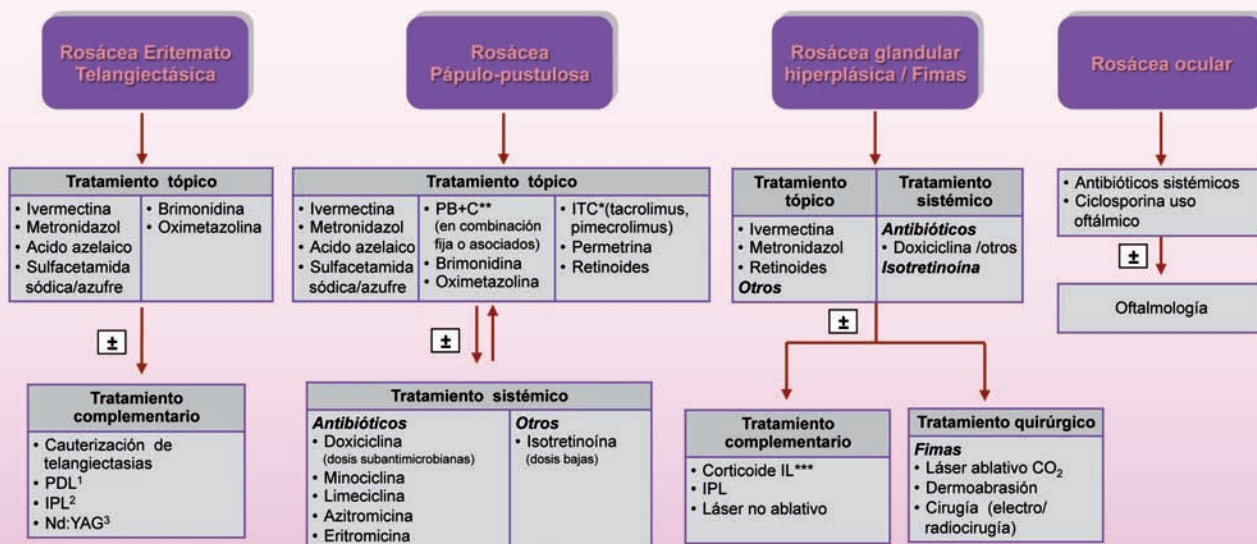
FORMAS CLÁSICAS SUBTIPOS*	FORMAS ESPECIALES	VARIANTE
<ol style="list-style-type: none"> 1. Eritemato-telangiectásica 2. Pápulo-pustulosa 3. Glandular hiperplásica/ fimatosa 4. Ocular 	<p>Rosácea infantil</p> <p>Rosácea extrafacial</p>	<p>Rosácea granulomatosa</p>

(*) GRADO DE SEVERIDAD¹:

Severidad	Eritema	Telangiectasias	Pápulas/pústulas	Placas
Leve	Sólo eritema episódico (<i>flushing</i>)	Ausentes	Aisladas	Ninguna
Moderado	Eritema episódico (<i>flushing</i>) con poco eritema persistente	Pocas (evidentes solo con magnificación)	Algunas	Ninguna
Severo	Eritema persistente intenso	Evidentes a simple vista y abundantes	Abundantes	Presentes

(1) Modificado de J Am Acad Dermatol 2004;50:907-12.

ROSÁCEA – GUÍA DE TRATAMIENTO - 2016



Cuidados generales: Evitar factores que producen vasodilatación facial: Alimentos calientes/picantes, bebidas calientes/alcohólicas (ej. vino tinto), factores emocionales, exceso de calefacción, procedimientos agresivos (exfoliaciones químicas), medicamentos.

Cuidados dermatocósméticos: Protectores solares • Limpiadores restauradores de barrera cutánea • Compresas frías (agua, manzanilla, malva) • Aguas termales • Maquillaje corrector • Drenaje linfático (edema) - **Cosmecéuticos:** antioxidantes, (vitamina C, polifenoles) niacinamida, avena coloidal, hamamelis, otros

Actualización en diagnóstico y manejo de micosis fungoide y síndrome de Sézary

Montserrat Molgó¹ Francisco Reyes-Baraona¹

¹Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

Los linfomas cutáneos primarios consisten en una proliferación anormal de linfocitos T o B que muestran tropismo por la piel, sin evidenciarse compromiso extra cutáneo al momento del diagnóstico. Se dividen en linfomas de células T (75%-80%) y linfomas de células B (20%-25%). La micosis fungoide es una neoplasia de estirpe T y constituye el linfoma cutáneo primario más frecuente. Su presentación clínica clásica consiste en 3 etapas: parche, placa y tumor. Sin embargo, tiene múltiples variantes y un amplio diagnóstico diferencial, por lo que para su diagnóstico se requiere una estricta correlación entre la clínica y la histopatología.

El síndrome de Sézary, por su parte, es considerado la variante leucémica de los linfomas cutáneos primarios y forma parte del diagnóstico diferencial de las eritrodermias.

En esta revisión profundizaremos en los principales aspectos de la clínica, histopatología, criterios diagnósticos y tratamiento de la micosis fungoide y el síndrome de Sézary.

Palabras Claves: linfomas cutáneos, micosis fungoide, síndrome de Sézary.

Summary

Primary cutaneous lymphomas represent an abnormal proliferation of T or B-cells with skin-homing ability, with no evidence of extra cutaneous disease at the time of diagnosis. They are divided in T-cell lymphomas (75%-80%) and B-cell lymphomas (20%-25%). Mycosis fungoides (MF) is a T-cell malignancy, being the most common lymphoma. Classic MF presents 3 clinical phases: patch, plaque and tumor stage. However, it has numerous variants and a wide range of differential diagnosis, so that precise clinicopathologic correlation is necessary for make a correct diagnosis.

Sézary syndrome is an aggressive leukemic primary cutaneous T-cell lymphoma variant and it is part of the spectrum of erythroderma.

In this review we will analyze the main aspects about clinical presentation, histopathology, diagnosis and treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome.

Key words: cutaneous lymphomas, mycosis fungoides, Sézary syndrome.

I. Introducción

Los linfomas cutáneos primarios (LCP) consisten en una proliferación anormal de linfocitos T o B que muestran tropismo por la piel, sin evidenciarse compromiso extra cutáneo al momento del diagnóstico.¹ Constituyen el segundo grupo más frecuente de linfoma no Hodgkin extra nodal (después de los gastrointestinales)² y se dividen en LCP de células T (75%-80% de los casos) y LCP de células B (20%-25% de los casos).¹ Existen distintas clasificaciones de los LCP, siendo la más ampliamente utilizada por hematólogos, oncólogos y dermatólogos, la realizada en conjunto por la Organización Mundial de la Salud y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (WHO-EORTC) en el año 2005,¹ que hace la dis-

tinción entre aquellos tipos de LCP indolentes y los tipos más agresivos (Tabla 1).

Recientemente la OMS publicó una actualización de su clasificación de linfomas.³ En la Tabla 2 se compara esta nueva clasificación con la de 2005.

En este artículo nos enfocaremos particularmente en el manejo de la Micosis fungoide (MF) y Síndrome de Sézary (SS).

Epidemiología

En Estados Unidos se ha observado en las últimas décadas un aumento continuo de la incidencia anual de LCCT.⁴ Esto

Correspondencia: Montserrat Molgó

Correo electrónico: mmolgo@vtr.net

Tabla 1. Clasificación de los linfomas cutáneos primarios según WHO-EORTC 2005.¹

Linfomas cutáneos de células T
Comportamiento clínico indolente
Micosis fungoide
Papulosis linfomatoide
Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes
Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis
Linfoma cutáneo primario de células T pleomórficas pequeñas/medianas CD4+
Comportamiento clínico agresivo
Síndrome de Sézary
Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal
Linfoma cutáneo primario de células T citotóxicas CD8+ epidermotropo agresivo
Linfoma cutáneo de células T γ/δ
Linfoma cutáneo primario de células T periféricas, no especificado
Linfomas cutáneos de células B
Comportamiento clínico indolente
Linfoma cutáneo primario de células B de zona marginal
Linfoma cutáneo primario centrofolicular
Comportamiento clínico intermedio
Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, tipo pierna
Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, otros
Neoplasia de precursores hematológicos
Neoplasia hematodérmica CD4+/CD56+

podría ser explicado por cambios en la clasificación de los linfomas cutáneos, por una mayor capacidad diagnóstica (gracias al desarrollo de técnicas como la inmunohistoquímica y el reordenamiento genético) y por un mejor conocimiento de la enfermedad. Al analizar las tasas de incidencia según distintas variables, destaca una mayor incidencia en hombres (relación 1,9:1), en personas de raza negra (1,5:1 en comparación a caucásicos, si bien el número absoluto de caucásicos afectados es más de 6 veces el de personas de raza negra) y en mayores de 70 años, con una incidencia que aumenta progresivamente desde la primera década en adelante.⁴

Dentro de los distintos LCP, la MF es la más frecuente (44% de los casos si se considera solo la variante clásica, ascendiendo a 50% al considerar también al resto de variantes), seguida de

la papulosis linfomatoide (12%), linfoma cutáneo anaplásico de células grandes (8%) y el SS (3%).¹

Etiopatogenia

La etiología de la MF es desconocida. Dentro de las teorías propuestas se encuentran una predisposición genética (por la relación con determinados alelos de HLA clase II en población judía),⁵ una estimulación antigénica crónica que llevaría a una proliferación clonal descontrolada de linfocitos T (dado el aumento en el número de células dendríticas y la mayor expresión de B7/CD28 y CD40/CD40L en lesiones tempranas,⁷⁻⁹ así como la mayor expresión de receptores tipo Toll^{2, 4 y 9} en queratinocitos),¹⁰ infecciones (particularmente por estafilococo aureus, ya que se ha demostrado su colonización en MF eritrodérmica y en síndrome de Sézary;¹¹ a diferencia de algunos linfomas cutáneos agresivos, no se ha logrado demostrar una asociación entre MF y virus de Epstein Barr o HTLV-1^{12,13} e inmunosupresión (por la asociación infrecuente con trasplantes de órganos sólidos¹⁴ y pacientes portadores de VIH).¹⁵

En su patogenia, se postula que el microambiente tumoral jugaría un rol fundamental, el cual estaría dado por linfocitos T citotóxicos y linfocitos T reguladores en etapas tempranas (relacionados a una respuesta anti-tumoral),^{16,17} macrófagos que producirían citoquinas inmunomoduladoras¹⁸ y mastocitos con un posible rol pro-tumorigénico.¹⁹ El tropismo cutáneo de las células T malignas se cree que estaría dado por la mayor expresión en estas células del antígeno linfocitario cutáneo y de los receptores de quimioquinas CCR-4 y CCR-10.²⁰⁻²³

Se ha observado que existiría un cambio en el perfil de expresión de citoquinas conforme la enfermedad progresa. Es de esta forma que en etapas tempranas predominarían las citoquinas propias de la respuesta Th1 (IFN- γ , IL-12, IL-2),²⁴ mientras en etapas tardías prevalecerían las citoquinas IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 de la respuesta Th2 (que se correlacionan con la eosinofilia, eritrodermia, inmunosupresión y susceptibilidad a infecciones bacterianas que se observa en etapas avanzadas de MF y en SS).^{25,26}

Clínica de la MF

La MF, descrita por primera vez en el año 1806 por Alibert, se caracteriza por presentar una progresión lenta y un curso prolongado de años a décadas generalmente indolente, con menos del 10% de los pacientes afectados evolucionando a etapas avanzadas de la enfermedad.¹ El prurito es un síntoma prominente y el compromiso extra cutáneo, en caso de existir, generalmente solo se presenta en etapas tardías.²⁷

Tabla 2. Comparación entre las clasificaciones de linfomas cutáneos primarios según WHO-EORTC 2005¹ y WHO 2016.³ En negrita se destacan los cambios incorporados en la última clasificación.

Clasificación WHO-EORTC 2005	Clasificación WHO 2016
Micosis fungoide	Micosis fungoide
Síndrome de Sézary	Síndrome de Sézary
Leucemia/linfoma de células T del adulto	Leucemia/linfoma de células T del adulto
Trastornos linfoproliferativos primarios cutáneos CD30+	Trastornos linfoproliferativos primarios cutáneos CD30+
Papulosis linfomatoide	Papulosis linfomatoide
Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes	Linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes
Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis	Linfoma de células T subcutáneo tipo paniculitis
Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal	Linfoma de células NK/T extranodal, tipo nasal
	Trastorno linfoproliferativo tipo Hydroa vacciniforme
Linfoma cutáneo primario de células T periféricas, no especificado	
Linfoma cutáneo primario de células T citotóxicas CD8+ epidermotropo agresivo (provisional)	Linfoma cutáneo primario de células T citotóxicas CD8+ epidermotropo agresivo
Linfoma cutáneo de células T γ/δ (provisional)	Linfoma cutáneo primario de células T γ/δ
Linfoma cutáneo primario de células T pleomórficas pequeñas/medianas CD4+ (provisional)	Trastorno linfoproliferativo cutáneo primario de células T pequeñas/medianas CD4+
	Linfoma cutáneo primario de células T CD8+ acral
Linfoma cutáneo primario de células B de zona marginal	Linfoma extranodal de zona marginal de tejido linfoide asociado a mucosa (linfoma MALT)
Linfoma cutáneo primario centrofolicular	Linfoma cutáneo primario centrofolicular
Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, tipo pierna	Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, tipo pierna
Linfoma cutáneo primario difuso de células B grandes, otros	
Linfoma de células B grandes intravascular	Linfoma de células B grandes intravascular
	Úlcera mucocutánea VEB+

En su variante clásica, la MF se divide en 3 etapas (generalmente secuenciales):²⁸

- **Etapas de parche (Figura 1):** se caracteriza por la presencia de lesiones eritematosas de tamaño variable, con descamación fina y en ocasiones puede haber atrofia que da un aspecto “en papel de cigarrillo”. Suelen comprometer glúteos y otras áreas no fotoexpuestas.

- **Etapas de placa (Figura 2):** presenta lesiones bien delimitadas de color rojizo-marrón, infiltradas, con descamación variable, que pueden ser aisladas o confluentes. Pueden aparecer contiguas a parches o en otros sitios del cuerpo. En algunos casos esta etapa puede presentarse de novo (aunque generalmente es una progresión de la etapa de parche).



Figura 1: Micosis fungoide clásica: etapas de parches.



Figura 2: Miosis fungoide clásica: etapa de placas.

- **Etapa de tumor (Figura 3):** a los parches y placas se agregan tumores cutáneos que pueden ser solitarios, localizados o generalizados, con ulceración frecuente. Tienen predilección por cara y pliegues, con raro compromiso de mucosas oral y genital.

Otros síntomas y signos que pueden observarse en MF, particularmente en etapas avanzadas, son: compromiso del estado general, baja de peso, fiebre, insomnio (secundario a prurito), hiperqueratosis, descamación, fisuras en palmas y plantas, alopecia, ectropión, entre otros.²⁸

Cuando aparece compromiso extra cutáneo la sobrevida se afecta negativamente. Los órganos más frecuentemente comprometidos son linfonodos, vísceras (particularmente pulmones, bazo e hígado) y sangre.²⁹ La médula ósea usualmente no se afecta.

Se han descrito más de 30 variantes clínico-patológicas de MF (Tabla 3).²⁸ Profundizaremos solo en las más frecuentes:

- **MF foliculotrópica (Figura 4):** presenta pápulas foliculares agrupadas ubicadas generalmente en cabeza (es frecuente compromiso de cejas) o cuello. También puede presentarse como lesiones acneiformes, placas induradas, tumores o alopecia. Es habitual el prurito intenso y la sobreinfección bacteriana. A la histopatología destaca foliculotropismo de los linfocitos neoplásicos, con destrucción folicular asociado o no a degeneración mucinosa.^{28,30,31} Tiene un curso más agresivo y peor pronóstico.³²

- **Reticulosis pagetoide:** se caracteriza por placas o parches solitarios, de aspecto psoriasiforme o hiperqueratósico, ubicadas generalmente en zona distal de extremidades. Tiene un curso indolente, de lenta evolución.³³



Figura 3: Miosis fungoide clásica: etapa de tumor.



Figura 4: Miosis fungoide foliculotrópica.

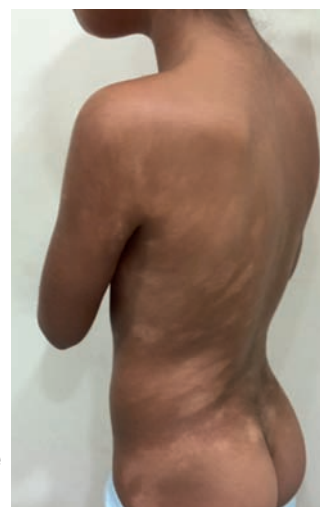


Figura 5: Miosis fungoide hipopigmentada.

Tabla 3. Algunas variantes clínico-patológicas de micosis fungoide (adaptado de Cerroni et al).²⁸

MF clásica
MF foliculotrópica
Reticulosis pagetoide (tipo Woringer-Kolopp)
Piel laxa granulomatosa
MF granulomatosa
MF eritrodérmica
MF hipopigmentada
MF hiperpigmentada
MF con transformación a células grandes
MF poiquilodérmica
MF siringotrópica
MF palmo-plantar
MF unilesional
MF ampollar
MF pustular
MF hiperqueratósica / verrucosa
MF ictiosiforme
MF dishidrotica
MF papular
MF tipo púrpura pigmentada
MF tipo PLEVA

- **Piel laxa granulomatosa:** se presenta con áreas circunscritas de piel laxa, frecuentemente en axilas y/o pliegues inguinales. Tiene un curso indolente, de lenta evolución.³⁴

- **MF eritrodérmica:** puede presentarse de novo o como progresión de las distintas etapas de la MF clásica. Eritema rojo brillante y descamación que compromete más del 80%-90% de la superficie corporal total, con prurito intenso y frecuentemente asociado a hiperqueratosis palmoplantar severa. A diferencia del síndrome de Sézary, no presenta adenopatías generalizadas ni células de Sézary circulantes.²⁸

- **MF hipopigmentada (Figura 5):** se distingue por presentar exclusivamente parches o placas hipopigmentadas (ya que la MF clásica y otras variantes también pueden presentarlos en concomitancia a sus lesiones características) en zonas no fotoexpuestas (tronco y glúteos). Más prevalente en personas de piel oscura, también se presenta con frecuencia en latinoamericanos.^{35,36} Es la variante más frecuente en niños y adolescentes.³⁷ La histopatología es similar a la variante clásica, difiriendo en la inmunohistoquímica (en la cuál por lo general hay un

predominio de linfocitos CD8+ por sobre CD4+, aunque también se observan MF hipopigmentadas que presentan CD4+ en mayor proporción que CD8+).³⁸ El diagnóstico diferencial incluye pitiriasis alba y vitíligo. Se considera una variante de buen pronóstico, con respuesta a tratamiento más rápida que en MF clásica; sin embargo, las recurrencias son frecuentes.³⁹

Diagnóstico diferencial de la MF

La MF es considerada por muchos autores, al igual que la sífilis, como la gran imitadora en dermatología, por lo que el espectro del diagnóstico diferencial es muy amplio y considera patologías: eccematosas (dermatitis de contacto, dermatitis atópica, dermatitis seborreica), escamosas (psoriasis, pitiriasis liquenoide, poroqueratosis, pitiriasis rubra pilaris, tiña corporis), autoinmunes (lupus cutáneo), tumorales (papulosis linfomatoide y otros tipos de linfomas cutáneos tanto primarios como secundarios), ampollares (pénfigo vulgar), con alteraciones pigmentarias (pitiriasis alba, pitiriasis versicolor, vitíligo, lepra, eritema discrómico perstans), entre muchas otras.⁴⁰

Asociaciones de la MF

Las principales asociaciones de MF son con otras neoplasias. Dentro de éstas, las más frecuentes son las linfoproliferativas: se ha descrito que los pacientes con MF tienen un riesgo aumentado de desarrollar un segundo linfoma, especialmente papulosis linfomatoide y linfoma de Hodgkin. También se ha descrito asociación con linfoma cutáneo anaplásico de células grandes, otros linfomas no Hodgkin de células B o T y otras neoplasias hematológicas no linfomas.⁴¹

Otras neoplasias que se han reportado son de tracto digestivo (colorrectal), tracto respiratorio, tracto urinario (vejiga, riñón) y melanoma, entre otras.⁴¹

Estas neoplasias pueden preceder, ser concomitantes o posteriores al diagnóstico de MF.²⁸ En raras ocasiones pueden presentarse incluso en forma de tumores de colisión.⁴²

Histopatología de la MF

Aunque se han propuesto criterios histopatológicos precisos para el diagnóstico de MF temprana,⁴³ en la mayoría de los casos el diagnóstico definitivo solo se logra con una cuidadosa correlación clínico-patológica.

En la MF clásica el infiltrado neoplásico está compuesto de linfocitos atípicos pequeños a medianos con núcleos cerebriformes hiper cromáticos rodeados de un citoplasma claro. En

los parches y placas el infiltrado se dispone en banda en la dermis papilar, pudiendo extenderse a la unión dermoepidérmica y a la epidermis (epidermotropismo) ya sea como células aisladas o como grupo de linfocitos atípicos (microabscesos de Pautrier). Si bien se considera a los microabscesos de Pautrier como patognomónicos de MF, se observan solo en un 25% de los casos.⁴⁴ En los tumores el infiltrado neoplásico en dermis es más profundo, extendiéndose en ocasiones a tejido subcutáneo, y el epidermotropismo se encuentra disminuido o ausente. En el caso de tumores planos destacan infiltrados neoplásicos densos en dermis superficial y media.²⁸

Cabe destacar la importancia de un hallazgo histopatológico por su implicancia en un peor pronóstico: la transformación a células grandes. Se diagnostica cuando hay células grandes excediendo el 25% del infiltrado o células grandes formando nódulos microscópicos. Estas células pueden o no expresar CD30 (sin un claro significado pronóstico). Se presenta generalmente en etapas tardías (mayoría de los casos en etapa de tumor).⁴⁵

Inmunohistoquímica de la MF

El estudio inmunohistoquímico es una herramienta crucial para caracterizar el infiltrado neoplásico y así ayudar en el diagnóstico de MF. Los linfocitos atípicos de la MF clásica se caracterizan por ser CD3+ (marcador de linfocito T), CD4+ (marcador de linfocitos T helper), CD8- y CD45RO+ (marcador de linfocitos T de memoria maduros).⁴⁶ También puede presentar otros marcadores de células T (CD2, CD5 y CD7) que conforme avanza la enfermedad pueden ir perdiendo su expresión;⁴⁷ particularmente la pérdida de CD7 se considera un hallazgo sensible y específico de MF.⁴⁸

A veces puede encontrarse un predominio de células CD8+ por sobre las CD4+, algo particularmente característico en la MF hipopigmentada.³⁸

En algunas lesiones de placa y tumores (como en ciertos casos de transformación a células grandes) los linfocitos T neoplásicos pueden expresar el marcador CD30.²⁸

Los marcadores citotóxicos (como TIA-1, granzima B y perforina) son característicamente negativos en MF, aunque pueden expresarse en algunos casos de enfermedad avanzada.⁴⁹

Genética molecular de la MF

La detección de clonalidad mediante el estudio del reordenamiento del gen TCR es una herramienta diagnóstica muy útil, ya que la demostración de clones idénticos en 2 o más sitios

diferentes en piel puede ayudar a diferenciar la MF de imitadores clínicos (sensibilidad de ~83% y especificidad de ~96%).⁵⁰ Su principal valor diagnóstico se encuentra en las etapas de placa y tumor, ya que la monoclonalidad en etapa de parche se encuentra solo en el 50% a 60% de los casos.⁵¹

Pese a lo descrito, debe tenerse presente que algunas dermatosis inflamatorias benignas pueden presentar un patrón monoclonal mientras que algunas MF pueden mostrar uno policlonal.²⁸

Síndrome de Sézary

El SS constituye una forma rara (~3%) de linfoma cutáneo primario que aparece, por lo general, en pacientes mayores de 60 años, con predominio en el sexo masculino.¹ Es considerado una variante leucémica de los linfomas cutáneos T (uno de sus criterios diagnósticos es la presencia de al menos 1.000 células de Sézary circulantes por mm³), aunque el compromiso de médula ósea es raro en etapas iniciales.⁵² Es una entidad distinta de la MF, apareciendo generalmente de novo (en algunos casos raros puede ser precedido por una MF donde se recomienda llamarlo "SS precedido por MF" para diferenciarlo del SS clásico).⁵³

Se caracteriza por una tríada clásica de eritrodermia pruriginosa (Figura 6), adenopatías generalizadas y linfocitos T malignos (células de Sézary) en piel, ganglios y sangre periférica.⁵⁴ Además pueden presentar ectropión, alopecia, distrofia ungueal, queratodermia palmo-plantar y fascies leonina en las etapas más avanzadas.⁵⁵

La histopatología puede ser indistinguible de una MF, con un patrón espongiótico psoriasisiforme con infiltrado en banda de



Figura 6: Eritrodermia en un paciente con síndrome de Sézary.

densidad variable de linfocitos cerebriformes de tamaño pequeño-mediano (células de Sézary).⁵⁶ El epidermotropismo es menos marcado que en MF y se pueden observar microabscesos de Pautrier.⁵⁷

El diagnóstico diferencial del SS incluye otras causas de eritrodermia como MF eritrodérmica, psoriasis eritrodérmica, dermatitis de contacto, reacciones adversas a medicamentos, reticuloide actínico, pitiriasis rubra pilaris y sarna noruega, entre otras.⁵⁸

En la evolución de estos pacientes es frecuente observar infecciones y una mayor frecuencia de segundas neoplasias, ya sea cutáneas o sistémicas.²⁸

Diagnóstico de MF/SS

Para realizar el diagnóstico de MF/SS deben considerarse todos los aspectos previamente descritos (anamnesis, examen físico, histopatología, inmunohistoquímica y genética molecular) y realizar una estricta correlación clinicopatológica.

Ante la sospecha de MF/SS es esencial realizar biopsia de lesiones cutáneas de 2 o más sitios distintos, tomando al menos 4 muestras, para su revisión histopatológica por parte de un dermatopatólogo con experiencia en linfomas cutáneos. Según la evaluación del patólogo se solicitarán estudios auxiliares como inmunohistoquímica y análisis de reordenamiento del gen TCR. Ante casos dudosos (para el patólogo o por la falta de correlación clínico-patológica) lo recomendable es repetir nuevas biopsias de múltiples lesiones.⁵⁹

Cuando la biopsia cutánea no es concluyente, puede ser útil la evaluación de sangre periférica en busca de células de Sézary (citometría de flujo, análisis de reordenamiento del gen TCR, preparación de células de Sézary) en casos de eritrodermia o la biopsia de ganglios sospechosos.⁵⁹

Por último, no debe olvidarse la evaluación de serología o PCR para el retrovirus HTLV-1 en población de alto riesgo (o si encontramos linfocitos CD25+ a la inmunohistoquímica).

Etapificación de MF/SS

Como parte del estudio de etapificación de todo paciente con MF/SS se considera esencial:⁵⁹

- **Examen físico completo:** especial énfasis en el tipo de lesiones, porcentaje de superficie corporal total (SCT) comprometida y la búsqueda dirigida de adenopatías, organomegalias y masas.

- **Hemograma con determinación de células de Sézary.**

- **Citometría de flujo para células de Sézary:** opcional en los casos con compromiso cutáneo menor al 10% de SCT.

- **Análisis de reordenamiento del gen TCR en linfocitos de sangre periférica:** en caso de sospecha de compromiso sanguíneo.

- **Panel metabólico.**

- **LDH.**

- **Tomografía axial computarizada (TAC) con contraste de tórax, abdomen y pelvis o PET-CT:** cuando hay compromiso cutáneo mayor al 10% de SCT, adenopatías palpables, exámenes de laboratorio anormales, transformación a células grandes o MF foliculotrópica.

En algunos casos seleccionados pueden ser de utilidad la biopsia de médula ósea, biopsia de adenopatías u otros sitios extracutáneos sospechosos y el TAC de cuello.⁵⁹

Teniendo en cuenta todos estos antecedentes, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugiere la etapificación de la MF/SS considerando la clasificación TNMB propuesta por la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos (ISCL) y por la EORTC (Tablas 4 y 5).⁶⁰

Tratamiento de MF/SS

El manejo actual de los linfomas cutáneos está basado principalmente en consensos, siendo el de la NCCN el más ampliamente utilizado.⁵⁹ Debido a la falta de ensayos clínicos, estos entregan recomendaciones emanadas principalmente a partir de estudios de cohorte y opiniones de expertos. Se recalca la importancia de un manejo multidisciplinario, que considera dermatólogos, hema-to-oncólogos y radioterapeutas.⁶¹

Los objetivos del tratamiento de la MF o síndrome de Sézary son alcanzar y mantener la remisión, reducir la morbilidad y prevenir la progresión. Sin embargo, dado la naturaleza recurrente de la enfermedad, las respuestas suelen ser de corta duración, con recaídas frecuentes.⁶²

A la hora de elegir un esquema terapéutico es importante evaluar los beneficios y riesgos que conllevan, ya que no hay estudios que demuestren mayor sobrevida asociado a un tratamiento en particular y la principal causa de muerte de estos pacientes son las infecciones, las que pudiesen verse favorecidas por la toxicidad de algunas terapias. A su vez, no deben olvidarse las terapias de soporte tales como el manejo del prurito, control de infecciones, uso de emolientes, entre otros.⁶²

Tabla 4. Clasificación TNMB de Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary.^{59,60}

T (Piel)		N (Linfonodos: LN)	
T1	Parches, pápulas y/o placas limitadas (<10% SCT)	N0	Sin LN clínicamente anormales; no se requiere biopsia
T2	Parches, pápulas y/o placas generalizadas (≥10% SCT)	N1	LN clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 1 o NCI LN0-2
T2a	Solo parches	N2	LN clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 2 o NCI LN3
T2b	Placas +/- parches	N3	LN clínicamente anormales; histopatología Dutch grado 3-4 o NCI LN4
T3	1 o más tumores (≥1 cm de diámetro)	NX	LN clínicamente anormales; sin confirmación histológica
T4	Eritrodermia (≥80% SCT)		
M (Visceras)		B (Sangre)	
M0	Sin compromiso visceral	B0	Sin compromiso hematológico significativo: ≤ 5% de linfocitos atípicos (Sézary) en sangre periférica
M1	Compromiso visceral, con confirmación patológica	B1	Carga tumoral baja: >5% de linfocitos atípicos (Sézary) en sangre periférica pero no cumple los criterios de B2
MX	Compromiso visceral, sin confirmación patológica	B2	Carga tumoral alta: ≥1000/mcL células de Sézary o CD4/CD8 ≥10 o ≥40% CD4 ⁺ /CD7 ⁻ o ≥30% CD4 ⁺ /CD26 ⁻

Tabla 5. Etapificación de Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary según clasificación TNMB.^{59,60}

	T	N	M	B
I A	1	0	0	0,1
I B	2	0	0	0,1
II A	1-2	1,2	0	0,1
II B	3	0-2	0	0,1
III A	4	0-2	0	0
III B	4	0-2	0	1
IV A₁	1-4	0-2	0	2
IV A₂	1-4	3	0	0-2
IV B	1-4	0-3	1	0-2

Previo a indicar un tratamiento debemos considerar en primer lugar la etapa clínica de la enfermedad, ya que pacientes con etapas tempranas probablemente requerirán terapias tóxicas, mientras aquellos en etapas más avanzadas se beneficiarán de tratamientos sistémicos. También es importante considerar determinados factores pronósticos específicos tales como la transformación a células grandes (requerirá terapias más agresivas) o el compromiso foliculotrópico (refractario a tratamientos tóxicos

por la profundidad y grosor del infiltrado). Además hay que tener en cuenta la edad, comorbilidades, severidad de los síntomas y disponibilidad de terapias según recursos del centro y/o del paciente.^{59,62,63}

Las guías de la NCCN clasifica las distintas opciones terapéuticas en 3 grandes grupos: terapias con efecto cutáneo directo, terapias sistémicas y terapias combinadas.^{59,64}

Terapias con efecto cutáneo directo:

- **Corticoesteroides tópicos:** actúan mediante la inducción de apoptosis, interfiriendo con la adhesión de linfocitos al endotelio y disminuyendo la producción de factores de transcripción como NF-kB y AP1.⁶⁴ Con el uso de corticoesteroides clase I a III se ha observado una respuesta completa en 25% a 63% de pacientes en etapas tempranas, aunque no es sostenida.⁶⁵

- **Mostaza nitrogenada tóxica (mecloretamina):** altera las interacciones entre queratinocitos, células de Langerhans y linfocitos T.⁶⁶ A concentraciones del 0,01% a 0,02% en solución acuosa o ungüento se ha obtenido respuesta completa en hasta 72% de pacientes en etapas tempranas, con remisiones prolongadas solo ocasionalmente.⁶⁷ Principales efectos secundarios son ardor, prurito y dermatitis de contacto (tanto irritativa como alérgica).⁶⁸

- **Carmustina (BCNU):** logra respuestas completas similares a

mecloretamina. Sus principales efectos secundarios son la aparición de telangiectasias y la mielosupresión.⁶⁹ Cabe destacar que en las últimas guías de la NCCN se eliminó la carmustina como terapia recomendada.

- **Retinoides tópicos:** el bexaroteno es un retinoide (activa el receptor retinoide X o RXR)⁷⁰ cuyo mecanismo de acción tópico se desconoce. Su uso en formulación al 1% en gel por 2 a 4 veces al día en etapas tempranas ha mostrado una respuesta global de 63% y una respuesta completa de 21% a las 20 semanas de tratamiento.⁷¹ El tazaroteno es un retinoide de tercera generación (interactúa con el receptor de ácido retinoico o RAR) que en formulación al 0,1% en gel ha logrado una respuesta global de 58% en MF tempranas.⁷²

- **Imiquimod:** su efecto estaría mediado por la producción de IFN- α . El esquema de tratamiento propuesto es a una concentración del 5% 3 veces por semana por varios meses. Existe escasa evidencia en la literatura que apoye su uso, sin seguimientos a largo plazo.⁷³

- **Fototerapia:** el uso de 8-metoxipsoraleno oral + fototerapia UVA (PUVA) actúa mediante la inducción de apoptosis de células tumorales y daño al DNA.⁷⁴ Se realizan 3 sesiones semanales hasta obtener respuesta completa y luego se disminuye la frecuencia gradualmente hasta llegar a 1 sesión cada 4 a 6 semanas para mantener la remisión. Se ha reportado respuesta completa en 71% de MF tempranas con remisiones prolongadas.⁷⁵⁻⁷⁷

La fototerapia UVB de banda angosta (nbUVB) actúa suprimiendo la función y proliferación de linfocitos T neoplásicos.⁷⁸ Se ha observado respuesta completa en el 54% a 91% de las MF tempranas.⁷⁹⁻⁸¹ Es especialmente útil en el tratamiento de MF hipopigmentada.⁸²

- **Radioterapia:** el baño de electrones (total skin electron beam therapy - TSEBT) entrega radiación ionizante a toda la superficie corporal, disminuyendo así la carga tumoral. Alcanza una penetración más profunda que la fototerapia y se reserva para casos rápidamente progresivos, refractarios, recaídas, compromiso extenso y etapa tumoral.⁸³ Respuesta completa en el 47% a 75% de los casos, generalmente no sostenida.⁸⁴ Su toxicidad es dosis-dependiente pudiendo dar lugar a eritema, xerosis, descamación, alopecia, distrofia ungueal, anhidrosis y atrofia cutánea.^{85,86}

La radioterapia localizada es útil en el tratamiento de tumores solitarios o localizados y en lesiones crónicas ulceradas, observándose respuesta completa en más del 90% de los casos.⁸⁷

Terapias sistémicas:

- **Retinoides sistémicos:** el bexaroteno mediante su unión a RXR afecta la diferenciación celular e induce apoptosis.⁸⁸ Además disminuye la expresión de CCR4 y E-selectina, con lo que reduce el

tráfico de células malignas a la piel.⁸⁹ La dosis recomendada es de 300 mg/m² alcanzando una respuesta global de 45% en MF avanzadas, con duración de 7 a 9 meses.^{90,91} Dentro de sus principales efectos secundarios se encuentran la hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e hipotiroidismo central, por lo que deben controlarse perfil lipídico y pruebas tiroideas de forma rutinaria.⁹²

- **Interferones:** el interferón- α actúa potenciando la respuesta Th1.⁹³ Alcanza respuestas globales del 29% al 80%, con remisión completa en el 4% a 41% de los casos (mejor en etapas tempranas).^{93,94} Dentro de los efectos secundarios se encuentran cefalea, síntomas tipo influenza, compromiso del estado general, baja de peso, depresión y neuropatía periférica.⁹³

El interferón- γ se reserva para casos refractarios.⁹⁵

- **Inhibidores de histonas deacetilasas:** se postula que restaurarían la expresión de genes supresores de tumores o reguladores del ciclo celular. El vorinostat se administra vía oral mientras la romidepsina es de uso endovenoso.⁶⁴

- **Antifolatos:** metotrexato (vía oral a dosis bajas; intramuscular o endovenoso a dosis altas) y pralatrexato (endovenoso). A mayores dosis se alcanzan respuestas globales más altas aunque con mayor toxicidad.^{96,97} Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales (náuseas, vómitos), hematológicos (mielosupresión) y toxicidad hepática.^{96,97}

- **Quimioterapéuticos:** gemcitabina, doxorubicina liposomal, clorambucilo, pentostatina, etopósido, ciclofosfamida y temozolomida. Gemcitabina y doxorubicina liposomal son efectivas como monoterapia.⁹⁸⁻¹⁰⁰

- **Brentuximab vedotin:** conjugado de un anticuerpo anti-CD30 quimérico y monometil auristatina e (MMAE, inhibidor de la polimerización de microtúbulos).¹⁰¹ Estudios fase II han demostrado respuestas globales del 54% al 70% en MF y SS.^{102,103} Mientras un estudio sugiere una correlación positiva entre respuesta y la expresión de CD30, otro postula que la respuesta es independiente de la expresión del marcador.^{102,103}

- **Alemtuzumab:** anticuerpo monoclonal humanizado contra CD52 (presente en la superficie de células inmunes). Produce depleción de linfocitos mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y activación del complemento.^{104,105} Es útil en el tratamiento de MF eritrodérmica y SS.^{106,107} Puede presentar reacciones a la infusión e inmunosupresión prolongada.¹⁰⁸

- **Trasplante de precursores hematopoyéticos:** cuando es alogénico obtiene remisiones más prolongadas que cuando es autólogo (debido al efecto injerto contra linfoma).^{109,110}

- **Fotoféresis extracorpórea:** técnica que utiliza un equipo que extrae sangre del paciente, separa los glóbulos blancos mediante centrifugación, los trata con psoraleno y los expone a UVA, y fi-

nalmente devuelve al paciente los glóbulos blancos fotoactivados. Mediante este proceso induciría apoptosis de linfocitos T malignos, liberándose antígenos tumorales que activarían una respuesta anti-tumoral.¹¹¹ Se realiza 1 ciclo (de 2 días de duración) cada 2 semanas por 3 meses, luego cada 3 a 4 semanas. Se debe mantener por al menos 6 meses para evaluar respuesta. En caso de ser efectiva, no debe suspenderse antes de 2 años. Se considera terapia de primera línea en etapas avanzadas y tendría un potencial beneficio en etapas tempranas.¹¹²

Terapias combinadas: muchas veces la combinación de terapias con efecto cutáneo directo con terapias sistémicas, o de 2 terapias sistémicas, es una estrategia útil en recaídas, casos refractarios, enfermedad extracutánea o para potenciar las respuestas individuales de cada una.⁵⁹

- **Terapia con efecto cutáneo directo + terapia sistémica:** se puede combinar fototerapia con retinoide sistémico, interferón o fotoféresis extracorpórea. Otra alternativa es combinar baño de electrones con fotoféresis extacorpórea.⁵⁹

- **Terapia sistémica + terapia sistémica:** puede utilizarse un retinoide sistémico junto con interferón o combinar fotoféresis extracorpórea con retinoide sistémico, interferón o con ambos.⁵⁹

Teniendo en cuenta estas distintas opciones terapéuticas, las guías NCCN planean esquemas de tratamiento a seguir según la etapa de la enfermedad.⁵⁹ En la Tabla 6 resumimos los lineamientos principales.

Pronóstico

Aproximadamente el 70% de los pacientes con MF son diagnosticados en etapas tempranas (IA, IB y II).¹¹³ La sobrevida a 5 años de pacientes con MF etapa IA es de 96% (similar a la población control), la cual disminuye progresivamente a medida que avanza la etapa clínica, siendo de aproximadamente un 27% en etapa IV.¹¹⁴

Dentro de los factores que predicen progresión y menor sobrevida se encuentran: etapa clínica avanzada, compromiso cutáneo extenso (T de la clasificación TNMB), LDH elevada, foliculotropismo, transformación a células grandes, compromiso extra cutáneo, edad avanzada, sexo masculino, niveles elevados de β -2-microglobulina y conteo de células de Sézary elevados.¹¹³⁻¹¹⁸ De todos estos, el grado de compromiso cutáneo, los niveles de LDH, el foliculotropismo y el conteo de células de Sézary son factores pronósticos independientes.

Tabla 6. Resumen de los esquemas terapéuticos propuestos por la NCCN para Micosis Fungoide y Síndrome de Sézary según etapa de la enfermedad.⁵⁹

Etapa	Tratamiento primario	Tratamiento enfermedad refractaria
IA (compromiso <10% SCT)	<ul style="list-style-type: none"> Terapias cutáneas localizadas (CS tópicos, QT tópica, RT local, retinoides tópicos, fototerapia, imiquimod) 	<ul style="list-style-type: none"> Terapias sistémicas +/- terapias cutáneas o TSEBT
IB (compromiso \geq 10% SCT) IIA	<ul style="list-style-type: none"> Terapias cutáneas generalizadas (CS tópicos, QT tópica, fototerapia, TSEBT) 	<ul style="list-style-type: none"> Terapias sistémicas (retinoides orales, IFN, inhibidores de histonas deacetilasas, fotoféresis extracorpórea, metotrexato dosis bajas) o Terapias combinadas
IIIB (tumor) ** MF foliculotrópica ** MF transformada	<ul style="list-style-type: none"> <u>Si compromiso limitado:</u> RT localizada o terapias sistémicas +/- terapias cutáneas <u>Si compromiso generalizado:</u> TSEBT o terapias sistémicas o terapias combinadas 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Si compromiso limitado:</u> manejar como compromiso generalizado <u>Si compromiso generalizado:</u> QT combinadas, TPH, ensayos clínicos
III	<ul style="list-style-type: none"> <u>Sin compromiso sanguíneo (IIIA):</u> terapias cutáneas generalizadas (fototerapia, TSEBT) <u>Con compromiso sanguíneo (IIIB):</u> terapias sistémicas (retinoides orales, IFN, inhibidores de histonas deacetilasas, fotoféresis extracorpórea, metotrexato dosis bajas) 	<ul style="list-style-type: none"> Terapias combinadas o ensayos clínicos u otras terapias sistémicas (doxorubicina liposomal, gemcitabina, pralatrexato, brentuximab vedotin, otras QT) o alentuzumab o TPH
IV	<ul style="list-style-type: none"> <u>Síndrome de Sézary:</u> terapias sistémicas (retinoides orales, IFN, inhibidores de histonas deacetilasas, fotoféresis extracorpórea, metotrexato dosis bajas) o terapias combinadas <u>No síndrome de Sézary o compromiso visceral:</u> otras terapias sistémicas (doxorubicina liposomal, gemcitabina, pralatrexato, brentuximab vedotin, otras QT) o QT combinadas 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Síndrome de Sézary:</u> otras terapias sistémicas (doxorubicina liposomal, gemcitabina, pralatrexato, brentuximab vedotin, otras QT) o alentuzumab o ensayos clínicos <u>No síndrome de Sézary o compromiso visceral:</u> ensayos clínicos

Conceptos claves

■ **La micosis fungoide** es el linfoma cutáneo primario más frecuente y su variante clásica consta de 3 etapas clínicas: parche, placa y tumor. Sin embargo, tiene múltiples variantes, por lo que su diagnóstico diferencial es muy amplio.

■ **El síndrome de Sézary** es considerado la variante leucémica de los linfomas cutáneos T. Se caracteriza por la tríada de eritrodermia pruriginosa, adenopatías generalizadas y células de Sézary circulantes.

■ **El diagnóstico de MF/SS** requiere de una estricta correlación entre clínica, histopatología, inmunohistoquímica y, según lo amerite el caso, estudios adicionales (genética molecular, citometría de flujo, entre otros).

■ **El tratamiento de MF/SS** se basa en guías clínicas que consideran la etapa de la enfermedad y otros factores pronósticos (foliculotropismo, transformación a células grandes). Se divide en terapias con efecto cutáneo directo, terapias sistémicas y terapias combinadas.

Referencias bibliográficas

- Willemze R, Jaffe ES, Burg G, Cerroni L, Berti E, Swerdlow SH et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785.
- Groves FD, Linet MS, Travis LB, Devesa SS. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1240-1251.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
- Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*. 2007;143(7):854-9.
- Hodak E, Klein T, Gabay B, Ben-Amitai D, Bergman R, Gdalevich M et al. Familial mycosis fungoides: report of 6 kindreds and a study of the HLA system. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(3 Pt 1):393-402.
- Girardi M, Heald PW, Wilson LD. The pathogenesis of mycosis fungoides. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1978-88.
- Pigozzi B, Bordignon M, Belloni Fortina A, Michelotto G, Alaibac M. Expression of the CD1a molecule in B- and T-lymphoproliferative skin conditions. *Oncol Rep*. 2006 Feb;15(2):347-51.
- Nickoloff BJ, Nestle FO, Zheng XG, Turka LA. T lymphocytes in skin lesions of psoriasis and mycosis fungoides express B7-1: a ligand for CD28. *Blood*. 1994;83(9):2580-6.
- Storz M, Zepter K, Kamarashev J, Dummer R, Burg G, Häffner AC. Coexpression of CD40 and CD40 ligand in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Cancer Res*. 2001;61(2):452-4.
- Jarrousse V, Quereux G, Marques-Briand S, Knol AC, Khammari A, Dreno B. Toll-like receptors 2, 4 and 9 expression in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *Eur J Dermatol*. 2006;16(6):636-41.
- Talpur R, Bassett R, Duvic M. Prevalence and treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 2008;159(1):105-12.
- Wood GS, Schaffer JM, Boni R, Dummer R, Burg G, Takeshita M et al. No evidence of HTLV-I proviral integration in lymphoproliferative disorders associated with cutaneous T-cell lymphoma. *Am J Pathol*. 1997;150(2):667-73.
- Benedetto J, Molgó M, González S. Búsqueda del ADN del virus HTLV-1 en biopsias de pacientes con linfoma cutáneo de células T. *Rev Med Chil*. 2014;142(3):314-22.
- Rodríguez-Gil Y, Palencia SI, López-Ríos F, Ortiz PL, Rodríguez-Peralto JL. Mycosis fungoides after solid-organ transplantation: report of 2 new cases. *Am J Dermatopathol*. 2008;30(2):150-5.
- Burns MK, Cooper KD. Cutaneous T-cell lymphoma associated with HIV infection. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29(3):394-9.
- Goteri G, Filosa A, Mannello B, Stramazottti D, Rupoli S, Leoni P et al. Density of neoplastic lymphoid infiltrate, CD8+ T cells, and CD1a+ dendritic cells in mycosis fungoides. *J Clin Pathol*. 2003;56(6):453-8.
- Gjerdrum LM, Woetmann A, Odum N, Burton CM, Rossen K, Skovgaard GL et al. FOXP3+ regulatory T cells in cutaneous T-cell lymphomas: association with disease stage and survival. *Leukemia*. 2007;21(12):2512-8.
- Miyagaki T, Sugaya M, Suga H, Ohmatsu H, Fujita H, Asano Y et al. Increased CCL18 expression in patients with cutaneous T-cell lymphoma: association with disease severity and prognosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):e60-7.
- Rabenhorst A, Schlaak M, Heukamp LC, Förster A, Theurich S, von Bergwelt-Baildon M et al. Mast cells play a protumorigenic role in primary cutaneous lymphoma. *Blood*. 2012;120(10):2042-54.
- Reiss Y, Proudfoot AE, Power CA, Campbell JJ, Butcher EC. CC chemokine receptor (CCR)4 and the CCR10 ligand cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK) in lymphocyte trafficking to inflamed skin. *J Exp Med*. 2001;194(10):1541-7.
- Ferenczi K, Fuhlbrigge RC, Pinkus J, Pinkus GS, Kupper TS. Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol*. 2002;119(6):1405-10.
- Yagi H, Seo N, Ohshima A, Itoh T, Itoh N, Horibe T et al. Chemokine receptor expression in cutaneous T cell and NK/T-cell lymphomas: immunohistochemical staining and in vitro chemotactic assay. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(9):1111-9.
- Yamaguchi T, Ohshima K, Tsuchiya T, Suehiji H, Karube K, Nakayama J et al. The comparison of expression of cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA), and Th1- and Th2-associated antigens in mycosis fungoides and cutaneous lesions of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Eur J Dermatol*. 2003;13(6):553-9.
- Saed G, Fivenson DP, Naidu Y, Nickoloff BJ. Mycosis fungoides exhibits a Th1-type cell-mediated cytokine profile whereas Sezary syndrome expresses a Th2-type profile. *J Invest Dermatol*. 1994;103(1):29-33.
- Sigurdsson V, Toonstra J, Bihari IC, Bruijnzeel-Koomen CA, van Vloten WA, Thepen T. Interleukin 4 and interferon-gamma expression of the dermal infiltrate in patients with erythroderma and mycosis fungoides. An immunohistochemical study. *J Cutan Pathol*. 2000;27(9):429-35.

26. Chong BF, Wilson AJ, Gibson HM, Hafner MS, Luo Y, Hedgcock CJ et al. Immune function abnormalities in peripheral blood mononuclear cell cytokine expression differentiates stages of cutaneous T-cell lymphoma/mycosis fungoides. *Clin Cancer Res*. 2008;14(3):646-53.
27. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):779-84.
28. Cerroni L, Gatter K, Kerl H. *Skin lymphoma: the illustrated guide*. 3rd ed. Wiley-Blackwell: Chichester; 2009.
29. de Coninck EC, Kim YH, Varghese A, Hoppe RT. Clinical characteristics and outcome of patients with extracutaneous mycosis fungoides. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):779-84.
30. Cerroni L, Fink-Puches R, Bäck B, Kerl H. Follicular mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 2002;138:182–89.
31. Gerami P, Guitart J. The spectrum of histopathologic and immunohistochemical findings in folliculotropic mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1430–38.
32. Gerami P, Rosen S, Kuzel T, Boone SL, Guitart J. Folliculotropic mycosis fungoides. An aggressive variant of cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2008;144:738–746.
33. Scarabello A, Fantini F, Giannetti A, Cerroni L. Localized pagetoid reticulosis (Woringer–Kolopp disease). *Br J Dermatol* 2002;147:806.
34. Balus L, Manente L, Remotti D, Grammatico P, Bellocchi M. Granulomatous slack skin: report of a case and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 1996;18:199–206.
35. Ardigó M, Borroni G, Muscardin L, Kerl H, Cerroni L. Hypopigmented mycosis fungoides in Caucasian patients: a clinicopathologic study of 7 cases. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:264–270.
36. Furlan FC, de Paula Pereira BA, da Silva LF, Sanches JA. Loss of melanocytes in hypopigmented mycosis fungoides: a study of 18 patients. *J Cutan Pathol*. 2014;41(2):101-7.
37. Pope E, Weitzman S, Ngan B, Walsh S, Morel K, Williams J et al. Mycosis fungoides in the pediatric population: report from an international Childhood Registry of Cutaneous Lymphoma. *J Cutan Med Surg*. 2010;14(1):1-6.
38. El Shabrawi-Caelen L, Cerroni L, Medeiros LJ, McCalmont TH. Hypopigmented mycosis fungoides: frequent expression of a CD8 T-cell phenotype. *Am J Surg Pathol* 2002;26:450–457.
39. Werner B, Brown S, Ackerman AB. "Hypopigmented mycosis fungoides" is not always mycosis fungoides!. *Am J Dermatopathol*. 2005;27(1):56-67.
40. Nashan D, Faulhaber D, Ständer S, Luger TA, Stadler R. Mycosis fungoides: a dermatological masquerader. *Br J Dermatol*. 2007;156(1):1-10.
41. Huang KP, Weinstock MA, Clarke CA, McMillan A, Hoppe RT, Kim YH. Second lymphomas and other malignant neoplasms in patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome. Evidence from population-based and clinical cohorts. *Arch Dermatol* 2007;143:45–50.
42. Kerl H, Cerroni L. Compare your diagnosis: seborrheic keratosis associated with mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1999;21:94–95.
43. Guitart J, Kennedy J, Ronan S, Chmiel JS, Hsiegh YC, Variakojis D. Histologic criteria for the diagnosis of mycosis fungoides: proposal for a grading system to standardize pathology reporting. *J Cutan Pathol* 2001;28:174-83.
44. Burg G, Kempf W, Cozzio A, Feit J, Willemze R, Jaffe ES, et al. WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005: histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol* 2005;32:647-74.
45. Cerroni L, Rieger E, Hödl S, Kerl H. Clinicopathologic and immunologic features associated with transformation of mycosis fungoides to large-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:543–552.
46. Willemze R, de Graaff-Reitsma CB, Cnossen J, van Vloten WA, Meijer CJLM. Characterization of T-cell subpopulations in skin and peripheral blood of patients with cutaneous T-cell lymphomas and benign inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol* 1983;80:60–66.
47. Bergman R, Faclieru D, Sahar D, Sander CA, Kerner H, Ben-Aryeh Y, et al. Immunophenotyping and T-cell receptor gamma gene rearrangement analysis as an adjunct to the histopathologic diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:554-9.
48. Ralfkiaer E, Wantzin GL, Mason DY, Hou-Jensen K, Stein H, Thomsen K. Phenotypic characterization of lymphocyte subsets in mycosis fungoides. Comparison with large plaque parapsoriasis and benign chronic dermatoses. *Am J Clin Pathol* 1985;84:610-9.
49. Vermeer MH, Geelen FAMJ, Kummer JA, Meijer CJLM, Willemze R. Expression of cytotoxic proteins by neoplastic T cells in mycosis fungoides increases with progression from plaque stage to tumor stage disease. *Am J Pathol* 1999;154:1203–10.
50. Thurber SE, Zhang B, Kim YH, Schrijver I, Zehnder J, Kohler S. T-cell clonality analysis in biopsy specimens from two different skin sites shows high specificity in the diagnosis of patients with suggested mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):782-90.
51. Massone C, Crisman G, Kerl H, Cerroni L. The prognosis of early mycosis fungoides is not influenced by phenotype and T-cell clonality. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):881-6.
52. Sibaud V, Beylot-Barry M, Thiebaut R et al. Bone marrow histopathologic and molecular staging in epidermotropic T-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2003;119:414–423.
53. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, Duvic M, Heald P, Laroche L, et al. Update on erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:95-106.
54. Hwang ST, Janik JE, Jaffe ES, Wilson WH. Mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Lancet* 2008;371:945–957.
55. Kerl H. Das Sézary Syndrom. *Zbl Haut Geschl* 1981;144:359–380.
56. Kohler S, Kim YH, Smoller BR. Histologic criteria for the diagnosis of erythrodermic mycosis fungoides and Sézary syndrome: a critical reappraisal. *J Cutan Pathol* 1997;24:292–297.
57. Diwan AH, Prieto VG, Herling M, Duvic M, Jones D. Primary Sézary syndrome commonly shows low-grade cytologic atypia and an absence of epidermotropism. *Am J Clin Pathol* 2005;123:510–515.
58. Sigurdsson V, Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma: a clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:53–57.
59. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas. Version 3.2016. 105-18. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp [Consultado el 24 de mayo de 2016]
60. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, Willemze R, Kim Y, Knobler R et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007;110(6):1713-22.

61. Willemze R, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:115-8.
62. Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M, Porcu P, Kim YH. Review of the treatment of mycosis fungoides and sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(4):436-42.
63. Vonderheid EC. Treatment planning in cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):276-82.
64. Jawed SI, Myskowski PL, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(2):223.e1-17.
65. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol* 1998;134:949-54.
66. Kim YH, Martinez G, Varghese A, Hoppe RT. Topical nitrogen mustard in the management of mycosis fungoides: update of the Stanford experience. *Arch Dermatol* 2003;139:165-73.
67. Vonderheid EC, Tan ET, Kantor AF, Shrager L, Micaily B, Van Scott EJ. Long-term efficacy, curative potential, and carcinogenicity of topical mechlorethamine chemotherapy in cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:416-28.
68. de Quatrebarbes J, Esteve E, Bagot M, Bernard P, Beylot-Barry M, Delaunay M et al. Treatment of early-stage mycosis fungoides with twice-weekly applications of mechlorethamine and topical corticosteroids: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141:1117-20.
69. Zackheim HS. Topical carmustine (BCNU) in the treatment of mycosis fungoides. *Dermatol Ther*. 2003;16(4):299-302.
70. Querfeld C, Nagelli LV, Rosen ST, Kuzel TM, Guitart J. Bexarotene in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:907-15.
71. Breneman D, Duvic M, Kuzel T, Yocum R, Truglia J, Stevens VJ. Phase 1 and 2 trial of bexarotene gel for skin-directed treatment of patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* 2002;138:325-32.
72. Apisarnthanarax N, Talpur R, Ward S, Ni X, Kim HW, Duvic M. Tazarotene 0.1% gel for refractory mycosis fungoides lesions: an open-label pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:600-7.
73. Deeths MJ, Chapman JT, Dellavalle RP, Zeng C, Aeling JL. Treatment of patch and plaque stage mycosis fungoides with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):275-80.
74. Tokura Y, Seo N, Yagi H, Takigawa M. Photoactivational cytokine-modulatory action of 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A in lymphocytes, monocytes, and cutaneous T cell lymphoma cells. *Ann N Y Acad Sci* 2001;941:185-93.
75. Roupe G, Sandstrom MH, Kjellstrom C. PUVA in early mycosis fungoides may give long-term remission and delay extracutaneous spread. *Acta Derm Venereol* 1996;76:475-8.
76. Oguz O, Engin B, Aydemir EH. The influence of psoralen 1 ultraviolet A treatment on the duration of remission and prognosis in mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:483-5.
77. Querfeld C, Rosen ST, Kuzel TM, Kirby KA, Roenigk HH Jr, Prinz BM et al. Long-term follow-up of patients with early-stage cutaneous T-cell lymphoma who achieved complete remission with psoralen plus UV-A monotherapy. *Arch Dermatol* 2005;141:305-11.
78. Guckian M, Jones CD, Vestey JP, Cooper EJ, Dawe R, Gibbs NK et al. Immunomodulation at the initiation of phototherapy and photochemotherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1995;11:163-9.
79. Boztepe G, Sahin S, Ayhan M, Erkin G, Kilemen F. Narrowband ultraviolet B phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:242-6.
80. Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Prestinari F, Borroni G. Narrow-band ultraviolet therapy in early-stage mycosis fungoides: study on 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:229-33.
81. 81. Dereure O, Picot E, Comte C, Bessis D, Guillot B. Treatment of early stages of mycosis fungoides with narrowband ultraviolet B. A clinical, histological and molecular evaluation of results. *Dermatology* 2009;218:1-6.
82. 82. Kanokrunsee S, Rajatanavin N, Rutnir S, Vachiramon V. Efficacy of narrowband ultraviolet B twice weekly for hypopigmented mycosis fungoides in Asians. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:149-52.
83. 83. Hoppe RT. Mycosis fungoides: radiation therapy. *Dermatol Ther* 2003;16:347-54.
84. 84. Navi D, Riaz N, Levin YS, Sullivan NC, Kim YH, Hoppe RT. The Stanford University experience with conventional-dose, total skin electron-beam therapy in the treatment of generalized patch or plaque (T2) and tumor (T3) mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2011;147:561-7.
85. 85. Hoppe RT. Total skin electron beam therapy in the management of mycosis fungoides. *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:80-9.
86. 86. Harrison C, Young J, Navi D, Riaz N, Lingala B, Kim Y et al. Revisiting low-dose total skin electron beam therapy in mycosis fungoides. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:e651-7.
87. 87. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:109-15.
88. 88. Zhang C, Hazarika P, Ni X, Weidner DA, Duvic M. Induction of apoptosis by bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma cells: relevance to mechanism of therapeutic action. *Clin Cancer Res* 2002;8:1234-40.
89. 89. Richardson SK, Newton SB, Bach TL, Budgin JB, Benoit BM, Lin JH et al. Bexarotene blunts malignant T-cell chemotaxis in Sézary syndrome: reduction of chemokine receptor 4-positive lymphocytes and decreased chemotaxis to thymus and activation-regulated chemokine. *Am J Hematol* 2007;82:792-7.
90. 90. Abbott RA, Whittaker SJ, Morris SL, Russell-Jones R, Hung T, Bashir SJ et al. Bexarotene therapy for mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol* 2009;160:1299-307.
91. 91. Querfeld C, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Fung BB, Posten W et al. Comparison of selective retinoic acid receptor- and retinoic X receptor-mediated efficacy, tolerance, and survival in cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:25-32.
92. 92. Talpur R, Ward S, Apisarnthanarax N, Breuer-Mcham J, Duvic M. Optimizing bexarotene therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:672-84.
93. 93. Olsen EA. Interferon in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *Dermatol Ther* 2003;16:311-21.
94. 94. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, Legoux B, Dreno B. Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome treated by interferon-alfa. *Br J Dermatol* 1999;140:427-31.

95. Kaplan EH, Rosen ST, Norris DB, Roenigk HH Jr, Saks SR, Bunn PA Jr. Phase II study of recombinant human interferon gamma for treatment of cutaneous T-cell lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:208-12.
96. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, McMillan A. Low-dose methotrexate to treat mycosis fungoides: a retrospective study in 69 patients. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:873-8.
97. Horwitz SM, Kim YH, Foss F, Zain JM, Myskowski PL, Lechowicz MJ et al. Identification of an active, well-tolerated dose of pralatrexate in patients with relapsed or refractory cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2012;119:4115-22.
98. Duvic M, Talpur R, Wen S, Kurzrock R, David CL, Apisarnthanarax N. Phase II evaluation of gemcitabine monotherapy for cutaneous T-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2006;7:51-8.
99. Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, Konrad H, Busch JO, Kaatz M et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma. *Cancer* 2003;98:993-1001.
100. Dummer R, Quaglino P, Becker JC, Hasan B, Karrasch M, Whittaker S et al. Prospective international multicenter phase II trial of intravenous pegylated liposomal doxorubicin monochemotherapy in patients with stage IIB, IVA, or IVB advanced mycosis fungoides: final results from EORTC 21012. *J Clin Oncol* 2012;30:4091-7.
101. Mehra T, Ikenberg K, Moos RM, Benz R, Nair G, Schanz U et al. Brentuximab as a treatment for CD30+ mycosis fungoides and Sézary syndrome. *JAMA Dermatol*. 2015 Jan;151(1):73-7.
102. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3750-8.
103. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3759-65.
104. Hu YP, Turner MJ, Shields J, Gale MS, Hutto E, Roberts BL et al. Investigation of the mechanism of action of alemtuzumab in a human CD52 transgenic mouse model. *Immunology* 2009;128:260-70.
105. Clark RA, Watanabe R, Teague JE, Schlapbach C, Tawa MC, Adams N et al. Skin effector memory T cells do not recirculate and provide immune protection in alemtuzumab-treated CTCL patients. *Sci Transl Med* 2012;4:117ra7.
106. Alinari L, Geskin L, Grady T, Baiocchi RA, Bechtel MA, Porcu P. Subcutaneous alemtuzumab for Sezary syndrome in the very elderly. *Leuk Res* 2008;32:1299-303.
107. Querfeld C, Mehta N, Rosen ST, Guitart J, Rademaker A, Gerami P et al. Alemtuzumab for relapsed and refractory erythrodermic cutaneous T-cell lymphoma: a single institution experience from the Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1969-76.
108. Zinzani PL, Alinari L, Tani M, Fina M, Pileri S, Baccharani M. Preliminary observations of a phase II study of reduced-dose alemtuzumab treatment in patients with pretreated T-cell lymphoma. *Haematologica* 2005;90:702-3.
109. Duarte RF, Schmitz N, Servitje O, Sureda A. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:597-604.
110. Ingen-Housz-Oro S, Bachelez H, Verola O, Lebbe C, Marolleau JP, Hennequin C et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in relapsing cutaneous lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:629-34.
111. Arulogun S, Prince HM, Gambell P, Lade S, Ryan G, Eaton E et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of Sézary syndrome using a novel treatment protocol. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:589-95.
112. Knobler R1 Berlin G, Calzavara-Pinton P, Greinix H, Jaksch P, Laroche L et al. Guidelines on the use of extracorporeal photopheresis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014 Jan;28 Suppl 1:1-37.
113. Talpur R, Singh L, Daulat S, Liu P, Seyfer S, Trynosky T et al. Long-term outcomes of 1,263 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome from 1982 to 2009. *Clin Cancer Res* 2012;18:5051-60.
114. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe RT. Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sézary syndrome: clinical prognostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol* 2003;139:857-66.
115. Olsen EA, Whittaker S, Kim YH, Duvic M, Prince HM, Lessin SR et al. Clinical end points and response criteria in mycosis fungoides and Sézary syndrome: a consensus statement of the International Society for Cutaneous Lymphomas, the United States Cutaneous Lymphoma Consortium, and the Cutaneous Lymphoma Task Force of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2598-607.
116. Diamandidou E, Colome-Grimmer M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Transformation of mycosis fungoides/Sézary syndrome: clinical characteristics and prognosis. *Blood* 1998;92:1150-9.
117. Diamandidou E, Colome M, Fayad L, Duvic M, Kurzrock R. Prognostic factor analysis in mycosis fungoides/Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:914-24.
118. Agar NS, Wedgeworth E, Crichton S, Mitchell TJ, Cox M, Ferreira S et al. Survival outcomes and prognostic factors in mycosis fungoides/Sézary syndrome: validation of the revised International Society for Cutaneous Lymphomas/European
119. Organisation for Research and Treatment of Cancer staging proposal. *J Clin Oncol* 2010;28:4730-9.

Preguntas EMC:

1. La Variante de Micosis Fungoide mas frecuente en la población latinoamericana es:

- a) Micosis Fungoide foliculotrópica.
- b) Micosis Fungoide granulomatosa.
- c) Micosis Fungoide ictiosiforme.
- d) Micosis Fungoide hipopigmentada.
- e) Micosis Fungoide poiquilodérmica.

2. El diagnóstico de Micosis Fungoide se realiza con:

- a) La clínica de parches, placas y/o tumores.
- b) La presencia de un infiltrado linfocítico atípico en la biopsia.
- c) La inmunohistoquímica característica de CD4+.
- d) La correlación clínico-patológica.
- e) El reordenamiento monoclonal del receptor de células T (TCR).

3. El diagnóstico diferencial clínico de Micosis Fungoide debe realizarse con:

- a) Eccema crónico.
- b) Dermatitis liquenoides por drogas.
- c) Psoriasis.
- d) Pitiriasis liquenoide crónica.
- e) Todas las anteriores.

4. La presencia de CD25+ en la inmunohistoquímica de la Micosis Fungoide nos obliga a descartar infección por cuál de los siguientes agentes:

- a) Citomegalovirus.
- b) HTLV-1.
- c) HIV.
- d) Virus de Epstein Barr.
- e) Polyoma virus.

5. Se define el compromiso hematológico del Síndrome de Sézary como un recuento de células de Sézary:

- a) ≥ 5000 .
- b) ≥ 500 .
- c) ≥ 1000 .
- d) Entre 500 y 1000.
- e) Sobre 50000.

6. La MF transformada corresponde a:

- a) Una Papulosis Linfomatoide.
- b) Un Linfoma de Hodgkin.
- c) Una complicación de una MF con infiltración de células grandes.
- d) Una variante de MF.
- e) Una MF eritrodérmica con células de Sézary.

7. El tratamiento predilecto de la Micosis Fungoide clásica en etapa de parches –placas en estadio IB es:

- a) Corticoides tópicos.
- b) Fototerapia.
- c) Bexaroteno.
- d) Baño de electrones.
- e) Quimioterapia.

8. La clínica clásica del Sdr. De Sèzary corresponde a

- a)eritrodermia , linfadenopatías , placas tumorales
- b)eritrodermia, células de Sèzary circulantes
- c)linfadenopatías , eritrodermia y células de Sèzary circulantes
- d)Linfadenopatías y células de Sèzary circulantes
- e) Infiltración cutánea por células de Sézary

9. El tratamiento de elección en el Síndrome de Sézary es:

- a) Quimioterapia.
- b) Fotoféresis extracorpórea.
- c) Mostaza nitrogenada.
- d) Brentuximab vedotin.
- e) Rituximab.

10. El diagnóstico diferencial de Micosis Fungoide debe de realizarse con

- a) Psoriasis
- b) Dermatitis Liquenoides
- c) Eccemas Crónicos
- d) Lepra
- e) Todas las anteriores

Respuestas correctas en la página 382

Neolucid[®]

Dermolimpiador facial y corporal
sustituto del jabón tradicional
libre de detergentes y sustancias
que secan e irritan la piel.



Caracterización de trabajadores sexuales del área norte de Santiago portadoras de *Chlamydia trachomatis*.

Cristián Pizarro V¹, Fernando Pérez C², Raúl de la Fuente E³, Ester Santander C⁴.

¹Dermatólogo, Unidad de Dermatología, Hospital de Purranque, Osorno; ²Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ³Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ⁴Unidad de Atención y Control en Salud Sexual (UNACESS). Servicio de Dermatología, Hospital San José.

Resumen

Marco Teórico: *Chlamydia trachomatis*, agente bacteriano de infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo, se asocia a patología inflamatoria y neonatal, y a infertilidad. Las trabajadoras sexuales constituyen un grupo de alto riesgo para su contagio. **Objetivo:** Caracterizar trabajadoras sexuales portadoras de *C. trachomatis* del área norte de Santiago. **Pacientes y Métodos:** 36 trabajadoras sexuales con inmunofluorescencia directa positiva para *C. trachomatis* controladas en una Unidad de ITS. Se analizó en sus fichas clínicas: nivel educacional, uso de alcohol y drogas, tendencia sexual, ITS asociadas y uso de preservativo. Esta información se comparó con fichas clínicas de trabajadoras sexuales no portadoras. **Resultados:** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre portadoras y no portadoras, a partir de la revisión de registros clínicos. **Conclusión:** El diagnóstico de infección de *C. trachomatis* y su adecuado control requieren de procedimientos estandarizados para su implementación en grupos de alto riesgo.

Palabras claves: *chlamydia trachomatis*, infección de transmisión sexual, trabajadoras sexuales.

Summary

Background: *Chlamydia trachomatis*, the most frequent bacterial agent of sexually transmitted infections (STI) in the world, is associated with inflammatory and neonatal diseases, as well as with infertility. Sex workers are a high risk group. **Objective:** To characterize sex workers in the northern area of Santiago, who are *C. trachomatis* carriers. **Patients and Methods:** 36 sex workers, whose direct immunofluorescence assays tested positive for *C. trachomatis*, attending a STI Unit. The following information was analyzed from their clinical records: educational level, alcohol and drugs use, sexual tendency, associated STIs and condom use. It was compared to the information from clinical records of non *C. trachomatis* carrier sex workers. **Results:** No statistically significant difference between carriers and noncarriers was found, regarding the aforementioned features, from the clinical records review. **Conclusion:** The diagnosis of *C. trachomatis* infection and its proper control require standardized proceedings to be implemented in high risk groups.

Key words: *chlamydia*, workers, *trachomatis*, sexual transmitted infections, sex.

Introducción

Chlamydia trachomatis es la bacteria de transmisión sexual más frecuente en el mundo¹. Corresponde a una bacteria intracelular obligada, agente de gran importancia en el desarrollo de infecciones de transmisión sexual (ITS) en todo el mundo. La principal proteína de la membrana externa posee más de 20 serotipos, siendo los más frecuentes aquellos entre el D y el K en la patogenia de las ITS². En Estados Unidos, se describen al menos 4 millones de nuevos casos por año³. En Chile, la prevalencia registrada en mujeres atendidas en centros ginecológicos, tanto privados como públicos, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y muestras endo-cervicales obtenidas por tórula

de algodón, ha sido de 4,7%⁴. Ingresa por microabrasiones de la piel o mucosa en el acto sexual proveniente de secreción de la pareja, y tiene alta transmisibilidad, lo que facilita la infección asintomática. Si bien esta infección no conlleva riesgo vital, su relevancia está determinada por la capacidad de este agente de estimular la producción persistente de citoquinas pro-inflamatorias, lo que puede llevar a daño permanente en los tejidos infectados⁵. *Chlamydia trachomatis* se asocia al 50% de los procesos inflamatorios pélvicos, pudiendo causar además endometritis, salpingitis, peritonitis pelviana, embarazo ectópico e infertilidad; constituye además la principal causa de uretritis no gonocócica

Correspondencia: Raúl de la Fuente

Correo electrónico: rauldelaes@yahoo.es

en hombres y afecta a más del 50% de los neonatos expuestos, siendo la conjuntivitis y la neumonitis las entidades más importantes⁶. El método diagnóstico más utilizado es a través de muestras endocervicales obtenidas por tórula de algodón. Sin embargo, deben ser tomadas por un profesional capacitado, lo que dificulta la realización de tamizaje como estrategia de control. Un método alternativo es el estudio microbiológico muestras de orina, que pueden ser recolectadas por el mismo paciente⁷. En los últimos años, las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han demostrado alta sensibilidad^{8,9}. En nuestro medio, la confirmación se realiza mediante la visualización de anticuerpos a través de inmunofluorescencia directa (IFD), a partir de muestras endocervicales en pacientes con sospecha.

Las trabajadoras sexuales constituyen un grupo de especial riesgo de portación y transmisión de esta patología, debido a las condiciones en las que desarrollan su actividad, uso intermitente de preservativo, y en ocasiones, asistencia irregular a controles de salud sexual¹⁰. Si bien las trabajadoras sexuales chilenas están más conscientes de los riesgos inherentes a su actividad, hay un importante número de extranjeras ejerciendo trabajo sexual que no realiza sus controles ni tienen educación en uso de preservativos. La inmigración creciente pondrá en evidencia la necesidad de aumentar la cobertura y vigilar permanentemente la evolución de las ITS. Se estima en cerca de un 50% la cobertura de los controles de salud sexual de estas trabajadoras en el área norte de Santiago.

Pacientes y métodos

Se revisaron las fichas de todas las trabajadoras sexuales que acudieron a control en la Unidad de ITS del Hospital San José de Santiago durante el año 2014. A partir de estos documentos, se efectuó un registro de todas aquellas pacientes dedicadas a esta actividad que tuvieron frotis endocervical con IFD positiva para Chlamydia trachomatis, y se extrajo información de este grupo en relación a los siguientes aspectos: nivel educacional, uso de alcohol y drogas, tendencia sexual, ITS asociada (serología para virus hepatitis B y VIH, y VDRL) y uso de preservativo, tanto con sus clientes como con sus respectivas parejas sexuales estables. Las fichas de las pacientes fueron revisadas individualmente, para cotejar los datos aparecidos en las cartolas de seguimiento, tanto con las respectivas fichas clínicas, como con los formularios de registro de enfermedades de notificación obligatoria (ENO). Cada uno de los parámetros evaluados se compararon con la información obtenida en trabajadoras sexuales del área norte de Santiago con IFD negativa para Chlamydia trachomatis. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba

	PORTADORAS	NO PORTADORAS
Nivel educacional	n	n
Básica	7	30
Media	21	81
Superior	4	17
Analfabeta	1	1
Desconocido	3	1
TOTAL	36	130

Tabla 1. Nivel educacional de trabajadoras sexuales portadoras y no portadoras de C. trachomatis.

de chi cuadrado. En el caso de la cormobilidad asociada (ITS), la información se describe como porcentajes.

Resultados

Se revisó un total de 36 fichas correspondientes a trabajadoras sexuales del área norte de Santiago que obtuvieron IFD positiva para C. trachomatis, resultando todas de sexo femenino, 26 chilenas (72,2 %) y 10 extranjeras (27,8 %). La edad promedio de las pacientes en estudio fue de $34,9 \pm 10,7$ años. Para ser incluida, las pacientes debían ser trabajadoras sexuales portadoras de C. trachomatis y acudir a control periódico de salud. No se realizó otra distinción en relación a su situación de salud, ya que otras variables tanto demográficas como epidemiológicas son precisamente parte de la caracterización que se pretende mediante este estudio.

Al analizar el nivel educacional de las pacientes portadoras, se tiene que en la mayor parte de los casos, estas han completado la escolaridad básica y media, observándose esta situación es más de la mitad de los sujetos de estudio. Si bien esta situación se repite en las trabajadoras sexuales no portadoras, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, lo que descarta la relación entre nivel educacional y portación de la infección (P-value > 0,05) (Tabla 1).

Se pesquisó además el consumo de alcohol y drogas, ya que el uso de estas sustancias se asocia a mayor riesgo de contraer ITS¹¹. Se declaró consumo de alcohol por parte de dos tercios de las trabajadoras sexuales con IFD positiva para C. trachomatis (24 de 36). Sin embargo, entre aquellas pacientes con IFD negativa, 95 de ellas declara el mismo hábito. El análisis estadístico descarta diferencia significativa entre ambos grupos (P-value > 0,05) (Tabla 2).

	PORTADORAS	NO PORTADORAS
Consumo de alcohol	n	n
Sí	24	95
No	9	30
Sin información	3	5
TOTAL	36	130

Tabla 2. Consumo de alcohol en trabajadoras sexuales portadoras y no portadoras de *C. trachomatis*.

En relación al consumo de drogas, aproximadamente un 19,4 % de las trabajadoras sexuales portadoras (7 de 36) admite este hábito. Entre las no portadoras, un 21,5 % (28 de 130) también refiere esta práctica. Esta similitud se constata en el análisis estadístico, que descarta diferencia significativa ($P\text{-value} > 0,05$) (Tabla 3).

Por otra parte, se categorizó a las pacientes según la tendencia sexual reportada. Entre las portadoras, un 94,4 % (34 de 36) refiere practicar únicamente relaciones sexuales heterosexuales. Un 5,6 % no consignó tendencia sexual. Ninguna de ellas declaró ser homosexual o bisexual. Entre las no portadoras, un 93,8 % (122 de 130) es heterosexual. El análisis estadístico descarta diferencia entre portadoras y no portadoras ($P\text{-value} > 0,05$) (Tabla 4).

Respecto a la presencia de ITS concomitantes, se indagó la coexistencia de sífilis, hepatitis B e infección por VIH. De la población portadora, en estudio, solo se encontró el antecedente de VDRL reactivo en 7 de 36 casos (19,4 %). No se encontraron casos de coinfección por virus hepatitis B o VIH. Entre las no portadoras, si bien la proporción de VDRL reactivos es menor (10 de 130 pacientes, 7,7 %), también hay 1 caso de serología positiva para VHB (0,76 %) y 2 portadoras de VIH (1,5 %) (Tabla 5).

Otra variable estudiada fue el uso de preservativo por parte de las trabajadoras sexuales. Dado que esta práctica constituye la medida más importante para evitar la transmisión de las ITS, se investigó el uso tanto con sus clientes como con sus parejas estables. En primer lugar, el uso de condón con los clientes fue referido en proporciones similares en ambos grupos de trabajadoras sexuales, con un 83,3 % de las portadoras (30 de 36) y un 89,2 % de las no portadoras (116 de 130) que señalan utilizarlo siempre o a veces. Esta semejanza se ve refrendada en el análisis estadístico, que descarta diferencias significativas entre ambos grupos ($P\text{-value} > 0,05$) (Tabla 6).

	PORTADORAS	NO PORTADORAS
Consumo de drogas	n	n
Sí	7	28
No	26	98
Sin información	3	4
TOTAL	36	130

Tabla 3. Consumo de drogas en trabajadoras sexuales portadoras y no portadoras *C. trachomatis*.

Tendencia sexual	PORTADORAS	NO PORTADORAS
Heterosexual	34	122
Homosexual	0	2
Bisexual	0	1
No informado	2	5
TOTAL	36	130

Tabla 4. Tendencia sexual reportada en trabajadoras sexuales portadoras y no portadoras de *C. trachomatis*.

ITS pesquisada	n	porcentaje
VDRL reactivo	7	19,4 %
VHB positivo	0	0 %
VIH positivo	0	0 %

Tabla 5. Infecciones de transmisión sexual (ITS) concomitantes pesquisadas trabajadoras sexuales portadoras de *C. trachomatis*.

	PORTADORAS	NO PORTADORAS
Uso preservativo con clientes	n	n
Siempre	24	91
A veces	6	25
Nunca	4	8
No informado	2	6
TOTAL	36	130

Tabla 6. Uso de preservativo con clientes en trabajadoras sexuales portadoras y no portadoras de *C. trachomatis*.

	PORTADORAS	NO PORTADORAS
Uso preservativo con pareja	n	n
Siempre	4	11
A veces	3	26
Nunca	21	62
No informado	8	31

Tabla 7. Uso de preservativo con pareja estable en trabajadoras sexuales portadoras y no portadoras de *C. trachomatis*.

Por último, se investigó acerca del uso de preservativo por parte de las trabajadoras sexuales con sus parejas estables. Se observó que un 19,2 % de las portadoras (7 de 36) y un 28,4 % de las no portadoras (37 de 130) refiere tener sexo con protección siempre o a veces. Estas proporciones no arrojan diferencia estadísticamente significativa ($P\text{-value} > 0,05$) (Tabla 7).

Discusión

A pesar de ser por definición un grupo de riesgo de transmisión de ITS, las trabajadoras sexuales activas en Chile constituyen un grupo escasamente estudiado a la fecha. En un primer estudio que busca relacionar este grupo con la portación de *Chlamydia trachomatis*, la infección bacteriana más común, no se encontraron diferencias que permitan establecer con claridad factores de riesgo para el contagio. Es necesario establecer, en primer lugar, que la caracterización realizada en este estudio solo se centra en las trabajadoras sexuales. Los usuarios de trabajadoras sexuales constituyen un grupo de riesgo debido al elevado número de parejas sexuales que suelen tener (rara vez visitan a una sola trabajadora), a la gran dificultad que supone realizar una investigación sistematizada en este grupo de individuos (muchos de ellos ocultan este hábito y no suelen acudir a médico salvo en caso de presentar manifestaciones clínicas de alguna ITS) y al hecho de que en muchos casos tienen una pareja estable con la que suelen tener actividad sexual sin protección, transmitiendo de este modo ITS que pueden permanecer asintomáticas por largos períodos sin que la persona afectada tenga conocimiento, como sucede en la infección por *C. trachomatis*. Si bien no se encontraron diferencias entre trabajadoras sexuales portadoras y no portadoras para aquellas conductas que puedan suponer factores de riesgo (uso de alcohol y drogas, uso de preservativo), es posible que dicha diferencia esté dada por características de sus clientes, en términos de la portación por parte de estos *C. trachomatis* u otros patógenos de transmisión sexual, o de sus

hábitos. Estudios actuales avalan esta teoría, ya que se ha documentado una mayor prevalencia de ITS en mujeres que han declarado tener sexo con individuos que consumen drogas, con individuos que pagan por sexo, con compañeros sexuales desconocidos o que han tenido sexo bajo los efectos de las drogas o el alcohol¹². Todas las situaciones descritas son más comunes en las trabajadoras sexuales que en las mujeres que no realizan esta actividad, lo que pone a este grupo en una situación de mayor riesgo.

En relación con lo anterior, la literatura actual señala que la pesquisa centrada únicamente en lesiones de localización urogenital es insuficiente para el adecuado diagnóstico de infección por *C. trachomatis*, estando ampliamente documentada la existencia de casos positivos de localización orofaríngea o rectal, con negatividad de la respectiva muestra urogenital, lo que hubiera significado un fracaso en la pesquisa^{13,14}. En consecuencia, otra posible explicación para la portación por parte de las trabajadoras sexuales puede estar determinada por el tipo de relaciones sexuales solicitadas, o del grado de riesgo que conlleven, como por ejemplo, el sexo anal u oral con o sin preservativo. Considerando que no se encontró diferencia estadísticamente significativa para el uso de preservativo entre portadoras y no portadoras, ya sea con sus clientes o con sus parejas estables, el conocimiento detallado acerca de este aspecto, o bien la extracción de muestras no solo urogenitales, sino además podría ser importante en determinar factores que permitan explicar por qué algunas trabajadoras sexuales portan *C. trachomatis* y otras no.

Por otra parte, los resultados obtenidos son consistentes con lo documentado en la literatura, que establece que el reporte verbal de actividades sexuales de riesgo, o la presencia de manifestaciones clínicas de enfermedad, son por sí solas insuficientes para el diagnóstico de ITS, y que la combinación de ambas, en el caso de la infección por *C. trachomatis*, ha permitido la pesquisa de compromiso tanto urogenital como extragenital en mujeres de alto riesgo que consultan en policlínicos de ITS, como lo son las pacientes estudiadas^{15,16}. Futuros estudios, basados tanto en entrevistas a las pacientes como en la realización de un examen físico completo, podrían ser de utilidad para determinar variables que permitan establecer diferencias entre mujeres portadoras y no portadoras de este agente.

Por último, cabe señalar la importancia de establecer protocolos de pesquisa estandarizados, dirigidos a controlar de mejor manera esta infección utilizando técnicas de confirmación diagnóstica ya disponibles en nuestro medio como la IFD, los que si bien serían demasiado costosos de implementar en la población general, sí serían de utilidad al estar enfocados en grupos de riesgo, como las trabajadoras sexuales. De este

modo, también sería posible reducir de un modo importante el impacto de los problemas de salud asociados a ella, los que afectan aspectos tan significativos como la vida sexual o la planificación familiar. El logro de este objetivo estaría ayudado por la baja resistencia a antibióticos que, a la fecha, se ha descrito para *C. trachomatis* en la literatura tanto in vivo como in vitro, aun en países con alta tasa de uso de antibióticos, o tras su uso masivo^{17,18}. Por lo tanto, el beneficio de implementar políticas destinadas al diagnóstico y tratamiento de esta ITS parece factible en las trabajadoras sexuales, incluso en las extranjeras, sin perjuicio del perfil de uso o resistencia a antibióticos de sus países de origen.

En conclusión, el presente trabajo es un primer estudio acerca de la situación actual en Chile de población de alto riesgo portadora de la ITS bacteriana más frecuente a nivel mundial. A partir de esta caracterización, no se logró encontrar elementos demográficos, culturales o conductuales que permitan establecer factores de riesgo que distingan a las portadoras de las no portadoras. A la espera de futuros estudios que permitan determinar dichos factores de riesgo para a continuación plantear políticas educativas a nivel comunitario, se realza por mientras el rol fundamental del dermatólogo en una anamnesis, pero fundamentalmente, en un examen físico completo que descarte todas las posibles ubicaciones anatómicas de las lesiones asociadas, lo que contribuye a un mejor aprovechamiento de las pruebas diagnósticas a disposición en los Servicios de Salud, posibilitando con ello una mejor cobertura en el tratamiento y con ello, limitando la aparición de complicaciones secundarias o secuelas.

Referencias bibliográficas

- Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008. WHO 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75181/1/9789241503839_eng.pdf.
- Frej-Mądrzak M, Teryks-Wołyniec D, Jama-Kmiecik A, Sarowska J, Choroszy-Król I. Diagnosing Chlamydia Trachomatis Urinary Tract Infections--Preliminary Report. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(3):441-445.
- Washington AE, Johnson RE, Sanders LL Jr. Chlamydia trachomatis infection in the United States: what are they costing us? *JAMA*. 1987; 257(15): 2070-2072.
- Martínez T MA, Reid S I, Arias C, Napolitano R C, Sandoval Z J, Molina C R. Prevalencia de infección cervical por Chlamydia trachomatis en mujeres de la Región Metropolitana. *Rev Med Chile*. 2008; 136(10): 1294-300.
- Rasmussen SJ, Eckmann L, Quayle AJ, Shen L, Zhang Y X, et al. Secretion of proinflammatory cytokines by epithelial cells in response to Chlamydia infection suggests a central role for epithelial cells in chlamydial pathogenesis. *J Clin Invest*. 1997; 99(1): 77-87.
- Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Updat*. 1999; 5(5): 433-447.
- Silva R, León D, Viscarra T, Ili C, Roa JC, et al. Frecuencia de la infección por Chlamydia trachomatis en un grupo de mujeres de la Región de la Araucanía, Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2013; 30 (6): 611-615.
- Nassar FA, Abu-Elamreen FH, Shubair ME, Sharif FA. Detection of Chlamydia trachomatis and Mycoplasma hominis, genitalium and Ureaplasma urealyticum by polymerase chain reaction in patients with sterile pyuria. *Adv Med Sci*. 2008;53(1):80-86.
- Pedrosa AF, Azevedo F, Lisboa C. Screening for Chlamydia infection in a sexually transmitted infection clinic: a missed opportunity? *Int J Dermatol*. 2015;54(4):405-409.
- Roth AM, Rosenberger JG, Reece M, Van Der Pol B. Expanding sexually transmitted infection screening among women and men engaging in transactional sex: the feasibility of field-based self-collection. *Int J STD AIDS*. 2013;24(4):323-328.
- Clayton HB, Lowry R, August E, Everett Jones S. Nonmedical Use of Prescription Drugs and Sexual Risk Behaviors. *Pediatrics*. 2016;137(1):1-10.
- Bazan JA, Carr Reese P, Esber A, Lahey S, Ervin M, et al. High prevalence of rectal gonorrhoea and Chlamydia infection in women attending a sexually transmitted disease clinic. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015 Mar;24(3):182-189.
- van Liere GA, Hoebe CJ, Dukers-Muijers NH. Evaluation of the anatomical site distribution of chlamydia and gonorrhoea in men who have sex with men and in high-risk women by routine testing: cross-sectional study revealing missed opportunities for treatment strategies. *Sex Transm Infect*. 2014;90(1):58-60.
- Koedijk FD, van Bergen JE, Dukers-Muijers NH, van Leeuwen AP, Hoebe CJ, et al. The value of testing multiple anatomic sites for gonorrhoea and chlamydia in sexually transmitted infection centres in the Netherlands, 2006-2010. *Int J STD AIDS*. 2012;23(9):626-631.
- van Liere GA, Hoebe CJ, Niekamp AM, Koedijk FD, Dukers-Muijers NH. Standard symptom- and sexual history-based testing misses anorectal Chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoeae infections in swingers and men who have sex with men. *Sex Transm Dis*. 2013 Apr;40:285-9.
- Peters RP, Nijsten N, Mutsaers J, Jansen CL, Morré SA, et al. Screening of oropharynx and anorectum increases prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection in female STD clinic visitors. *Sex Transm Dis*. 2011;38:783-787.
- West SK, Moncada J, Munoz B, Mkocho H, Storey P, et al. Is there evidence for resistance of ocular Chlamydia trachomatis to azithromycin after mass treatment for trachoma control? *J Infect Dis*. 2014;210(1):65-71.
- Ljubin-Sternak S, Mestrovic T, Vilibic-Cavlek T, Mlinaric-Galinovic G, Sviben M, et al. In vitro susceptibility of urogenital Chlamydia trachomatis strains in a country with high azithromycin consumption rate. *Folia Microbiol (Praha)*. 2013;58(5):361-365.

Caracterización de trabajadoras sexuales extranjeras del área norte de Santiago.

Cristián Pizarro V¹, Fernando Pérez C², Raúl de la Fuente E³, Ester Santander C⁴

¹Dermatólogo, Unidad de Dermatología, Hospital de Purranque, Osorno; ²Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ³Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ⁴Unidad de Atención y Control en Salud Sexual (UNACESS), Servicio de Dermatología, Hospital San José.

Resumen

Marco teórico: Chile está experimentando un importante fenómeno migratorio, con los consiguientes cambios en el perfil epidemiológico. A pesar de la llegada de numerosas trabajadoras sexuales extranjeras, no se conocen sus características epidemiológicas ni demográficas. **Objetivo:** Caracterizar trabajadoras sexuales extranjeras del área norte de Santiago. **Pacientes y métodos:** 55 trabajadoras sexuales extranjeras controladas en una Unidad de ITS. Se analizó en sus fichas clínicas: nivel educacional, uso de alcohol y drogas, tendencia sexual, ITS asociadas y uso de preservativo. Esta información se comparó con fichas clínicas de trabajadoras sexuales chilenas. **Resultados:** A excepción del nivel sociocultural y el consumo de drogas, no se encontraron mayores diferencias entre chilenas y extranjeras, a partir de sus registros clínicos. **Conclusión:** Se requieren intervenciones a cargo de equipos multidisciplinarios en trabajadoras sexuales chilenas y extranjeras, enfocadas en la pesquisa de pacientes de alto riesgo e incluyendo la atención de salud mental y reproductiva.

Palabras claves: infección de transmisión sexual, trabajadoras sexuales, salud mental, salud reproductiva.

Summary

Background: Chile is undergoing an important immigration phenomenon, with the consequent epidemiological changes. Despite the arrival of numerous foreign sex workers, their epidemiological and demographic features remain unknown. **Objective:** To characterize foreign sex workers in the northern area of Santiago. **Patients and Methods:** 55 foreign sex workers, attending a STI Unit. The following information was analyzed from their clinical records: educational level, alcohol and drugs use, sexual tendency, associated STIs and condom use. It was compared to the information from clinical records of Chilean sex workers. **Results:** With the exception of the educational level and the drugs use, no major difference was found from the clinical records review. **Conclusion:** Health interventions by multidisciplinary teams on Chilean and foreign sex workers are required, focusing on the search for high risk patients, and including mental and reproductive health attention.

Key words: sexually transmitted infection, sex workers, mental health, reproductive health.

Introducción

En los últimos años, Chile se ha convertido en el país de residencia de un número creciente de extranjeros, el que a partir de 2010, según los últimos estudios disponibles, alcanza aproximadamente el 2% del total de la población, la cifra más alta desde la segunda mitad del siglo XX¹. Esta situación determinando actualmente cambios en el perfil epidemiológico de la población, especialmente en lo referido a las patologías infecciosas. Lo anterior, debido principalmente al aumento de la prevalencia de enfermedades originarias de otros países, o bien al rebrote de patologías no cubiertas adecuadamente por planes de inmunización en otros países,

lo que puede suceder ya sea por no inclusión en los planes respectivos o por inadecuado cumplimiento por parte de la población. Esta situación se ve agravada por otros factores, tales como las condiciones de vida que puedan llevar los inmigrantes una vez llegados al país (hacinamiento, falta de acceso a agua potable o alcantarillado), o al acceso nulo o deficiente a la atención de salud. Entre muchas otras áreas de interés, esta situación se extiende a la situación de salud sexual de la población, por lo que es esperable presenciar cambios en el perfil de infecciones de transmisión sexual (ITS) en los próximos años.

Correspondencia: Raúl de la Fuente

Correo electrónico: rauldelaes@yahoo.es

La inmigración ha traído como consecuencia un aumento en el número de trabajadoras sexuales de origen extranjero en Chile. Este es un grupo de mayor riesgo de portación y transmisión de infecciones de transmisión sexual, debido a las condiciones en las que desarrollan su actividad, uso intermitente de preservativo, y en ocasiones, asistencia irregular a controles de salud sexual². En muchas ocasiones, además, el uso de preservativo se ve imposibilitado por la violencia ejercida tanto por los clientes como por sus parejas, o por el ofrecimiento de una mayor suma de dinero por parte de los clientes para tener actividad sexual sin protección³. Actualmente existe un importante número de extranjeras ejerciendo trabajo sexual que no realiza sus controles ni tienen educación en uso de preservativos. A la fecha, no existen estudios que permitan caracterizar demográfica o epidemiológicamente a las trabajadoras sexuales extranjeras, por lo que no se conoce con exactitud su situación de salud sexual. Sin embargo, se ha descrito la frecuencia del uso de preservativo en otros países latinoamericanos, y este está estrechamente ligado a un mayor conocimiento de los mecanismos de transmisión de las ITS y de la importancia del uso del preservativo⁴, así como a un mayor nivel sociocultural y a la portación de un documento oficial para trabajar⁵. Esto último no es posible de conseguir en Chile, ya que el comercio sexual, aun cuando no es ilegal, tampoco se encuentra regulado. La inmigración creciente pondrá en evidencia la necesidad de aumentar la cobertura y vigilar permanentemente la evolución de las ITS, principalmente en las grandes ciudades, ya que la migración se dirige mayoritariamente hacia los grandes núcleos urbanos⁶. En la actualidad, se estima que la cobertura de controles de salud sexual de trabajadoras sexuales en el área norte de Santiago, sean estas chilenas o extranjeras, es de un 50%.

Pacientes y métodos

Se revisaron las fichas de todas las trabajadoras sexuales que acudieron a control en la Unidad de ITS del Hospital San José de Santiago durante el año 2014. A partir de estos documentos, se efectuó un registro de todas aquellas pacientes dedicadas a esta actividad que no fueran chilenas, y se extrajo información de este grupo en relación a los siguientes aspectos: nivel educacional, uso de alcohol y drogas, tendencia sexual, ITS asociada (serología para virus hepatitis B y VIH, y VDRL, y frotis vaginal para infección por *Chlamydia trachomatis*) y uso de preservativo, tanto con sus clientes como con sus respectivas parejas sexuales estables. Las fichas de las pacientes fueron revisadas individualmente, para cotejar los datos aparecidos en las cartolas de seguimiento, tanto con las respectivas fichas clínicas, como con los formularios de registro de enfermedades

de notificación obligatoria (ENO). Cada uno de los parámetros evaluados se compararon con la información obtenida en trabajadoras sexuales del área norte de Santiago consignadas como chilenas. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de chi cuadrado, y se definió la existencia de diferencia estadísticamente significativa ante un P-value < 0,05. En el caso de la cormobilidad asociada (ITS), la información se describe como porcentajes.

Resultados

Se revisó un total de 55 fichas correspondientes a trabajadoras sexuales del área norte de Santiago registradas como extranjeras, resultando todas de sexo femenino. Los países de origen de las pacientes en estudio fueron: Colombia (43 casos, 69,1 % del total de la muestra), República Dominicana (8 casos, 14,5 % del total), Ecuador (4 casos, 7,3 %), Perú (3 casos, 5,5 %) y Argentina (2 casos, 3,6 %). La edad promedio de las pacientes en estudio fue de $34,36 \pm 7,44$ años. Para ser incluidas, las pacientes debían ser trabajadoras sexuales y acudir a control periódico de salud. Con el fin de realizar una caracterización epidemiológica y demográfica lo más completa posible en relación a la información disponible en las fichas, no se estableció ningún otro parámetro que pudiera constituir algún criterio de exclusión.

En primer lugar, se caracterizó a las pacientes en estudios según su nivel educacional. Se observó que la mayor parte de ellas ha completado su enseñanza media y superior (47 de 55, 85 % del total), sin que haya en esta muestra casos de analfabetismo o falta de registro del nivel educacional. Al compararlas con las trabajadoras sexuales chilenas, el análisis estadístico arrojó una diferencia estadísticamente significativa (P-value = 0,015) (Tabla 1).

	EXTRANJERAS	CHILENAS
Nivel educacional	n	n
Básica	8	29
Media	36	65
Superior	11	8
Analfabeta	0	3
Desconocido	0	6
TOTAL	55	111

Tabla 1. Nivel educacional de trabajadoras sexuales extranjeras y chilenas del área norte de Santiago.

	EXTRANJERAS	CHILENAS
Consumo de alcohol	n	n
Sí	44	75
No	11	28
Sin información	0	8
TOTAL	55	111

Tabla 2. Consumo de alcohol en trabajadoras sexuales extranjeras y chilenas del área norte de Santiago.

	EXTRANJERAS	CHILENAS
Consumo de drogas	n	n
Sí	4	31
No	51	72
Sin información	0	8
TOTAL	55	111

Tabla 3. Consumo de drogas en trabajadoras sexuales extranjeras y chilenas del área norte de Santiago.

Tendencia sexual	EXTRANJERAS	CHILENAS
Heterosexual	54	103
Homosexual	1	1
Bisexual	0	1
No informado	0	6
TOTAL	55	111

Tabla 4. Tendencia sexual reportada en trabajadoras sexuales extranjeras y chilenas del área norte de Santiago.

ITS pesquisada	n	Porcentaje
C. trachomatis	10	18,2 %
VDRL reactivo	4	7,3 %
VHB positivo	0	0%
VIH positivo	0	0 %

Tabla 5. Infecciones de transmisión sexual (ITS) asociadas en trabajadoras sexuales extranjeras del área norte de Santiago.

Otro parámetro considerado en este estudio fue el consumo de alcohol y drogas, cuya relación con un mayor riesgo de contraer ITS está ampliamente descrito⁷⁻⁹. El 80% de las pacientes (44 de 55) declara consumo regular de alcohol. Entre las trabajadoras sexuales chilenas, 75 de ellas lo señala y 8 de ellas no entregan información respecto a este hábito. El análisis estadístico descarta diferencia significativa entre ambos grupos (P-value > 0,05) (Tabla 2).

En relación al consumo de drogas, solo 4 trabajadoras sexuales extranjeras (7,3 %) consigna este hábito. Este hallazgo difiere notablemente de lo encontrado al comparar con las trabajadoras sexuales chilenas, de las cuales 31 (27,9%) respondió afirmativamente. El análisis estadístico confirma una diferencia estadísticamente significativa (P-value = 0,0004) (Tabla 3).

Otra característica evaluada como relevante para este estudio fue la tendencia sexual reportada. Casi todas las trabajadoras sexuales extranjeras declararon tener relaciones sexuales heterosexuales (54 de 55, correspondiente al 98,1%), siendo la paciente restante homosexual. No hubo en esta muestra individuos bisexuales ni casos en los que no se entregue esta información. Esta tendencia se repite entre las trabajadoras sexuales chilenas, entre las cuales 103 de ellas (92,8 %) señala ser heterosexual. El análisis estadístico descarta diferencia entre ambos grupos (P-value > 0,05) (Tabla 4).

Con respecto a la presencia de ITS asociadas, se investigó la presencia de sífilis, hepatitis B, infección por VIH e infección por Chlamydia trachomatis. En la población estudiada, solo se encontró positividad para Chlamydia trachomatis en 10 casos (18,2 %), y VDRL reactivo en 4 pacientes (7,3 %). No hubo hallazgos de serología positiva para virus hepatitis B ni para VIH (Tabla 5). De las trabajadoras sexuales chilenas, 26 (23,4 %) arrojaron positividad para Chlamydia trachomatis, 15 (13,5%) tuvieron VDRL reactivo, 2 (1,8 %) resultaron positivas para VIH y 1 (0,9 %) positiva para virus hepatitis B.

Un aspecto que se consideró de especial interés fue el uso de preservativo por parte de las trabajadoras sexuales, ya que su uso consistente es altamente efectivo para disminuir la posibilidad de contagio de la mayoría de las ITS. Considerando que constituyen un grupo de alto riesgo para la transmisión de ITS, se investigó el uso de preservativo tanto con sus clientes como con sus parejas estables. El uso de condón con los clientes fue pesquisado en una alta proporción de las trabajadoras sexuales extranjeras: 41 pacientes (74,5%) declaró usar siempre preservativo con sus clientes, mientras que 11 de ellas (20%), señaló hacerlo a veces, lo que da un 94,5% que tiene actividad sexual protegida siempre o a veces. Entre las trabajadoras sexuales chilenas, 74 (66,6%) usan preservativo siempre y 20 (18%) lo hace a veces, totalizando un 84,6 % que usa protección siempre o a veces. El análisis es-

	EXTRANJERAS	CHILENAS
Uso preservativo con clientes	n	n
Siempre	41	74
A veces	11	20
Nunca	3	9
No informado	0	8
TOTAL	55	111

Tabla 6. Uso de preservativo con clientes en trabajadoras sexuales extranjeras y chilenas del área norte de Santiago.

tadístico revela que no hay diferencia significativa entre ambos grupos (P -value $> 0,05$) (Tabla 6).

En relación al uso de preservativo por parte de las trabajadoras sexuales extranjeras con sus parejas estables, se observó que solo 6 pacientes (10,9%) usa preservativo siempre con sus parejas estables, y 10 de ellas (18,2%) lo hace a veces, es decir, solo un 29,1% de la muestra tiene actividad sexual protegida con sus parejas estables siempre o a veces. Destaca en este grupo un 50,9 % (28 pacientes) que declara nunca usar condón con su pareja. Entre las pacientes chilenas, el 50,5% (56 individuos) nunca usa protección con sus parejas, mientras que solo un 25,2% lo hace siempre o a veces. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (P -value $> 0,05$) (Tabla 7).

Discusión

El cambio demográfico, y por consiguiente epidemiológico que está experimentando Chile, deberá verse reflejado en los próximos años por cambios en la situación de salud, particularmente en la situación de salud sexual. Por lo tanto, la planificación de intervenciones que puedan tener impacto en la población necesariamente debe dedicarse, en primer lugar, a identificar aquellos grupos de mayor riesgo. Sin perjuicio de los riesgos propios de su actividad, las trabajadoras sexuales son un grupo especialmente vulnerable en el contexto de un fenómeno migratorio, ya que en muchas ocasiones estas pacientes tienen un difícil acceso a controles médicos, y en un sentido más amplio, a atención integral de salud. En un primer trabajo dirigido a caracterizar a las trabajadoras sexuales extranjeras presentes en el país y compararlas con su contraparte chilena, el estudio de factores demográficos muestra que, al menos para la muestra, el nivel de estudios es significativamente mayor entre las trabajadoras

	EXTRANJERAS	CHILENAS
Uso preservativo con pareja	n	n
Siempre	6	9
A veces	10	19
Nunca	28	56
No informado	11	27
TOTAL	55	111

Tabla 7. Uso de preservativo con pareja estable en trabajadoras sexuales extranjeras y chilenas del área norte de Santiago.

sexuales extranjeras. Una posible explicación radica en el hecho de que las mujeres inmigrantes investigadas no se dedicaran al comercio sexual en sus países de origen, sino a alguna labor profesional o técnica que requiera algún tipo de estudios superiores, o en su defecto, el término de la enseñanza secundaria. Por otra parte, este hallazgo puede deberse a que las mujeres controladas regularmente en la Unidad de ITS (de cuyas fichas se obtuvo la información) sean efectivamente aquellas que cuentan con una mayor preparación, lo que las hace más conscientes de la importancia de acudir a controles periódicos de salud sexual, lo que invisibilizaría a las trabajadoras sexuales extranjeras con menor nivel educacional, ya que al no existir registro de su actividad, no es posible caracterizarlas. La otra variable en la que se encontró diferencia entre extranjeras y chilenas corresponde al consumo de drogas. Este hallazgo es esperable si se tiene en cuenta que es más probable que mujeres más cultas incurran en menos conductas de riesgo al momento de ejercer el comercio sexual, sin embargo, ante esta observación es necesario aclarar dos limitaciones del presente estudio: en primer lugar, el registro de las fichas solo se refiere al consumo de drogas, sin especificar el tipo de droga consumida ni la frecuencia de consumo, información que permitiría tener una idea mucho más acabada del real riesgo al que estas pacientes pueden llegar a exponerse, y en último término, de su situación de salud. La segunda limitante está dada por la imposibilidad de documentar el consumo de drogas en aquellas trabajadoras sexuales extranjeras que no acudan a controles regulares de salud, en el que podría esperarse una mayor frecuencia que en la muestra. Respecto a la presencia de ITS asociadas, destaca en la muestra la ausencia de casos positivos para virus hepatitis B y para VIH. Dado que, en primer lugar, el número de trabajadoras sexuales extranjeras que portaban alguna ITS asociada resultó ser muy bajo (14 en total), y en segundo término, no se consideró posible que ninguna trabajadora sexual extranjera en Santiago o en

Chile fuera portadora de infección por virus hepatitis B o VIH, la información obtenida no fue sometida a análisis estadístico y se expresó solamente en porcentajes.

El análisis de otras variables estudiadas, tales como el consumo de alcohol o el uso de preservativo, no arrojó diferencias significativas entre las trabajadoras sexuales extranjeras y las chilenas. Esto refleja que aún queda una importante labor por realizar en términos de concientización y educación a los grupos de mayor riesgo en relación a conductas de cuidado de la salud sexual. En el caso de las trabajadoras sexuales, los desafíos que plantea este objetivo son múltiples: en primer lugar, una intervención efectiva debe asegurar una buena cobertura, y el logro de este objetivo implica la visibilización de la mayor cantidad de pacientes. En el caso de las trabajadoras sexuales extranjeras, podría ser necesario implementar visitas a terreno por parte de equipos de salud a lugares donde se encuentre la población más vulnerable, ya que incluso las campañas masivas de promoción dirigidas a incentivar la toma de exámenes o la visita a centros de salud podrían ser ineficaces. Esto, debido a que muchas trabajadoras sexuales extranjeras no han regularizado su situación legal de residencia en Chile, lo que les impide su plena incorporación al sistema de salud. Como consecuencia de lo anterior, no solo no se dispone de un registro confiable acerca de sus características demográficas o de su situación de salud (una limitante de este estudio, como ya se ha mencionado), sino además estas mujeres son susceptibles de violencia física y psicológica por parte tanto de sus clientes como de sus parejas¹⁰. El comercio sexual callejero se asocia a mayores niveles de violencia, siendo este fenómeno transversal a países desarrollados y en vías de desarrollo¹¹, como Chile. En este contexto, los contactos sexuales suelen darse en lugares aislados, por lo que las trabajadoras sexuales se encuentran más expuestas a agresiones, asaltos, consumo de drogas e incluso tortura e intento de asesinato¹², por lo que la incorporación de las trabajadoras sexuales en mayor riesgo social es fundamental para el éxito de cualquier futura intervención.

En relación a lo anterior, otro aspecto que ha sido históricamente omitido en el diagnóstico de salud de estas pacientes, y que tampoco es evaluado en las evaluaciones en la unidad de ITS, es la condición de salud mental. Se ha documentado que las trabajadoras sexuales presentan una mayor tasa de diversas patologías psiquiátricas, tales como ansiedad, depresión o estrés posttraumático¹³, las que se relacionan con el haber experimentado violencia, traumas en la infancia, drogadicción y estigmatización¹⁴. La evidencia actual muestra que aquellas trabajadoras sexuales con deterioro en su salud mental incurrir en conductas más riesgosas, tales como consumo de drogas o sexo inseguro^{15,16}. Se ha podido constatar además,

que estas pacientes presentan mayor prevalencia de ideación suicida, mayores tasas de infección por VIH, menor capacidad de negociación ante pacientes que les piden tener actividad sexual no protegida, o mayor dificultad para tener acceso a preservativos¹⁷. Por lo tanto, el manejo de estas pacientes necesariamente debe incluir a profesionales de salud mental para aumentar su efectividad.

La salud reproductiva es otro elemento que debería estar considerado en una intervención de salud en trabajadoras sexuales. En esta población, la atención de salud está orientada principalmente a evitar el contagio de las ITS, especialmente la infección por VIH, mediante el uso consistente del preservativo¹⁸. Sin embargo, es ampliamente conocido que en muchas ocasiones esto no es posible, por las razones expuestas anteriormente. El uso inconsistente de preservativo, en ausencia de un segundo método anticonceptivo, aumenta la probabilidad de embarazo¹⁹, lo que en el caso de las trabajadoras sexuales constituye un problema de salud pública. El embarazo no deseado se asocia a una mayor tasa de abortos documentados en esta población en países donde este es legal²⁰, sin embargo, al ser el aborto ilegal en Chile, no existen registros precisos acerca del número exacto de mujeres que recurren a este procedimiento, el que, por realizarse al margen de la ley, se efectúa en condiciones de higiene e infraestructura subóptimas, lo que pone en riesgo la integridad de las pacientes. En consecuencia, se espera que una eventual intervención en trabajadoras sexuales incluya la enseñanza de diversos métodos anticonceptivos como parte de una adecuada planificación familiar por parte de estas pacientes.

En suma, este estudio constituye la primera descripción de una población de alto riesgo cuya relevancia es cada vez mayor en el contexto de un fenómeno inmigratorio creciente, como lo son las trabajadoras sexuales extranjeras, y la comparación de sus características culturales y conductuales con lo observado en trabajadoras sexuales chilenas en una misma área geográfica.

La mayor parte de los parámetros evaluados no arrojó grandes diferencias entre ambos grupos, lo que pone de manifiesto la necesidad de implementar políticas de salud a largo plazo, a cargo de equipos multidisciplinarios, con énfasis en la pesquisa de las pacientes en mayor condición de riesgo social, sin perjuicio de su nacionalidad.

Por otra parte, los resultados observados plantean numerosas interrogantes en relación a diversos elementos constitutivos del estado de salud de estas pacientes, tales como la vulnerabilidad e invisibilización, el estado de salud mental o la situación de salud reproductiva, lo que se correlaciona con lo descrito en la literatura, en el sentido de que estos aspectos han sido generalmente obviados en el enfrentamiento de estas

pacientes. Se espera que una eventual labor por parte de un equipo multidisciplinario se aboque al manejo integral de estas pacientes, no solo para lograr en ellas el mejor resultado posible, sino además para, a nivel global, minimizar la propagación de ITS, disminuir la proporción de embarazos no deseados, o reducir las tasas de patología psiquiátrica, entre otros problemas de salud comunitaria.

Referencias bibliográficas

1. Perfil migratorio de Chile. OIM 2011. http://priem.cl/wp-content/uploads/2015/04/Stefoni_Perfil-Migratorio-de-Chile.pdf
2. Roth AM, Rosenberger JG, Reece M, Van Der Pol B. Expanding sexually transmitted infection screening among women and men engaging in transactional sex: the feasibility of field-based self-collection. *Int J STD AIDS*. 2013;24(4):323-328.
3. Reed E, Erausquin JT, Groves AK, Salazar M, Biradavolu M, et al. Client-perpetrated and husband-perpetrated violence among female sex workers in Andhra Pradesh, India: HIV/STI risk across personal and work contexts. *Sex Transm Infect*. 2016;0:1-6.
4. Araujo S, Coronel F, Suclupe S, Torres C, Farro G. Efectividad de la intervención educativa en el nivel de conocimiento sobre prácticas sanitarias en trabajadoras sexuales. *Rev enferm hereditaria* 2010;3(2):64-71.
5. Gutiérrez JP, Molina-Yépez D, Samuels F, Bertozzi S. Uso inconsistente del condón entre trabajadoras sexuales en Ecuador: resultados de una encuesta de comportamientos. *Salud Publica Mex* 2016; 48(2):104-112.
6. Migraciones, globalización y salud: entrelazando miradas. OIM, OPS/OMS, MINSAL 2010. <http://xa.yimg.com/kq/groups/4842518/635300632/name/Migraciones,+Salud+y+Globalizaci%C3%B3n+2010.pdf>.
7. Clayton HB, Lowry R, August E, Everett Jones S. Nonmedical Use of Prescription Drugs and Sexual Risk Behaviors. *Pediatrics*. 2016;137(1):1-10.
8. Kurth AE, Cleland CM, Des Jarlais DC, Musyoki H, Lizcano JA, et al. HIV Prevalence, Estimated Incidence, and Risk Behaviors Among People Who Inject Drugs in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(4):420-427.
9. Spauwen LW, Niekamp AM, Hoebe CJ, Dukers-Muijters NH. Drug use, sexual risk behaviour and sexually transmitted infections among swingers: a cross-sectional study in The Netherlands. *Sex Transm Infect*. 2015;91(1):31-36.
10. Semple SJ, Stockman JK, Pitpitan EV, Strathdee SA, Chavarin CV, et al. Prevalence and Correlates of Client-Perpetrated Violence against Female Sex Workers in 13 Mexican Cities. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143317.
11. Reed E, Gupta J, Biradavolu M, Devireddy V, Blankenship KM. The context of economic insecurity and its relation to violence and risk factors for HIV among female sex workers in Andhra Pradesh, India. *Public Health Rep*. 2010;125 (Suppl 4):81-89.
12. Kinnell H. Murderous clients and indifferent justice: violence against sex workers in the UK. *Research for Sex Work* 2001;4: 22-24.
13. Rössler W, Koch U, Lauber C, Hass AK, Altwegg M, et al. The mental health of female sex workers. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;122(2):143-152.
14. Balfour R, Allen J. A Review of the Literature on Sex Workers and Social Exclusion. London, the United Kingdom: University College London (UCL), Institute of Health Equity; 2014.
15. Hong Y, Li X, Fang X, Zhao R. Depressive symptoms and condom use with clients among female sex workers in China. *Sex Health*. 2007;4(2):99-104.
16. Paone D, Cooper H, Alperen J, Shi Q, Des Jarlais DC. HIV risk behaviours of current sex workers attending syringe exchange: the experiences of women in five US cities. *AIDS Care*. 1999;11(3):269-280.
17. Brody C, Chhoun P, Tuot S, Pal K, Chhim K, et al. HIV risk and psychological distress among female entertainment workers in Cambodia: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2016;16(1):133.
18. Wayal S, Cowan F, Warner P, Copas A, Mabey D, et al. Contraceptive practices, sexual and reproductive health needs of HIV-positive and negative female sex workers in Goa, India. *Sex Transm Infect*. 2011;87(1):58-64.
19. Katz KR, McDowell M, Green M, Jahan S, Johnson L, et al. Understanding the Broader Sexual and Reproductive Health Needs of Female Sex Workers in Dhaka, Bangladesh. *Int Perspect Sex Reprod Health*. 2015;41(4):182-190
20. Morineau G, Neilsen G, Heng S, Phimpachan C, Mustikawati DE. Falling through the cracks: contraceptive needs of female sex workers in Cambodia and Laos. *Contraception*. 2011;84(2):194-198.

Satisfacción de pacientes con cicatrices atróficas de acné tratados con láser ablativo y/o técnicas quirúrgicas.

Hilda Rojas P¹, Nadia Vega A², Nelson Lobos G², Daniela Carvajal A³.

¹Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile; ²Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile; ³Centro de Salud Familiar Apoquindo, Santiago, Chile.

Resumen

Las cicatrices atróficas constituyen una complicación frecuente del acné vulgar. Existen múltiples tratamientos quirúrgicos, aunque ninguno ha demostrado ser satisfactorio. Se realizó un estudio transversal retrospectivo de 47 pacientes con cicatrices atróficas de acné intervenidos mediante Cirugía Punch (CP) y/o Láser CO2 10.600 nm (LCO), a quienes se aplicó un cuestionario validado entre Abril y Septiembre de 2014. El 63,8% recibió tratamiento solo con LCO, el 10,6% solo con CP y el 25,6% recibió ambos tratamientos. Respecto al grado de satisfacción, el 9% refirió un puntaje de 10 luego del procedimiento, el 32% entre 7-9, el 43% entre 4-6 y un 17% entre 0-3. El 66% de los pacientes refirió que los efectos se mantienen en el tiempo y el 21% reportó efectos adversos. El tratamiento quirúrgico de las cicatrices atróficas de acné con técnicas como CP y/o LCO consigue grados de satisfacción moderados, con efectos mantenidos a largo plazo y escasos efectos adversos.

Palabras claves: Cicatrices Atróficas; Cirugía Punch (CP); Láser CO2 10.600 nm.

Summary

Atrophic scars are a common complication of acne vulgaris. There are multiple surgical treatments, but none have proved satisfactory. A retrospective cross-sectional study of 47 patients with atrophic acne scars surgery was performed by Punch Surgery (CP) and / or CO2 Laser 10,600 nm (LCO), a validated questionnaire between April and September 2014 was applied. 63.8 % received only LCO treatment, only 10.6% CP and 25.6% received both treatments. Regarding the degree of satisfaction, 9% reported a score of 10 after the procedure, 32% between 7-9, 43% between 4-6 and 17% 0-3. 66% of patients reported that the effects are maintained over time, and 21% reported adverse effects. Surgical treatment of atrophic acne scars with techniques such as CP and / or LCO achieved moderate degree of satisfaction with maintained long-term effects and few adverse effects.

Key words: Atrophic scars; Punch (CP) Surgery; Laser CO2 10,600 nm.

Introducción

El acné cicatricial (AC) corresponde a una complicación frecuente del acné vulgar¹, que resulta del daño inflamatorio de la unidad pilosebácea asociado a un inadecuado proceso de cicatrización. Su relevancia radica en que puede conducir a una desfiguración física importante, generando un impacto psicosocial profundo en los pacientes².

Las cicatrices atróficas son el tipo más frecuente y se producen por la destrucción del colágeno secundaria a una respuesta inflamatoria persistente. Según su morfología, se clasifican en cicatrices tipo icepick (picahielo), rolling (circulares) y boxcar (rectangulares o en sacabocado)³.

El adecuado tratamiento del acné en etapas iniciales es la medida más importante para prevenir las secuelas cicatriciales⁴, ya que una vez formada la cicatriz, no es posible eliminarla por completo. Sin embargo, es frecuente que los pacientes consulten cuando las lesiones cicatriciales ya se encuentran establecidas, por lo que el conocimiento de las distintas opciones terapéuticas es fundamental para la práctica dermatológica.

La elección del tratamiento debe ser individualizada, considerando la severidad de las lesiones, las expectativas del paciente, el perfil de efectos secundarios, el equipamiento

Correspondencia: Nadia Vega A.

Correo electrónico: almendra.nv5@gmail.com

disponible y los costos del tratamiento⁵. En la literatura, se han descrito múltiples alternativas de manejo médico o quirúrgico que si bien permiten mejorar el aspecto de las cicatrices⁶, ninguna por sí sola ha demostrado ser completamente eficaz, segura y satisfactoria.

El uso de laser ablativo y técnicas quirúrgicas como escisión elíptica, escisión o elevación por punch y subcisión³, han demostrado en diversos estudios internacionales una mejoría clínica importante de las cicatrices atróficas de acné^{7,8}. Sin embargo, en nuestro país es escasa la evidencia respecto al éxito del tratamiento en AC, a pesar de que constituye una patología prevalente en la población general.

El presente estudio tiene como objetivo caracterizar a la población que se ha realizado procedimientos de cirugía punch (CP) y/o láser CO2 10.600 nm (LCO) en el servicio de dermatología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) y evaluar el grado de satisfacción con el tratamiento recibido.

Materiales y Método

Se realizó un estudio transversal retrospectivo en pacientes con cicatrices atróficas de acné intervenidos mediante CP y/o LCO en el servicio de dermatología del HCUCH desde el año 2002 hasta 2014. Para evaluar el grado de satisfacción con los tratamientos recibidos, se utilizó un cuestionario validado, el cual fue aplicado entre Abril y Septiembre de 2014.

Las variables analizadas fueron edad, sexo, técnica utilizada, puntaje de satisfacción de acuerdo a una escala de 1 a 10 (a mayor puntaje, mayor satisfacción), mantención del efecto terapéutico, efectos adversos y recomendación del procedimiento a otros pacientes.

Este trabajo contó con el consentimiento informado de los pacientes encuestados, resguardándose la confidencialidad y el anonimato de los datos obtenidos, siendo éstos utilizados sólo para los objetivos del presente estudio.

En relación al análisis estadístico, para las variables continuas se determinó la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk, en caso de presentar una distribución normal se representó mediante media y desviación estándar, y en caso de distribución no normal, mediante mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se representaron mediante frecuencia absoluta y relativa. La comparación del puntaje de satisfacción entre las tres alternativas terapéuticas (LCO, CP o ambas) se realizó mediante es test de ANOVA y la comparación de la satisfacción entre el grupo que transcurrió antes

o después de un año entre el procedimiento y el cuestionario, se realizó mediante la prueba de T de Student de muestras independientes. Se utilizó un nivel de significancia de un 0,05 y se utilizó el programa STATA 13® (StataCorpLP, Texas, USA).

Resultados

De un total de 47 pacientes encuestados, el 51% fueron hombres y el 49% mujeres, con mediana de edad de 29 años (24-33 años).

En relación a los procedimientos, el 63,8% de los pacientes recibió tratamiento solo con LCO, el 10,6% solo con CP y el 25,6% recibieron ambos tratamientos. El 74% de los pacientes fue intervenido hace más de un año al momento de la encuesta.

Respecto al grado de satisfacción de los pacientes, el 9% refirió un puntaje de 10 luego del procedimiento, el 32% entre 7-9, el 43% entre 4-6 y un 17% entre 0-3 (Tabla 1).

Cuestionario satisfacción	Resultados (%)
En una escala de 0 a 10 puntos, ¿Cuán satisfecho se encuentra con el tratamiento?	
0-3	17
4-6	43
7-9	32
10	9
¿Los efectos beneficiosos del tratamiento se han mantenido en el tiempo?	
Sí	66
No	44
¿Ha experimentado algún efecto adverso con el tratamiento?	
Sí	21
No	79
¿Recomendaría este tratamiento a otros pacientes con acné cicatricial?	
Sí	77
No	

Tabla 1. Resultados del cuestionario de satisfacción.

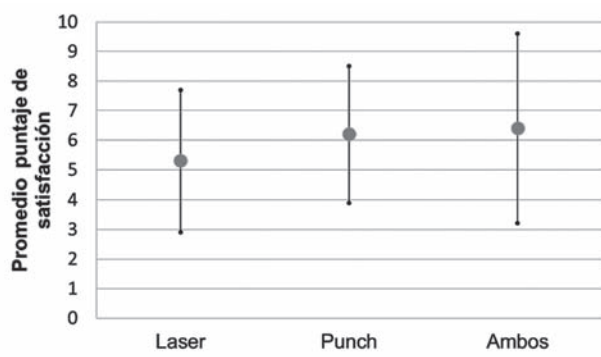


Figura 1. Promedio y desviación estándar del puntaje de satisfacción según terapia.



Figura 2. (a) Previa a CP, (b) post operatorio inmediato, (c) 3 meses después.



Figura 3. (a) Previa a sesión de LCO, (b) post operatorio inmediato, (c) 45 días después de la sesión.

Al analizarlo por técnica empleada, se observa que el puntaje promedio de satisfacción en los que recibieron solo terapia láser fue 5,3 ($\pm 2,4$), solo cirugía punch fue 6,2 ($\pm 2,3$) y ambas técnicas fue 6,4 ($\pm 3,2$), sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0,47$) (Figuras 1, 2 y 3). El puntaje promedio de satisfacción de los pacientes intervenidos hace más de un año fue 5,5 ($\pm 2,4$) y en los que se realizó hace menos de un año fue 6 ($\pm 2,9$), sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,57$).

El 66% de los pacientes refirió que los efectos del tratamiento se mantienen en el tiempo y el 77% lo recomendaría a otros pacientes. En relación a los efectos adversos, fue reportado en el 21% de los encuestados, siendo los más frecuentes el dolor y el eritema prolongado (Tabla 1).

Al analizar el grupo de pacientes que reportaron un puntaje de satisfacción mayor o igual a 7, se evidenció una asociación significativa con efectos mantenidos ($p<0,01$), ausencia de efectos adversos ($p<0,01$) y recomendación a otros pacientes ($p=0,03$).

Discusión

Las secuelas del AC son frecuentes, existiendo en la actualidad múltiples alternativas de tratamiento. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes reportó un grado de satisfacción moderado frente al uso de LCO, CP o ambas terapias, lo cual se correlaciona con lo descrito en la literatura. Una revisión sistemática sobre el uso de LCO publicada por Jordan et al. reportó un promedio de mejoría que iba desde el 25% al 81%⁷. En 1999, Walia et al. realizaron un estudio prospectivo de LCO en 60 pacientes, observándose un 69% de mejoría promedio al mes de tratamiento, la cual continuó por al menos 18 meses alcanzando un 75% de mejoría⁸. Por lo tanto, el LCO es un procedimiento efectivo, que mejora significativamente el aspecto de las cicatrices atróficas tanto a corto como a largo plazo.

Respecto a la evidencia del tratamiento combinado, Grevelink et al., realizó un estudio de 21 pacientes donde se observó una importante mejoría cuando el láser fue aplicado luego de la escisión por punch. La ventaja de la técnica combinada se sustenta en que la CP elimina los componentes profundos de la cicatriz permitiendo el tratamiento superficial con láser en un menor número de sesiones⁹.

En relación a las reacciones adversas, el dolor y eritema prolongado fueron los reportados con mayor frecuencia en nuestro estudio. El trabajo publicado por Jordan et al. sobre el uso de LCO mostró una duración promedio del eritema de 6-16 semanas⁷, mientras que Whalia et al. reportaron una duración promedio de 14 semanas.

Aunque las alteraciones de la pigmentación (hiper o hipopigmentación) son una complicación frecuente del tratamiento con LCO, descritas hasta en el 44% de los pacientes⁷, no fueron reportadas en nuestro estudio. Esto podría explicarse por el fototipo de los pacientes intervenidos, dado que suelen presentarse con más frecuencia en fototipos oscuros¹⁰.

Respecto a otros efectos adversos reportados en la literatura como retraso en la cicatrización o cicatrices adicionales, dermatitis, milia, erupciones acneiformes, infección y telangiectasias, no fueron reportados en nuestro estudio.

Consideramos que uno de los principales determinantes en la aparición y tolerancia a los efectos adversos del LCO son la experiencia del operador y la adecuada selección del paciente. En nuestro estudio, todos los procedimientos fueron realizados por el

mismo operador, quien cuenta con una amplia experiencia en la técnica y uso del dispositivo.

En relación a las limitaciones de nuestro estudio, las cuales se deben principalmente a su diseño retrospectivo, mencionamos la falta de estandarización del periodo de tiempo transcurrido entre el procedimiento y el día de la entrevista, lo cual podría alterar la percepción de los resultados, y la ausencia de descripción del tipo de cicatriz atrófica tratada, ya que como se ha observado en diversos estudios², existen tratamientos específicos según el tipo de cicatriz, por lo cual nuestros resultados no podrían ser extrapolados a cada una de ellas.

Aunque el objetivo de este estudio fue evaluar el grado de satisfacción de los pacientes con acné cicatricial, independiente de la gravedad y/o número de lesiones, se observó que los pacientes con acné cicatricial más severo, tuvieron un mayor grado de satisfacción que los pacientes de menor severidad. Es posible que el nivel de expectativas fuera diferente en ambos grupos y explicara este fenómeno, sin embargo, son necesarios nuevos estudios que estandaricen la severidad del acné cicatricial antes y después de los procedimientos para confirmar esta hipótesis.

Del mismo modo, es importante considerar que nuestro estudio no refleja necesariamente la experiencia de otros centros donde se realizan este tipo de procedimientos quirúrgicos, ya que existen diferencias en cuanto al equipamiento y el grado de entrenamiento del personal, ambos factores fundamentales para la obtención de buenos resultados cosméticos.

Conclusión

El AC es una patología frecuente cuyo manejo constituye hoy en día un desafío terapéutico en la práctica dermatológica. En la actualidad, existen múltiples tratamientos disponibles tanto médicos como quirúrgicos, siendo necesario un enfoque multidisciplinario y una adecuada selección del paciente para lograr los mejores resultados. Independiente de la técnica utilizada se debe comprender que sólo existe una mejoría de las cicatrices del acné, y nunca una curación total.

Referencias bibliográficas

1. Layton AM, Henderson CA, Cunliffe WJ. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:303.
2. Koo J. The psychosocial impact of acne: patients' perceptions. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(Suppl):S26-30.
3. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:109.
4. Goodman GJ. Treatment of acne scarring. *Int J Dermatol*. 2011 Oct;50(10):1179-94.
5. Rivera AE. Acne scarring: A review and current treatment modalities. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Oct; 59(4):659-76.
6. Gozali MV, Zhou B. Effective treatments of atrophic acne scars. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015 May;8(5):33-40.
7. Jordan R, Cummins C, Burls A. Laser resurfacing of the skin for the improvement of facial acne scarring: a systematic review of the evidence. *Br J Dermatol*. 2000 Mar;142(3):413-23.
8. Walia S, Alster TS. Prolonged clinical and histological effects from CO2 laser resurfacing of atrophic acne scars. *Dermatol Surg* 1999;25:926-30.
9. Grevelink JM, White VR. Concurrent use of laser skin resurfacing and punch excision in the treatment of facial acne scarring. *Dermatol Surg* 1998;24:527-30.
10. Jackson BA. Lasers in ethnic skin: a review. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jun; 48(6): 134-8.

Acropigmentación reticulada de Dohi: Revisión de genodermatosis con pigmentación reticular a partir de un caso clínico.

Constanza Ramírez¹, Marcela Le Bert², Ligia Aranibar³, Constanza Gajardo⁴

^{1,3}Departamento Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile; ²CRS Cordillera, Santiago, Chile; ⁴Cesfam Dr Salvador Allende, Santiago.

Resumen

La acropigmentación reticulada de Dohi (ARD) o discromía simétrica hereditaria se encuentra dentro de los desórdenes con pigmentación reticular hereditaria. Es una rara entidad que se describió por primera vez en 1929 en Japón por Toyama. Presenta herencia autosómica dominante y el gen responsable se encuentra en el cromosoma 1q21 que codifica para una proteína ARN-adenosina desaminasa (ADAR1 o DSRAD). A pesar, que es un desorden benigno y no reviste complicaciones suele ser estéticamente desfigurante. A continuación, se presenta un caso clínico y se realizará una revisión de la literatura de los otras genodermatosis con pigmentación reticular.

Palabras claves: Acropigmentación, reticulada, discromía.

Summary

Hereditary symmetric dyschromatosis, also known as reticulated acropigmentation of Dohi is included within a spectrum of reticulate pigment disorders of the skin. It's a pigmentary disorder characterized by the presence of hypopigmented and hyperpigmented macules giving a reticular pattern in acral areas. It is a rare entity first described in 1929 by Toyama in Japan. It has autosomal dominant inheritance and the responsible gene codes for an RNA adenosine deaminase protein (ADAR1 or dsRAD) on chromosome 1q21. Although, it's a benign disorder, it can be aesthetically disfiguring. We present a case report and review of the literature of genodermatosis with reticular pigmentation.

Key words: acropigmentation, reticulated, dyschromatosis

Introducción

La acropigmentación reticulada de Dohi (ARD) o discromía simétrica hereditaria es una entidad de herencia autosómica dominante que se encuentra englobada dentro de los desórdenes cutáneos con pigmentación de patrón reticular hereditaria. A continuación se presenta un caso clínico y se realizará una revisión de la literatura.

Caso clínico

Paciente de 15 años, género masculino, sin antecedentes mórbidos. Consulta por aparición progresiva de "manchas

pigmentadas y claras" asintomáticas desde los 5 años de edad en manos, codos y pies. Al examen físico se constata la presencia de máculas hipocrómicas e hiperocrómicas en patrón reticular, ubicación acral (manos, pies y codos) y simétrica, sin otros hallazgos (Figuras 1 y 2). Al interrogatorio dirigido el padre, los dos hermanos varones menores presentan lesiones similares desde la infancia por lo que son citados donde se constata la presencia de lesiones de similares características pero de menor extensión que el paciente (Figuras 3, 4, 5 y 6). Con esta información se plantea como diagnóstico clínico una discromía simétrica hereditaria acral o acropigmentación reticulada de Dohi (ARD).

Correspondencia: Constanza Ramirez
Correo electrónico: coni.ram@gmail.com



Figura 1

Máculas acrómicas e hipercrómicas en patrón reticular en dorso de manos de paciente.



Figura 4

Manos del hermano n° 1.



Figura 2

Máculas acrómicas e hipercrómicas en patrón reticular en pies de paciente.



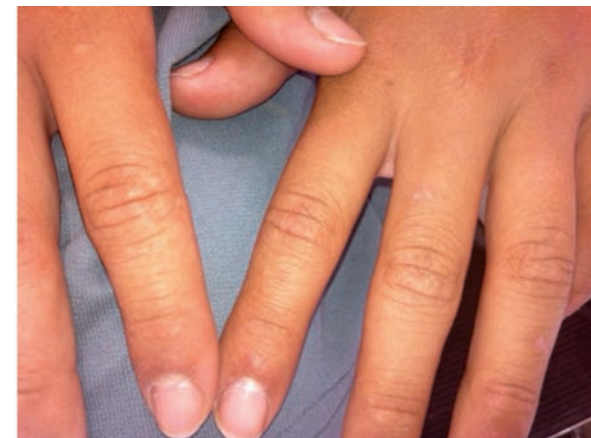
Figura 5 y 6

Cara y manos de hermano n°2.



Figura 3

Manos de padre .



Discusión

Definición

La acropigmentación reticulada de Dohi (ARD) o discromía simétrica hereditaria se engloba dentro de los desórdenes cutáneos con pigmentación de patrón reticular hereditaria. Este es un grupo de entidades consideradas genodermatosis que comparten la presencia de máculas hiperpigmentadas junto a hipopigmentadas que se entremezclan en un "patrón reticular".

Esta entidad es un tipo de discromía hereditaria, que se caracteriza por la presencia de máculas de hiperpigmentación junto a hipopigmentación en patrón reticular en ausencia de telangiectasias y atrofia (lo que la diferencia de la poikilodermia). Se han diferenciado dos formas clínicas: la generalizada llamada discromía universalis hereditaria y la de predominio acral llamada discromía simétrica hereditaria o acropigmentación reticulada de Dohi (ARD)¹.

Epidemiología

La acropigmentación reticulada de Dohi (ARD) constituye una rara entidad que se describió por primera vez en 1929 por Toyama en un niño japonés de 3 años². Posteriormente la mayoría de las publicaciones son familias japonesas, sin embargo también hay casos descritos en Asia, Europa y Sudamérica³⁻⁵. En la actualidad hay alrededor de 47 casos publicados en la literatura.

Etiopatogenia

Es una enfermedad autosómica dominante con alta penetrancia, aunque se han descrito casos de herencia autosómica recesiva y otros esporádicos. El gen responsable sería el que codifica para una enzima de edición de ARN llamada ARN-adenosina desaminasa (ADAR1 o DSRAD) en cromosoma 1q21. A la fecha se han descrito múltiples mutaciones que causan menor actividad de la enzima lo que induciría una migración irregular de melanoblastos desde cresta neural hacia la piel o una irregularidad en la diferenciación de melanosomas durante el período embrionario^{6,7}.

Clínica

Clínicamente, esta entidad se evidencia en la primera dé-

cada, usualmente antes de los 6 años de edad. Se caracteriza por la presencia de máculas hiperpigmentadas e hipopigmentadas que se mezclan dando un patrón reticular. La distribución suele ser simétrica y acral en dorso de manos y pies. Las lesiones pueden extenderse hacia proximal en codos, rodillas, y región supraclavicular, sin embargo la progresión suele detenerse hacia la adolescencia. La región facial generalmente es respetada aunque se pueden observar lesiones tipo efélides¹. Se ha descrito gran variedad de patrones dermatoscópicos dentro de las mismas máculas pigmentadas; como manchas de pigmentación reticular, manchas con pigmentación difusa o puntos hiperpigmentados lo que podría indicar que la actividad de los melanocitos varía en cada lugar⁸.

Histopatología

En general no es necesario el estudio histológico para realizar el diagnóstico. Si se realiza una biopsia, la histología muestra que en las zonas hiperpigmentadas hay proliferación filiforme de las crestas interpapilares con aumento de melanina en la capa basal con número de melanocitos conservados. En cambio, en las zonas hipopigmentadas se evidencia una disminución o ausencia de pigmento melánico. No se han observado diferencias en la cantidad de melanocitos entre las dos áreas^{3,9,10}.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Se ha descrito un algoritmo de criterios mayores que comparten las distintas genodermatosis con pigmentación reticular. Para realizar el diagnóstico deben cumplirse 3 de 4 criterios mayores (3 clínicos y 1 histológico). Tal como ocurrió en nuestro caso clínico, no fue necesario realizar biopsia para corroborar el diagnóstico ya que se contaba con los otros 3 criterios clínicos mayores (Tabla 1)⁹.

Además, se han planteado criterios menores que distinguen a las distintas entidades clínicas que pertenecen al espectro de los desórdenes con pigmentación reticular (detalle en diagnóstico diferencial).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe realizarse a las otras entidades dentro del espectro de desórdenes cutáneos con pigmentación reticular hereditaria⁹.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Pigmentación reticular hereditaria

	Criterios mayores (se deben cumplir 3 de 4)	Criterios menores (características adicionales)
Apariencia clínica	Pigmentación reticulada adquirida en distintos localizaciones	- Pits palmo plantares - Alteración de los dermatoglifos - Erupción rosácea-like - Cicatrices periorales tipo pitting
Localización	Acral	No acral
Histopatología (biopsias de distinto sitios)	Crestas interpapilares elongadas con pigmentación basal	-Quistes foliculares aperturas tipo comedón - Acantolisis de epidermis suprabasal -Atrofia epidérmica - Pseudoquistes - Proliferación capilar - Linfedema
Antecedentes genéticos	Historia familiar positiva con lesiones cutáneas similares	Mutaciones de genes que codifican para queratina 5 y14 y/o DSRAD/ADAR1

Tabla 1. Adaptado de Muller C. The spectrum of reticulate pigment disorders of the skin revisited. Eur J Dermatol. 2012;22(5):596-604 (9).

1. Discromatosis universal hereditaria: la distribución de las máculas hipo e hiperpigmentadas es generalizada sin predominio acral. Se han descrito casos asociados a otras anomalías como talla baja, sordera a tonos altos, elastosis solar y epilepsia¹¹.

2. Acropigmentación reticulada de Kitamura: es otra entidad de herencia autosómica dominante. Se desconoce el gen responsable a la fecha. Se aprecia clínicamente entre la primera y segunda década de la vida. Se caracteriza por la presencia de máculas hiperpigmentadas deprimidas con patrón reticular en dorso manos y pies. No se observan lesiones hipopigmentadas. Además, presentan pits palmoplantares y alteraciones en dermatoglifos. En la histología se observa atrofia epidérmica y aumento de número de melanocitos en la capa basal¹².

3. Enfermedad de Dowling- Degos: es una genodermatosis de herencia autosómica dominante. Se ha evidenciado mutación en el gen de queratina 5 y 14. Se detecta generalmente en adultos jóvenes. Clínicamente se caracteriza por la presencia de máculas hiperpigmentadas en pliegues (axilas, submamaria, ingle y cuello), las que aumentan progresivamente. Al igual que el anterior, no se observan lesiones hipopigmentadas. Otros hallazgos característicos son los

quistes foliculares tipo comedón en cuello y espalda, además de cicatrices deprimidas periorales. En la histología se observa adelgazamiento del epitelio suprapapilar, elongación de crestas interpapilares con pigmentación basal y quistes foliculares comedon-like; el número de melanocitos no se encuentra alterado¹³.

4. Enfermedad de Galli- Galli: es una rara genodermatosis de herencia autosómica dominante. Sería causada por una mutación en el gen de la queratina 5. La edad de inicio ha sido reportada en la pubertad y adolescencia. Clínicamente presenta hallazgos casi indistinguibles de la enfermedad de Dowling Degos. La diferencia entre estas dos entidades se puede hacer con la histopatología, ya que en la Enfermedad de Galli- Galli se aprecia acantolisis moderada a severa en la epidermis suprabasal^{14,15}.

5. Síndrome de Haber: es una rara genodermatosis con herencia autosómica dominante, aún no se ha descrito el gen responsable. Clínicamente se observa como una erupción facial persistente tipo rosácea con eritema, telangiectasias y pápulas foliculares. Otros hallazgos clínicos son pápulas pigmentadas y queratósicas en axilas, cuello y dorso. También, pueden observarse cicatrices tipo pitting faciales. Los hallazgos histopatológicos incluyen crecimiento epitelial fili-

forme con pigmentación basal, pseudoquistes, proliferación capilar y linfedema^{9,16}.

Es importante mencionar que en los últimos años se han descrito cuadros de sobreposición clínica y genética, por lo que se ha planteado que los desórdenes de pigmentación reticular podrían ser variantes clínicas dentro del mismo espectro¹⁷.

Otros diagnósticos diferenciales comunes que presentan hipopigmentación e hiperpigmentación son el vitíligo (en particular cuando hay áreas de repigmentación espontánea perifolicular) y xeroderma pigmentoso. En los cuadros en que predomina la hiperpigmentación reticulada debe diferenciarse de otras causas de hiperpigmentación adquiridas (drogas, post inflamatoria, eritema ab igne).

Tratamiento

En cuanto al tratamiento se han publicado casos en que las máculas hipopigmentadas se han manejado con ácido azelaico, PUVA y corticoides tópicos sin éxito¹⁸. Un trabajo reciente muestra buenos resultados en un paciente tratada con injertos por punch seguido de láser excimer¹⁹. Se han descrito tratamientos exitosos con láser ablativos de otros cuadros de genodermatosis con pigmentación reticular como en enfermedad de Dowling-Degos y de Galli- Galli^{20,21}.

Conclusiones

Hemos realizado una revisión de los distintos desórdenes que presentan pigmentación reticulada hereditaria con énfasis en la acropigmentación reticulada de Dohi. En general, todos estos cuadros comparten la forma de herencia que se suele evidenciar años después del nacimiento (autosómica dominante), la presencia de hipo y/o hiperpigmentación reticular y la histopatología (crestas interpapilares elongadas con pigmentación basal). Se diferencian principalmente en los genes afectados, la edad de aparición, localización cutánea, y hallazgos clínicos menores.

Es importante para los dermatólogos el reconocer sus características clínicas principales para diferenciarlas de otros cuadros como la poiquilodermia congénita, vitíligo y otras causas de hiperpigmentación adquiridas (drogas, post inflamatoria). Además, a pesar que la mayoría de éstos desórdenes son benignos y no revisten mayores riesgos para los pacientes son estéticamente desfigurantes. Un correcto diagnóstico puede evitar el realizar tratamientos innecesarios con poca eficacia.

 **Neolucid**[®]
ÁCIDO HIALURÓNICO **ULTRA HR**

**Acción
hidratante
y humectante**



**Acción
Anti - Edad**



*Hidrata
y Repara*



Referencias bibliográficas

1. Marí J, Escutia B, Febrer I, Aliaga A. Acropigmentación reticulada de Dohi. *Actas Dermosifiliogr* 2001;92:288-290
2. Toyama I. Dyschromatosis symmetrica hereditaria. *Jpn J Dermatol* 1929; 27: 95–96, (In Japanese).
3. Mohana D. Reticulate Acropigmentation of Dohi: A Case Report with Insight into Genodermatoses with Mottled Pigmentation. *Indian J Dermatol.* 2012; 57(1): 42–44
4. Consigli J, Zanni MS, Ragazzini L, Danielo C. Dyschromatosis symmetrica hereditaria: report of a sporadic case. *Int J Dermatol.* 2010; 49(8): 918–920.
5. Fernandes NC, Andrade LR. Caso para diagnóstico. Acropigmentação reticulada de Dohi. *An Bras Dermatol.* 2010; 85(1):109-110.
6. Miyamura Y, Suzuki T, Kono M, Inagaki K, et al. Mutations of the RNA-specific adenosine deaminase gene (DSRAD) are involved in dyschromatosis symmetrica hereditaria. *Am J Hum Genet.* 2003;73(3):693-699.
7. Li W, Wu QY, Li N, Deng DQ, Zhang RS, et al. A novel deletion mutation of the ADAR1 gene in a Chinese patient with dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Genet.* 2014;93(2):523-525.
8. Oiso N, Murata I, Hayashi M, Amatsu A, Yoshida M, et al. Dermoscopic features in a case of dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol.* 2011;38(1):91-93.
9. Muller CS, Tremezaygues L, Pföhler C, Vogt T. The spectrum of reticulate pigment disorders of the skin revisited. *Eur J Dermatol.* 2012;22(5):596-604.
10. Oyama M, Shimizu H, Ohata Y, Tajima S, Nishikawa T. Dyschromatosis symmetrica hereditaria (reticulate acropigmentation of Dohi): report of a Japanese family with the condition and a literature review of 185 cases. *Br J Dermatol.* 1999;140(3):491-496.
11. Pavitrán K. Dyschromatosis universalis hereditaria with epilepsy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 1985;51:277–9.
12. Kono M, Sugiura K, Suganuma M, Hayashi M, Takama H, et al. Whole-exome sequencing identifies ADAM10 mutations as a cause of reticulate acropigmentation of Kitamura, a clinical entity distinct from Dowling-Degos disease. *Hum Mol Genet.* 2013;22(17):3524-3533.
13. Wititsuwannakul J, Noppakun N. Generalized dowling-degos disease: case reports. *Ann Dermatol.* 2013;25(3):360-364.
14. Hanneken S, Rutten A, Pasternack SM, Eigelshoven S, El Shabrawi-Caelen L, et al. Systematic mutation screening of KRT5 supports the hypothesis that Galli-Galli disease is a variant of Dowling-Degos disease. *Br J Dermatol.* 2010; 163(1): 197-200.
15. Gilchrist H, Jackson S, Morse L, Nicotri T, Nesbitt LT. Galli-Galli disease: A case report with review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 58(2): 299-302.
16. Sanderson KV, Wilson HT. Haber's Syndrome. Familial Rosacea- Like Eruption with Intraepidermal Epithelioma. *Br J Dermatol.* 1965; 77: 1-8.
17. Braun-Falco M, Volgger W, Borelli S, Ring J, Disch R. Galli-Galli disease: an unrecognized entity or an acantholytic variant of Dowling- Degos disease? *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(5): 760-763.
18. Schnur R, Heymann W. Reticulate hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg.* 1997;16(1):72-80.
19. Kawakami T, Otaguchi R, Kyoja M, Soma Y, Suzuki T. Patient with dyschromatosis symmetrica hereditaria treated with miniature punch grafting, followed by excimer light therapy. *J Dermatol.* 2013;40(9):771-772.
20. Wenzel J, Tappe K, Gerdson R, Uerlich M, Philipp-Dormston W, et al. Successful treatment of Dowling-Degos disease with Er:YAG laser. *Dermatol Surg.* 2002; 28(8): 748-750.
21. Voth H, Landsberg J, Reinhard G, Refke M, Betz RC, et al. Efficacy of ablative laser treatment in Galli-Galli disease. *Arch Dermatol.* 2011; 147(3): 317-320

Porocarcinoma Ecrino: Reporte de un caso.

Rosario Alarcón C¹, Juan P Morales E², Patricio Llanca V³, Carolina Delgado Sch⁴.

¹Dermatóloga. Facultad de Medicina. U. de Concepción; ²Médico General de Zona Hospital Puerto Saavedra; ³Dermatólogo. Hospital Gmo. Grant Benavente. Concepción; ⁴Patóloga. Facultad de Medicina. U. de Concepción. Chile.

Resumen

Los tumores anexiales de la piel representan un grupo heterogéneo de entidades de baja frecuencia de presentación. Su origen es controvertido, quizás a partir de células madres pluripotenciales, aceptándose principalmente dos líneas embriológicas: pilosebáceo-apócrina y ecrina. Se los clasifica en cuatro grupos principales: tumores del folículo piloso, tumores sebáceos, tumores apócrinos y tumores ecrinos. Su distribución anatómica refleja áreas con mayor densidad de anexos cutáneos, presentándose en forma única o múltiple.

Palabras claves: Porocarcinoma, tumor anexial, metástasis, quimioterapia, radioterapia.

Summary

Skin adnexal tumors are represented as a heterogeneous group of entities of low frequency range. Its origin is controversial, perhaps from pluripotent stem cells, mainly from two embryological lines: pilosebaceous-apocrine and eccrine. They are classified as four main groups: tumors of the hair follicle, sebaceous tumors, apocrine tumors and eccrine tumors. Their anatomic distribution reflects areas with the highest density of cutaneous adnexal, arising in either single or multiple forms.

Key words: Porocarcinoma, skin adnexal tumor, metastasis, chemotherapy, radiotherapy.

Introducción

Los tumores anexiales de la piel representan un grupo heterogéneo de entidades de baja frecuencia de presentación, los cuales en determinados casos pueden plantear ciertas dificultades diagnósticas para el dermatólogo y el patólogo, implicando un desafío en su reconocimiento. Su origen es controvertido, quizás a partir de células madres pluripotenciales, aceptándose principalmente dos líneas embriológicas: pilosebáceo-apócrina y ecrina^{1,2}. Con fines prácticos se clasifican en cuatro grupos principales, según su diferenciación en los diferentes anexos cutáneos: tumores del folículo piloso, tumores sebáceos, tumores apócrinos y tumores ecrinos³. Su distribución anatómica refleja áreas con mayor densidad de anexos cutáneos, presentándose en forma única o múltiple.

El porocarcinoma ecrino, llamado también poroma ecrino maligno, es una neoplasia maligna rara que representa menos del 0.01% de todos los tumores cutáneos epiteliales, siendo el tumor más común desarrollado a partir de la porción intraepidérmica de la glándula sudorípara ecrina (acrosiringio)⁴.

Esta entidad fue descrita por primera vez en 1963 por Pinkus y Mehregan, llamándole «carcinoma ecrino epidermotrópico», posteriormente, en 1969, Mishima y Morioka le dieron la denominación actual⁵. Menos de 300 casos se han informado en todo el mundo desde que fue descrita por primera vez en 1963, alrededor de la mitad en las extremidades inferiores (44%-53%), aunque también se han descrito en tronco (24%), cabeza (18%) y extremidades superiores (8%). Sin embargo, cualquier área puede ser afectada⁶.

Caso Clínico

Varón de 65 años, procedente de Concepción, quien trabaja como bodeguero en una mina de Tarapacá, con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento con losartán. Consulta en enero de 2012 porque en piel de región inguinal derecha, presentaba una lesión nodular eritematosa de 1 cm de diámetro aproximadamente, de borde regular, asintomática, asociada a aumento de volumen de la extremidad inferior derecha

Correspondencia: Rosario Alarcón C.

Correo electrónico: rosalarc@udec.cl



Figura 1

de instalación insidiosa. Con el tiempo, la lesión evoluciona, con cambio de color a blanquecina-grisácea, aumento de tamaño hasta 4 cm por 1.9 cm, aspecto verrucoso y costroso, de borde irregular y aumento significativo de volumen de la extremidad comprometida. Posteriormente debido a ulceración y sangramiento consultó dermatólogo quien realiza biopsia la que informa: “neoplasia maligna de anexos cutáneos, concordante con porocarcinoma ulcerado desmoplásico con infiltración tumoral vascular linfática, e invasión del tejido adiposo subcutáneo llegando en su área superficial a 4,5 mm del margen quirúrgico lateral más cercano y 4 mm al margen profundo, con permeación tumoral vascular linfática focal de un borde quirúrgico lateral”.

Se deriva al Servicio de Oncología del Hospital Clínico Regional de Concepción, en noviembre del 2012, iniciando tratamiento con radioterapia localizada en región inguinal derecha, realizándose un total de 58 sesiones de radioterapia total (22 de electrones y 36 de fotones) entre noviembre y enero del 2013, tras lo cuales dado de alta con tratamiento paliativo para alivio del dolor.

Una semana después de finalizado dicho tratamiento, aparecen múltiples nódulos por debajo del área de la radioterapia de aproximadamente 2 cm de diámetro, agrupados, que evolucionan de forma similar a la lesión inicial.

En mayo de 2013 consulta en nuestro hospital por disnea súbita y dolor torácico tipo puntada en hemitórax izquierdo, que aumenta en inspiración. La radiografía de tórax evidenció derrame laminar izquierdo y los exámenes mostraron: Saturación 88%, GSA: pCO₂ 44, pO₂ 54, HCO₃: 27, Dímero D: 1513, Creatininemia: 0,88. En la evaluación dermatológica



Figura 2

destacaban edema duro de toda la extremidad inferior derecha(+++), lesiones tumorales múltiples en piel del muslo, (inferiores a región de radioterapia) ovaladas, de aspecto verrucoso y costroso de coloración café-negruzca implantadas en una piel eritematosa con aumento de la temperatura local (Figuras 1 y 2).

Se hospitaliza bajo sospecha de TEP, solicitándose ecodoppler de extremidad inferior derecha el que informa “Sin signos actuales de trombosis venosa profunda de extremidad inferior derecha. Importante edema de piel y celular subcutáneo de muslo y pierna derecha”. El angioTAC de tórax informó cardiomegalia, leve derrame pleural bilateral, pulmones con signos de atrapamiento aéreo, asociados a algunos elementos focales de condensación pero fue negativo para tromboembolismo pulmonar, linfadenopatías mediastínicas inespecíficas a nivel de la ventana aortopulmonar, paratraqueales, subcarinales, perihiliares.

Ante la ausencia de TVP y TEP y la presencia de lesiones cutáneas se interconsulta a dermatología, donde se realiza biopsia de lesión de muslo derecho. Por sospecha de insuficiencia cardíaca congestiva se realiza ecocardiograma que concluye: “cavidades izquierdas no dilatadas con buena función global sistólica y diastólica, hipertensión pulmonar moderada, insuficiencia aórtica leve”.

Equipo de broncopulmonar solicita TAC de tórax, abdomen y pelvis que describe “lesiones osteolíticas de aspecto secundario comprometiendo 7°, 8° y 10° cuerpos vertebrales dorsales, diáfisis femoral derecha y ala iliaca izquierda. Nódulos pulmonares de lóbulos superiores de naturaleza indeterminada”.

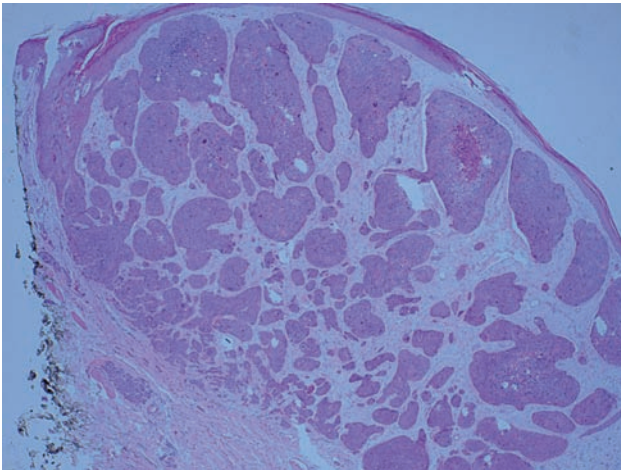


Figura 3

Se recibe informe de biopsia de piel que concluye "piel, con tumor epitelial de tipo aneural, concordante con porocarcinoma invasor. Invasión de dermis reticular. Permeación linfocutánea extensa y compromiso de borde lateral de sección" (Figuras 3 y 4).

Se discute el caso en comité oncológico, decidiéndose el alta hospitalaria para continuar manejo en cuidados paliativos con radioterapia ambulatoria.

Revisión de la literatura

El porocarcinoma ecrino es un tumor infrecuente derivado del acrosiringio de las glándulas sudoríparas ecrinas. Afecta por lo general a personas mayores de 65 años, sin predominio de sexo. La clínica no es característica, por lo general se trata de una lesión única que puede ser descrita como placa verrucosa, nódulo o lesión polipoidea de tamaño variable desde 4 mm hasta 20 cm de diámetro, con una media de 2 cm. Frecuentemente los tumores se encuentran ulcerados pudiendo sangrar con traumatismos mínimos.

La patogénesis de este tumor aún es desconocida, aunque en varios casos se ha asociado a una sobreexpresión de la proteína p16. La proteína p16 es una proteína codificada por el gen supresor tumoral CDKN2A, localizado en el cromosoma 9 y que actúa como inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas que desaceleran el ciclo celular actuando en el punto de control fase G1-fase S mediante la inactivación de la proteína codificada por el gen del retinoblastoma (pRb). Existe, por tanto, una relación recíproca entre pRb y p16. Mediante inmunohistoquímica se ha encontrado una inactiva-

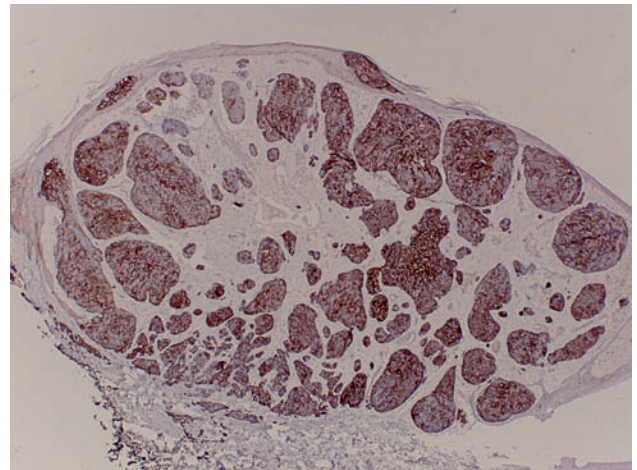


Figura 4

ción tanto de p53 como de pRb, que se corresponde con una sobreexpresión de p16 en los pacientes portadores de porocarcinoma ecrino⁷.

En el estudio histopatológico se visualizan amplios cordones anastomóticos y columnas sólidas de células grandes que se extienden hacia el interior de la dermis hasta diferentes niveles. Se observan características citológicas de malignidad como núcleos pleomórficos e hiper cromáticos y actividad mitótica anormal. Pueden existir áreas de células claras, diferenciación escamosa, pigmento melánico y necrosis focal en las masas dérmicas además de estructuras ductales. Las células contienen cantidades variables de material PAS positivo, siendo gran parte lábil a la diastasa. Se tiñen positivamente para antígeno carcinoembrionario (CEA), citoqueratinas y antígeno epitelial de membrana (EMA). Son positivas también para amilofosforilasa y succinil deshidrogenasa^{8,9}. Robson y colaboradores, en un estudio de 69 casos, describieron factores de mal pronóstico: células con más de 14 mitosis por campo de alto poder, con invasión linfocutánea y profundidad mayor de 7 mm que evolucionan con un curso clínico más agresivo⁶.

El porocarcinoma ecrino puede presentar metástasis cutáneas, linfáticas o viscerales en pulmón, retroperitoneo, huesos largos, mama, vejiga, peritoneo, pericardio, ovario e hígado^{9,10}.

El diagnóstico diferencial clínico debe hacerse con carcinoma epidermoide, melanoma amelanótico, enfermedad de Bowen y granuloma telangiectásico entre otros. El tiempo de evolución es normalmente prolongado y la lesión maligna puede presentarse a partir de un poroma ecrino previo¹¹.

El carcinoma epidermoide se caracteriza clínicamente por presentarse preferentemente en zonas fotoexpuestas en paciente añoso, con antecedentes de fotoexposición, como pápulas, placas o nódulos de color rosado o rojo, con una superficie lisa, queratósica o ulcerada y suelen ser lesiones friables que pueden sangrar con mínimos traumatismos.

El melanoma amelanítico corresponde a lesiones maculares, con borde irregular, de tamaño variable, con crecimiento inicialmente vertical y lento que luego se hace horizontal y rápido, apareciendo un nódulo que clínicamente no presenta pigmentación evidente.

La enfermedad de Bowen se presenta como placas descamativas solitarias, bien delimitadas, de color entre rosa y rojo intenso y suelen aparecer en zonas expuestas al sol.

El granuloma telangiectásico tiene el antecedente de ser post traumático y clínicamente se presenta como pápula de crecimiento rápido, friable y rojizo, de muy fácil sangramiento al mínimo roce^{11,12}.

El tratamiento de elección del porocarcinoma es la extirpación quirúrgica amplia, con cirugía micrográfica de Mohs. Con esta técnica, diversos estudios han reportado tasas de curación en un 70% a 80% de los casos y de recurrencia de 17% a 30% con diseminación linfática de 19% a 50% y metástasis distantes en 9% a 33%. Lesiones grandes, multinodulares, ulceración y crecimiento rápido pueden asociarse con recurrencia local y enfermedad metastásica. Algunos autores recomiendan la realización de linfadenectomía regional profiláctica en casos de recurrencia local, pobre diferenciación tumoral o infiltración linfática¹³. El tratamiento de los pacientes que presentan metástasis suele ser difícil. La radioterapia es poco efectiva y en ocasiones es necesario combinarla con quimioterapia siendo los agentes utilizados más comúnmente el 5-fluorouracilo, doxorubicina, mitomicina C, vincristina, cisplatino, bleomicina y docetaxel, los cuales en general se utilizan en combinación, reportándose remisiones parciales y en ocasiones completas y prolongadas^{14, 15}.

Referencias bibliográficas

1. Rosai J Rosai y Ackerman's Surgical Pathology. Novena Edición. Mosby Eds. China. 2004; 140-154.
2. Weedon D, Sarasin A y Burg G. Skin tumours. Pathology and Genetics of Who. Lyon. Le Bort 2006; 121-163.
3. Zappi E. Dermatopatología. Clasificación y estudio razonado de las lesiones cutáneas. Primera Edición. Ascune Hnos. Buenos Aires. Argentina. 2007; 196-210.
4. Mercadillo-Pérez P et al. Porocarcinoma ecrino. RevMedHosp Gen Mex 2010; 73 (1): 39-42.
5. Bleier BS, Newman JG, Quon H, Feldman MD, Kent KK, et al. Eccrineporocarcinoma of the nose. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006; 132(2):215-218.
6. Robson A, Greene J, Ansari N, Kim B, Seed PT, et al. Eccrineporocarcinoma: a clinicopathologic study of 69 cases. Am SurgPathol. 2001; 25 (6): 710-720.
7. Gu LH, Ichiki Y, Kitajima Y. Aberrant expression of p16 and RB protein on eccrine porocarcinoma. J Cutan Pathol. 2002; 29(8):473-479.
8. Lozano J, Andueza J, Valcayo A. Porocarcinoma Ecrino: un tumor cutáneo infrecuente con alta incidencia en Navarra. Sitio en Internet. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/d/anotes/textos/>
9. Goel R, Contos MJ, Wallace ML. Widespread metastatic eccrine porocarcinoma. J Am Acad Dermatol. 2003; 49(5 Suppl):S252-254.
10. Sergio GC, Ignacio DC, Roberto G, Gastón C. Porocarcinoma ecrino epidermotropo. Dermatol Argent.2004;10(2):104-108.
11. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. Dermatología. Mosby Ed, primera edición, 2004. p. 1674-1676,1680-1681,1794, 1823-1824.
12. Gerber PA, Schulte KW, Ruzicka T. Eccrineporocarcinoma of the head: An important differential diagnosis in the elderly patient. Dermatology. 2008; 216 (3): 229-233.
13. Cruz-Benítez L, et al. Porocarcinomaecrino. Informe de un caso y revisión de la bibliografía. GAMO Vol. 9 Núm. 6, noviembre – diciembre 2010
14. Plunkett TA, Hanby AM, Miles DW, Rubens RD. Metastatic eccrineporocarcinoma: Response to docetaxel (Taxoterechemotherapy). Ann Oncol. 2001; 12(3): 411-414.
15. de Bree E, Volalakis E, Tsetis D, Varthalitis Y, Panagiotidis J, et al. Treatment of advanced malignant eccrine poroma with loco-regional chemotherapy. Br J Dermatol. 2005;152(5):1051-1055.

Dermatosis por Neblina Ácida. A propósito de un caso.

Patricio Amaro B¹, Mirentxu Alberdi S², Felipe Amaro S³, Macarena Ahumada B⁴.

¹Universidad de Chile, Unidad de Dermatología Hospital Mutual de Seguridad; ²Médico Cirujano, Universidad de los Andes; ³Estudiante de Medicina, Universidad Mayor; ⁴Estudiante de Medicina 4º año, Universidad de Chile.

Resumen

Las dermatosis laborales son patologías frecuentes en la práctica clínica y producen un problema importante en la salud de los pacientes, siendo la dermatitis de contacto ocupacional la más frecuente.

A continuación presentamos el caso clínico de un trabajador de la minería expuesto en su ambiente laboral a un aerosol ácido, llamado neblina ácida, presentando una hipopigmentación post inflamatoria secundaria a la exposición a éste. Tanto el proceso diagnóstico, como la prevención de las dermatitis de contacto laboral, debe ser un proceso riguroso, ya que su pronóstico es variable, incluso cuando se logre evitar la exposición al agente causal.

Palabras claves: neblina ácida, enfermedad laboral, hipopigmentación postinflamatoria.

Summary

Work-related dermatoses are frequent pathologies in the clinical practice and produce a major health-problem, being the occupational contact dermatitis the most frequent disease.

We study the case of a mining worker exposed in his work environment to an acid aerosol, called acid mist, presenting a post inflammatory hypopigmentation after the exposure to this acid. The diagnosis process, as well as the prevention of occupational contact dermatitis must be rigorous, since their prognosis is variable, despite of avoiding the exposure to the causative agent.

Key words: acid mist, laboral disease, post inflammatory hypopigmentation.

Introducción

Las dermatosis laborales representan una importante causa de discapacidad en el trabajo, con un considerable impacto en el trabajador, que puede conducir a un cambio de actividad laboral, interferencia en sus actividades sociales e incluso discapacidad permanente¹⁻³. Dentro de las dermatosis laborales, la dermatitis de contacto (DC) son el tipo más frecuente, siendo la dermatitis de contacto irritativa (DCI) y la dermatitis de contacto alérgica (DCA) aproximadamente un 80% y 20% de las dermatitis de contacto ocupacional (DCO) respectivamente⁴.

Las DCO, tanto alérgica como irritativa, pueden desarrollarse en cualquier etapa de la carrera profesional y son clínicamente indistinguibles de aquellas producidas por factores no ocupacionales. La única diferencia se basa en su causa. Es por ello que el proceso de evaluación de un paciente con DCO debe ser muy riguroso, precisando detalladamente en la historia clínica los síntomas, las sustancias que están en

contacto con la piel durante la actividad laboral, tiempo de exposición, así como la mejoría de los síntomas al suspender la actividad y el empeoramiento al retomarla⁵.

La DCI ocupacional es una dermatitis iniciada y mantenida por la exposición temporal a agentes físicos o químicos⁶. Dentro de los agentes químicos conocidos, los metales tienen el potencial de causar DC irritativa y/o alérgica⁷. Los reportes de contactantes volátiles capaces de producir DC son relacionados, en la mayoría de los casos, a lugares de trabajo y, por lo general, los reportes son subestimados debido a la omisión de datos de contacto con polvos o agentes volátiles⁸.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino, 47 años de edad, con antecedentes de trombosis venosa profunda de pierna y trombo-

Correspondencia: Patricio Amaro B.

Correo electrónico: todapiel@gmail.com

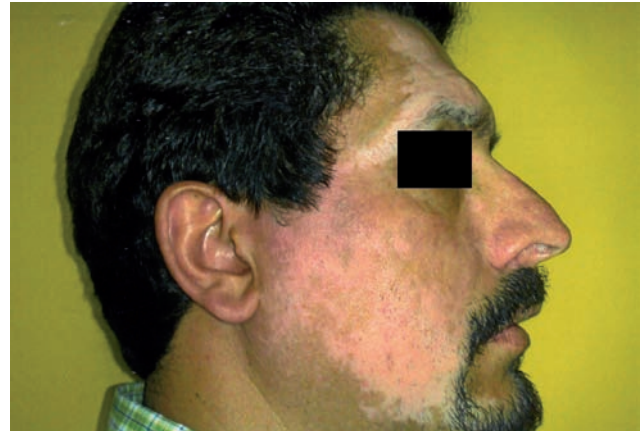


Figura 1 y 2. Se observa hipopigmentación simétrica en áreas fotoexpuestas

Prueba Test de Parche (Alergenos Standard)				
Nombre Onofre Rodríguez Silva		Rut 10180152-7		
Fecha 03/01/2011				
Nº	Sustancia	48 hr	96 hr	
1	Potassium Dichromate 0.5	+/-	-	
2	Neomycin Sulphate 20 %			
3	Thiuram Mix 1 %	+/-	-	
4	Fragrance Mix II 14 %			
5	Cobalt Chloride, 6H2O 1 %			
6	Benzocaine 5 %	+/-	-	
7	Formaldehyde (in water) 1 %	+/-	¿?	
8	Colophony 20 %	+/-	-	
9	Clioquinol 5 %	+/-	-	
10	Balsam of Peru 25 %			
11	N-Isopropyl-N'-phenyl Paraphenylenediamine 0.1 %	+/-	+/-	
12	Wool Alcohols 30 %			
13	Mercapto Mix 1 %	+	+/-	
14	Budesonide 0.1 %			
15	Paraben Mix 16 %	+/-	+/-	
16	Paratertiarybutyl PhenolFormaldehyde Resin 1 %	+/-	+/-	
17	Fragrance Mix 8 %	+/-	+/-	
18	Quaternium-15 1 %	+/-	+/-	
19	Nickel Sulphate, 6H2O 5 %	+/-	+/-	
20	5-Chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one + 2-Methyl-4-isothiazolin-3-one (3:1 in water) 0.01 %			
21	Mercaptobenzothiazole 2 %	+	+/-	
22	Sesquiterpene Lactone Mix 0.1 %			
23	Hydroxymethylpentylcyclohexene- carboxaldehyde 5 %	+/-	-	
24	Primin (important in only some countries) 0.01 %	+/-	-	
25	White petrolatum 100%	+/-	+/-	
26	Finn Chamber blanco	+/-	+/-	
27	Derma block			
28	Sunwork 50	+	-	
29	Guante forro algodón			
30	Guante trozo cuero			
31	Goma mascarilla facial -sin uso			
32	Luvex crema acid	+/-	+/-	
33	SBS 40 medicated skin 100			
34	Guante usado			
35	Trozo genero capucha			
36	Cintillo casco			
37	Goma mascarilla facial usada			
38				
39	Correa fibra mascarilla facial nueva			
40	Correa fibra mascarilla facial nueva			

TM LMI

Mutual de Seguridad C.H.C.
Medicina del Trabajo

Figura 3. Prueba de parche estándar y laboral con reactividad en línea de fragancias.

embolismo pulmonar en tratamiento con acenocumarol. Sin antecedentes personales ni familiares de vitiligo. Trabaja como operador de grúa y operario en área de electrolisis en la minería del cobre. Utiliza un dispositivo de protección facial (máscara) como elemento de seguridad. Consulta por cuadro de ocho años de evolución caracterizado los primeros cinco años por dermatitis facial, apareciendo en los últimos 3 años una hipopigmentación facial progresiva principalmente en la frente. Al examen físico presenta máculas hipopigmentadas confluentes en frente, mejillas y maxilares inferiores, coincidiendo con áreas en que los dispositivos de protección dejan descubiertas (Figuras 1 y 2). No presenta poliosis ni compromiso de otros sitios anatómicos. El tipo de lesión, ubicación y condiciones laborales lo hacen sugerente de ser secuela de contactantes a elementos de protección y ambiente. Se decide completar estudio con evaluación del puesto de trabajo (EPT) y prueba de parche estándar y laboral.

En la EPT se demostró que el paciente estuvo expuesto durante los primeros 5 años del cuadro clínico a un aerosol ácido producto del proceso electroquímico en la obtención del cobre, coincidiendo con la etapa de dermatitis facial que refiere el paciente. Durante ese período se desempeñaba como operario de grúa dentro de la nave. En los últimos 3 años mantenía su actividad de operario de grúa pero fuera de la nave, apareciendo la hipopigmentación mencionada anteriormente. Se decide realizar prueba de parche estándar que destaca múltiples reactividades a la línea de fragancias. (Figura 3) La prueba de parche laboral demuestra reactividad al luvex-crema ácida.

Se realiza biopsia de piel junto con tinción Fontana Masson, la cual demuestra reducción del número de melanocitos, lo

que sugiere una hipopigmentación post inflamatoria (HPI), descartándose de este modo vitiligo.

Se inicia tratamiento tópico con gel en base a enzimas antioxidantes y vitamina A tópica sin resultados. Posteriormente se realiza tratamiento despigmentante en las zonas de piel sana con hidroquinona al 2%, obteniéndose una respuesta parcial.

Discusión

La DCI es una enfermedad multifactorial que resulta de la exposición de la piel a un irritante⁹. Es un fenómeno complejo que depende de factores endógenos y exógenos, como la genética, la naturaleza de los irritantes y el medioambiente. Los agentes irritantes causan una reacción no específica al contacto con la piel interrumpiendo su función de barrera, causando de este modo daño celular directo a la epidermis y liberación de mediadores proinflamatorios¹⁰.

En relación al caso clínico presentado, el primer paso a seguir es distinguir si las lesiones faciales que presenta el trabajador corresponden a DCO irritativa o alérgica y luego distinguir si la DC corresponde o no a una enfermedad laboral.

El proceso diagnóstico implica una historia clínica detallada, examen físico, evaluación del puesto de trabajo y test de parche. Dentro de las pruebas de parche estándar y laboral el principal objetivo es la posible identificación de un alérgeno responsable, con el propósito de evitar la exposición ambiental del trabajador a ese alérgeno determinado, logrando en algunas ocasiones la recuperación clínica, como también evitar nuevos casos de la enfermedad¹¹.

En la evaluación del puesto de trabajo del paciente, se observó que durante el proceso de electroobtención del cobre, al cual el trabajador estuvo expuesto, se producían cantidades significativas de vapores altamente tóxicos debido a la liberación de burbujas ricas en electrolitos, que al estallar, generaban un aerosol ácido conocido como neblina ácida.

La neblina ácida en altas concentraciones tiene un efecto perjudicial tanto para la salud del operador como para el medio ambiente, por esta razón se encuentra regulada por la legislación medioambiental¹². Por otra parte, la sola presencia de contaminantes laborales en el lugar de trabajo no implica necesariamente que exista un potencial significativo de exposición; el agente debe estar en contacto con el trabajador. En el caso de las sustancias químicas, tanto la forma líquida como vaporizada del agente debe estar en contacto con el organismo o ser absorbido por él, para producir un efecto nocivo en la salud¹³.

En el caso del trabajador, al comienzo del cuadro clínico presentó una DCI secundaria al contacto directo con la neblina ácida en la región facial, que luego evolucionó a una hipopigmentación post inflamatoria (HPI), caracterizada al examen físico por máculas hipocrómicas en zonas no protegidas de la región facial.

Existe una “tendencia individual cromática” definida como una variación individual en la respuesta cutánea frente a procesos de inflamación o trauma. Algunos individuos pueden reaccionar con la producción normal, aumento o disminución de la melanina. Esto está genéticamente determinado y se hereda en forma de un patrón autosómico dominante. En general las personas con mayor susceptibilidad a daño cutáneo tienden a desarrollar hipomelanosis¹⁴.

La HPI se define como una pérdida adquirida parcial o total de la pigmentación de la piel que ocurre posterior a una inflamación cutánea. Puede ocurrir en cualquier fototipo de piel, siendo más común en el caso de fototipos altos. Esta puede ser localizada o generalizada, con una disminución, pero no ausencia de pigmento, lo que lo diferencia histológicamente de un vitiligo¹⁵.

El tamaño y forma de las lesiones hipopigmentadas por lo general se correlacionan con la distribución original de la dermatosis inflamatoria, lo que concuerda con el caso presentado.

Las lesiones pueden simular un vitiligo, con despigmentación en zonas alejadas de los sitios de la exposición.

Como conclusión es posible plantear que nuestro paciente presentó inicialmente una DCIO y posteriormente desarrolló una HPI secundaria, la cual hemos denominado “dermatosis por neblina ácida”.

Actualmente no hay datos publicados en la literatura sobre DCI secundaria a neblina ácida. El caso presentado nos permite identificar agentes irritantes nuevos gracias a un proceso riguroso en la evaluación de dermatosis laborales.

La prevención de enfermedades profesionales de la piel puede realizarse mediante la aplicación de la jerarquía normal de los controles, es decir, eliminación, la sustitución, controles de ingeniería, prácticas de trabajo seguras y, cuando esto no sea posible, el equipo de protección personal⁶.

La prevención de la DCO es esencial, dado que el pronóstico de ésta es variable y algunos pacientes desarrollan trastornos de la pigmentación que pueden ser permanentes, a pesar de evitar la exposición al agente causal⁷.

Referencias bibliográficas

1. Burnett CA, Lushniak B, Mc Carthy W, Kaufman J. Occupational Dermatitis Causing Days Away From Work in U.S. Private Industry, 1993. *Am J Ind Med.*1998;34(6): 568-573.
2. Cherry N, Meyer JD, Adishes A, Brooke R, Owen-Smith V, et al. Surveillance of Occupational Skin Disease: EPIDERM and OPRA. *Br J Dermatol.*2000;142(6):1128-1134.
3. Koch P. Occupational Contact Dermatitis. Recognition and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2 (6): 353-365.
4. Lushniak B. Occupational contact dermatitis. *Dermatologic Therapy.* 2004;17:272-277.
5. Chee-Ching S, Chung-Shen C. Frequency and Determinants of Occupational Contact Dermatitis in 2793 Consecutively-Investigated Patients. *Contact Dermatitis.*1998;38:230-231.
6. Friis UF, Menné T, Schwensen JF, Flyvholm MA, Bonde JP, et al. Occupational irritant contact dermatitis diagnosed by analysis of contact irritants and allergens in the work environment. *Contact dermatitis.*2014;71(6):364-370.
7. Devantier C, Ejner K. Allergic contact dermatitis from a condensate of boric acid, monoethanolamine and fatty acids in a metalworking fluid. *Contact dermatitis* 2003;49(1): 45-46
8. Santos R, Goossens A. An update on airborne contact dermatitis: 2001-2006. *Contact Dermatitis.* 2007;57(6):353-360.
9. Levin C Y, Maibach H I. Irritant contact dermatitis: is there an immunologic component? *Int Immunopharmacol.*2002;2:183-189.
10. Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: a review. *Australas J Dermatol.*2008;49:10-11.
11. Nicholson PJ, Llewellyn D, English JS. Evidence-based guidelines for the prevention, identification and management of occupational contact dermatitis and urticaria. *Contact Dermatitis.* 2010;63(4):177-186.
12. Vargas C, Navarro P. Aspectos preliminares de la evaluación y efecto de aditivos surfactantes en el proceso de electro obtención de cobre. *Revista del Instituto de Investigaciones de la Facultad de Geología, Minas, Metalurgia y Ciencias Geográfica.*2010;13(26):85-90.
13. Zubieta IX, Brown G, Cohen R, Medina E. Cananea Copper Mine. An International Effort To Improve Hazardous Working Conditions In Mexico. *Int J Occup Environ Health.*2009;15(1):14-20.
14. Ruiz-Maldonado R, Orozco-Covarrubias ML. Postinflammatory hypopigmentation and hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg.*1997;16(1):36-43.
15. Vachiramon V, Thadanipon K. Postinflammatory hypopigmentation. *Clin Exp Dermatol.*2011;36(7):708-714.

Evaluación (Quiz). Educación Médica Continua.

Respuestas correctas:

- | | |
|------|-------|
| 1. d | 6. c |
| 2. d | 7. b |
| 3. e | 8. c |
| 4. b | 9. b |
| 5. c | 10. e |

Erupción Liquenoide con estrías de Wickham secundaria a enalapril: Reporte de un caso atípico.

Raúl Charlin F¹, Fernando Millard SM², Javiara Blu F³, Laura Segovia G⁴.

¹Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile; ²Residente de Dermatología, Departamento de Dermatología Hospital Clínico Universidad de Chile; ³Interna de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Austral de Chile. ⁴Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Paciente masculino, 52 años, antecedentes de DM I e hipertensión arterial. En tratamiento con insulina hace 30 años y enalapril hace 1 año. Consulta por cuadro de 6 meses de evolución de lesiones pruriginosas, de crecimiento progresivo en axilas y tronco. Al examen físico destaca pápulas y placas violáceas, ovaladas, bien delimitadas, de superficie descamativa con estrías de Wickham en región axilar, tronco y extremidades superior e inferior (Figura 1). Sin compromiso de mucosas. Se sospecha erupción liquenoide (EL) medicamentosa por enalapril y se realiza biopsia que muestra: Epidermis con acantosis e hipergranulosis en V. Infiltrado liquenoide linfocitario con melanófagos concordante con dermatitis liquenoide de probable causa medicamentosa (Figura 2). Exámenes de laboratorio en rangos normales.

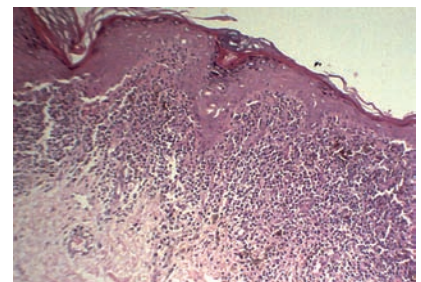
Se suspende enalapril y se inicia mometasona 0,1% crema en alternancia con tacrolimus 0,1% ungüento por un mes, luego tacrolimus, evidenciándose remisión completa de las lesiones y marcada hiperpigmentación al año de tratamiento.

La EL medicamentosa, es una reacción adversa cutánea (RAC) infrecuente, cuyas lesiones se asemejan al liquen plano (LP) y son secundarias a varios fármacos (Beta bloqueadores, furosemida, IECAs, AINES, antimaláricos, entre otros). Las RAC más frecuentes de los IECA son prurito, exantema maculo papular y en menor frecuencia EL. La frecuencia de RAC por enalapril se estima entre 2,4 a 7%. Se diferencian del LP por presentar pápulas o placas violáceas que se distribuyen en áreas no fotoexpuestas (tronco y región proximal de extremidades) y por presentar intensa hiperpigmentación postinflamatoria. Usualmente no comprometen mucosa oral, uñas y no suelen presentar estrías de Wickham. La histopatología es similar al LP, además, orienta a EL la presencia de paraqueratosis, cuerpos de Civatte en epidermis e infiltrado inflamatorio con eosinófilos.

El tratamiento consiste en suspensión del fármaco implicado y manejo sintomático con corticoides tópicos, sistémicos, inhibi-

dores de la calcineurina, fototerapia o análogos de vitamina D.

Presentamos este caso por su baja frecuencia, su asociación a fármacos de uso habitual y clínica atípica, presentando estrías de Wickham (más del LP típico). Una alta sospecha clínico-histopatológica y la relación temporo causal tras suspensión del fármaco, son fundamentales para su diagnóstico.



Referencias bibliográficas

- Serrano S., Rojo N. y Quezada D. Reacción liquenoide por enalapril. Reporte de un caso clínico. *Revista Odontológica Mexicana*. 2015; 19 (1): 51- 56.
- Villaverde R., Blasco J., Linares J. y Serrano S. Lichen planus-like eruption due to enalapril. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003; 17(5): 612-614.

Correspondencia: Raúl Charlin F.

Correo electrónico: raulcharlin@gmail.com

Liquen amiloidosis.

Sergio Niklitschek¹, Catherina Moll-Manzur³, Sergio González².

¹Departamento de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile; ²Departamento de Anatomía Patológica, Pontificia Universidad Católica de Chile; ³Médico-Cirujano, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Paciente masculino de 26 años con antecedente de dermatitis atópica, consultó por prurito intenso de 2 años de evolución localizado en el dorso, hombros y región lateral de los brazos (Figura 1A). Sin síntomas sistémicos. Al examen físico destacaban múltiples pápulas pequeñas, hiperpigmentadas, de superficie ligeramente descamativa y confluentes en placas (Figura 1B). La biopsia mostró piel con ortoqueratosis y acantosis irregular y dermis superficial con extenso depósito intersticial de material amorfo, eosinófilo, hialino, homogéneo, con algunas grietas de retracción en su espesor, provocando ensanchamiento en las papilas dérmicas, compatible con liquen amiloide (Figura 1C).

El liquen amiloide (LA) es una variante de amiloidosis cutánea primaria. Se cree que es el resultado de la liquenificación de una amiloidosis macular y que surge como consecuencia del rascado crónico. LA también se ha reportado en asociación con algunos trastornos de piel que pueden inducir el rascado, como liquen plano, micosis fungoide y dermatitis atópica.

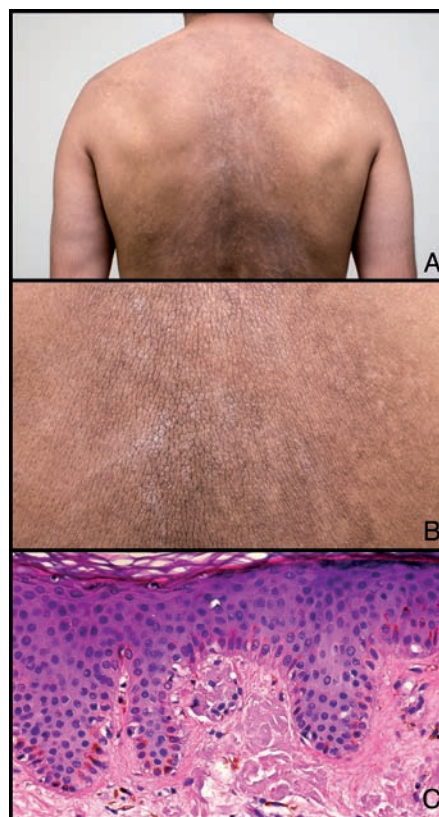
LA es visto con mayor frecuencia en el sudeste de Asia y América del Sur. El cuadro clínico ocurre preferentemente en la cuarta y quinta década de la vida, pero puede afectar a todas las edades.

Clínicamente se caracteriza por pápulas de color amarillo-marrón, confluyendo a placas hiperqueratósicas, con el prurito como síntoma cardinal. Aunque las tobillos son el sitio más frecuentemente comprometido, las lesiones pueden aparecer en otros sitios como codos, muslos, brazos y dorso.

Histopatológicamente, la primera clave para el diagnóstico es encontrar depósitos de amiloide en la dermis papilar, que se ven en forma de glóbulos regulares de color rosa en la tinción de hematoxilina-eosina (H-E). La sensibilidad de la tinción H-E y rojo Congo es de 93,3% y 100% respectivamente¹. Visualizado bajo luz polarizada, el material amiloide aparece con una birrefringencia verde manzana.

La principal diferencia entre amiloidosis macular y LA son los cambios epidérmicos. LA siempre presenta estos cambios, incluyendo hiperqueratosis (S: 100%), acantosis irregular (S: 90%) y papilomatosis (S: 33,3%).

El tratamiento se basa en antihistamínicos y corticoides tópicos. De segunda línea, se puede usar sulfóxido de dimetilo tópico, retinoides, inhibidores de calcineurina, amitriptilina, fototerapia UVB o láser pulsado.



Referencias bibliográficas

- Salim T, Sheno SD, Balachandran C, Mehta VR. Lichen amyloidosis: a study of clinical, histopathologic and immunofluorescence findings in 30 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71(3):166-9.
- Vijaya B, Dalal BS, Sunila, Manjunath GV. Primary cutaneous amyloidosis: a clinico-pathological study with emphasis on polarized microscopy. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012;55(2):170-4.

Correspondencia: Sergio Niklitschek
Correo electrónico: smniklit@gmail.com

Melanoma Polipoideo: A propósito de un caso.

Sebastián Pineda B¹, Nadia Vega A¹, Andrés Figueróa B², Claudia Morales H³.

¹Residente de Dermatología, Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ²Dermatólogo, Hospital Clínico Universidad de Chile; ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago de Chile.

Paciente femenino de 43 años, sin antecedentes mórbidos. Consulta por cuadro de un año de evolución caracterizado por lesión tumoral dolorosa, de crecimiento progresivo, ubicada en región abdominal, sin otros síntomas asociados.

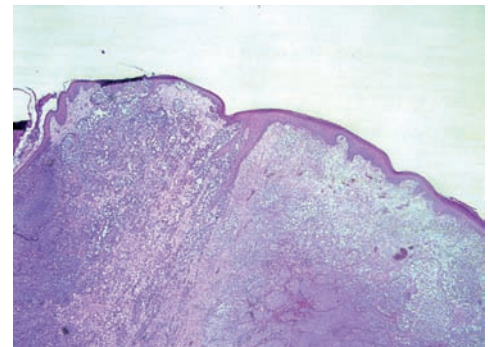
Al examen físico destaca tumor pediculado de superficie cerebriforme, con áreas eritematosas, erosionadas y pigmentadas, de 3 x 2,5 x 2 cm de diámetro, conectado por un pedículo de 1 x 0,8 cm a la piel de hipocondrio izquierdo, la que se observa eritematosa y pigmentada, de bordes difusos (Figura 1).

Se realiza biopsia excisional que revela neoplasia melanocítica maligna, infiltrante y ulcerada, dispuesta en patrón sólido, con células de núcleos vesiculosos, nucléolo prominente y mitosis atípicas, con escaso citoplasma. Existe necrosis tumoral focal y los márgenes se encuentran negativos para neoplasia maligna (Figura 2).

Se realiza el diagnóstico de melanoma polipoideo y se deriva a oncología para estudio de diseminación y manejo pertinente por especialidad.

El melanoma polipoideo (MP) es una rara variante de melanoma. Algunos autores lo consideran dentro del tipo nodular y otros como una entidad distinta con características propias. Dada la falta de consenso en cuanto a su clasificación, la incidencia resulta incierta. Clínicamente corresponde a un tumor de crecimiento exofítico, reportándose dos formas clínicas: pediculado y sésil. Se localiza preferentemente en tronco y extremidades. El estudio histopatológico muestra células balonzantes, cambios estromales desmoplásicos, émbolos tumorales, alto grado de atipia nuclear, pleomorfismo celular e índice mitótico elevado. El pronóstico es malo debido a sus precoces metástasis a distancia. El tratamiento dependerá de su etapificación.

Se presenta este caso dado que corresponde a una presentación inusual de melanoma, requiriendo de un alto índice de sospecha para lograr una aproximación diagnóstica y tratamiento oportuno.



Referencias bibliográficas

- Pérez J, Magliano J, Mazzei ME, Bazzano C, Agorio C. Melanoma polipoideo: reporte de un caso. Arch Argent Dermatol. 2012;62:139-143.
- Hikawa RS, Kanehisa ES, Enokihara MM, Enokihara MY, Hirata SH. Polypoid melanoma and superficial spreading melanoma different subtypes in the same lesion. An Bras Dermatol. 2014;89(4):666-668.

Correspondencia: Sebastián Pineda Bordalí.

Correo electrónico: pinedabordali@gmail.com

Nevo de Ota unilateral: Reporte de un caso adquirido en la adultez.

Catalina Andriguetti¹, Catherina Moll-Manzur^a, Luis Mondaca C¹.

¹Departamento de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile; ^aInterna de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Paciente mujer de 57 años, sin antecedentes mórbidos relevantes. Consultó por presentar una lesión pigmentada asintomática en la mejilla izquierda, que había aparecido durante una gestación hace 20 años y que recientemente había progresado de tamaño. En el examen físico destacaba una mácula extensa, color gris pizarra, con zonas de pigmentación moteada puntiforme (Figura 1). No presentaba compromiso de conjuntivas ni mucosas.

El estudio histopatológico mostró la dermis con melanocitos dendríticos hiperpigmentados, dispuestos en haces paralelos (Figura 2). De acuerdo a estos hallazgos, se diagnosticó un Nevo de Ota. Se manejó con láser despigmentante Nd-Yag con una respuesta cosmética satisfactoria.

El Nevo de Ota (NO) es una melanosis dérmica (MD), que compromete áreas inervadas por el nervio trigémino, particularmente la rama oftálmica y maxilar. Desde el punto de vista epidemiológico, es más frecuente en la raza asiática y presenta predilección por el sexo femenino. Además, la mayoría de los casos se presenta al nacimiento o se manifiestan clínicamente en la infancia.

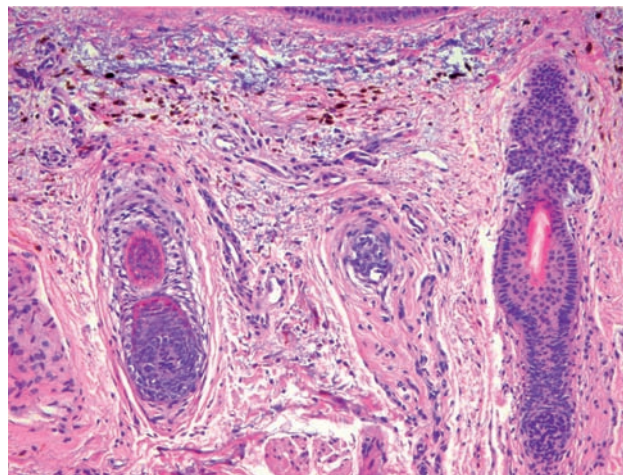
La patogénesis de las MD adquiridas es controvertida. Se han propuesto algunas hipótesis para explicar su aparición: la migración de melanocitos desde la epidermis o desde el folículo piloso y la reactivación de melanocitos dérmicos preexistentes en estado latente, por diferentes estímulos, entre ellos: luz solar, trauma y hormonas sexuales.

El NO se manifiesta clínicamente como una mácula unilateral asintomática de color azul a gris pizarra, con zonas puntiformes de color marrón, localizada en la región periorbitaria, frente, prominencia malar y nariz. Puede acompañarse de pigmentación de mucosas de la cabeza y cuello. El compromiso ocular aumenta el riesgo de glaucoma y melanoma, sobre todo de úvea.

La histopatología característicamente presenta melanocitos dérmicos elongados con dendritas, localizados en la dermis papilar y reticular superficial y rodeados por una vaina fibrosa.

Los diagnósticos diferenciales del NO adquirido incluyen: melasma, hiperpigmentación postinflamatoria, léntigos, melanosis de Riehl y reacciones liquenoides.

Desde el punto de vista terapéutico, el láser (Alexandrita, Rubí y Nd-Yag) ha reportado ser efectivo. Sin embargo, modalidades, como el peeling químico, crioterapia, microcirugía, vaporización con láser de CO2 y camuflaje con maquillaje han resultado pobremente exitosas.



Referencias bibliográficas

- Mohan RP, Verma S, Singh AK, Singh U. Nevi of Ota: the unusual birthmarks: a case review. *BMJ Case Rep.* 2013 Mar 1;2013.
- Booth AV. Acquired bilateral nevus of Ota-like macules. *Dermatol Online J.* 2005;11(4):1.

Correspondencia: Luis Mondaca C.

Correo electrónico: luismondacor@gmail.com

Nevus de Spilus en beso palpebral, a propósito de un caso.

Verónica Vial¹, Ester Avayú², Daniela Soto³, Jonathan Stevens⁴

¹Médico general Universidad de los Andes, Chile. ²Dermatólogo CRS Cordillera Oriente, Chile. ³Interna 7° año Universidad de los Andes, Chile.

⁴Residente 1° año Dermatología Universidad de Chile.

Paciente de 15 años de edad, sin antecedentes mórbidos, consulta por “mancha “en ojo derecho de crecimiento y oscurecimiento progresivo (últimos 5 años). Al examen físico presenta una mácula de 2 centímetros de diámetro hiperpigmentada de color café claro que compromete el párpado superior e inferior derechos, que se encuentra dividida por la abertura ocular. Al ocluir el párpado calzan perfectamente los bordes de la mancha del párpado superior con el inferior. A nivel de párpado inferior presenta una base hipopigmentada. Se diagnostica un nevus de spilus, nevo en beso palpebral.

El nevus de Spilus (NE), conocido como nevus sobre nevus, nevo lentiginoso moteado o nevo lentiginoso zosteriforme; corresponde a una neoformación pigmentada plana de aspecto macular (léntigo) con moteado más oscuro en la superficie (nidios de melanocitos) que pueden ser de aspecto macular o papular.

El NE está presente desde el nacimiento o aparece en la infancia y afecta a ambos sexos por igual. La patogenia se desconoce, pero debido a su distribución segmentaria, se cree que puede ser secundaria a una malformación localizada de los melanocitos. La topografía más frecuente es el tronco o las extremidades. Es raro de observar a nivel palpebral. El moteado aumenta con la edad y se hace más evidente tras la exposición solar. Histológicamente, la parte macular muestra la histología de un léntigo simple, mientras que las partes moteadas presentan la estructura de un nevo de unión, o de uno compuesto.

El Nevo dividido palpebral, que también se conoce como “nevus en beso”, “nevus ocular dividido “ y “nevus panda” es una rara anomalía congénita dermatológica de la que sólo existen escasos reportes en la literatura. Esta se produce en los márgenes opuestos de los párpados superiores e inferiores.

A pesar de que no se han descrito melanomas de los párpados, estos nevos pueden tener una transformación maligna en caso de un crecimiento muy rápido, por lo que se recomienda realizar un seguimiento seriado en estas lesiones. La extirpación se plantea en caso de crecimiento o compromiso funcional ocular.



Referencias bibliográficas

- Alfano C, Chiummariello S, De Gado F, Fioramonti P, Bistoni G, Scuderi N. Divided nevus of the eyelids: three case studies. *In Vivo*. 2007;21(1):137–139.
- Desai SC, Walen S, Holds JB, Branham G. Divided nevus of the eyelid: review of embryology, pathology and treatment. *Am J Otolaryngol*. 2013 Jun;34(3):223–229.

Correspondencia: Verónica Vial
Correo electrónico: vero.vial.l@gmail.com

Nevo verrucoso asociado a nevo azul: caso clínico.

José Luis Gatica M¹, María Beatriz Reeves V², Benedicto Villagrán V³, Carlos Misad⁴.

¹Clínica Orlandi, Docente Universidad Diego Portales, Fundación Cienmanos; ²Interna de medicina, Universidad Diego Portales; ³Clínica Orlandi, Docente Universidad Diego Portales; ⁴Profesor Adjunto Anatomía Patológica Universidad de Chile.

Paciente de sexo femenino, 25 años, sin antecedentes mórbidos, presenta lesión tipo placa verrucosa, congénita de coloración café, de aproximadamente 4 x 3 cm, ubicada en fosa ulnar derecha. Consulta por aparición de pequeños nódulos azul grisáceos de 3 años de evolución, que crecen bajo nevo verrucoso antes descrito (Figuras 1 y 2). Se realiza biopsia incisional de la lesión que revela papilomatosis, hiperqueratosis, hipergranulosis, hiperplasia lentiginosa melanocítica en la epidermis. Dermis con fascículos de melanocitos fusados pigmentados, sin atipias. Diagnóstico compatible con nevo epidérmico verrucoso asociado a nevo azul.

Los nevos azules corresponden a una proliferación dérmica de melanocitos dendríticos intensamente pigmentados (nevo azul común), que en ocasiones se extienden hasta la hipodermis (nevo azul celular). A la dermatoscopia son lesiones con pigmentación azul homogénea, que varían del azul-grisáceo o marrón-azulado al negro-azulado.

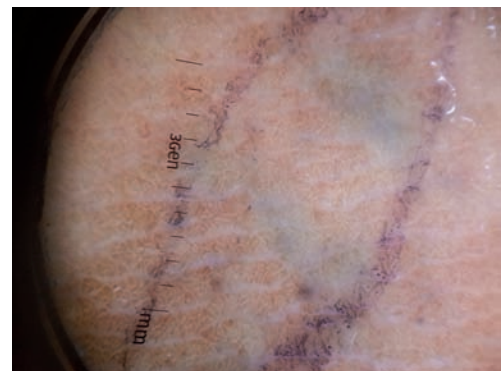
El nevo azul común se presenta típicamente como un nevo solitario que a menudo surge en la adolescencia, y con mayor frecuencia se encuentran en la superficie dorsal de las manos y los pies. El nevo azul celular tiende a ser un nódulo o placa más grande y más elevada, de al menos 1 cm de diámetro, con una superficie lisa o ligeramente irregular, que puede ser confundido con melanoma, dado las características de atipia que puede contener. Sin embargo, no hay consenso respecto a la clasificación o criterios diagnósticos para este tipo de lesiones y su espectro maligno.

Los nevos verrucosos (nevos epidérmicos) son crecimientos benignos hamartomatosos de la piel que están presente desde el nacimiento o se desarrollan en la primera infancia. Ellos pueden estar compuestos de múltiples células y anexos epidérmicos.

La distribución de los nevos epidérmicos es muy variable y tienden a seguir los patrones de migración de células precursoras en la piel conocidas como "líneas de Blaschko".

Se presenta este caso clínico principalmente por la infrecuente asociación de nevos epidérmicos verrucosos y nevos azu-

les, no existiendo en la literatura asociaciones descritas.



Referencias bibliográficas

- Virginia Mariana González, Emilia N. Cohen Sabban y Horacio A. Cabo. Dermatoscopia de lesiones melanocíticas: Nevos Azules. *Dermatología Argentina*, Vol 18, No 2 (2012).
- Banu Yaman, Gülşen Kandıloğlu, Banu Sarsık Kua rac ı, Taner Aka ın . Atypia and Differential Diagnosis in Cellular Blue Nevi: Clinicopathological Study of 21 Cases Department of Pathology, Ege University Faculty of Medicine, İzmir (Turkey).2014.

Correspondencia: José Luis Gatica M.

Correo electrónico: joseluisgaticamonsalve@gmail.com

Nevo Epidérmico Verrugoso Inflamatorio Lineal. A propósito de un caso Pediátrico.

Paula Yarmuch G¹, Ximena Chaparro R¹, Cecilia Fischer S¹, Samuel Benveniste ², Viera Kaplan Z³

¹Unidad de Dermatología Infantil Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés (HEGC), Santiago de Chile; ²Servicio de Anatomía Patológica Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés (HEGC), Santiago de Chile; ³Interna de medicina, Universidad de Chile.

Adolescente sexo femenino de 13 años, sin antecedentes mórbidos personales ni familiares de importancia. Consulta por lesión pruriginosa en la zona inguinal derecha que aparece en los primeros meses de vida. Recibe corticoides tópicos en varias oportunidades en atención primaria sin respuesta. Al examen presenta placa lineal compuesta por múltiples pápulas escamosas rosadas confluentes con base eritematosa, resto de la piel, mucosas y uñas sanas, sin otros hallazgos patológicos. Se plantea diagnóstico de Nevo epidérmico Verrugoso Inflamatorio Lineal (NEVIL) que se confirma con biopsia de piel que muestra epidermis acantótica, áreas de paraqueratosis con agranulosis alternadas con otras de ortoqueratosis, hipergranulosis focal e infiltrado linfocítico en unión dermoepidérmica.

El NEVIL es un hamartoma cutáneo benigno. A pesar que la etiología y patogénesis son desconocidas se lo ha asociado con incrementos de IL1, IL 6, TNF α y molécula de adhesión tipo 1. Clínicamente suelen aparecer en la primera infancia como lesiones eritemato escamosas psoriasiformes de distribución lineal, que siguen las líneas de Blaschko, intensamente pruriginoso, más frecuente en el sexo femenino, unilateral y en extremidad inferior izquierda. Histológicamente destaca un patrón psoriasiforme: epidermis acantótica, áreas de paraqueratosis con agranulosis y otras con ortoqueratosis, hipergranulosis y capa de células córneas en canasta.

Algunos autores lo asocian con anomalías esqueléticas, retraso mental, convulsiones, alteraciones urogenitales, cardiovasculares y oculares, constituyendo el Síndrome del Nevo Epidérmico o Síndrome Solomon. El diagnóstico diferencial con la psoriasis lineal en ocasiones es muy dificultoso, en estos casos la inmunohistoquímica puede ser de utilidad.

Su manejo es complejo, ya que suele ser refractario a la terapia médica y presenta frecuentes recurrencias post-quirúrgicas. Otros tratamientos reportados incluyen el 5 fluorouracilo, esteroides tópicos e intralesionales, ácido tricloroacético, podofil-

no, retinoides, crioterapia, electrocoagulación, dermoabrasión, terapia fotodinámica y láser ablativo.



Referencias bibliográficas

- Kumar CA, Yeluri G, Raghav N. Inflammatory linear verrucous epidermal nevus syndrome with its polymorphic presentation - A rare case report. *Contemp Clin Dent.* 2012;3(1):119-122.
- Kim R, Marmon S, Kaplan J, Kamino H, Pomeranz MK. Verrucous epidermal nevus. *Dermatol Online J.* 2013;19(12):20707

Correspondencia: Paula Yarmuch G.

Correo electrónico: paulayarmuch@hotmail.com

Nevo Sebáceo de Jadassohn. A propósito de un caso pediátrico.

Paula Yarmuch G¹, Ximena Chaparro R¹, Cecilia Fischer S¹, Samuel Benveniste², Viera Kaplan Z³

¹Unidad de Dermatología Infantil Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés (HEGC), Santiago de Chile; ²Servicio de Anatomía Patológica Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés (HEGC), Santiago de Chile; ³Interna de medicina, Universidad de Chile.

Recién nacido de 10 días de vida, sexo femenino, sin antecedentes perinatales mórbidos, es derivado por alopecia. Presenta lesión alopécica de color anaranjado de superficie rugosa a nivel de cuero cabelludo, que compromete gran parte del área parieto-temporo-occipital izquierda. Se solicita ecografía cerebral que resulta normal y biopsia de piel que muestra a nivel dérmico, presencia de glándulas pilosebáceas anormalmente formadas y rodeadas por infiltrado celular linfocítico confirmando el diagnóstico de Nevo Sebáceo de Jadassohn (NSJ). Se deriva a cirugía para programar extirpación previo al ingreso al sistema escolar. Actualmente en control anual en espera de resolución quirúrgica.

El NSJ es un hamartoma congénito, que ocurre hasta en el 1% de los neonatos. Se caracteriza por presentar hiperplasia de la epidermis, compromiso del folículo piloso, glándulas apocrinas y sebáceas. Se desconoce su etiología. Suele estar presente al nacer, aunque puede presentarse durante la infancia, observándose una placa de superficie lisa, localizada preferentemente en zona facial, cervical y/o cuero cabelludo, que con los años va aumentando de espesor y la superficie se torna más hiperqueratósica adquiriendo una coloración café, pudiendo ser verrugosa. La histología varía de acuerdo a la edad. En la literatura se describe que el riesgo de desarrollar neoplasias alcanza hasta un 30% para neoplasias benignas, siendo el tricoblastoma el tipo más frecuente, y alrededor de un 2% para malignas, destacando el carcinoma basocelular y escamoso, entre otros. Está documentado que el riesgo aumenta con la edad, aunque se han visto casos aislados en pacientes prepuberales. Se debe realizar un control periódico y en caso de existir una lesión sospechosa efectuar biopsia. No existe consenso sobre los criterios de intervención quirúrgica del NSJ, sin límite claro de edad ni cambios morfológicos que permitan definir el momento más adecuado. La decisión debe ser tomada en forma conjunta con el médico y padres evaluando los riesgos y beneficios, sobre todo en los casos de NSJ gigantes o verrugosos. Pese al bajo riesgo de malignización es importante manejar los con lesiones extensas, previo al inicio de la etapa escolar, por el compromiso estético y/o psicológico que pueden producir.



Referencias bibliográficas

- Moody M, Landau J and Goldberg L. Nevus Sebaceous Revisited. *Pediatr Dermatol* 2012; 29(1): 15-23.
- Serap G, Melahat D, Noyan C, Hulya Y. Development of Six Tumors in a Sebaceous Nevus of Jadassohn: Report of a Case. *The Korean Journal of Pathology* 2013; 47: 569-574.

Correspondencia: Paula Yarmuch G
Correo electrónico: paulayarmuch@hotmail.com

CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Antonio Guglielmetti V¹, Manuel Villanueva F², Ignacio Soto R²

¹Dermatólogo, Departamento de Dermatología, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile; ²Internos de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, con antecedente de lesión dermatológica desde los 10 años (2003), cuando realiza primera consulta por lesiones papulares eritematosas, ubicadas en región dorsal derecha con patrón zosteriforme, asintomáticas, de aparición progresiva y que en ese momento llevaba 2 años de evolución. Mediante estudio histológico se realizó el diagnóstico de dermatitis nodular profunda, compatible con reacción tardía a picadura de insecto.

Acude a segunda consulta con 21 años de edad (2015) por persistencia y aumento del número de pápulas que confluyen formando una placa eritemato-violácea con patrón linear, siguiendo las líneas de Blaschko en el dorso (Figura 1). La lesión mantiene su carácter asintomático.

Se realiza biopsia que muestra piel con ortoqueratosis y epidermis normal, dermis con infiltración linfoide densa, nodular, superficial, constituida por linfocitos, algunos de núcleo irregular, plasmocitos e histiocitos. No se reconocen granulomas ni eosinófilos. Los anexos se encuentran conservados y la tinción de PAS es negativa para hongos (Figura 2). Se solicita estudio con Inmunohistoquímica que informa reacción positiva para BCL-2 en 80% de los linfocitos, para BCL-6 en 20%, para cadenas livianas kappa en 50% de plasmocitos y para cadenas livianas lambda en 50% de plasmocitos.

Se aplicaron corticoides intralesionales a la paciente (betametasona 1mg/ml: 0,2 ml), con regresión rápida y significativa de las lesiones en el control 2 semanas después de la consulta.



Figura 1: Compromiso dorsal al momento de la segunda consulta. Múltiples pápulas eritemato-violáceas coalescentes en placa.

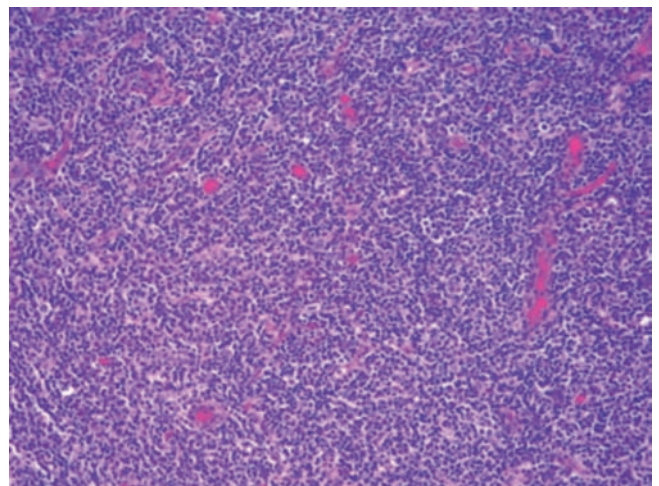


Figura 2: Biopsia de lesión. Infiltración linfoide dérmica densa, nodular, superficial, constituida por linfocitos, algunos de núcleo irregular, plasmocitos e histiocitos. No se reconocen granulomas ni eosinófilos.

Correspondencia: Antonio Guglielmetti V.
Correo electrónico: dermatouv@gmail.com

Diagnóstico

Hiperplasia Linfoide Cutánea

La Hiperplasia linfoide cutánea (HLC) es un proceso inflamatorio reactivo benigno que incorpora un grupo heterogéneo de procesos proliferativos linfocíticos de predominio B o T que puede simular clínica y morfológicamente un linfoma cutáneo¹. Fue reportada por primera vez en 1969 por Caro y Helwig² y también se conoce como pseudolinfoma cutáneo³, aunque en la literatura se pueden encontrar otras denominaciones como linfocitoma cutis, pseudolinfoma de Spiegler Fendt y linfoplasia cutánea, que se refieren a un subtipo relativamente común de HLC caracterizado por un patrón de crecimiento folicular con predominio de células B^{1,4,5}.

Su importancia clínica radica en el diagnóstico diferencial con el linfoma cutáneo, que en numerosos casos puede resultar imposible o al menos dificultoso^{1,5}.

Etiopatogenia

En la mayoría de los casos se desconoce la etiología, sin embargo, se han descrito numerosas asociaciones que incluyen picaduras de insecto, fármacos, vacunas, tatuajes e infecciones por herpes zóster, *Borrelia burgdorferi* y *Leishmania donovani*^{5,6}. Los fármacos más frecuentemente asociados son los anticonvulsivantes, aunque también se han reportado casos secundarios a bloqueadores de los canales de calcio, losartán, metotrexato, tamoxifeno y ciclosporina⁷⁻⁹.

Se ha planteado la posibilidad de que la HLC realmente corresponda a una etapa temprana de linfoma cutáneo¹⁰, lo que se sustenta principalmente en el reporte de casos clínicos utilizando como modelo la asociación de *H. pylorii* con progresión a linfoma de tejido linfoide asociado a mucosa gástrica (MALT) por estimulación antigénica sostenida^{1,11}. Considerando lo anterior, si bien muchos de estos casos se han re-diagnosticado como linfomas tras estudios posteriores, la recomendación actual tiende a suspender precozmente el estímulo antigénico^{1,12}.

Clasificación

A diferencia del linfoma cutáneo, no existen en la actualidad criterios unificados para la clasificación de la HLC¹ y se clasifica histopatológicamente de manera amplia en relación a su población linfoide¹³, el patrón de infiltración (nodular o difuso) y los hallazgos clínicos asociados¹⁴. Mientras los pseudolinfomas T son un grupo heterogéneo de entidades

clínico-patológicas que incluyen la dermatitis linfomatoide de contacto, infiltración linfocítica secundaria a fármacos y el reticuloide actínico, entre otras, caracterizadas por un infiltrado linfocitario denso, en banda en la dermis superior^{1,14}; el pseudolinfoma de células B representa una variedad diagnóstica distinta, utilizándose diversos términos para referirse a ella: linfocitoma cutis, pseudolinfoma de Spiegler-Fendt, linfadenosis benigna cutis y linfoplasia cutánea¹ y se pueden reconocer algunos subtipos clínicos como el nodular secundario a infestación persistente por artrópodos o el inducido por vacunas^{1,4}. Debido al advenimiento de los estudios inmunohistoquímicos se ha podido determinar que algunos infiltrados de células B considerados pseudolinfomas B son en realidad linfomas cutáneos de bajo grado, conocidos como linfomas de zona marginal^{1,15}.

Clínica

La HLC se ha visto tanto en adultos como niños y al parecer es 2 a 3 veces más frecuente en mujeres que en hombres y más frecuente en menores de 40 años^{5,16}. Clínicamente se presenta como agrupaciones de pápulas firmes, que pueden agruparse y formar placas violáceas o rosadas, nódulos o tumores. Se ubican preferentemente en la cara, aunque pueden aparecer en cualquier otra región. Si bien la mayoría de las veces son asintomáticas, los pacientes buscan tratamiento principalmente por razones cosméticas. La HLC puede estar asociada con adenopatías regionales, pero lo más frecuente es que no se asocien a otros hallazgos¹⁶. El curso de esta patología es benigno, desapareciendo las lesiones de manera espontánea en el rango de semanas a meses, con posibilidades de recurrencia e incluso progresión a linfoma, como ya se describió previamente.

Histopatología

El diagnóstico se realiza mediante el estudio histopatológico e inmunohistoquímico. En el examen histológico, lo habitual es la presencia de folículos linfoides múltiples con infiltración densa de linfocitos maduros en dermis superficial y media. La zona interfolicular presenta una mezcla de linfocitos con histiocitos, y algunos eosinófilos y células gigantes multinucleadas. Los centros germinales con macrófagos de cuerpo teñible son frecuentes¹⁶. La disposición en V del infiltrado linfoide junto con la presencia de una Zona de Grenz (banda de colágeno que separa epidermis basal de elemento anormal dérmico) entre el infiltrado linfoide y la epidermis y anexos cutáneos constituye un elemento diagnóstico útil para dife-

renciarlo de proliferaciones linfoides neoplásicas¹⁴. Dado que muchas de estas características también se presentan en los linfomas, se propone la diferenciación entre HLC y linfomas a raíz de la presentación con linfocitos policlonales reactivos en la primera, que generalmente consiste en un infiltrado compuesto por CD8 y CD4 en la periferia y LB en los centros germinales y monoclonales en los segundos. El estudio inmunohistoquímico con determinación de CD3, CD10, CD20 y LCA, marcadores de linfoma, son útiles para el diagnóstico diferencial¹⁴. La determinación de BCL-2, un modulador de la apoptosis, apoya el diagnóstico de linfoma cuando se encuentra sobre expresado, mientras que la sobre expresión de BCL-6 orienta a benignidad¹⁷. También se plantea como marcador la presencia de restricción de cadenas livianas kappa/lambda, presente en linfomas y no en HLC¹⁸.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de esta patología incluye cuadros inflamatorios, tumorales benignos y malignos. Dada su diversa asociación con cuadros como picaduras de insecto, reacciones locales a vacunas y otros descritos previamente, la sospecha clínica inicial se basa en el descarte de éstos. Dado su pronóstico, implicancias terapéuticas y la apariencia anatómopatológica muchas veces indistinguible con el pseudolinfoma, el principal diagnóstico diferencial es el linfoma cutáneo, por lo que deben incluirse técnicas de inmunohistoquímica y métodos biomoleculares durante el estudio diagnóstico^{1, 5, 19}.

Desde el punto de vista clínico debemos tener en cuenta que las lesiones producidas por la HLC son sumamente variables, por lo que vamos a plantear nuestros posibles diagnósticos diferenciales caso a caso. Tomando como punto de partida la lesión elemental (pápulas eritematosas asintomáticas) y los antecedentes personales de nuestra paciente, vamos a proponer los siguientes diagnósticos diferenciales:

- **Liquen estriado:** Dermatitis inflamatoria autoinvolutiva de etiología desconocida. Se caracteriza por pápulas eritematosas, de superficie plana y brillante que siguen una distribución lineal (líneas de Blaschko). Suelen ubicarse en brazos, piernas y cuello, sin embargo pueden comprometer el tronco en algunos casos. Generalmente afecta personas entre los 5 y 15 años, y es más frecuente en mujeres. A pesar que las lesiones pueden llegar a ser similares a la HLC, las lesiones del liquen estriado tienden a la regresión espontánea alrededor del año de evolución, lo que se aleja del cuadro de nuestra paciente.
- **Liquen amilode:** Es un tipo de amiloidosis cutánea localizada, derivada del depósito de material proteico amiloide en la

matriz extracelular, suele afectar personas entre la 4^{ta} y la 5^{ta} década de la vida, y se caracteriza por el desarrollo de placas formadas por pápulas de 1-3 mm de color café-amarillentas o grisáceas, generalmente poligonales, firmes e indoloras, secundarias al rascado crónico. La ausencia de prurito en el caso de nuestra paciente nos aleja de esta entidad, ya que es el principal factor gatillante para la aparición de las lesiones cutáneas.

- **Papulosis linfomatoide cutánea:** Es una variedad de linfoma T cutáneo, de bajo grado de malignidad que se presenta habitualmente en adultos jóvenes, pero que también puede llegar a afectar a niños. Se caracteriza por una erupción generalizada de pápulas o pequeños nódulos eritematosos que afectan al tronco y a las áreas proximales de las extremidades. Suele tener una regresión espontánea en meses o años, pero también puede progresar a linfoma maligno. La característica principal de esta entidad es la coincidencia de lesiones en distintos estadios evolutivos en un mismo paciente (nódulos, úlceras, costras), por lo que contrastándolo con las lesiones de nuestra paciente, se vuelve un diagnóstico improbable.

- **Liquen plano:** Dermatitis inflamatoria mucocutánea de etiología poco clara. Se caracteriza por la aparición de pápulas, planas, purpúricas, poligonales, muy pruriginosas, que se distribuyen generalmente en superficies flexoras de muñecas y antebrazos, región lumbar y piernas. Puede también comprometer la mucosa oral y la superficie ungueal. Suelen tener una evolución autolimitada, persistiendo alrededor de un año sin tratamiento, y con alta tasa de recurrencia. Aunque las lesiones pudieran llegar a parecerse a las de la HLC, la clínica (prurito intenso), y un adecuado examen dermatológico deberían ser suficientes para descartar este cuadro.

Tratamientos

Considerando el curso benigno de esta enfermedad, el tratamiento muchas veces será la observación y si se conoce, la suspensión del estímulo sostenido^{1, 16}. Frente a lesiones persistentes o recurrentes y tras la realización de los estudios correspondientes, se ha considerado la utilidad de diversas terapias; entre las que se encuentran la escisión quirúrgica, criocirugía, radiación local, corticoides intralesionales, antibióticos, antimaláricos, interferones, citotóxicos, inmunosupresores y fototerapia PUVA^{4, 14, 20-25}. En estudios de casos se ha demostrado la utilidad de Talidomida²¹, Tacrolimus⁴, terapia fotodinámica²⁵ y más recientemente Imiquimod 5% (5 aplicaciones/semana por 6 semanas) con buena respuesta en un caso recalcitrante de pseudolinfoma²².

Comentario final

Lo interesante de este caso es el antecedente de una lesión de aparición muy precoz (8 años de edad) con un patrón de distribución zosteriforme siguiendo las líneas de Blaschko no descrito previamente en la literatura. Llama la atención el resultado histopatológico de la primera biopsia (2003) compatible con una reacción tardía a picadura de insecto como posible agente gatillante. Tuvimos la suerte de poder controlar a la paciente después de 12 años y observar la evolución progresiva de las lesiones, actualmente con un patrón de distribución más evidente. Considerando que la HLC representa una reacción inmune local benigna, la aparición precoz y evolución progresiva crónico-recurrente de nuestra paciente, nos obliga a un seguimiento y control periódico clínico e histopatológico con nuevas biopsias para detectar precóximamente una posible transformación maligna.

Referencias bibliográficas

- Bergman R. Pseudolymphoma and cutaneous lymphoma: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2010;28(5):568-74. Epub 2010/08/28.
- Caro WA, Helwig HB. Cutaneous lymphoid hyperplasia. *Cancer*. 1969;24(3):487-502. Epub 1969/09/01.
- Dragonetti E, Cianchini G, Mastrangelo L, Mellone P, Baldi A. Cutaneous pseudolymphoma: a case report. *In Vivo*. 2004;18(5):549-51. Epub 2004/11/05.
- El-Dars LD, Statham BN, Blackford S, Williams N. Lymphocytoma cutis treated with topical tacrolimus. *Clinical and experimental dermatology*. 2005;30(3):305-7. Epub 2005/04/06.
- Hasan M, Shahid M, Varshney M, Mubeen A, Gaur K. Idiopathic lymphocytoma cutis: a diagnostic dilemma. *BMJ case reports*. 2011;2011. Epub 2011/01/01.
- Moulounguet I, Garçon N, Rivet J, Cavelier-Balloy B. Nodule developing over a tattoo: challenge. *Cutaneous lymphoid hyperplasia (pseudolymphoma)*. *The American Journal of dermatopathology*. 2014;36(1):88-9, 101-2. Epub 2014/01/24.
- Foley C, Leonard N, Wynne B. Cutaneous pseudolymphoma: a rare side effect of cyclosporine. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(3):e85-6. Epub 2015/02/18.
- Viraben R, Lamant L, Brousset P. Losartan-associated atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *Lancet*. 1997;350(9088):1366. Epub 1997/11/20.
- Magro CM, Crowson AN. Drugs with antihistaminic properties as a cause of atypical cutaneous lymphoid hyperplasia. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(3):419-28. Epub 1995/03/01.
- Nihal M, Mikkola D, Horvath N, Gilliam AC, Stevens SR, Spiro TP, et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a lymphoproliferative continuum with lymphomatous potential. *Human pathology*. 2003;34(6):617-22. Epub 2003/06/27.
- Sanguenza OP, Yadav S, White CR, Jr., Brazier RM. Evolution of B-cell lymphoma from pseudolymphoma. A multidisciplinary approach using histology, immunohistochemistry, and Southern blot analysis. *The American Journal of dermatopathology*. 1992;14(5):408-13. Epub 1992/10/11.
- Goodlad JR, Davidson MM, Hollowood K, Batstone P, Ho-Yen DO. Borrelia burgdorferi-associated cutaneous marginal zone lymphoma: a clinicopathological study of two cases illustrating the temporal progression of B. burgdorferi-associated B-cell proliferation in the skin. *Histopathology*. 2000;37(6):501-8. Epub 2000/12/21.
- Prabhu V, Shivani A, Pawar VR. Idiopathic cutaneous pseudolymphoma: An enigma. *Indian dermatology online journal*. 2014;5(2):224-6. Epub 2014/05/27.
- Tapia O KS, Valenzuela Y. Hiperplasia cutánea linfoide (linfocitoma cutis) secundaria a fármacos: hallazgos clínicos y morfológicos. *Int J Morphol*. 2012;30(1):5. Epub 03/2012.
- LeBoit PE. Cutaneous lymphocytic infiltrates: let's get real. *The American Journal of dermatopathology*. 2005;27(2):182-4. Epub 2005/03/31.
- Lackey JN, Xia Y, Cho S, Sperling LC. Cutaneous lymphoid hyperplasia: a case report and brief review of the literature. *Cutis*. 2007;79(6):445-8. Epub 2007/08/24.
- Terada T. Cutaneous pseudolymphoma: a case report with an immunohistochemical study. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2013;6(5):966-72. Epub 2013/05/03.
- Boudova L, Kazakov DV, Sima R, Vanecek T, Torlakovic E, Lamovec J, et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia and other lymphoid infiltrates of the breast nipple: a retrospective clinicopathologic study of fifty-six patients. *The American Journal of dermatopathology*. 2005;27(5):375-86. Epub 2005/09/09.
- Cerroni LG, K. Kerl, H. An illustrated guide to skin lymphomas (2nd ed.)2004. 21 p.
- Olson LE, Wilson JF, Cox JD. Cutaneous lymphoid hyperplasia: results of radiation therapy. *Radiology*. 1985;155(2):507-9. Epub 1985/05/01.
- Benchikhi H, Bodemer C, Fraitag S, Wechsler J, Delfau-Larue MH, Gounod N, et al. Treatment of cutaneous lymphoid hyperplasia with thalidomide: report of two cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40(6 Pt 1):1005-7. Epub 1999/06/12.
- Baumgartner-Nielsen J, Lorentzen H. Imiquimod 5%: a successful treatment for pseudolymphoma. *Acta dermato-venereologica*. 2014;94(4):469. Epub 2013/11/12.
- Singletary HL, Selim MA, Olsen E. Subcutaneous interferon alfa for the treatment of cutaneous pseudolymphoma. *Archives of dermatology*. 2012;148(5):572-4. Epub 2012/07/12.
- Stoll DM. Treatment of cutaneous pseudolymphoma with hydroxychloroquine. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1983;8(5):696-9. Epub 1983/05/01.
- O'Neill J, Fien S, Zeitouni NC. ALA-PDT for the treatment of cutaneous pseudolymphoma: a case report. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2010;9(6):688-9. Epub 2010/07/22.

CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Eliana Faúndez L¹, Raúl de la Fuente E², Claudia Morales H³, José Valbuena M⁴.

¹Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile; ²Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad de Chile; ⁴Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universidad Católica.

Caso clínico

Mujer de 45 años, sin antecedentes mórbidos. Consulta por pápulas en mejillas hace 18 meses y nódulos en brazos con prurito nocturno. Al examen físico destacan pápulas de entre 2-5 mm de diámetro en mejillas (Figura 1), múltiples nódulos 5-10 mm de diámetro en cara lateral de ambos brazos, abdomen inferior y glúteos. Exámenes generales e imágenes sin hallazgos relevantes.

Biopsia de piel de lóbulo auricular y brazo izquierdos constata epidermis normal, y en dermis, infiltrados nodulares compuestos por linfocitos pequeños y células medianas de núcleo grande, irregular, vesiculoso, con citoplasma (Figura 2).

Inmunohistoquímica muestra reactividad para CD20 en células atípicas, con negatividad para CD3. Estudio adicional con anticuerpos monoclonales da reactividad a bcl-2 y CD5, sin reactividad a CD10, bcl-6 ni ciclina D1. El índice de proliferación celular calculado con Ki-67 es de 10%.



Figura 1

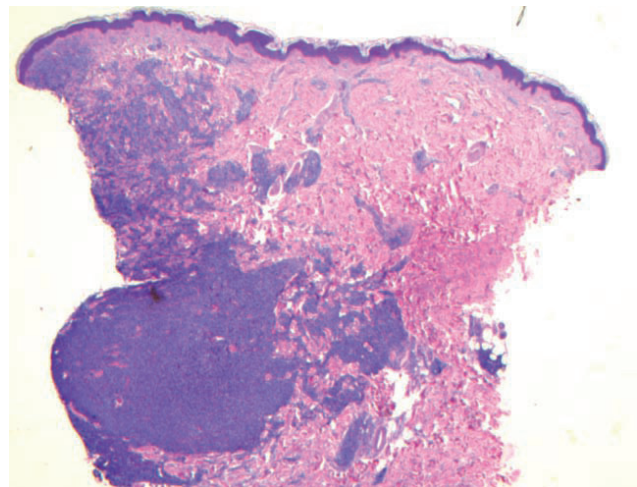


Figura 2

Correspondencia: Raúl de la Fuente
Correo electrónico: rauldelaes@yahoo.es

Diagnóstico

Linfoma cutáneo primario de células B de la zona marginal (Primary cutaneous marginal zone lymphoma, PCMZL).

El PCMZL es un linfoma de células B de subtipo indolente, constituido por células B pequeñas, células de la zona marginal, células linfoplasmacitoides y células plasmáticas maduras. Según la clasificación OMS de 2008, es parte del grupo del grupo de linfomas B de la zona marginal extranodal que pueden comprometer ya sea mucosas (linfoma MALT: mucosa-associated lymphoid tissue) o piel (linfoma SALT: skin-associated lymphoid tissue)¹. Es uno de los 3 linfomas cutáneos primarios de células B más importantes, junto con el linfoma centrofollicular (PCFCL: primary cutaneous follicle center lymphoma) y el linfoma de células grandes difusas localizado en las piernas (PCDLBCL-LT: primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma, leg type).

Características clínicas

Clínicamente, se manifiesta como pápulas o placas eritematovioláceas, multifocales, localizadas en el tronco (48%), brazos (17%) o en la cabeza (13%). Es dos veces más frecuente en hombres que en mujeres, y la edad media al momento del diagnóstico es de 55 años, aunque se han descrito casos en niños. En pacientes ancianos, las lesiones aparecen principalmente en cabeza y cuello². Se describen además dos variantes poco comunes: anetodérmica, que se asocia a síndrome antifosfolípidos y obliga a descartar un trastorno autoinmune³; y agminata, que puede ser confundida con rosácea granulomatosa⁴. En casos aislados descritos en Europa, se ha encontrado asociación a infección por *Borrelia burgdorferi* y virus hepatitis C.

Características histopatológicas e inmunofenotípicas

Histopatológicamente, se observa una proliferación neoplásica linfoide, siguiendo un patrón de infiltración nodular o difuso que suele adoptar una distribución perianexial en la dermis reticular. En el tejido celular subcutáneo forma grandes cordones tumorales. Habitualmente respeta la epidermis, y en menor grado, la dermis papilar. Se observan centros germinales reactivos bien formados o rudimentarios, y en ocasiones un fenómeno de colonización folicular por parte de los linfocitos neoplásicos. El infiltrado neoplásico posee una composición celular heterogénea y variable: linfocitos pequeños o de tamaño intermedio con núcleo irregular, nucléolos discretos y

un citoplasma pálido y abundante (células B monocitoides), células linfoplasmacitoides, células plasmáticas, blastos transformados de gran tamaño (similares a centroblastos) y células T. Las células plasmáticas presentan inclusiones intranucleares, denominadas cuerpos de Dutcher, patognomónicas de neoplasias de células B, fácilmente visibles con una tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS)⁵.

El PCMZL se caracteriza por ser inmunofenotípicamente CD20 (+), bcl-2 (+) y CD 5 (+), con negatividad para CD 10, ciclina D1 y bcl-6. Respecto a sus características citogenéticas, se han descrito las translocaciones t(14;18) (aproximadamente 25% de los casos), t(3;14) (10%) y t(11;18) (7%). Sin embargo, no se ha establecido a la fecha alguna alteración genética que pueda ser designada como específica para esta entidad.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe considerar las siguientes patologías:

- **Leucemia cutis:** Es la infiltración de leucocitos neoplásicos o sus precursores en la epidermis, dermis o celular subcutáneo. Generalmente ocurre durante una leucemia ya diagnosticada y sugiere una recaída o resistencia al tratamiento. Sin embargo, la piel puede ser la primera manifestación de la neoplasia, o bien existir compromiso cutáneo sin alteraciones en sangre o médula ósea, (leucemia cutis aleucémica). Las manifestaciones dermatológicas son variables y se dividen en:

- **Inespecíficas o leucemides:** Se presentan en el 25%-40% de los casos, siendo el resultado de alteraciones hematológicas (equimosis, petequias), inmunosupresión (infecciones) o síndromes paraneoplásicos.

- **Específicas:** Afectan más frecuentemente a la piel que a las mucosas y anexos cutáneos. Se presentan en el 60% de los casos como pápulas, nódulos o placas. Estas lesiones pueden ser únicas o múltiples, eritematosas, purpúricas o de color parduzco. Aparecen con mayor frecuencia en tronco, extremidades y cara. Las lesiones, cuando responden al tratamiento, resuelven sin dejar cicatriz. Pueden afectar un área circunscrita o manifestarse en forma difusa. Generalmente son asintomáticas, aunque en algunos casos los pacientes refieren prurito y dolor.

El diagnóstico se basa en la histopatología y en el inmunofenotipo de las células tumorales. Entre las características histopatológicas, se mencionan: infiltrados de células blásticas en dermis e hipodermis con predominio perianexial y perivascular, indemnidad de la epidermis y aparición de una banda de dermis papilar respetada en la unión dermo-epidérmica. Los

marcadores son específicos para cada tipo de leucemia⁶.

- **Linfoma centrofolicular o PCFCL:** Es el linfoma cutáneo de células B más frecuente. Se manifiesta clínicamente como pápulas, placas o nódulos, que pueden presentarse aislados o agrupados. Se ubican más frecuentemente en frente, cuello o tronco. Rara vez se presenta en las piernas, lo que se asocia a peor pronóstico. Histopatológicamente, se observa tanto en dermis como en hipodermis proliferación de células centrofoliculares hendidas (centrocitos) mezcladas con células grandes de núcleo redondeado (centroblastos). El PCFCL es inmunofenotípicamente positivo para CD20, CD79a y bcl-6, siendo negativo para bcl-2⁷.

- **Linfoma de células grandes localizado en las piernas o PCDLBCL-LT:** Es el linfoma cutáneo B menos frecuente, pero el de curso más agresivo. Se presenta clínicamente como nódulos o placas eritemato-violáceas en una o ambas piernas, aunque en un 10%-15 % de los casos las lesiones no se encuentran en los miembros inferiores. La diseminación extracutánea es habitual, la sobrevida a 5 años es de un 50%. La histopatología muestra un infiltrado difuso en la dermis, compuesto por centroblastos e inmunoblastos. Estas células presentan núcleos redondeados dos veces más grandes de lo normal, y nucléolos prominentes, con mitosis activa. A la inmunohistoquímica, hay positividad para CD20, CD 79a y bcl-2, con negatividad para CD10⁸.

- **Pseudolinfoma:** Este término no designa una enfermedad en particular, sino una respuesta inflamatoria a estímulos conocidos o desconocidos que si bien semeja un linfoma, es en realidad una proliferación de células inflamatorias. Clínicamente, se presentan como nódulos (similares a linfomas de células B) o placas (similares a linfomas de células T). Histológicamente, se observa un infiltrado celular mixto, compuesto por linfocitos, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas, ubicado predominantemente en la dermis superficial, a diferencia de los linfomas, en los que el infiltrado ocupa la dermis profunda⁹. La ausencia de linfocitos atípicos y la presencia de infiltrados polimorfos orientan al diagnóstico. Si bien en su mayoría son idiopáticos, se ha descrito su asociación a vacunas, infecciones y drogas, entre las que destacan antiepilépticos como ácido valproico, fenitoína o carbamazepina¹⁰.

Por otra parte, las siguientes condiciones, si bien son menos frecuentes, deben ser consideradas en presencia de un infiltrado rico en eosinófilos.

- **Enfermedad de Kimura:** Trastorno inflamatorio caracterizado por masas subcutáneas en cabeza y cuello asociadas a linfadenopatías, semejando una neoplasia. La biopsia de linfonodos muestra indeminidad de la arquitectura, con hiperplasia folicular e infiltrados eosinofílicos tanto en las zonas interfolicular y sinusoidal como en el tejido perinodal¹¹.

- **Hiperplasia angiolinfoide subcutánea:** Enfermedad vasculoproliferativa idiopática, de posible origen neoplásico, que se manifiesta como nódulos subcutáneos, únicos o múltiples, habitualmente en cabeza y cuello. A la histopatología se observa proliferación de vasos sanguíneos de paredes engrosadas, tapizados por células endoteliales prominentes, infiltración del intersticio por eosinófilos y la presencia de folículos de células linfoides con centros germinativos¹².

- **Mordedura persistente por artrópodos:** Histológicamente, hay espongirosis epidérmica, con presencia de un infiltrado denso, en dermis superficial y profunda, compuesto por linfocitos y eosinófilos. Este infiltrado puede extenderse hasta las glándulas sudoríparas, las glándulas sebáceas o los folículos pilosos¹³.

Tratamiento

En pacientes con lesiones únicas o contiguas, la radioterapia ha demostrado una alta efectividad. En estos casos, la resección quirúrgica también constituye una buena opción. Si bien ambas modalidades tienen una similar tasa de remisión (97%), se ha descrito un mayor porcentaje de recurrencia al implementar radioterapia (46%, versus 31% tras realizar cirugía). Otras posibilidades son el uso de corticosteroides tópicos, especialmente clobetasol, o de interferón intralesional¹⁴.

En caso de lesiones diseminadas, la terapia sistémica es la alternativa de elección. Se ha reportado el uso exitoso de rituximab endovenoso en este tipo de pacientes, planteándose también el uso de clorambucilo. La quimioterapia (CHOP) se reserva para casos seleccionados de pacientes con lesiones múltiples, pudiendo ir además asociada a rituximab (R-CHOP)¹⁵.

El pronóstico es muy favorable, con un 99% de sobrevida a 5 años. Hay recurrencias hasta en un 40% de los casos, pero la diseminación extracutánea es inusual, siendo más frecuente en pacientes con enfermedad multifocal. Se han descrito 18 casos de transformación en PCDLBCL-LT².

Comentarios

El rol del dermatólogo en el manejo de los pacientes con PCMZL es fundamental, porque si bien esta patología tiene baja prevalencia y su pronóstico es excelente, se requiere en primer lugar un adecuado diagnóstico diferencial que permita confirmar la presencia de esta condición y descartar otras entidades, que requieren una conducta terapéutica más agresiva. Asimismo, una vez corroborado el diagnóstico, es necesaria una pesquisa continua que permita detectar a tiempo una eventual conversión en PCDLBCL-LT, cuyo pronóstico es mucho más adverso.

Referencias bibliográficas

1. Kempf W, Kazakov DV, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas: an update. Part 2: B-cell lymphomas and related conditions. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(3):197-208.
2. Suárez AL, Pulitzer M, Horwitz S, Moskowitz A, Querfeld C, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part I. Clinical features, diagnosis, and classification. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):329.e1-13.
3. Hodak E, Feuerman H, Barzilai A, David M, Cerroni L, Feinmesser M. Anetodermic primary cutaneous B-cell lymphoma: a unique clinicopathological presentation of lymphoma possibly associated with antiphospholipid antibodies. *Arch Dermatol*. 2010;146(2):175-82.
4. Barzilai A, Feuerman H, Quaglino P, David M, Feinmesser M, Halpern M, et al. Cutaneous B-cell neoplasms mimicking granulomatous rosacea or rhinophyma. *Arch Dermatol*. 2012;148(7):824-31.
5. Gallardo F, Pujol R. Diagnóstico y tratamiento de los linfomas cutáneos primarios de células B. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95(9):537-47.
6. Reizner A, García Simón M, Amicarelli Y, Casas JG, Petrina D. Leucemia cutis aleucémica. *Arch. Argent. Dermatol*. 2013;63:7-12.
7. Hoefnagel JJ, Vermeer MH, Jansen PM, Fleuren GJ, Meijer CJ, Willemze R. Bcl-2, Bcl-6 and CD10 expression in cutaneous B-cell lymphoma: further support for a follicle centre cell origin and differential diagnostic significance. *Br J Dermatol*. 2003;149(6):1183-91.
8. Goodlad JR, Krajewski AS, Batstone PJ, McKay P, White JM, Benton EC, et al. Primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma: prognostic significance of clinicopathological subtypes. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(12):1538-45.
9. Prabhu V, Shivani A, Pawar VR. Idiopathic cutaneous pseudolymphoma: An enigma. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5(2):224-6.
10. Foley C, Leonard N, Wynne B. Cutaneous pseudolymphoma: a rare side effect of cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(3):e85-6.
11. Abuel-Hajja M, Hurford MT. Kimura disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(4):650-1.
12. Salinas O, Corredoira Y, Rojas G. Hiperplasia angiolinfoidea con eosinofilia: Presentación de un caso en cavidad oral y revisión de la literatura. *Rev Méd Chile* 2007;135:636-9.
13. Miteva M, Elsner P, Ziemer M. A histopathologic study of arthropod bite reactions in 20 patients highlights relevant adnexal involvement. *J Cutan Pathol*. 2009;36(1):26-33.
14. Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2015;90(1):73-6.
15. Suárez AL, Querfeld C, Horwitz S, Pulitzer M, Moskowitz A, Myskowski PL. Primary cutaneous B-cell lymphomas: part II. Therapy and future directions. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(3):343.e1-11.

Glosario semiológico en Dermatología (XIX)

Ester Avayú¹, Francisco Urbina², Rosamary Soto³

¹Dermatóloga CRS Cordillera Oriente Peñalolén, Clínica Indisa, Docente Universidad de Chile, Sede Oriente. ²Dermatólogo en práctica privada, Santiago. ³Dermatóloga, Profesor Asistente de Dermatología Universidad de Chile, CRS Cordillera Oriente.

El glosario semiológico en Dermatología es la recopilación parcelada de una gran cantidad de lesiones, signos, epónimos, analogías y comparaciones con las que se describen los diversos procesos de nuestra especialidad.



Hemorragias en astilla: finas líneas longitudinales de color rojo oscuro, localizadas en las regiones distales de las uñas. Aparecen en relación con traumas, psoriasis y onicomicosis. Hacia proximal son raras y se producen por endocarditis bacteriana o vasculitis.

Líneas mamilares: desde el pliegue axilar anterior hasta la parte medial de la porción superior del muslo se pueden encontrar pezones supernumerarios y tejido mamario accesorio, constituyendo restos de las crestas mamarias embriológicas.



Onicocauxis: uñas engrosadas con formación de escamas subungueales. Se observa en psoriasis y onicomicosis.



Onicofosis: material hiperqueratósico localizado o difuso que aparece en la vejez, afectando los bordes de los pliegues proximales o laterales de los dedos de los pies, generalmente los primeros o los quintos, hacia la lámina ungueal.



Punto rubí: pápula cupuliforme rojiza, de unos pocos milímetros de diámetro, localizada en tronco y miembros superiores. También se conoce como angioma eruptivo, de presentación frecuente y carácter benigno.



Signo de Forgue: consiste en la retracción unilateral y adquirida del pezón, siendo un signo característico de cáncer mamario.



Signo del desayuno-comida-y-cena: lesiones papulosas, habonosas o ampollares, agrupadas o con distribución lineal, una tras otra, que se producen tras las picaduras de insectos hematófagos.

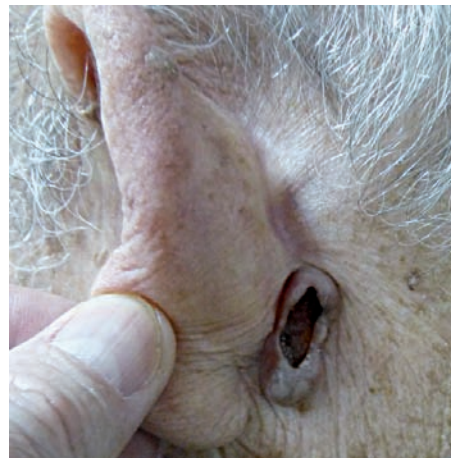
Signo flagellata (o aspecto de cebra): presenta lesiones eritematosas lineales y entrecruzadas, urticariformes, especialmente en tronco. Se produce en la dermatomiositis.

Síndrome de la boca ardiente: se produce ardor crónico de los bordes y la punta de la lengua, paladar y labios. No se encuentra alguna causa específica que lo provoque. En muchos casos existen problemas psiquiátricos de base y en algunos, cancerofobia o antecedente de fallecimiento reciente de algún familiar por algún tipo de cáncer.

Síndrome del hombre rojo: erupción maculopapular en región cervical, cara y extremidades, con edema generalizado, producido tras infusión rápida de vancomicina.



Úlcera eosinofílica de la lengua: úlcera de la lengua de etiología desconocida que se presenta como una lesión de alrededor de 1,5 centímetros de diámetro, localizada en el dorso, zona ventral o borde de la lengua y que muestra una resolución espontánea. El principal diagnóstico diferencial es el cáncer de lengua. Su histopatología muestra un infiltrado inflamatorio mixto de la submucosa, con predominio característico de eosinófilos.



Úlcus rodens: variedad de carcinoma basocelular caracterizado por una úlcera localizada habitualmente en la cara, rodeada de tejido infiltrante sobrelevado con telangiectasias. También se conoce como úlcera de Jacob, quien la describió en 1827, o úlcera del roedor.

Actualización del Síndrome de Ovario Poliquístico y su importancia en Dermatología.

María Teresa Molina C¹, Daniela Carvajal A², Javier Fernández M³.

¹Dermatóloga, Hospital Clínico Universidad de Chile; ²Médico General, Cesfam Apoquindo; ³Residente de Dermatología, Departamento de Dermatología Universidad de Chile.

Resumen

El Síndrome de Ovario Poliquístico es un trastorno endocrino común que afecta a mujeres en edad reproductiva que puede causar problemas metabólicos y deterioro psicosocial importante. Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes del hiperandrogenismo incluyen acné, hirsutismo y alopecia, cuyo reconocimiento es esencial para hacer un diagnóstico precoz. Las modalidades de tratamiento incluyen terapia hormonal con el objetivo de modular la producción de andrógenos y su acción, así como tratamientos no hormonales dirigidos a condiciones dermatológicas específicas.

Palabras Claves: Síndrome de Ovario Poliquístico, Hirsutismo, Acné, Alopecia Androgénica.

Summary

Polycystic ovarian syndrome is a common endocrine disorder that affects women of reproductive age, which can cause metabolic, reproductive and psychosocial impairment. The most common skin manifestations of hyperandrogenism are acne, hirsutism and alopecia, whose recognition is essential for early diagnosis. There are several treatment modalities, including hormonal therapy in order to modulate androgen production and their effects, as well as other non hormonal treatments targeted to specific dermatologic conditions.

Key words: polycystic ovary syndrome, hirsutism, acne, androgenetic alopecia.

Introducción

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes que afectan a las mujeres en edad reproductiva, cuya prevalencia ha sido estimada entre 8%-18%¹. Las mujeres con SOP tienen asociada una amplia gama de trastornos reproductivos y metabólicos, como diabetes mellitus tipo II, obesidad, dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular². En la actualidad, constituye la primera causa de infertilidad asociada a anovulación en países desarrollados³. Las pacientes con SOP tienen un riesgo aumentado de trastornos psiquiátricos y mayor deterioro de su calidad de vida⁴.

Diagnóstico

Los criterios del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos del año 1990 definieron el SOP por la presencia de oligo o anovulación y signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo⁵. Posteriormente, el año 2003, los cri-

terios de Rotterdam ampliaron la definición a la presencia de 2 de 3 de las siguientes características: oligo o anovulación, signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos en la ecografía. Es importante enfatizar que ambas definiciones requieren la exclusión de otras causas de anovulación e hiperandrogenismo, como hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing y tumores secretores de andrógenos⁶. La Asociación Americana de Endocrinología recomienda tomar niveles de testosterona total y testosterona libre, dehidroepiandrosterona sulfato, prolactina, LH, FSH y 17 hidroxiprogesterona durante los primeros 7 días del ciclo menstrual⁷. Hasta dos tercios de las mujeres con SOP tendrán elevados los niveles de testosterona, que están asociados con mayor morbilidad metabólica y reproductiva⁸. Se recomienda evaluar intolerancia a la glucosa y dislipidemia en todas las pacientes con SOP, especialmente en las pacientes obesas^{7,6}. Otros análisis incluyen hormona tiroestimulante, T4L, hormona transportadora de esteroides sexuales (SHBG) y ecografía abdominal.

Correspondencia: Teresa Molina C.

Correo electrónico: tmolinac@gmail.com

Etiología

El SOP es un trastorno multifactorial que surge de la interacción de factores genéticos, ambientales e intrauterinos. La exposición a un exceso de glucocorticoides y/o andrógenos durante la organogénesis fetal y el periodo neonatal pueden promover cambios en la expresión génica, los cuales podrían estar relacionados con el aumento del riesgo de trastornos metabólicos y reproductivos en las pacientes con SOP⁹.

Patogénesis

En el SOP existen múltiples vías hormonales que contribuyen a su patogénesis. En el hipotálamo existe una secreción de hormona liberadora de gonadotrofinas con una frecuencia de pulso aumentada¹⁰, lo cual estimula a nivel de la adenohipófisis a un incremento de la secreción de la hormona luteinizante (HL) por sobre la hormona folículo estimulante¹¹, aumentando la producción y secreción de andrógenos por parte de las células de la teca del ovario¹². Las altas concentraciones de andrógenos en el ovario producen un crecimiento excesivo de pequeños folículos ováricos, inhibiendo la maduración y el desarrollo de un folículo dominante, causando los síntomas anovulatorios y la apariencia poliquística de los ovarios a la ecografía^{13,14}. Por otra parte, la insulina estimula la secreción de andrógenos en el ovario y en las glándulas suprarrenales^{12,15} e inhibe la producción hepática de la SHBG elevando los niveles de testosterona libre¹⁶. A nivel sistémico, los andrógenos participan en el desarrollo del hirsutismo, el acné y la obesidad central. A su vez, la obesidad central produce un aumento en la resistencia a la insulina con la consiguiente perpetuación del ciclo¹⁷. En el tejido adiposo periférico los andrógenos son transformados a estrógenos, los cuales estimulan la proliferación y diferenciación del endometrio, y en ausencia de oposición de progesterona, aumentan el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial¹⁸.

Manifestaciones Dermatológicas

EL Hiperandrogenismo es uno de los hallazgos diagnósticos más importantes en el SOP. Las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo incluyen el hirsutismo, el acné, la seborrea y menos comúnmente, la alopecia.

El hirsutismo se define como el crecimiento excesivo de pelo terminal en áreas andrógeno dependientes¹⁹. Aproximadamente el 60% de las mujeres con SOP tienen hirsutismo, siendo la principal manifestación clínica del hiperandro-



Figura 1. Acné inflamatorio persistente y tardío.

genismo²⁰. Se observa frecuentemente en labio superior, mentón, areola, pecho, espalda y abdomen bajo¹⁷. Se evalúa a través del score de Ferriman-Gallwey (SFG), que representa la extensión del crecimiento del pelo en las regiones dependientes de andrógenos²¹.

El acné es otra manifestación frecuente en el SOP, tiende a presentar lesiones predominantemente inflamatorias que comprometen la parte inferior de la cara, cuello, pecho y región superior de la espalda. El hiperandrogenismo debe sospecharse en aquellas pacientes con acné que se origina o persiste en la edad adulta (Figura 1) y que es refractario a terapias convencionales¹⁷. También debe sospecharse en acné persistente que se desarrolla antes de la menarquia²¹ y en acné severo que se desarrolla precoz en la adolescencia y que persiste en la vida adulta.

La alopecia es otra forma de presentación del hiperandrogenismo, estando presente hasta en el 22% de las pacientes con SOP²². La alopecia en mujeres con SOP puede presentar un típico patrón femenino, con pérdida de pelo localizado predominantemente en la región coronal del cuero cabelludo con preservación de la línea frontal, o menos frecuentemente un patrón masculino, tanto con pérdida frontotemporal como en el vertex²³.

Las manifestaciones cutáneas de la hiperinsulinemia incluyen acantosis nigricans, estrías de distensión y acrocordones. La acantosis nigricans se presenta predominantemente en la región cervical posterior y lateral, las axilas y la ingle¹⁷. Hasta el 50% de las pacientes obesas con SOP tienen acantosis nigricans²⁴.

La obesidad está presente en hasta el 75% de las mujeres con SOP²⁵. La obesidad central juega un rol directo en la fisiopatología del SOP contribuyendo a la resistencia a la



Figura 2. Obesidad central, tipo androide.

insulina y aumentando los niveles de andrógenos. A su vez, el hiperandrogenismo y resistencia a la insulina contribuyen a la obesidad, perpetuándose el ciclo. Un meta-análisis mostró que las mujeres obesas tenían un aumento significativo de andrógenos, estrógenos, y niveles de insulina en comparación con las mujeres con sobrepeso, haciendo hincapié en el rol de la obesidad en el cuadro clínico del SOP²⁶ (Figura 2).

Tratamiento

Cambios en estilo de vida (CEV) son la primera línea de tratamiento en las mujeres con SOP. Una revisión sistemática publicada en el 2013 demostró que la actividad física y/o dieta hipocalórica producen una reducción significativa en los niveles de glicemia e insulina en la sangre en mujeres con SOP, siendo no concluyente el efecto sobre el hirsutismo²⁷. Una revisión Cochrane de Moran y cols. del 2011 en pacientes con SOP mostró una mejoría del hirsutismo medido por el SFG al analizar las intervenciones en CEV, sin evidencias de efecto sobre el acné²⁸. En un estudio de 78 mujeres con SOP se observó que el 30% tuvo mejoría en el hirsutismo medido por el SFG luego de una pérdida de más del 5% de peso corporal después de 4 semanas de dieta restrictiva²⁹. Los estudios que evalúan el impacto de los CEV en las manifestaciones dermatológicas del SOP presentan resultados controversiales, sin embargo tienen un beneficio demostrado en la restauración del ciclo menstrual, disminución del índice de andrógenos libres y aumento de la concentración de SHBG, por lo cual deben ser la primera línea de tratamiento en todas las pacientes con SOP^{30,31}.

Depilación Láser: En un estudio prospectivo publicado por McGill y cols. de 60 mujeres con SOP sometidas a Láser

Alexandrita, se realizaron sesiones cada 6 semanas, evidenciando que luego de 6 sesiones había una reducción media de 31% del recuento de pelo y luego de 10 sesiones un intervalo libre de vello de 4,3 semanas. El 95% de las pacientes se mostró satisfecha con el tratamiento recibido³². Un estudio de Claytons y cols. de 88 mujeres con hirsutismo facial sometidas a Láser Alexandrita, en sesiones cada 4-6 semanas, mostró una reducción de la severidad del hirsutismo luego de 6 meses de tratamiento, una disminución del tiempo de remoción del vello de 112 a 21 minutos semanales, así como una disminución de los síntomas ansiosos y depresivos³³. Si bien no existen estudios disponibles, se ha postulado que el uso de depilación láser junto con agentes hormonales puede optimizar la depilación prolongada por láser previniendo la transformación a pelo terminal en pacientes con SOP, siendo necesarios más estudios que avalen estos resultados³⁴.

Minoxidil: Favorece el crecimiento del pelo vía vasodilatación, aumentando la proliferación celular y la angiogénesis³⁵. No existen estudios disponibles sobre su uso en mujeres con SOP. Sin embargo, estudios en mujeres con alopecia androgénica han demostrado que es un tratamiento efectivo y seguro. Existen concentraciones al 2% y 5%, pero sólo la concentración de 2% está aprobada por la FDA para uso en mujeres³⁶. Una revisión Cochrane del año 2012 mostró que mujeres tratadas con formulaciones de minoxidil tópico (presentaciones 1%, 2% y 5%) fueron más propensas a presentar nuevo crecimiento del pelo clínicamente significativo que las mujeres de los grupos de placebo. Además, el incremento medio en el recuento de pelo en las áreas tratadas fue mayor en las mujeres tratadas con minoxidil que en las mujeres de los grupos de placebo³⁷. Lucky y cols. publicaron un estudio de 381 mujeres tratadas 2 veces al día por 48 semanas, el minoxidil al 5% incrementó la densidad del cabello en 24.5 pelos/cm² y el minoxidil al 2% en 20.7 pelos/cm², sin presentar diferencias entre los grupos pero siendo ambos superiores al placebo. Las tratadas con minoxidil al 5% presentaron mayor prurito del cuero cabelludo, irritación local e hipertriosis durante el tratamiento³⁸. Un estudio publicado por Blume-Peytavi de 113 mujeres, mostró que la aplicación una vez al día de minoxidil 5% en espuma es efectiva y menos propensa a inducir efectos secundarios que la aplicación dos veces al día de la solución de 2%³⁹.

Eflornitina Clorhidrato: La concentración 13.9% enlentece el crecimiento del vello por inhibición irreversible de la enzima ornitina decarboxilasa del folículo piloso⁴⁰. Un estudio publicado por Hamzavi y cols. en 31 mujeres con hirsutismo facial, comparó la terapia de Láser Alexandrita/eflornitina crema versus Láser Alexandrita/placebo, observándose

una eliminación casi completa del vello en el grupo tratado con eflornitina comparado con el grupo placebo luego de 6 meses de tratamiento (93.5% versus 67.9% respectivamente)⁴¹. Un ensayo randomizado en 22 mujeres con hirsutismo facial comparó eflornitina tópica versus ningún tratamiento luego de una terapia con luz pulsada intensa, observándose una reducción del 17% del recrecimiento del vello en el grupo con eflornitina comparado con el no tratado luego de 6 meses de tratamiento⁴².

Anticonceptivos Orales Combinados con Progestinas (AOCP) derivadas de la 19 Nortestosterona

Estos contienen bajas dosis de Etinilestradiol (EE) y una progestina sintética, la mayoría derivada de la 19-nortestosterona. El mecanismo de acción es a través de 3 vías. Primero, los estrógenos incrementan la producción hepática de SHBG, disminuyendo los niveles de testosterona libre circulante. Segundo, las progestinas suprimen la secreción de HL disminuyendo la producción ovárica de andrógenos. Tercero, las progestinas compiten en diferentes grados con la 5 α -reductasa y el receptor de andrógeno^{43,44}. La androgenicidad disminuye con las progestinas más modernas, como el desogestrel o el gestodeno⁴⁵. Entre los efectos adversos destaca el aumento del riesgo cardiovascular, resistencia a la insulina, dislipidemia y riesgo de tromboembolismo⁴³, siendo mayor el riesgo en las progestinas más androgénicas⁴⁶.

Hirsutismo: Una publicación de Mastorakos y cols. de 28 adolescentes con SOP tratadas con EE 0.03 mg/desogestrel 0.15 mg mostró una reducción del SFG de 16 a 8 luego de 9 meses de tratamiento, sin disminución significativa después del noveno mes⁴⁷. En un estudio publicado por Bhattacharya y cols. de 42 pacientes con SOP sometidas a 12 ciclos de EE 0.03 mg/desogestrel 0.15 mg, se observó una mejoría significativa en SFG de 6.4 a 4.6 luego de 6 meses de tratamiento⁴⁸. Un estudio de 34 jóvenes con hirsutismo comparó EE 0.03 mg/desogestrel 0.15 mg con EE 0.03 mg/gestodeno 0.075 mg, observándose una disminución significativa del SFG, sin diferencias entre ambos grupos⁴⁹. Un trabajo de Breitkopf y cols. en 47 mujeres con hirsutismo mostró que el tratamiento con EE/desogestrel es tan efectivo como EE/levonorgestrel, sin diferencias significativas entre ambos grupos (promedio de mejoría SFG de 35.7% y 33.4 % respectivamente)⁵⁰.

Acné: El enfrentamiento para el tratamiento del acné en mujeres con SOP debiese ser el mismo que pacientes sin SOP⁵¹. Una revisión Cochrane del 2012 mostró que los AOCP comparados con placebo reducían el número de lesiones faciales inflamatorias y no inflamatorias, el grado de severidad y el score de autopercepción de acné en 9

estudios comparados con placebo⁵². El estudio de Bhattacharya y cols en mujeres con SOP usando EE 0.03 mg/desogestrel 0.15 mg mostró una reducción de la incidencia del acné de un 21% a un 6% luego de 6 meses de tratamiento, sin disminución significativa luego del sexto mes⁴⁸. Un trabajo publicado en el 2013 de 36 pacientes con acné leve-moderado usando estradiol valerato/dienogest, mostró una mejoría en el 52.8% de las pacientes luego de 12 ciclos de tratamiento⁵³.

Anticonceptivos Orales Combinados con Progestinas Antiandrogénicas

El acetato de ciproterona (ACP) es un esteroide antiandrogénico que actúa inhibiendo la actividad de la 5 α -reductasa, disminuye la producción de testosterona y androstenediona a través de un feedback negativo en el eje hipotálamo-hipofisario e inhibe la secreción de HL⁵⁴.

La drospirinona deriva de la espironolactona, tiene actividad antiandrogénica y mineralocorticoidea. En Estados Unidos está disponible en presentaciones de drospirinona 3 mg/EE 0.03 mg, drospirinona 3 mg/EE 0.02 mg y drospirinona 3 mg/EE 0.02 mg más levomefolato de calcio 0.451 mg³⁶. La drospirinona actúa inhibiendo la producción de esteroides ováricos, reduciendo la síntesis de andrógenos adrenales y bloqueando el receptor de andrógeno en la dermis y en la unidad pilosebácea⁵⁵.

Hirsutismo: Aunque no está aprobada por la FDA para el tratamiento del hirsutismo, la drospirinona puede ser altamente efectiva. En un trabajo de Pehlivanov y cols. de 20 mujeres con SOP tratadas con EE 0.03 mg/drospirinona 3 mg, se observó una disminución del SFG de 2.55 puntos al compararlo con el basal luego de 6 ciclos de tratamiento⁵⁶. Un estudio en pacientes con SOP encontró un 33% de disminución relativa en hirsutismo cuando se comparó EE/drospirinona con EE/desogestrel, incluso después de 6 meses de discontinuado el tratamiento⁵⁷. Un trabajo prospectivo de 48 mujeres, 30 de ellas con SOP, el tratamiento con EE 0.03 mg/drospirinona 3 mg mostró una disminución promedio en el SFG de 67% y 78% después de 6 y 12 meses, respectivamente, con la mayor mejoría en pecho y abdomen, seguido por el labio superior y mentón⁵⁵.

Acné: Los AOCP antiandrogénicos son efectivos para acné. Comparando ACP con dienogest 2 mg/EE 0.03 mg⁵⁸, norgestimato 0.180 a 0.215 mg/EE 0.35 mg⁵⁹ y drospirinona 3 mg/EE 0.03 mg⁶⁰, no se han observado diferencias en el tratamiento del acné. La drospirinona/EE 0.03 o 0.02 mg, puede ser efectiva en el tratamiento del acné en mujeres con y sin SOP al compararlas con placebo^{61,62,63,64}. Un gran estudio randomizado mostró un mayor cambio porcen-

tual en el número total de lesiones después de 6 meses de tratamiento con drospironona/EE 0.03 mg al compararlo con norgestimato trifásico 0.18/0.215/0.250 mg/EE 0.035 mg^{52,65}.

La presentación de drospironona 3 mg/EE 0.02 mg y drospironona 3 mg/EE 0.02 mg más levomefolato de calcio 0.451 mg están aprobadas por la FDA para el tratamiento del acné vulgar moderado y el trastorno disfórico premensual³⁶.

Medicamentos antiandrógenos: espironolactona, finasteride y flutamida

La espironolactona corresponde a un antagonista de la aldosterona, actúa mediante una inhibición competitiva dosis dependiente del receptor de andrógenos e inhibe la 5 α -reductasa⁶⁶. Dosis de 3 mg de drospironona equivalen aproximadamente a 1 mg de ACP y 25 mg de espironolactona⁶⁷. Un estudio de seguimiento a 8 años sobre la seguridad de la espironolactona no reportó complicaciones graves: inusuales efectos adversos incluían la hiperkalemia, siendo mayor el riesgo en enfermedad hepática, renal y suprarrenal⁶⁸. Otros efectos adversos menos frecuentes incluyen irregularidad menstrual (minimizado con el uso concomitante de ACP), sensibilidad mamaria y cefalea³⁶. Un reciente estudio de cohorte no encontró un aumento del riesgo de cáncer de mama con espironolactona⁶⁸. El finasteride es un inhibidor de la progesterona derivado 5 α -reductasa que bloquea la conversión de la testosterona al andrógeno dihidrotestosterona¹⁹, siendo la dosis más utilizada de 5 mg/día⁶⁹. La flutamida es un potente antagonista androgénico no esterooidal usado en el tratamiento del cáncer de próstata. La dosis usual recomendada es de 250 mg/día⁷⁰. Su uso es excepcional, por el alto riesgo de hepatotoxicidad y alto costo. Los antiandrógenos pueden ser peligrosos durante el embarazo por el riesgo de feminización en el feto, por lo que se recomienda el uso concomitante con anticonceptivos. Ninguno de ellos ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del acné y el hirsutismo³⁶.

Hirsutismo: Moghetti y cols. publicaron un ensayo en 40 mujeres, 21 de ellas con SOP, donde se comparó la eficacia de 6 meses de tratamiento con espironolactona (100 mg/día), flutamida (250 mg/día) o finasteride (5 mg/día) con placebo, observándose una disminución significativa del SFG en todos los grupos tratados sin diferencias entre los grupos⁷⁰. Un trabajo de Hagag y cols. de 167 mujeres con SOP, comparó la eficacia de espironolactona 100 mg/EE 0.035 mg/norgestimato 0.25 mg, con EE 0.035 mg/ACP 12 mg y EE 0.035 mg/norgestimato 0.25 mg, evidenciándose una mayor disminución en el score de hirsutismo en el grupo que contenía espironolactona comparados con los otros

2 grupos⁷¹. Una revisión Cochrane del 2009 concluyó que la espironolactona es efectiva en el tratamiento del hirsutismo y que no habían diferencias significativas en dosis de 100 y 200 mg de espironolactona al día⁷². Un trabajo de Lakryc y cols. en 24 mujeres con hirsutismo, comparó el tratamiento con finasteride 5 mg/día con placebo, observándose una disminución significativa del SFG en el grupo tratado a los 3 y 6 meses de tratamiento²².

Acné: Una publicación de Leelaphiwat y cols. de 18 mujeres con SOP comparó el tratamiento con EE 0.030 mg/desogestrel 150 mg/espironolactona 25 mg versus EE 35 mcg/ACP 2 mg, observándose una disminución significativa del score de acné en ambos grupos luego de 3 ciclos de terapia, sin diferencias entre las cohortes⁷³. El trabajo de Hagag y cols. de 167 mujeres con SOP evidenció una disminución en el score de acné sin diferencias entre los 3 grupos⁷¹. La revisión Cochrane del 2009, concluyó que no existe evidencia suficiente sobre la efectividad de la espironolactona en el tratamiento del acné vulgar⁷². Un estudio de 35 mujeres con acné vulgar tratadas con espironolactona 100 mg/día por 3 meses, evidenció una mejoría clínicamente significativa en el 85% de las pacientes así como una disminución en el número de lesiones de acné⁷⁴.

Alopecia: Los medicamentos antiandrógenos han sido usados en pacientes con alopecia androgénica, sin embargo no existen estudios en pacientes con SOP. La espironolactona ha sido usada para detener la progresión de la caída del cabello con un buen perfil de seguridad a largo plazo⁷⁵. En un estudio de 80 mujeres con alopecia androgénica, 40 de ellas tratadas con espironolactona 200 mg/día y 40 con ACP 50 o 100 mg/día por 12 meses, se observó crecimiento del cabello en el 44% de las pacientes⁷⁶. Un estudio realizado por Iorizzo y cols. en 37 mujeres tratadas con finasteride 2.5 mg/día y ACP de EE/Drospironona, mostró una mejoría de la alopecia en el 62% de las pacientes luego de 12 meses de tratamiento⁷⁷.

Drogas Insulino Sensibilizadoras

La metformina es la droga insulino sensibilizadora más extensamente estudiada en pacientes con SOP. Es conocido su efecto como inductor de la ovulación⁷⁸, sin embargo sus efectos sobre el hiperandrogenismo son controversiales. Una revisión Cochrane del 2007 no mostró diferencias entre la metformina y los ACP en el tratamiento del acné e hirsutismo, siendo la metformina menos efectiva que los ACP en disminuir los niveles plasmáticos de andrógenos⁷⁹. Un metaanálisis publicado el 2015 por Naderpoor y cols. evidenció que no habían diferencias en el hiperan-

drogenismo bioquímico, acné e hirsutismo al comparar los resultados del tratamiento de CEV/metformina versus CEV/placebo⁸⁰. Una revisión publicada por Johnson el 2014 señala que la metformina es una alternativa adecuada a los ACOP para tratar los síntomas del hiperandrogenismo, como el acné y el hirsutismo⁷⁸.

Las tiazolidinedionas suprimen la neoglucogénesis a través del incremento en la captación periférica de glucosa y la disminución de la producción hepática de glucosa⁸⁶. Un metaanálisis publicado por Du y cols. el 2012, no evidenció diferencias en la reducción del SFG o en los niveles de andrógenos al comparar tiazolidinediona versus placebo, siendo efectiva en disminuir los niveles de insulina y glicemia en ayunas⁸¹. Un trabajo publicado por Stabile y cols. en 15 adolescentes con SOP tratadas con pioglitazona 30 mg/día, mostró una mejoría en el hirsutismo luego de 6 meses de tratamiento⁸². Un estudio de Lam y cols. de 70 mujeres con SOP usando rosiglitazona 4 mg/día, no encontró cambios en el score de acné ni hirsutismo luego de 12 meses de tratamiento⁸³.

Recomendaciones tratamiento hirsutismo

La evidencia actual muestra que los ACOP tienen una eficacia equivalente en el tratamiento del hirsutismo. Se recomienda como tratamiento de primera línea los anticonceptivos orales con bajas dosis de progestinas antiandrogénicas. La evidencia actual apoya el uso de EE/drosperinona en hirsutismo, recomendándose al menos 6 meses de tratamiento antes de realizar una modificación al régimen⁸⁴. Posteriormente, se puede agregar espironolactona a dosis de 50 mg/día, pudiendo incrementarla como sea necesario. Dosis de 3 mg de drosperinona equivale 50 mg de espironolactona⁸⁷, por lo que al usarlas en conjunto la dosis de espironolactona debe ser de 25 mg/día. Se recomienda chequear el nivel basal de potasio, luego al mes y después de aumentar las dosis. Si no es posible prescribir ACOP que contengan drosperinona por el riesgo de tromboembolismo venoso, se puede usar la espironolactona con cualquier ACO con actividad antiandrogénica.

Recomendaciones tratamiento de acné

En pacientes que no responden al tratamiento tópico se recomienda iniciar anticonceptivos orales combinados con progestinas de baja androgenicidad o antiandrogénicas. Si

no hay respuesta suficiente después de 3 meses de tratamiento con ACOP, se recomienda agregar espironolactona con dosis inicial de 50 mg/día. Los antibióticos orales no deben considerarse como monoterapia en estos casos. Se debe incluir terapia convencional (retinoides tópicos más peróxido de benzoilo). En pacientes con acné severo y refractario a antibióticos orales, ACOP y espironolactona, la isotretinoína debería ser considerada como una alternativa.

No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de fármacos insulino-sensibilizadores en el hirsutismo y el acné en pacientes con SOP. Sin embargo, la metformina es útil en pacientes con intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina y en aquellas que buscan embarazo.

Conclusión

Los dermatólogos juegan un rol esencial en el reconocimiento de las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo y la insulinoresistencia, ya que el diagnóstico y el tratamiento precoz son la clave para evitar el desarrollo de complicaciones a largo plazo en las pacientes con SOP. Existen múltiples tratamientos que ayudan a minimizar el efecto de los andrógenos y la insulina en la piel, siendo la terapia individualizada y el tratamiento multidisciplinario la clave de un resultado exitoso.

Referencias bibliográficas

1. March WA, Moore VM, Willson KJ et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnosis criteria. *Hum Reprod.* 2010 Feb;25(2):544-51.
2. Godoy-Gijón E, Meseguer-Yebra C, Palacio-Aller L, Godoy-Rocati D, Lahoz-Rallo C. Nuevas poblaciones con riesgo cardiovascular aumentado: enfermedad cardiovascular en las enfermedades dermatológicas. *Clin Investig Arterioscler.* 2015. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.08.001>.
3. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *BMJ.* 2003 Sep 6; 327(7414):546-9.
4. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):145-152.
5. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992. p. 377-84.
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 Jan;81(1):19-25.
7. Goodman NF, Bledsoe MB, Futterweit W, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Pract* 2001; 7 (2): 120-34.

8. Sung YA, Oh JY, Chung H, Lee H. Hyperandrogenemia is implicated in both the metabolic and reproductive morbidities of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2014 Mar;101 (3):840-5.
9. De Melo AS, Dias SV, Cavalli Rde C, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA, Ferriani RA, Vieira CS. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. *Reproduction* 2015 Jul; 150 (1):R11-24.
10. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Jan;66(1):165-72.
11. Mortensen M, Ehrmann DA, Littlejohn E, Rosenfield RL. Asymptomatic volunteers with a polycystic ovary are a functionally distinct but heterogeneous population. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1579.
12. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:265.
13. Futterweit W, Deligdisch L. Histopathological effects of exogenously administered testosterone in 19 female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:16.
14. Pache TD, Chadha S, Gooren LJ, et al. Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? *Histopathology* 1991; 19:445.
15. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16:322.
16. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcarea VL, Hudita D. The Polycystic Ovary Syndrome: An update on metabolic and hormonal mechanisms. *J Med Life*. 2015 Apr-Jun;8(2):142-5.
17. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists. Part I Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Nov;71(5):847.e1-847.e10.
18. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2015 Jul 31;7:745-63.
19. Lee AT, Zane LT. Dermatologic Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(4):201-19.
20. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess PCOS Society. Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):456-88.
21. Tsikouras P, Spyros L, Manav B, Zervoudis S, Poiana C, Nikolaos T, et al. Features of Polycystic Ovary Syndrome in adolescence. *J Med Life*. 2015 Jul-Sep;8(3):291-6.
22. Lakryc EM, Motta EL, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. The benefits of finasteride for hirsute women with polycystic ovary syndrome or idiopathic hirsutism. *Gynecol Endocrinol*. 2003 Feb;17(1):57-63.
23. Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Sep;45(3 Suppl):S70-80.
24. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Sep;65(3):499-507.
25. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:162-8.
26. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:95-109.
27. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Hazem A, Sundaresh V, Elamin MB et al. Lifestyle Modification Programs in Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4655-63.
28. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD007506. DOI: 10.1002/14651858.CD007506.pub3.
29. Tolino A, Gambardella V, Caccavale C, D'Ettore A, Giannotti F, D'Anto V, et al. Evaluation of ovarian functionality after a dietary treatment in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Mar 1;119(1):87-93.
30. Ornstein RM, Copperman NM, Jacobson MS. Effect of weight loss on menstrual function in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 161-5.
31. Lass N, Kleber M, Winkel K et al. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3533-40.
32. McGill DJ1, Hutchison C, McKenzie E, McSherry E, Mackay IR. Laser hair removal in women with polycystic ovary syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007;60(4):426-31.
33. Clayton WJ, Lipton M, Elford J, Rustin M, Sherr L. A randomized controlled trial of laser treatment among hirsute women with polycystic ovary syndrome. *Br J Dermatol*. 2005 May;152(5):986-92.
34. Taylor M, Gonzalez M. Hyperandrogenism does not predispose patients to photopilatory treatment failure: a single-center review. *J Cosmet Dermatol* 2010;9:169-73.
35. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, Del Marmol V, Spuls PI, et al. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(suppl 6):S1-57.
36. Buzney E, Sheu J, Buzney C, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists. Part II Treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Nov;71(5):859.e1-859.e15.
37. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Carter B, Andriolo RB, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD007628. DOI: 10.1002/14651858.CD007628.pub3.
38. Lucky AW, Piacquadio DJ, Ditre CM, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG, et al. A randomized, placebo-controlled trial of 5% and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:541-53.
39. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:1126-34.e2.
40. Hickman JG, Huber F, Palmisano M. Human dermal safety studies with eflornithine HCl 13.9% cream (Vaniqa), a novel treatment for excessive facial hair. *Curr Med Res Opin* 2001;16:235-44.
41. Hamzavi I, Tan E, Shapiro J, Lui H. A randomized bilateral vehicle-controlled study of eflornithine cream combined with laser treatment versus laser treatment alone for facial hirsutism in women. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jul;57(1):54-9.
42. Vissing AC, Taudorf EH, Haak CS, Philipsen PA, Haedersdal M. Adjuvant eflornithine to maintain IPL-induced hair reduction in women with facial hirsutism: a randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Oct 27.

43. Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. *Semin Reprod Med* 2008; 26:111-20.
44. Bowles SM, Mills RJ. Sex hormone binding globulin: effect of synthetic steroids on the assay and effect of oral contraceptives. *Ann Clin Biochem* 1981;18:226-31.
45. Kaplan B. Desogestrel, norgestimate, and gestodene: the newer progestins. *Ann Pharmacother* 1995;29:736-42.
46. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Luorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler JE. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1927-32.
47. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril*. 2002 May;77(5):919-27.
48. Bhattacharya SM, Ghosh M, Basu R. Effects of ethinyl estradiol and desogestrel on clinical and metabolic parameters in Indian patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 Jan;38(1):285-90.
49. Sobrio GA, Granata A, D'Arrigo F, Arena D, Panacea A, Trimarchi F, et al. Treatment of hirsutism related to micropolycystic ovary syndrome (MPCO) with two low-dose oestrogen oral contraceptives: a comparative randomized evaluation. *Acta Eur Fertil*. 1990 May-Jun;21(3):139-41.
50. Breitkopf DM, Rosen MP, Young SL, Nagamani M. Efficacy of second versus third generation oral contraceptives in the treatment of hirsutism. *Contraception*. 2003 May;67(5):349-53.
51. Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2012;27(1):14-24.
52. Arowojolu AO, Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7. Art. No.: CD004425. DOI: 10.1002/14651858.CD004425.pub6.
53. Di Carlo C, Gargano V, Sparice S, Tommaselli GA, Bifulco G, Nappi C. Effects of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest on circulating androgen levels and acne in young patients with PCOS: an observational preliminary study. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Dec;29(12):1048-50.
54. Van der Spuy ZM, le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD001125.
55. Batukan C, Muderris II. Efficacy of a new oral contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol in the long-term treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2006;85:436-40.
56. Pehlivanov B, Mitkov M. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2007 Mar;12(1):30-5.
57. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, Kumar A, Ammini AC. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010;82:139-46.
58. Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Graser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate. *Contraception* 2009;79:282-9.
59. US National Institutes of Health web site. Comparison of efficacy and safety of norgestimate-thyiny estradiol and cyproterone acetate-ethinyl estradiol in the treatment of acne vulgaris. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00752635>. Accessed Nov, 2015.
60. Van Vloten WA, van Haselen CW, van Zuuren EJ, Gerlinger C, Heithecker R. The effect of 2 combined oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate on acne and seborrhea. *Cutis* 2002;69:2-15.
61. Palep-Singh M, Mook K, Barth J, Balen A. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2004 Jul;30(3):163-5.
62. Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, Niknian M, Sampson-Landers C, Korner P, et al. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008;77:249-56.
63. Maloney JM, Dietze P Jr, Watson D, Niknian M, Lee-Rugh S, Sampson-Landers C, et al. Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112:773-81.
64. Colonna L, Pacifico V, Lello S, Sorge R, Raskovic D, Primavera G. Skin improvement with two different oestrogen-progestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: clinical and instrumental evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1364-71.
65. Thorneycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. *Cutis* 2004;74:123-30.
66. Lobo RA, Shoupe D, Serafini P, Brinton D, Horton R. The effects of two doses of spironolactone on serum androgens and anagen hair in hirsute women. *Fertil Steril* 1985;43:200-5.
67. Muhn P, Krattenmacher R, Beier S, Elger W, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antiminerocorticoid and antiandrogenic activity. Pharmacological characterization in animal models. *Contraception* 1995;51:99-110.
68. Shaw JC, White LE. Long-term safety of spironolactone in acne: results of an 8-year followup study. *J Cutan Med Surg* 2002;6:541-5.
69. Bayram F, Muderris II, G€uven M, Kelestimur F. Comparison of high-dose finasteride (5 mg/day) versus low-dose finasteride (2.5 mg/day) in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol* 2002;147:467-71.
70. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, et al. Comparison of Spironolactone, Flutamide, and Finasteride Efficacy in the Treatment of Hirsutism: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):89-94.
71. Hagag P, Steinschneider M, Weiss M. Role of the combination spironolactone-norgestimate-estrogen in Hirsute women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med*. 2014 Sep-Oct;59(9-10):455-63.
72. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD000194. DOI:10.1002/14651858.CD000194.pub2.
73. Leelaphiwat S, Jongwutiwes T, Lertvikool S, Tabcharoen C, Sukprasert M, Rattanasiri S, et al. Comparison of desogestrel/ethinyl estradiol plus spironolactone versus cyproterone acetate/ethinyl estradiol in the treatment of polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Mar;41(3):402-10.
74. Yemisci A, Gorgulu A, Piskin S. Effects and side-effects of spironolactone therapy in women with acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005 Mar;19(2):163-6.
75. Rathnayake D, Sinclair R. Innovative use of spironolactone as an antiandrogen in the treatment of female pattern hair loss. *Dermatol Clin*. 2010 Jul;28(3):611-8.
76. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol*. 2005 Mar;152(3):466-73.
77. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride Treatment of Female Pattern Hair Loss. *Arch Dermatol*. 2006 Mar;142(3):298-302.

78. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl Med.* 2014 Jun;2(6):56.
79. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson N, Moran LJ. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005552. DOI: 10.1002/14651858.CD005552.pub2.
80. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycysticovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015 Sep-Oct;21(5):560-74.
81. Du Q, Yang S, Wang YJ, Wu B, Zhao YY, Fan B. Effects of thiazolidinediones on polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Adv Ther.* 2012 Sep;29(9):763-74.
82. Stabile G, Borrielli I, Artenisio AC, Bruno LM, Benvenga S, Giunta L, et al. Effects of the insulin sensitizer pioglitazone on menstrual irregularity, insulin resistance and hyperandrogenism in young women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014 Jun;27(3):177-82.
83. Lam PM, Tam WH, Ma RC, Cheung LP, Tsui MH, Tong PC, et al. The reproductive and metabolic effect of rosiglitazone on Chinese women with polycystic ovarian syndrome-a double-blind randomized placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2011 Aug;96(2):445-451.e1.
84. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):28-38.e25.

Restaura la barrera cutánea a todos los niveles

letiXer dry skin

Triple **AXión** en Xerosis



Prevención

Terapia

S

D

Hidrata en profundidad

Produce un alivio inmediato del prurito y la irritación cutánea

Restaura eficazmente la función barrera de la piel

Disminuye de forma inmediata la tirantez

Sífilis maligna: Revisión de la literatura a propósito de un caso.

Marcelo Lefimil P¹, Franco Fornazari A^{2a}, Guisella Martínez C^{2a}.

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Unidad de Dermatología, Hospital Las Higueras de Talcahuano, Talcahuano; ²Facultad de Medicina. Universidad de Concepción, Chile; ^aInterno de medicina.

Resumen

La sífilis maligna, rupioide o lúes maligna es una presentación rara de la sífilis secundaria, comúnmente asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se caracteriza por lesiones cutáneas papulo pustulosas que crecen rápidamente, evolucionando a úlceras redondas u ovaladas, centralmente cubiertas por una costra oscura y generalmente asociadas a compromiso del estado general. En los últimos años, se ha reportado un aumento en las tasas de sífilis, así como un incremento de su coinfección con VIH, principalmente en países desarrollados. Se presenta el caso de un paciente de 21 años, infectado por VIH, que presentó un cuadro de sífilis maligna y se realiza una revisión de la literatura científica del tema.

Palabras Claves: sífilis maligna, sífilis secundaria, infecciones por VIH.

Summary

Malignant syphilis, rupioide o malignant lues is a rare form of secondary syphilis commonly associated with human immunodeficiency virus (HIV). It is characterized by pustular and papular cutaneous skin lesions that grow rapidly evolving into round or oval ulcers, centrally covered with crust and normally associated with general discomfort. In recent years an increase in the cases of syphilis as well as an increase in HIV coinfection has been reported, mainly in developed countries. We report the case of a patient of 21 years old, HIV-infected, who presented malignant syphilis and a review of the scientific evidence.

Key words: malignant syphilis, secondary syphilis, HIV Infections.

Introducción

La sífilis maligna, rupioide o lúes maligna es una rara presentación de sífilis secundaria que se caracteriza por lesiones cutáneas papulo pustulosas que crecen rápidamente y evolucionan a úlceras redondas u ovaladas con bordes afilados, centralmente cubiertas por una costra oscura, a veces rupioide¹.

Esta expresión particular de la sífilis secundaria era bastante rara antes de la aparición del VIH, con una frecuencia estimada de 0,12% a 0,36%².

La incidencia global de sífilis maligna fue descrita por Shulkin y cols., quienes identificaron sólo 14 casos publicados en la literatura científica inglesa entre los años 1900 y 1988³.

En la era pre-VIH, la descripción del típico paciente con sífilis maligna era la de un alcohólico en mal estado de salud general, desnutrido y caquéctico⁴.

Desde el comienzo de la epidemia del VIH, la incidencia de la sífilis rupioide ha ido en constante aumento². Sands y Markus revisaron los casos de lúes maligna reportados entre 1989 y 1994 en la literatura inglesa y encontraron que 11 de los 12 casos tenían infección concomitante con VIH⁵. Posteriormente, Don *et al.* en 1995 concluyeron que los pacientes infectados por VIH estaban en riesgo de desarrollar lúes maligna⁶. Sin embargo, a pesar de su presentación maligna, estas lesiones respondían rápidamente al tratamiento con penicilina⁶. En un estudio retrospectivo multicéntrico, en el 7,3% de los pacientes con infección por sífilis concurrente con VIH se encontró que tenían sífilis secundaria ulcerada, lo que sugiere que esta forma es 60 veces más común en pacientes seropositivos para VIH que en la población seronegativa⁷.

Las presentaciones atípicas de la sífilis, como la lúes maligna, se observan actualmente con mucha mayor frecuencia y pueden plantear problemas al momento del diagnóstico.

Correspondencia: Marcelo Lefimil P.

Correo electrónico: marcelolefimil@gmail.com



Figura 1. Úlceras de fondo granulomatoso y necrótico .



Figura 2. Acercamiento de una de las lesiones .

tico. La infección concomitante con VIH tiene el potencial de convertir a la sífilis secundaria nuevamente en una enfermedad grave, tal como lo fue en la era pre-penicilina⁸.

Caso clínico

Paciente de 21 años de sexo masculino, trabajador sexual, homosexual, con antecedente previo de gonorrea y condilomas acuminados, consulta por cuadro de un mes de evolución caracterizado por rash no pruriginoso en tronco y extremidades superiores, asociado a lesiones genitales, sensación febril, cefalea y compromiso del estado general. Dentro de sus antecedentes, refiere contacto sexual no protegido aproximadamente 1 mes previo al inicio de los síntomas.

Al examen físico dermatológico, destacan placas de dermatitis seborreica en cara, parches mucosos en paladar duro, rash cutáneo papuloescamoso con úlceras de fondo granulomatoso en tronco posterior y antebrazo derecho y lesiones papuloescamosas palmoplantares (Figuras 1 - 3). Al examen físico segmentario, se evidencia hepatoesplenomegalia y linfadenopatías generalizadas, destacando

adenopatía de gran tamaño en región inguinal derecha con costra en su superficie. Además, presenta edema de prepucio y escroto.

Se sospecha clínicamente una sífilis maligna en el contexto de una primoinfección por VIH. Se toman exámenes, destacando una velocidad de sedimentación globular (VHS) de 123 mm/hora, un examen de VIH positivo, un VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) de 1:128 y una prueba de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS) reactiva.

Se hospitaliza iniciándose tratamiento con penicilina benzatina 2,4 millones UI/semana intramuscular por 4 semanas e hidrocortisona 100 mg cada 12 horas endovenoso, asociado a curaciones de las úlceras. Tras inicio del tratamiento, no presentó reacción de Jarisch-Herxheimer.

El estudio de líquido cefalorraquídeo evidencia VDRL no reactivo y citoquímico normal.

El paciente evoluciona en buenas condiciones generales, con rápida resolución de lesiones cutáneas y úlceras. Sin embargo, abandona controles, por lo que queda pendiente el seguimiento serológico al mes post tratamiento así como el ingreso al programa nacional de VIH.



Figura 3. Parche mucoso en paladar duro.

Discusión

En los últimos 22 años en Chile, la sífilis se ha presentado con tasas de incidencia variable, pero desde el año 2011 se observó un leve repunte con tasas de 23 por cien mil habitantes para ese año^{9,10}. En cuanto a la epidemiología del VIH/SIDA, los casos nuevos han aumentado progresivamente, notificándose hasta el año 2012 un total de 28.963 casos, abarcando a todas las regiones de nuestro país¹¹. En los últimos años, se ha reportado un aumento en las tasas de sífilis, así como un incremento de su coinfección con VIH, principalmente en países desarrollados como EE.UU¹².

La interacción entre sífilis y VIH es compleja y aún no comprendida a cabalidad. Se ha postulado el efecto que tiene la sífilis en exacerbar el grado de inmunosupresión e incrementar la carga viral del VIH, produciendo un aumento de su infectividad^{13, 14}.

Aunque algunos autores han considerado la sífilis maligna como una forma precoz de sífilis terciaria, desde el tercer Congreso Internacional de Dermatología de 1896, ésta fue clasificada como un tipo de presentación ulcerativa, agresiva y con afectación del estado general de la sífilis secundaria⁵.

El inicio de la enfermedad se caracteriza por presentar un pródromo con síntomas tales como malestar general y artralgias. Las lesiones cutáneas se inician como pápulas y luego se transforman en pústulas, seguidas de necrosis del centro de la lesión¹⁵. Estas lesiones se caracterizan por ser múltiples y de forma redondeada u oval, que pueden tener una costra lamelar hacia el borde (similar a la enfermedad de Yaws). En contraste, las lesiones de otras formas de sífilis secundaria son papuloescamosas, a menudo imitando

las erupciones asociadas con otras enfermedades tales como exantemas virales, linfomas cutáneos, infección por micobacterias o infecciones micóticas¹⁶.

El compromiso facial y de cuero cabelludo son comunes, pero generalmente no existe compromiso palmoplantar¹⁷. Las otras formas de sífilis secundaria igualmente pueden afectar el cuero cabelludo, en forma de alopecia, lo que no se observa en la lúes maligna¹⁶.

Romero-Jiménez y cols. realizaron una revisión bibliográfica a partir de la base de datos Medline de PubMed, concluyendo que el 62% de los pacientes con sífilis maligna eran varones, con una mediana de 34 años. Todos los pacientes tenían lesiones cutáneas ulceradas, con centro necrótico y en diferente estadio evolutivo, a veces acompañadas de dolor y prurito. El 33% presentó compromiso ocular y solo en el 24% de los pacientes se evidenciaron lesiones de la mucosa bucal¹⁸.

Los criterios diagnósticos de lúes maligna fueron desarrollados en la era pre VIH e incluyen los siguientes: 1) título de RPR fuertemente positivos; 2) una reacción de Jarisch-Herxheimer grave (JHR); 3) características graves y morfología microscópica; y 4) resolución rápida de las lesiones con el uso de antibióticos¹.

A pesar de que en la mayoría de los casos se presenta con títulos altos de RPR, se han reportado fenómeno de prozona, mediante el cual la prueba de reagin plasmática rápida (RPR) fue negativa, pero, tanto el VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) como el Test de hemaglutinación para *Treponema pallidum* resultaron positivos¹⁷.

La histología de la lúes maligna es similar a la clásica sífilis secundaria¹⁶. Esta se caracteriza por presentar un denso infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas en la dermis superior y media, con infiltrado perivascular superficial y profunda y vasculitis obliterante de vasos cutáneos. Por otra parte, las espiroquetas no son fácilmente identificadas^{19,16}. El método típico para su detección en cortes histológicos es a través de tinciones de plata, ya sea la tinción de Warthin-Starry o la técnica de Steiner. Sin embargo, la escasez de espiroquetas en las muestras de biopsia hace el diagnóstico de sífilis maligna un desafío para los médicos. Aunque los estudios serológicos siguen siendo de preponderante importancia en el diagnóstico de sífilis, la tinción inmunohistoquímica puede ser más útil que los métodos convencionales para establecer el diagnóstico²⁰. Phelps et al demostraron que la tinción inmunohistoquímica es más sensible que la tinción de plata para la detección de espiroquetas²¹.

En la mayor serie de casos de Don et al, en que describe 6

pacientes infectados por VIH y sífilis maligna⁶, la tinción de Warthin-Starry no demostró espiroquetas en ninguna de las muestras³, y Tucker et al, por su parte, no pudieron detectar espiroquetas utilizando la tinción de Steiner¹⁶.

Con respecto a su tratamiento y a pesar de que ser conocida como "maligna", este tipo de sífilis secundaria suele responder muy rápidamente a una terapia adecuada¹⁵. El uso de penicilina es siempre el tratamiento de elección en estos pacientes y generalmente se asocia a una buena respuesta clínica²².

Además, la experiencia descrita por algunos autores sugiere que la respuesta serológica y clínica a la penicilina es excelente tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos⁸.

En definitiva, la historia clínica junto con un examen físico acucioso son esenciales para hacer el diagnóstico de esta patología. La presencia de lesiones cutáneas profundas asociadas manifestaciones de compromiso sistémico o sugerentes de sífilis secundaria, en el contexto de un paciente inmunodeprimido, debe alertar al médico acerca de la posibilidad de una sífilis maligna.

EFECTO TENSOR

ENDOCARE
tensage

MAXIMA TENSION

Por su potente **efecto tensor**, indicado en ...

- **FLACIDEZ**
- **TRAS TECNICAS DE REAFIRMACIÓN**
- **FOTOENVEJECIMIENTO MODERADO-SEVERO**

Acción Regeneradora Antioxidante e Hidratante
SCA

ENDOCARE Aquafoam
ENDOCARE tensage
ENDOCARE tensage ampoules

Referencias bibliográficas

1. Fisher DA, Chang LW, Tuffanelli DL. Lues maligna. Presentation of a case and a review of the literature. *Archives of dermatology*. 1969; 99(1): 70-73.
2. Braue J, Hagele T, Yacoub A.T, Mannivanan S, Sokol L, Glass F, Greene. JN. A Case of Rupioid Syphilis Masquerading as Aggressive Cutaneous Lymphom. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2015; 7(1): e2015026.
3. Shulkin D, Tripoli L, Abell E. Lues maligna in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med*. 1988; 85: 425-7.
4. Kumar B, Muralidhar S. Malignant syphilis: a review. *AIDS Patient Care STDs*. 1998; 12:921-925.
5. Sands M., Markus A. Lues maligna, or ulceronodular syphilis, in a man infected with human immunodeficiency virus: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1995; 20:387-390.
6. Don PC, Rubinstein R, Christie S. Malignant syphilis (lues maligna) and concurrent infection with HIV. *Int J Dermatol* 1995; 34: 403-407.
7. Schofer H, Imhof M, Thoma-Greber E, Brockmeyer NH, Hartmann M, Gerken G, et al. Active syphilis in HIV infection: a multicenter retrospective survey. The German AIDS Study Group (GASG). *Genitourin Med*. 1996; 72(3): 176-81.
8. Kumar B, Gupta S, Muralidhar S. Mucocutaneous manifestations of secondary syphilis in north Indian patients: a changing scenario?. *J Dermatol*. 2001; 28: 137-144.
9. Situación epidemiológica, semana 1 a 15, año 2012. Departamento de epidemiología, Ministerio de Salud.
10. Norma Conjunta de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH y Sífilis, Ministerio de Salud.
11. Informe Epidemiológico VIH/SIDA 1984-2010, Departamento Epidemiología, Ministerio de Salud.
12. Zetola NM, Klausner JD. Syphilis and HIV infection: An Update. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 1222-8.
13. Sadiq ST, McSorley J, Copas AJ, Bennett J, Edwards SJ, Kaye S, Kirk S, French P, Weller IV. The effects of early syphilis on CD4 counts and HIV-1 RNA viral loads in blood and semen. *Sex Transm Inf*. 2005; 81(5): 380-385.
14. Delgado D, Rosales A, Mantilla P, Monzón de Orozco A. La carga viral y células TCD4+ en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) coinfectados con sífilis. *Act Cient de la Soc Venez de Bioanal Espec*. 2006; 9 (2): 21-34.
15. Pleimes M, Hartschuh W, Kutzner H, Enk AH, Hartmann M. Malignant syphilis with ocular involvement and organism depleted lesions. *Clin Infect Dis*. 2009; 48:83-5.
16. Tucker JD, Shah S, Jarell AD, Tsai KY, Zembowicz A, Kroshinsky D. Lues maligna in early HIV infection case report and review of the literature. *Sex Transm Dis*. 2009; 36: 512-4.
17. Watson KM, White JM, Salisbury JR, Creamer D. Lues maligna. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29:625-627.
18. Romero-Jiménez M J, Suárez Lozano I, Fajardo Picó J M, Barón Franco B. Sífilis maligna en paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): descripción de un caso y revisión de la literatura. *An Med Interna*. 2003; 20: 373-6.
19. D'Amico R, Zalusky R. A case of lues maligna in a patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Scand J Infect Dis*. 2005; 37(9):697-700.
20. Yanagisawa N, Ando M, Imamura A, Akggi K, Horiguchi S, Suganuma A, Ajsawa A. Pathologically confirmed malignant syphilis in an HIV-infected patient. *Intern Med*. 2011; 50: 2423-2426.
21. Phelps RG, Knispel J, Tu ES, Cernainu G, Saruk M. Immunoperoxidase technique for detecting spirochetes in tissue sections: comparison with other methods. *Int J Dermatol*. 2000; 39: 609-613.
22. Tosca A, Stavropoulos PG, Hatzilou E, Arvanitis A, Stavrianeas N, Hatzivassiliou M, Stratigos JD. *Int J Dermatol*. 1990; 29(8): 575-8.

Uso de Ciclosporina en Psoriasis: Revisión de la literatura.

María Catalina Martínez D¹, María del Pilar Valdés A², Fernando Valenzuela A².

¹Residente Dermatología, Universidad de Chile; ²Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Resumen

La ciclosporina (Cs) es un agente sistémico efectivo en psoriasis, que actúa inhibiendo la activación de linfocitos T. Se caracteriza por presentar un rápido inicio de acción, siendo una buena herramienta terapéutica en crisis psoriáticas, como terapia puente a otras terapias de acción más lenta o en pacientes que no han respondido a otros tratamientos. Pulsos cortos de Cs permiten realizar un buen tratamiento con mínima toxicidad en pacientes sin otras comorbilidades. Se han logrado buenos resultados en psoriasis en placa, pustular, eritrodermica y ungueal. Su uso en psoriasis fue aprobado en 1997 por la FDA.

Palabras Claves: ciclosporina, psoriasis, terapia.

Summary

Cyclosporine (Cs) is an effective systemic agent for psoriasis, which acts by inhibiting the activation of T lymphocytes. It is characterized by a rapid onset of action, being a good therapeutic tool in psoriatic crisis, as a bridge to other slower acting therapies or in patients who have not responded to other treatments. Short pulses of Cs allow a good treatment with minimal toxicity in patients without other comorbidities. They have achieved good results in plaque, pustular, erythrodermic and nail psoriasis. Its use in psoriasis was approved in 1997 by the FDA.

Key words: cyclosporine, psoriasis, therapy.

Introducción

La ciclosporina (Cs) es un agente sistémico efectivo y de rápido inicio de acción en el tratamiento de la psoriasis. Fue descubierto en 1970 y se usó originalmente como inmunosupresor en pacientes transplantados. Recién en 1979 se evidenció su efectividad en el tratamiento de la psoriasis¹. Útil en el tratamiento de crisis psoriáticas, como puente a otras terapias por su rápido inicio de acción y en pacientes que no han respondido a otros tratamientos. Su uso en psoriasis fue aprobado en 1997 por la FDA².

Mecanismo de acción

La Cs es un undecapéptido derivado del hongo *Tolypocladium inflatum* Gams. Pertenece al grupo de inhibidores sistémicos de la calcineurina. Induce inmunosupresión inhibiendo la primera fase de la activación de linfocitos T.

En piel psoriática, tras la unión de una célula presentadora

de antígenos (APC) a un linfocito T, aumentan los niveles de calcio intracitoplasmático, lo que lleva a una activación de la calcineurina. La calcineurina activada defosforila el factor nuclear de linfocitos T activados, lo que permite su traslocación al núcleo, estimulando la transcripción de genes proinflamatorios como IL-2, IL-4, IFN gamma, factor de crecimiento transformante beta y permite una estimulación del receptor de IL-2.

Cs llega al citoplasma de linfocitos T por difusión libre, se une a la proteína citoplasmática ciclofilina, formando el complejo Cs-ciclofilina. Este complejo bloquea a calcineurina, impidiendo la defosforilación del factor nuclear y por tanto la transcripción de genes proinflamatorios involucrados en la activación de linfocitos T^{3,4}.

Cs es capaz de disminuir los niveles de moléculas de adhesión celular tipo 1 de queratinocitos y células endoteliales, impidiendo el reclutamiento de células inflamatorias en la piel. También posee un efecto sobre células dendríticas y disminuye la transcripción de genes involucrados en la vía

Correspondencia: María Catalina Martínez D.

Correo electrónico: catalina.mdeck@gmail.com

Th17, disminuyendo los niveles de TNF alfa, óxido nítrico sintetasas inducibles (iNOS), así como IL-23p19, IL-17 e IL-22. Otro mecanismo de acción posible incluye una disminución del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor involucrado en la patogénesis de la psoriasis⁵.

Eficacia

Numerosos ensayos clínicos han demostrado efectividad en el tratamiento con Cs en psoriasis en placas. Cs en dosis de 2,5-5 mg/kg/día por 12 a 16 semanas logra una mejoría importante en el 80% a 90% de los pacientes^{6,7}. En dosis de 3 mg/kg/día logra un PASI 75 en el 50% a 70% de los pacientes y un PASI 90 en el 30% a 50% de ellos⁸. Pulsos cortos de Cs permiten realizar un buen tratamiento con mínima toxicidad en pacientes sin otras comorbilidades. Se han logrado buenos resultados también en el tratamiento de psoriasis pustular, eritrodérmica y ungueal⁹⁻¹¹.

Uso y dosificación

Para iniciar el tratamiento con Cs en un paciente, deben tomarse en consideración tanto las características del paciente como las de su enfermedad. También debe tenerse en consideración la apreciación del propio paciente sobre la severidad de su enfermedad. El paciente debe ser responsable y debe estar dispuesto a realizarse los controles necesarios durante el transcurso del tratamiento.

A pesar que se recomienda dosificar según el peso ideal del paciente, se ha visto que pacientes obesos con frecuencia requieren una dosis en base a su peso real. La Cs en microemulsión se considera que posee un perfil farmacocinético superior a la preparación regular ya que presenta una mejor absorción que no depende de la concentración de ácidos biliares intestinales¹². La preparación en microemulsión fue aprobada en 1997 por la FDA para el uso en psoriasis y artritis reumatoide.

Cs debe administrarse a la misma hora todos los días y antes de las comidas, ya que aumenta su absorción. La solución de Cs puede mezclarse con leche o jugo de naranja, pero no con jugo de pomelo, ya que aumenta las concentraciones de Cs al inhibir el metabolismo de Cs por el citocromo P450¹³.

La dosis inicial es 2.5 a 3 mg/kg/día dividido en 2 tomas diarias. Se recomienda mantener esta dosis por 4 semanas y luego aumentar en 0.5 mg/kg/día cada dos semanas hasta que se logre un control de la enfermedad. A pesar que la FDA recomienda una dosis máxima de 4mg/kg/día, en

psoriasis suelen utilizarse hasta 5mg/kg/día. Otra posibilidad en pacientes con psoriasis más severa es comenzar con altas dosis (5mg/kg/día) y luego ir disminuyendo en forma escalonada hasta que se haya logrado controlar la enfermedad¹³.

Presentaciones

Cs es comercializada por el laboratorio Novartis bajo la marca comercial Sandimmun®, la fórmula original, y Neoral® para la formulación en microemulsión. Sandimmun® se presenta en cápsulas blandas de 100 mg, solución oral (100mg/mL, frasco de 50 mL) e inyectable (uso sólo para infusión e.v. 50 mg/mL, ampollas de 5 mL). Neoral® por su parte se presenta en cápsulas blandas de 10, 25 y 100 mg y solución oral (100 mg/mL, frasco de 50 mL).

Los bioequivalentes en Chile son: Equoral (Laboratorio Chile): cápsulas blandas de 25, 50 y 100 mg y solución oral (100mg/mL, frasco de 50 mL) y Sigmasporin microral (Laboratorio Libra Chile): cápsulas blandas de 25, 50 y 100 mg y solución oral (100 mg/mL, frasco de 50 mL)¹⁴.

Toxicidad

Los efectos adversos más severos son la nefrotoxicidad e hipertensión arterial (HTA). Ambos ocurren por vasoconstricción arteriolar renal causada por Cs. A pesar de que estos efectos pueden ser reversibles, las terapias a largo plazo a menudo llevan a cicatrización permanente con pérdida de la función renal¹⁵.

Es por esta razón que para el uso seguro de Cs, se requiere de una cuidadosa selección de pacientes y posterior monitorización.

Aquellos pacientes con antecedentes de fototerapia con PUVA tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel no melanoma, principalmente carcinoma espinocelular. El riesgo de un paciente con antecedentes de PUVA y cualquier uso de Cs es similar a aquel que ha recibido sobre 200 sesiones de PUVA^{16,17}.

Pacientes psoriáticos en tratamiento con Cs presentan aumento de los triglicéridos (> 750 mg/dL) en 15% de los casos e hipercolesterolemia (> 300 mg/dL) en 5% de ellos. Ambos efectos son revertibles al discontinuar el tratamiento^{18,19}.

Deben investigarse antecedentes de tuberculosis latente, mediante PPD y medición de niveles plasmáticos de interferón gamma en respuesta a antígenos tuberculosos espe-

cíficos (QuantiFERON o ELISPOT). Estos últimos son especialmente útiles como examen complementario en pacientes con antecedentes de inmunización con BCG previa^{20, 21}.

Nefrotoxicidad

Los pacientes deben ser monitorizados con creatinina sérica en forma mensual y tasa de filtración glomerular (VFG) de forma anual. Se recomienda una disminución de la dosis en un 25% a 50% si existe un aumento mantenido en la creatinemia sobre el 25% de la basal en dos oportunidades separadas por 2 semanas. Tras la disminución de la dosis debe monitorizarse la creatinemia en forma semanal por 1 mes. Si los niveles de creatinina sérica se mantienen sobre un 10% del nivel basal, debe disminuirse la dosis un 25%-50% adicional. Si tras esto, los niveles se mantienen sobre un 10% del basal, debe suspenderse el tratamiento. Muchos clínicos disminuyen la dosis de Cs en 1mg/kg/día en vez que en base a un % de la dosis inicial¹². (Tabla 1).

El período de tratamiento con Cs es proporcional a la probabilidad de desarrollar nefrotoxicidad. Tratamientos intermitentes de 12 semanas reducen el riesgo de nefrotoxicidad significativamente en relación a tratamientos continuos. En general, un 19%-24% de los pacientes con tratamientos intermitentes desarrollan nefrotoxicidad, la cual es reversible en gran medida al discontinuarla^{6,7}. Aquellos pacientes en tratamiento por más de 2 años presentan un riesgo aumentado de desarrollar daño renal irreversible^{22,23}.

Hipertensión arterial

Es otro efecto adverso que a menudo se resuelve al dar pulsos cortos de Cs. Ocurre más frecuentemente en pacientes adultos mayores. Aquellos pacientes que desarrollan HTA (medida en dos oportunidades distintas, PS > 140 mmHg y/o PD > 90 mmHg) y sin antecedentes de HTA previa, deben reducir la dosis de Cs en un 25% a 50%. Si los niveles de presión arterial no se normalizan tras disminuir la dosis en varias ocasiones, se recomienda suspender el tratamiento¹². (Tabla 2).

Otra aproximación, recomendada por Griffiths et al., es continuar con Cs siempre que la HTA sea debidamente tratada y monitorizada²⁴. El tratamiento de elección recomendado son los bloqueadores de canales de calcio, por su efecto vasodilatador sobre musculatura lisa, de preferencia amlodipino, ya que no altera los niveles séricos de Cs. Nifedipino debe evitarse por el riesgo aumentado de hiperplasia gingival. Otras opciones son los beta bloqueadores. Deben evitarse

los diuréticos tiazídicos, ya que aumenta el riesgo de nefrotoxicidad al combinarlos con Cs. Tampoco se recomienda el uso de diuréticos ahorradores de K⁺ e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), ya que actúan sinérgicamente con Cs causando hiperkalemia. Debe realizarse una monitorización regular y correcta de la presión arterial, ya que frecuentemente el aumento de la presión arterial precede el aumento en la creatinemia.

Otros efectos adversos

El efecto adverso cutáneo más frecuente es la hipertrichosis, el cual ocurre en aproximadamente el 6% de los pacientes tratados. Otros efectos adversos incluyen cefalea en un 15%, parestesia en un 7% y dolor musculoesquelético en un 5% de los casos²⁵. Se han reportado raros casos de pseudotumor cerebral en pacientes jóvenes en tratamiento concomitante con tetraciclinas por acné. Otros efectos adversos incluyen temblor, astenia y fatiga. En pacientes con antecedentes de convulsiones puede bajar el umbral convulsivo.

La hiperplasia gingival que se ve en forma frecuente en trasplantados en tratamiento con Cs, es poco frecuente en psoriasis. En relación a síntomas respiratorios se ha reportado tos, rinitis y disnea en aproximadamente un 5% de los casos. Efectos adversos gastrointestinales incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, los cuales ceden a los pocos días²⁶.

Deben monitorizarse en forma regular los niveles de magnesio y ácido úrico, ya que el tratamiento con Cs puede provocar hipermagnesemia e hiperuricemia y exacerbación de episodios de gota.

Uso en embarazo y lactancia

La mayoría de la información disponible acerca del uso de Cs en el embarazo, se ha obtenido a partir de estudios en mujeres embarazadas tratadas con Cs en la prevención de rechazo de órganos trasplantados. Es categoría C en el embarazo según la FDA; debe usarse sólo si su potencial beneficio justifica el riesgo potencial al feto. A pesar de que aparentemente no tendría efectos mutagénicos ni teratogénicos, en estudios en animales se encontró un aumento en la mortalidad pre y postnatal, disminución del peso fetal y riesgo de parto prematuro en aquellos fetos expuestos a Cs in útero, aunque no existen estudios en humanos. No se recomienda durante la lactancia²⁷.

Uso pediátrico

Existe poca información acerca del uso de Cs en el tratamiento de psoriasis en niños. Una revisión reciente de su uso en niños con otras condiciones reumatológicas y dermatológicas sugiere que el perfil de efectos adversos en ellos es similar a aquel en adultos²⁸.

Uso en pacientes con infección por virus hepatitis C y VIH

El uso de Cs se encuentra contraindicado en pacientes con infecciones crónicas, como hepatitis crónica por VHC, por su naturaleza inmunosupresora. La inmunosupresión tiene relación directa con los niveles de ARN de VHC y por tanto con la severidad del daño hepático. En pacientes psoriáticos con infección por VHC se prefiere el tratamiento tópico, UVB de banda angosta y PUVA como terapia de primera línea y anti TNF alfa de segunda línea. Estudios recientes demuestran que Cs no exacerba la infección por VHC y se ha observado que Cs suprime la replicación in vitro de VHC. Esto avalaría su uso como terapia de tercera línea. Cs se encuentra contraindicada en pacientes VIH^{12, 29}.

Interacciones (Ver tablas 3 y 4)

Cs es metabolizada por el citocromo P450 3A4. Pueden aumentar los niveles de Cs: macrólidos, antifúngicos y bloqueadores de canales de calcio, entre otros. Pueden disminuir los niveles de Cs: anticonvulsivantes, rifampicina y griseofulvina, entre otros. Aquellos alimentos que contengan jugo de pomelo aumentan los niveles de Cs al inhibir las enzimas del citocromo P450 en la pared intestinal, mientras que la hierba de San Juan los disminuye. En la tabla 3 se describen las múltiples interacciones existentes¹³. En pacientes con antecedentes de insuficiencia hepática severa, disminuye la metabolización de Cs, aumentando su concentración plasmática. A pesar que el consumo excesivo de alcohol puede aumentar los niveles de Cs, un consumo moderado tiene pocos efectos sobre ellos. Cs también es capaz de inhibir el citocromo P450 3A4, aumentando los niveles de bloqueadores de canales de calcio, drogas usadas en disfunción eréctil y estatinas. Se ha descrito rabiomiolisis severa con el uso concomitante de Cs y estatinas³⁰. Ciertas drogas potencian el efecto nefrotóxico de la Cs como aminoglicósidos, antineoplásicos como melfalán y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), por lo tanto su uso debe ser restringido, así como medicamentos que eleven los niveles de potasio sérico (diuréticos ahorrado-

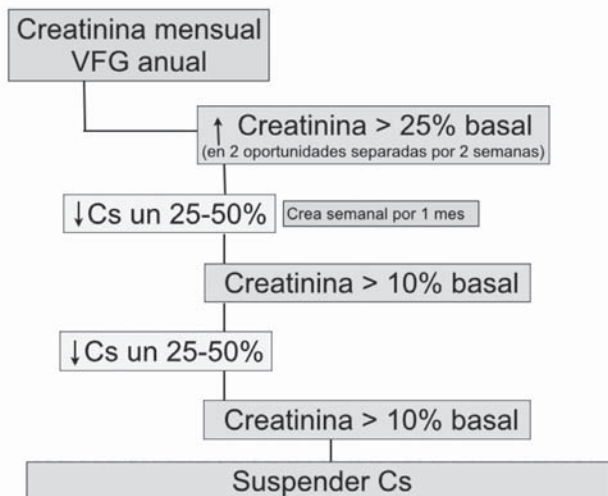


Tabla 1. Monitorización de la función renal en el uso de Cs.

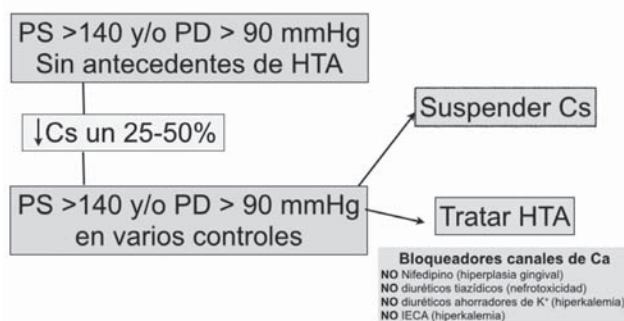


Tabla 2. Monitorización presión arterial en el uso de Cs.

res de potasio como espironolactona, IECA, drospironona y suplementos de potasio). Dada la gran cantidad de interacciones medicamentosas, deben obtenerse todos los antecedentes medicamentosos y educar acerca de la toma de nuevos medicamentos en el transcurso del tratamiento con Cs.

Uso concomitante de Cs y otros tratamientos en psoriasis

El objetivo de usar terapias combinadas, es reducir la dosis de Cs para el control de la enfermedad y así disminuir los efectos adversos más importantes (HTA y nefrototoxicidad), los cuales son dosis dependiente. Es eficaz en concomitancia con tratamientos tópicos, como corticoides tópicos, antralina y calcipotriol. Las combinaciones son seguras, Cs mejora el efecto de las terapias tópicas y éstas a su vez disminuyen la dosis de Cs necesarias para el control de la enfermedad.

Drogas que afectan los niveles de Cs		
Drogas que aumentan los niveles de Cs	Antiarrítmicos	
	Bloqueadores canales de calcio (diltiazem, verapamilo)	
	Diuréticos (tiazídicos, furosemida)	
	Antifúngicos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol)	
	Macrólidos	
	Quinolonas	
	Otros ATB (cefalosporinas, doxiciclina)	
	Drogas antiVIH (ritonavir, indinavir, saquinavir, nelfinavir, entre otros)	
	Antimaláricos	
	Jugo de pomelo	
	Antihistamínicos H2 (cimetidina)	
	IRSS (fluoxetina, sertralina)	
	Glucocorticoides (dexametasona, metilprednisolona)	
	Antineoplásicos (doxorubicina, etopósido, imatinib)	
	Otras drogas: alopurinol, bromocriptina, danazol, metoclopramida, anticonceptivos orales.	
	Drogas que disminuyen los niveles de Cs	Betalactámicos
		Rifampicina
		Griseofulvina
		Efavirenz
		Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico)
Bexaroteno		
Hierba de San Juan		
Otras drogas: octeótrido, ticlopidina, bosentan		

Tabla 3. Drogas que afectan los niveles de Cs (Adaptado de ³)

La combinación de Cs y fototerapia es controversial. Si bien se ha usado Cs en conjunto con UVB de banda ancha, el uso concomitante de PUVA aumenta el riesgo de carcinogénesis, aumentando el riesgo de desarrollar CEC³¹.

Se ha combinado con otros agentes sistémicos para mejorar la eficacia y seguridad. Se utiliza como puente hacia otras terapias como metotrexato, acitretin o agentes biológicos. Estos agentes pueden usarse concomitantemente con Cs sin aumentar el riesgo de nefrotoxicidad o HTA. Debe monitorizarse el perfil lipídico en el uso concomitante con acitretin, ya que ambas drogas causan hipertrigliceridemia.

En relación a los agentes biológicos, ambas terapias son inmunosupresoras, por lo que el periodo de traslape debe ser lo más corto posible, para evitar infecciones oportunistas. Cs es el agente sistémico más efectivo en minimizar el efecto rebote al suspender la terapia biológica³².

Inicio del tratamiento y monitorización

Previo al inicio del tratamiento se recomienda realizar:

1. Historia clínica y examen físico completo en búsqueda

Niveles de drogas que pueden aumentar con el uso de Cs
Bloqueadores de canales de calcio (diltiazem, verapamilo)
Drogas para disfunción eréctil (sildenafil, tadalafil, vardenafil)
Estatinas (atorvastatina, lovastatina, simvastatina)
Benzodiazepinas (midazolam, triazolam)
Otros: digoxina, colchicina, prednisolona, bosentan, caspofungina, diclofenaco

Tabla 4. Niveles de drogas que pueden aumentar con el uso de Cs (Adaptado de ³)

activa de infecciones (TBC, VHB o VHC), malignidad e historia familiar de enfermedad renal.

2. Toma de presión arterial (PA).
3. Medición de creatinina sérica en dos oportunidades. Algunos autores incluso sugieren 3 mediciones, para luego obtener un promedio de ellas como creatinina basal¹³.
4. Medición de nitrógeno ureico (BUN), examen de orina, recuento leucocitos, magnesio, potasio, ácido úrico, perfil lipídico y perfil hepático.
5. Evaluación de factores que aumenten el riesgo de nefrotoxicidad: obesidad, edad, uso concomitante de drogas nefrotóxicas y diabetes mellitus.
6. Anticoncepción adecuada.

Una adecuada monitorización es importante para la prevención de eventos adversos. Tras el inicio de Cs se debe monitorizar PA, creatinina sérica y BUN cada dos semanas y recuento de leucocitos, ácido úrico, magnesio, potasio, perfil lipídico y perfil hepático en forma mensual. Tras 3 meses de medición de PA, creatinemia y BUN cada dos semanas, puede realizarse de forma mensual. A pesar de las recomendaciones, hay algunos autores que realizan un control mensual de estos parámetros tras 6 a 8 semanas sin incidentes. La medición de niveles de Cs plasmáticos es generalmente innecesaria en pacientes tratados por psoriasis. Sin embargo aquellos con dosis > 3 mg/kg/día por largo tiempo y en concomitancia con otros fármacos que pudiesen alterar su metabolismo o antecedentes de insuficiencia hepática, pueden requerir monitorización de niveles plasmáticos de Cs. Se recomienda el uso en pulsos cortos de 12 a 16 semanas. (6,7) Esto se evidenció con el estudio PISCES (Psoriasis intermittent short course of efficacy of Sandimmune Neoral®), en el cual se usaron pulsos cortos de máximo 12 semanas de 2.5-5mg/kg/día por 4 veces. Se logró un control de psoriasis hasta por dos años. Con un solo pulso de Cs se logró una remisión de síntomas por al menos 4 meses en el 45% de los pacientes⁶.

Contraindicaciones

Contraindicaciones absolutas de uso de Cs son: hipertensión arterial severa o no controlada, infección activa severa, inmunosupresión, uso de vacunas a virus vivos atenuados e incapacidad por parte del paciente de mantener controles necesarios. Se recomienda especial precaución en pacientes con tratamiento concomitante con fototerapia (PUVA y UVB), otros inmunosupresores, embarazo (categoría C según la FDA), lactancia, antecedente de malignidad actual o previa (a excepción de carcinoma basocelular), alteración en la función renal¹³.

Otros usos dermatológicos: dermatitis atópica, pioderma gangrenoso, eccema dishidrótico recalcitrante, urticaria crónica, enfermedad de Behcet, pitiriasis rubra pilaris, pénfigo vulgar, dermatomiositis, epidermolisis bulosa adquirida, fotodermatosis, liquen plano, liquen plano pilaris, prurigo nodular, alopecia areata severa, enfermedad de Hailey-Hailey, foliculitis pustular eosinofílica, hidrosadenitis supurativa³³.

Conclusiones

A pesar que se han desarrollado nuevas modalidades terapéuticas en el último tiempo, Cs se mantiene como una buena alternativa en el tratamiento de psoriasis. Particularmente en crisis psoriáticas, psoriasis que no responden a otros tratamientos o como terapia puente hacia otros tratamientos. El uso seguro y efectivo de Cs requiere una buena elección de los pacientes y una cuidadosa monitorización posterior. Puede llevar a una considerable mejoría en la calidad de vida de los pacientes, por lo tanto se debe recordar esta herramienta terapéutica, teniendo siempre en cuenta que las indicaciones deben ser evaluadas caso a caso.

Referencias bibliográficas

1. Müller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* 1979;301:555.
2. Food and Drug Administration (FDA). Cyclosporin FDA package insert. Available from: URL: [http://www.accessdata.fda.gov/NDA # 050715](http://www.accessdata.fda.gov/NDA%20#050715).
3. Gottlieb AB, Grossman RM, Khandke L, Carter DM, Sehgal PB, Fu SM, et al. Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis in vivo: combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. *J Invest Dermatol* 1992;98:302-9.
4. Prens EP, van Joost T, Hegmans JP, Hooft-Benne K't, Ysselmuiden OE, Benner R. Effects of cyclosporine on cytokines and cytokine receptors in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:947-53.
5. Haider AS, Lowes MA, Suarez-Farinas M, Zaba LC, Cardinale I, Khatcherian A, et al. Identification of cellular pathways of "type 1," Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol* 2008;180:1913-20.
6. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, Vanaclocha F, Leon-Dorantes G, Atakan N et al. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1- year multicenter, randomized study; the PISCES study group. *Br J Dermatol* 1999;141:283-91.
7. Ho VC, Griffiths CE, Berth-Jones J, Papp KA, Vanaclocha F, Dauden E et al. Intermittent short courses of cyclosporine microemulsion for the long-term management of psoriasis: a 2-year cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:643-51.
8. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007;299:111-38.
9. Meinardi MM, Westerhof W, Bos JD. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) responding to cyclosporin A. *Br J Dermatol* 1987;116:269-70.
10. Studio Italiano Multicentrico nella Psoriasi (SIMPSON). Management of erythrodermic psoriasis with low-dose cyclosporin. *Dermatology* 1993;187(Suppl):30-7.
11. Syuto T, Abe M, Ishibuchi H, Ishikawa O. Successful treatment of psoriatic nails with low-dose cyclosporine administration. *Eur J Dermatol* 2007;17:248-9.
12. Rosmarin D, Leibold M, Elewski B, Gottlieb A. Review: Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:838-53.
13. Menter A, Korman N, Elmets C, Feldman S, Gelfand J, Gordon K et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents *J Am Acad Dermatol*, 2009; 61:451-85.
14. Listado de Productos Bioequivalentes, actualizado al 30 de Abril 2015. Subdepartamento de Biofarmacia y Bioequivalencia. Instituto de Salud Pública de Chile.
15. Zachariae H, Kragballe K, Hansen HE, Marcussen N, Olsen S. Renal biopsy findings in long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;136:531-5.
16. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin- induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf* 1999;20:437-49.
17. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: nested cohort cross-over study. *Lancet* 2001;358:1042-5.

18. Grossman RM, Delaney RJ, Brinton EA, Carter DM, Gottlieb AB. Hypertriglyceridemia in patients with psoriasis treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:648-51.
19. Stiller MJ, Pak GH, Kenny C, Jondreau L, Davis I, Wachsmann S, et al. Elevation of fasting serum lipids in patients treated with low-dose cyclosporine for severe plaque-type psoriasis: an assessment of clinical significance when viewed as a risk factor for cardiovascular disease. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:434-8.
20. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:209-17.
21. Arias Guillén M. Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 (10): 521-30.
22. Powles AV, Hardman CM, Porter WM, Cook T, Hulme B, Fry L. Renal function after 10 years' treatment with cyclosporin for psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:443-9.
23. Lowe NJ, Wieder JM, Rosenbach A, Johnson K, Kunkel R, Bainbridge C, et al. Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:710-9.
24. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150(Suppl):11-23.
25. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, et al. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:464-75.
26. Berth-Jones J. The use of cyclosporin in psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2005;16:258-77.
27. Bar Oz B, Hackman R, Einaron T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051-5.
28. Dadlani C, Orlow SJ. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:316-40.
29. Oton E, Barcena R, Castillo M, Barreales M, Blesa C, Moreno- Planas JM et al. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation: influence of immunosuppressive regimens on viral load and liver histology. *Transplant Proc* 2006;38:2499-501.
30. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001;35:1096-107.
31. van de Kerkhof PC. Therapeutic strategies: rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:356-61.
32. Menter A, Hamilton TK, Toth DP, Leung HM, Wetherill G, Hennessey B, et al. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, phase IIIb study. *Int J Dermatol* 2007;46:637-48.
33. Amor K, Ryan C, MBBCh, MenterA. The use of cyclosporine in dermatology: Part I *J Am Acad Dermatol* 2010;63:925-46.



2 TECNOLOGIAS INNOVADORAS

3 MECANISMOS DE ACCION EN MELANOGENESIS



RetinSphere™ TECHNOLOGY

Whitening Booster SYSTEM

Coordinadora:
Romina Andino.
Departamento de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Intervenciones para hidradenitis supurativa: revisión sistemática Cochrane incorporando evaluación de calidad de la evidencia GRADE.

Ingram JR et al. *Br J Dermatol.* 2016 May;174(5):970-8.

Introducción: La Hidradenitis supurativa (HS) es una enfermedad crónica caracterizada por nódulos dolorosos, fístulas y cicatrices en áreas flexurales. Para su tratamiento existen más de 50 intervenciones reportadas, la mayoría sin adecuada evidencia.

Métodos: Revisión de RCTs sobre cualquier intervención en HS en adultos. Los outcomes primarios fueron beneficio del tratamiento evaluado a través del índice de calidad de vida (DLQI) y efectos adversos serios de la intervención (muerte, ingreso hospitalario, hospitalización prolongada). Outcomes secundarios: autovaloración global, dolor, valoración global médica, duración de la remisión. Dos autores independientemente revisaron RCTs de cualquier idioma presentados hasta agosto del 2015 en Cochrane CENTRAL, Medline, Embase, Lilacs, en 5 registros de ensayos clínicos y en 8 conferencias dermatológicas internacionales. Evaluación de calidad mediante GRADE.

Resultados: Se incluyeron 12 estudios (n=615) que incluyeron 15 intervenciones.

Terapias tópicas. Se encontró sólo un RCT que incluía 30 participantes seguidos a 12 semanas. El uso de Clindamicina tópica 1% mejoró significativamente el Score HS (una valoración que incluye la valoración global del paciente y el número de lesiones inflamatorias), sin diferencias en efectos adversos con el grupo control. Sin embargo no se midió el DLQI y en relación a los outcomes de eficacia disponibles no hubo diferencias en los scores de autoevaluación global entre los grupos.

Terapias sistémicas.

Tetraciclina oral vs. Clindamicina 1% tópica: Un RCT de baja calidad de evidencia mostró una significativa mejoría en la autoevaluación global de los participantes usuarios de tetraciclina versus clindamicina tópica. No hubo diferencias en la valoración global médica.

Anticonceptivos de etinilestradiol ciproterona vs etinilestradiol norgestrel: Un RCT incluyendo mujeres con HS moderada a severa no mostró diferencias a los 6 meses de seguimiento. Etanercept vs placebo: Un RCT a 12 semanas con dosis de 50 mg

de Etanercept bisemanal no mostró diferencias con respecto al grupo placebo en el DLQI, dolor, valoración de los participantes ni valoración médica. No se reportaron efectos adversos serios. Adalimumab semanal vs placebo: En un RCT con bajo riesgo de sesgo pero evidencia de calidad moderada (estudio único) se observó a las 16 semanas una mejoría significativa de 4.0 puntos en el DLQI de los pacientes tratados con Adalimumab a dosis de 40 mg semanales y en casi todos los outcomes secundarios al comparar con placebo sin diferencias en efectos adversos serios.

Adalimumab semana por medio vs placebo: Se pudo efectuar un meta-análisis de 2 estudios sin diferencias significativas con respecto a placebo en el DLQI, dolor, score de lesiones de hidrosadenitis, valoración global médica ni en el score de deterioro de productividad laboral.

Infliximab vs placebo: Un RCT con calidad de evidencia moderada (estudio único y pequeño de 33 participantes) usando Infliximab 5 mg/kg vs placebo mostró mejoría significativa en DLQI (8.4 puntos), dolor, valoración global médica. Se reportaron 2 efectos adversos serios con el infliximab.

Intervenciones quirúrgicas y otras. Un estudio en 200 pacientes aleatorizados con calidad de evidencia moderada comparó la evolución del cierre primario de lesiones sintomáticas versus el cierre de las lesiones tras la inserción de esponjas con gentamicina. A los 3 meses no se observaron diferencias en complicaciones quirúrgicas ni en la recurrencia. Estudios que han evaluado Luz pulsada intensa, Nd: Yag y terapia fotodinámica, presentan baja calidad metodológica por el alto riesgo de sesgo.

Conclusiones: Falta evidencia de alta calidad para guiar el tratamiento de la hidradenitis supurativa. Los RCT son pequeños y la mayoría de las intervenciones son estudiadas en un único RCT, lo que disminuye la calidad de evidencia. Se destaca la ausencia de RCT que evalúen tratamiento con retinoides o inmunomoduladores orales y la falta de consenso respecto a scores de evaluación (EV).

Propionato de Clobetasol v/s Furoato de Mometasona en 1 año de terapia de mantenimiento de Liquen escleroso vulvar: resultados de un ensayo comparativo.

Corazza M et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016 Jun;30(6):956-61.

Antecedentes: Si bien el Propionato de Clobetasol al 0,05% en ungüento (PC) es la primera línea para el tratamiento de Liquen Escleroso Vulvar (LEV), la aplicación de Furoato de Mometasona al 0,1% en ungüento (FMM) a largo plazo, sería una opción de tratamiento eficaz y seguro en la mantención de la remisión y prevención de recaídas de esta patología.

Objetivos: Evaluar y comparar la eficacia y seguridad de 2 corticosteroides tópicos, PC y FMM, administrados 2 veces por semana como terapia de mantención de LEV previamente estabilizado con un curso de corticosteroides tópicos.

Métodos: El presente estudio es la continuación de un estudio unicéntrico abierto realizado entre junio de 2012 y julio de 2014, donde se incluyeron 48 pacientes que en el ensayo aleatorizado previo respondieron al tratamiento en fase activa de LEV con PC o FMM durante 12 semanas. Se registró el tratamiento de fase de mantención (FM) por 52 semanas, aplicando el mismo tratamiento previo 2 veces por semana. Los parámetros principales de eficacia fueron la tasa de

recaída, el tiempo medio de recaída, y el cambio en los síntomas y la severidad a lo largo del ensayo. La adherencia a la terapia, su satisfacción y el juicio sobre la conveniencia del régimen de tratamiento fueron evaluados en el último control.

Resultados: Finalizadas las 52 semanas de FM, 2 pacientes abandonaron en cada uno de los grupos; 2 (8,33%) pacientes con PC y 1 (4,17%) con FMM presentaron recaída, sin diferencia significativa en el riesgo relativo de recaer; el tiempo medio de recaída fue de 30 semanas. No hubo cambios significativos en síntomas, severidad, ni en las variables de eficacia evaluados entre PC y FMM.

Ambos tratamientos fueron bien tolerados, juzgado como convenientes por los pacientes, similares en la adhesión y satisfacción del paciente.

Conclusiones: El uso corticosteroides tópicos ultra-potente y potente, PC y FMM respectivamente, sería un tratamiento eficaz, seguro y conveniente para el manejo a largo plazo de LEV en la fase de mantención, sin diferencias entre ellos (MPT).

Aplicación continua versus tapering de furoato de mometasona tópica en el tratamiento de liquen escleroso vulvar: resultados de un ensayo randomizado.

Borghi A et al. *Br J Dermatol.* 2015 Dec;173(6):1381-6.

Introducción: El tratamiento con corticoides tópicos es la primera línea terapéutica para el manejo del liquen escleroso vulvar. No existe evidencia que apoye un régimen de tratamiento en específico.

Objetivos: Comparar la efectividad y tolerabilidad del tratamiento continuo versus tapering con furoato de mometasona al 0.1% en ungüento en liquen escleroso vulvar activo.

Métodos: Estudio unicéntrico prospectivo con investigadores ciegos, en el que se reclutaron 64 pacientes con diagnóstico de liquen escleroso vulvar activo por clínica con o sin biopsia. Se randomizaron dos grupos de 32 pacientes que fueron tratados por 12 semanas: el grupo A fue tratado una vez al día durante 5 días por semana por 4 semanas, luego en días alternos por 4 semanas y luego dos veces por semana por 4 semanas; el grupo B fue tratado durante 5 días consecutivos por semana durante las 12 semanas. 4 pacientes fueron perdidos durante el seguimiento. Los parámetros de eficacia evaluados se dividieron en subjetivos (prurito y ardor, escala de 0 a 10 puntos) y objetivos (eritema, leucoderma, hiperqueratosis/lesiones purpúricas/excoriaciones, escala de 0 a 4 puntos cada uno). Los outcomes evaluados fueron la tasa de respuesta (definida como disminución del score subjetivo a ≤ 3 puntos y score global objetivo a ≤ 4 puntos), pro-

porción de pacientes que lograron mejoría de al menos un 75% y 50% en las puntuaciones subjetivas y objetivas con respecto al valor inicial. Se efectuó análisis por intención de tratar.

Resultados: 27 pacientes (84%) del grupo A y 25 (78%) del grupo B fueron considerados respondedores, 69% y 47% de los pacientes en el grupo A y el 62% y 28% en el grupo B logró una mejoría al menos un 75% en los scores subjetivos y objetivos respectivamente. Los resultados fueron significativos en comparación con el basal en los dos regímenes. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los outcomes de eficacia evaluados entre los dos protocolos de tratamiento, ni tampoco al comparar análisis por intención de tratar. Ambos regímenes fueron bien tolerados.

Conclusiones: Tanto el tapering como la aplicación continua de furoato de mometasona mostraron una eficacia similar y tolerabilidad en el tratamiento de liquen escleroso vulvar activo. Corresponde al primer estudio randomizado que compara el tratamiento de ambos regímenes corticoidales en esta patología. Las limitaciones de este estudio son su pequeño tamaño muestral, la ausencia de confirmación histológica, la ausencia de enmascaramiento en los pacientes y la ausencia de escalas validadas para definir la respuesta terapéutica. (MG)

Una revisión sistemática y meta-análisis de las manifestaciones cutáneas en lupus eritematoso sistémico de aparición tardío vs aparición temprana.

Medlin JL et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun;45(6):691-7.

Introducción: Pese a que la mayoría de los diagnósticos de LES se realizan en la edad reproductiva, algunos se realizan sobre los 50 años de edad, teniendo presente que casi 1/3 de los criterios diagnósticos son cutáneos se decidió realizar una revisión sistemática y meta análisis para evaluar las diferencias en las manifestaciones cutáneas entre la presentación temprana y tardía del LES.

Métodos: Se siguieron las normas del consenso PRISMA en la elaboración de esta revisión y meta-análisis. Un revisor realizó una revisión sistemática de la literatura en Pubmed, CINAHL, Web of Science y Cochrane Library. Se utilizaron los siguientes términos MESH: "systemic lupus erythematosus", "cutaneous lupus erythematosus", "SLE" y "late-onset SLE" y las siguientes palabras claves en los encabezados: "age factors", "age of onset", "late-onset", "older-onset", "older-adult", incluyéndose todos los artículos encontrados hasta agosto de 2013. Un segundo analista realizó una revisión al azar del 10% de los potenciales títulos y resúmenes mostrando un 100% de concordancia. Se revisó la Bibliografía de cada artículo con el objeto de identificar nuevas publicaciones.

Criterios de Inclusión: LES confirmado usando los criterios del ACR, estudios que incluyesen datos de hallazgos cutáneos en LES de presentación tardío definido como ≥ 50 años. Criterios de exclusión: Estudios que no cumplieran los criterios del ACR, que no incluían un grupo de control de presentación temprana (< 50 años de edad), idioma no inglés.

Pacientes con manifestaciones cutáneas en subgrupo de presentación tardía fue comparado con pacientes con presentación temprana. Se incluyó: Rash malar, Rash discoide, fotosensibilidad, alopecia, úlceras mucosas, síntomas sicca, Raynaud, vasculitis cutánea, lúcido reticularis, lupus cutáneo subagudo.

Resultados: Se pesquisarón 1549 potenciales estudios, 95 se seleccionaron para estudio completo de su texto. De estos sólo 35 cumplían con los criterios de inclusión. 31 eran estudios de Cohortes y 4 de casos y controles.

Se incluyeron 1.727 pacientes con presentación tardía y 11.189 pacientes con presentación temprana. Se observó una predominancia mayor del sexo femenino en presentación temprana vs tardía (89% vs 83%, $p < 0,001$). La mayoría de las manifestaciones cutáneas son menos frecuentes en la presentación tardía. En los 1727 pacientes del grupo tardío manifestaciones como Rash malar, fotosensibilidad, alopecia y Raynaud ocurre menos frecuente que en la presentación temprana. Por el contrario los síntomas sicca son más frecuente en la presentación tardía.

Conclusiones: Adultos mayores tendrían menos y más leves manifestaciones cutáneas del lupus. Esto podría deberse a inmunosenescencia y envejecimiento. Se sugiere considerar a sicca como una pista para diagnosticar LES en adultos mayores. No obstante, esta conclusión se ve ensombrecida por el hecho de que en pacientes de mayor edad per sé se describe mayor sintomatología Sicca, sin llegar a constituir un fenómeno patológico.

Fortalezas: Revisión amplia de la literatura, reúne una gran cohorte de pacientes de pacientes con gran diversidad étnica y geográfica, rigurosos métodos de meta-análisis, estudio de buena calidad.

Limitaciones: Calidad metodológica de los estudios primarios. No utilizaron los criterios SLICC del 2012 para el diagnóstico de LES, sesgo de información, poco seguimiento de las cohortes incluidas, sesgo de edad para algunas manifestaciones y no incluir publicaciones en otros idiomas (CR).

Mantenimiento de la remisión tras tratamiento exitoso de la rosácea pápulo-pustular con Ivermectina en crema al 1% vs Metronidazol en crema 0.75%: Seguimiento de 36 semanas en el estudio randomizado ATTRACT

Taieb A et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 May;30(5):829-36.

Introducción: La rosácea pápulo-pustular es una enfermedad inflamatoria de la piel caracterizada por eritema facial y lesiones inflamatorias intermitentes o persistentes. Una vez instalada, los pacientes experimentan ciclos de remisión y recaída de los síntomas. Existe un número limitado de tratamientos aprobados para la rosácea pápulo-pustular, basados en las propiedades anti-inflamatorias de los medicamentos. Sin embargo, es difícil mantener la remisión de la enfermedad tras un tratamiento exitoso. La duración de la remisión (o

tiempo hasta la recaída) debería ser considerada, junto a la eficacia y seguridad, para la elección del tratamiento.

Objetivos: Investigar el curso natural de la enfermedad tras la suspensión del tratamiento, evaluando el tiempo y las tasas de recaída, en pacientes con rosácea pápulo-pustular moderada a severa (IGA 3 o 4), tratada satisfactoriamente con IVM 1% o MTZ 0.75% durante 16 semanas.

Métodos: Es una extensión de un estudio randomizado de fase III

(Parte A) de 16 semanas de duración que comparaba la eficacia y seguridad de IVM 1% crema una vez al día y MTZ 0.75% en crema 2 veces al día. En este estudio (Parte B) se discontinuó el tratamiento en pacientes tratados satisfactoriamente según Investigator's Global Assessment (IGA) score con resultados 0 o 1, con IVM 1% o MTZ 0.75%. Fueron seguidos cada 4 semanas hasta las 36 semanas. La eficacia se midió según el tiempo de recaída, tasa de recaída y número de días libre de tratamiento. El tratamiento fue reiniciado, igual que en la parte A, en los pacientes que recayeron (IGA \geq 2). La evaluación de seguridad incluyó la incidencia de efectos adversos y reacciones cutáneas locales.

Resultados: Se enrolaron 962 pacientes en la Parte A del estudio, 762 pacientes cumplieron los criterios de tratamiento satisfactorio IGA score de 0 o 1, de los cuales 757 pacientes decidieron continuar con la parte B, IVM (n: 399) o MTZ (n: 365). El tiempo transcurrido hasta la primera recaída fue significativamente mayor (115 vs 85 días) en pacientes tratados satisfactoriamente con IVM en comparación a MTZ, con una media del tiempo de recaída de 147.0 ± 4.66 días

vs 133.6 ± 5.13 días respectivamente. La tasa de recaída fue significativamente menor en grupo con IVM, 62.7 vs 68.4% para MTZ (P = 0.0365). La media de días libres de tratamiento fue mayor para la IVM en comparación a MTZ (196 vs. 169.5 días; P=0.026). La duración del re-tratamiento fue menor para IVM (9.2 semanas) vs MTZ (9.9), con una media de 11.7 vs 13.3 semanas respectivamente. El 32% de los pacientes randomizados a IVM y el 24% a MTZ no recurrieron durante las 36 semanas de seguimiento. Los efectos adversos fueron igualmente bajos para ambos grupos.

Conclusiones: Los resultados de este estudio mostraron que el tratamiento inicialmente satisfactorio con IVM 1% extiende significativamente la remisión de la rosácea en comparación al tratamiento con MTZ 0.75%, tras el cese de la terapia. Por lo tanto, considerando que existen limitadas opciones terapéuticas aprobadas para pacientes con rosácea pápulo-pustular, la eficacia en cuanto a la reducción de lesiones inflamatorias (Parte A) y la remisión extendida (Parte B), la rapidez de la acción y el buen perfil de tolerabilidad, posicionan a la Ivermectina como una alternativa de tratamiento a largo plazo (AA).

Pueden los antiinflamatorios no esteroideos jugar un rol en la prevención del carcinoma basocelular? Una revisión sistemática y metaanálisis.

Muranushi Ch et al. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jan;74(1):108-119.e1.

Introducción: El carcinoma basocelular (CBC) es la neoplasia más común en población caucásica, y su incidencia ha continuado incrementándose en las últimas décadas. Aunque raramente metastatiza y está asociado con una bajísima mortalidad, produce una gran carga financiera y en cuidados de salud, por lo que estrategias para la prevención son necesarias. Existe evidencia inconsistente sobre la asociación entre el consumo de aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), y la disminución del riesgo de varios tipos de cáncer, incluyendo algunas neoplasias de queratinocitos. El mecanismo hipotético para la protección, es la inhibición de citoquinas inflamatorias, tales como COX- 2 y su producto prostaglandina E2, que promueven el proceso de carcinogénesis en la piel.

Objetivos: Revisar sistemáticamente las publicaciones relevantes y sintetizar toda la evidencia acerca de la asociación entre el consumo oral de aspirina y otros AINES y el riesgo de CBC.

Métodos: Se realizó una búsqueda en PubMed, Web of Science, y EMBASE utilizando los términos específicos "AINE", "aspirina", "ciclooxigenasa", "carcinoma basocelular", "no melanoma", "no-melanoma", "de casos y controles", "de cohortes" e "incidencia". No se aplicaron restricciones de lenguaje. Se revisaron los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados. Se incluyeron estudios de casos y controles, cohortes o intervención que examinaron la ingesta oral de aspirina u otros AINES en relación al riesgo de desarrollar CBC. Para ser elegibles los estudios debían reportar los riesgos rela-

tivos (RR) u Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza de 95%, o aportar los datos necesarios para realizar dichos cálculos.

Resultados: Se incorporaron 11 estudios (1 RCT, 5 estudios de cohorte y 5 de casos y controles). El metaanálisis de los datos recolectados encontró una reducción de un 10% en el riesgo de desarrollar CBC entre aquellos pacientes que utilizaban cualquier AINE (RR, 0.90 [95% CI, 0.84-0.97]). Una asociación similar, pero no estadísticamente significativa, se encontró para los AINES distintos de aspirina (RR, 0.93 [95% CI, 0.86-1.02]). El uso de aspirina mostró una asociación más débil (RR, 0.95 [95% CI, 0.91-1.00]). La asociación más potente fue en aquellos pacientes de alto riesgo (con historia de cáncer de piel o alta prevalencia de queratosis actínicas).

Conclusiones: La síntesis de los datos existentes publicados sugieren que, en general, la aspirina oral o la ingesta de otros AINES pueden reducir el riesgo de CBC. En particular, existe una fuerte indicación del potencial rol en prevención secundaria de CBC en poblaciones con alto riesgo de cáncer de piel a priori. El tamaño del efecto es modesto, y debe considerarse en el contexto de otros mecanismos para prevenir estos tipos de cáncer, tales como la reducción de la exposición solar excesiva. Se requiere investigación adicional con información más detallada sobre la exposición en cuanto a la dosis y el tiempo de uso de AINES, y el ajuste estadístico de los posibles factores de confusión, en particular la exposición a la luz ultravioleta para su confirmación (MSI).

Tofacitinib, un inhibidor oral de la Janus kinasa, para el tratamiento de la psoriasis crónica en placa: Resultados de eficacia y seguridad a largo plazo en 2 estudios randomizados fase III y 1 estudio abierto extendido a largo plazo.

Papp KA et al. *J Am Acad Dermatol.* 2016 May;74(5):841-50.

Introducción: Tofacitinib es un inhibidor oral de la JAK Kinsasa que está siendo investigado para psoriasis. Dos estudios fase III ("Oral-treatment Psoriasis Trial Pivotal 1 and 2") han demostrado eficacia y seguridad de tratamiento continuo con tofacitinib versus placebo durante 16 semanas.

Objetivos: Reportar la eficacia y seguridad a largo plazo de tofacitinib en pacientes con psoriasis moderada a severa.

Métodos: Datos de 2 estudios fase III idénticos, "Oral-treatment Psoriasis Trial Pivotal 1 and 2", fueron combinados con datos de pacientes de un estudio abierto de extensión a largo plazo en ejecución, que enroló pacientes de los 2 estudios pivote. Pacientes (n=1861) fueron randomizados 2:2:1 para tofacitinib 5 mg, 10 mg, o placebo 2 veces/día. A la semana 16 los pacientes con placebo fueron re-randomizados para tofacitinib. Los participantes de estudios pivotes podrían enrolarse en la extensión a largo plazo donde recibieron tofacitinib 10 mg 2 veces/día por 3 meses, luego de esto la dosis podría ser 5 o 10 mg.

Resultados: A la semana 28, la proporción de pacientes rando-

mizados a tofacitinib 5 y 10 mg 2 veces/día que alcanzaron mayor o igual a 75% de reducción del PASI (Psoriasis Area and Severity Index) en relación al basal fueron 55.6% y 68.8%, y los que alcanzaron una escala PGA (Physician Global Assessment) of "clear" (sin signos de psoriasis) o "almost clear" fueron 54.7% y 65.9%. La eficacia fue mantenida en la mayoría de los pacientes en los 24 meses.

Se reportaron efectos adversos serios y discontinuación en menos del 11% de los pacientes en 33 meses de exposición a tofacitinib. Los efectos adversos más comunes fueron nasofaringitis e infecciones respiratorias altas, además del aumento de incidencia de Herpes Zoster en el grupo de exposición total.

Conclusiones: Tofacitinib oral demostró eficacia sostenida en pacientes con psoriasis durante 2 años, mostrando mayor eficacia 10 mg 2 veces/día que 5 mg 2 veces/día. No se observó hallazgos inesperados de seguridad. Estos datos apoyan la evaluación de tofacitinib como un nuevo potencial tratamiento oral a largo plazo para la psoriasis en placas (MS).

The effect of increasing the dose of hydroxychloroquine (HCQ) in patients with refractory cutaneous lupus erythematosus (CLE): An open-label prospective pilot study.

Chasset FJ et al. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Apr;74(4):693-699.e3.

Introducción: Los antimaláricos constituyen la primera línea de los tratamientos sistémicos en lupus cutáneo (LC). Un 30% de pacientes no responden a hidroxycloquina (HCQ). El uso de tratamientos de segunda línea (como quinacrina, metotrexato o talidomida) se encuentra limitado por disponibilidad y toxicidad. La HCQ generalmente se indica a dosis de 400 mg/día y estudios previos muestran que concentraciones >755 ng/mL son más eficaces en LC.

Objetivos: Evaluar el efecto de aumentar la dosis diaria de HCQ para alcanzar concentraciones >750 ng/mL en pacientes con LC refractario y concentraciones plasmáticas bajas.

Métodos: Se realizó un estudio abierto, prospectivo, entre los años 2010 – 2014. Se consideraron pacientes con LC seguidos en unidades dermatológicas de 2 hospitales franceses. Criterios de inclusión: LC crónico, tímido o LECSA, en tratamiento con HCQ por al menos 3 meses, LC activo (CLASI o RCLASI ≥ 2), [HCQ] <750 ng/mL y >100 ng/mL, sin cambios en terapias en al menos 3 meses. Se excluyeron pacientes menores de 18 años, incapaz/

rechazo de firmar consentimiento informado, con retinopatía previa, o que hayan presentado algún efecto secundario de HCQ que impidiera aumentar dosis.

Para todos los participantes, la dosis diaria de HCQ fue aumentada en 200 mg. Tras 3 meses, pacientes con [HCQ] <750 ng/mL tuvieron nuevo incremento de 200 mg diarios. Outcome primario fue ser "respondedor", definido como mejoría de CLASI de 4 puntos o 20% en pacientes con [HCQ] >750 ng/mL. Outcomes secundarios: cambio absoluto de CLASI y RCLASI durante tratamiento, cambio en [HCQ] en respondedores y en no respondedores, adherencia, tolerancia. Se realizó seguimiento cada 6 meses y evaluación oftalmológica anual.

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes. La dosis basal fue de 400 mg/día en 30 pacientes, de 200 mg/día y de 600 mg/día en 2 pacientes. [HCQ] >750 ng/mL se logró después de 3 meses con un incremento de 200 mg diarios en 29 pacientes y después de 6 meses con un incremento de 400 mg diarios en 3 pacientes. La dosis máxima de HCQ fue de 800 mg/día. La mediana de la dosis

diaria de pacientes con [HCQ] >750 ng/mL fue 9.8 mg/kg de peso real y 9.2 mg/kg de peso ideal. La mediana CLASI antes y después de tratamiento fue 8 vs 1.5, $p < 0.001$. La mediana RCLASI, 9 vs 1.5, $p < 0.001$. El número de pacientes respondedores fue de 26. La mediana de seguimiento 15.8 meses.

19 (73%) de los 26 respondedores tuvieron una respuesta cutánea sostenida sin un tratamiento sistémico adicional. La dosis de HCQ pudo ser disminuída a 400 mg/día en 18 de los 26 respondedores. De ellos, 7 tuvieron una mejoría cutánea sostenida pese a la reducción de la dosis y 11 experimentaron recaída. De estos 11 pacientes, 5 fueron manejados satisfactoriamente con un incremento transitorio de la dosis de HCQ, 3 con tratamiento tópico y 3 con el uso de terapias sistémicas.

Conclusiones: Aumentar [HCQ] a >750 ng/mL se asoció a una

mejoría cutánea significativa en 26 de 32 (81%) pacientes con LC refractario. La mediana de dosis diaria de pacientes con [HCQ] >750 ng/mL fue > 5 mg/kg, lo que se ha relacionado con toxicidad retinal. Para evitar toxicidad, podría reducirse la dosis tras lograr respuesta cutánea, lo que se hizo en 18 de 26 pacientes respondedores (73%). 15 de estos pacientes tuvieron respuesta cutánea sostenida sin necesitar adición de otra terapia sistémica.

Se sugiere iniciar tratamiento a dosis 400 mg/día y adaptar dosis individualmente para lograr dicha concentración en los casos refractarios. Solo hacerlo en aquellos que han recibido una dosis menor a 1000 grs.

Limitaciones del estudio: reducido número de pacientes, período de seguimiento corto, baja disponibilidad de medición de [HCQ] (MC).

Eficacia y seguridad del uso de Mebutato de Ingenol 0,015% en gel para el tratamiento de la terapia de campo de queratosis actínicas: un estudio randomizado y controlado a 12 meses.

Garbe C et al. *Br J Dermatol.* 2016 Mar;174(3):505-13.

Introducción: Las queratosis actínicas (QA) son precursores del carcinoma espinocelular (CEC), con un riesgo de progresión de 0,6% al año y 2,6% a los 4 años. Para disminuir dicho riesgo, los tratamientos apuntan a tratar tanto las QA clínicamente visibles como las subclínicas, dentro del campo de cancerización. El Mebutato de Ingenol (IngMeb) es un nuevo tratamiento tópico aplicado por el paciente para la terapia de campo de las QA. Se aplica una vez al día por 2-3 días. Su mecanismo de acción no está dilucidado, pero involucra múltiples vías que estimulan inflamación e inducen necrosis, a través de la inmunidad innata y el control de células con mutación del p53.

Objetivos: Demostrar la eficacia y seguridad de continuar con tratamiento de campo con IngMeb, en QA persistentes a las 8 semanas después de un tratamiento inicial y en las QA emergentes en zonas previamente aclaradas.

Métodos: Se realizó un estudio doble ciego randomizado, multicéntrico, estratificado, fase III, en pacientes mayores de 18 años con 4-8 QA clínicamente visibles dentro de un área de tratamiento de 25 cm² en cara o cuero cabelludo. En el primer ciclo, todos los pacientes (n=450) fueron tratados con IngMeb gel 0,015% por tres días consecutivos. Si las lesiones persistían en el campo a las 8 semanas, o aparecían otras nuevas en zonas previamente aclaradas a la semana 26 ó 44, los pacientes serían randomizados (2:1) a seguir con la terapia de campo con IngMeb vs. Vehículo-

gel, con aplicación diaria por tres días consecutivos. El outcome principal fue la tasa de aclaramiento total de QA a las 8 semanas posterior a la randomización.

Resultados: De los 450 pacientes que inicialmente recibieron tratamiento con IngMeb, 61,6% presentó resolución completa de QA a las 8 semanas. Aquellos pacientes con persistencia de lesiones a las 8 semanas, o bien, con aparición de nuevas QA a las 26 o 44 semanas en campos previamente aclarados, fueron randomizados a uso de IngMeb (n=134) vs. Vehículo-gel (n=69). En la semana 8 post randomización, el uso de IngMeb alcanzó una mayor tasa de resolución completa de lesiones que el uso de Vehículo-gel, tanto en las QA persistentes a las 8 semanas (46,7% vs 18,4%, $p < 0,01$), como en las QA emergentes (59,5% vs 25%, $p = 0,01$). A los 12 meses de seguimiento, la tasa de aclaramiento total de lesiones fue de 50% en pacientes que recibieron 1 o 2 ciclos de IngMeb. Como principal efecto adverso, se notificó dolor en el sitio de aplicación (13,5%).

Conclusiones: Este estudio demuestra el beneficio a largo plazo del uso de IngMeb 0,015% en gel para el tratamiento inicial y de continuación de las QA.

Según los hallazgos de los autores, el uso de IngMeb 0,015% en gel, reduciría las lesiones en un 87% a los 12 meses de seguimiento, en pacientes sin QA a las 8 semanas del tratamiento. (IO).

Apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 oral, en el tratamiento de la psoriasis palmoplantar: Resultados de un análisis combinado de ensayos de Eficacia y Seguridad fase II PSOR-005 y fase III evaluando los efectos de Apremilast en ensayos clínicos de psoriasis (ESTEEM) en pacientes con psoriasis moderada a severa.

Bissonnette R et al. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Jul;75(1):99-105.

Objetivo: La dificultad para tratar la psoriasis palmoplantar tiene un impacto negativo desproporcionado en la calidad de vida.

Objetivos: Se evaluó la eficacia y seguridad de Apremilast, como modulador de la respuesta inmune celular, en la psoriasis palmoplantar.

Métodos: Un análisis post hoc de los datos agrupados de estudios clínicos fase IIb (PSOR-005) y fase III (ensayos de eficacia y seguridad evaluando los efectos de Apremilast en psoriasis [ESTEEM] 1 y 2), se llevaron a cabo para determinar el efecto de Apremilast 30 mg dos veces al día frente a placebo a la semana 16 en un subgrupo de pacientes con psoriasis en placas moderada a severa con actividad palmoplantar (puntuación inicial mayor o igual a 1 del Palmoplantar Psoriasis Physician Global Assessment [PPPGA]).

Resultados: Significativamente más pacientes tomando Apremilast con psoriasis palmoplantar moderada a severa (puntuación inicial PPPGA mayor o igual a 3) logran puntuación PPPGA 0

(limpio) o 1 (casi limpio) en comparación con placebo en la semana 16 (48% vs 27%, $p = 0,021$). En la semana 16, el 46% del grupo Apremilast con puntuación inicial PPPGA de 1 o mayor alcanzan una puntuación de PPPGA 0 frente al 25% del grupo placebo ($p < 0,001$); 59% del grupo Apremilast tenía una puntuación PPPGA de 0 o 1 con 1 punto o más de mejoría frente al 39% que recibieron placebo ($P < 0,001$).

Conclusiones: Apremilast puede ser una opción de tratamiento oral útil para los pacientes con psoriasis palmoplantar en placa moderada a severa. Los efectos adversos más frecuentes fueron síntomas digestivos (diarrea y náuseas), e infecciones respiratorias altas.

En este análisis el compromiso palmoplantar se presentó con una frecuencia mayor a la descrita en la literatura. Limitaciones: Este análisis post hoc se limitaba a 16 semanas y no evaluó pústulas palmoplantares, localización de lesiones, o área de superficie involucrada (JPP).

Colaboradores: Matías Gompertz (MG), Isabel Ogueta (IO), Andrea Antúnez (AA), María Paz Traipe (MPT), Emilio Vargas (EV), Juan Pablo Perales (JPP), Marcos Silva (MSi), Marco Solís (MS), Carlos Reyes (CR), Maximiliano Curi (MC).

COMENTARIOS DEL DIRECTOR

Juan Honeyman M.

1. NOTICIAS.

A. FALLECIMIENTOS.

Al inicio del año 2016, la Dermatología Chilena de Dermatología ha sufrido la pérdida del Dr. Roger Lamas Grubessich y el Dr. Isidoro Pasmanik Guiñerman, dos grandes maestros de la especialidad. Por otra parte la Dermatología Latinoamericana perdió a un gran maestro de la especialidad el Dr. Rafael Antonio Isa Isa de República Dominicana.

El Dr. Roger Lamas fue médico rural en Ñuble. En Santiago trabajó en atención de pacientes, docencia e investigación en la Clínica Dermatológica del Hospital José Joaquín Aguirre, fruto de lo cual hizo numerosas publicaciones.

Fue jefe de Clínica del Dr. Hernan Hevia, con quien colaboró en la publicación del primer Boletín de la Sociedad Chilena de Dermatología.

También trabajó por un periodo en la Caja del Seguro Obrero y atendió en su consulta privada hasta los 85 años.

Fue Presidente de la Sociedad Chilena de Dermatología (1958-1959) e integró el primer Consejo Editorial de la Revista Chilena de Dermatología. Fue nombrado Socio Honorario de Sochiderm y, en el año 2000, donó a su Biblioteca un importante material bibliográfico.

Era un caballero en todo el sentido de la palabra, un hombre gentil, siempre dispuesto a ser útil y a servir’.

Sus funerales se realizaron el Lunes 18 de Enero en el Cementerio Parque del Recuerdo.

El Dr. Isidoro Pasmanik Guiñerman nació en 1928. Se graduó de Médico Cirujano en la UCH en 1952. Su interés por la especialidad fue muy precoz, trabajando como Ayudante Ad honorem en la Clínica Universitaria de Dermatología del Hospital San Vicente de Paul junto al Profesor Hernan Hevia. Graduado, se contrató en el Hospital San Luis y trabajó con los profesores Ramírez, Prats y Weinstein. Al fundarse el Hospital San Juan de Dios acompañó al Dr. Weinstein en la creación del Servicio de Dermatología y trabajó con él por 20 años. También trabajó en el Hospital Roberto del Río, en el área de Sanidad Militar y en la práctica privada.

En 1958 y 1959 se perfeccionó en Inglaterra y Francia. En 1966, becado por la Fundación Rockefeller y la OPS visitó centros mé-

dicos dermatológicos en USA y México. Fue Consultor de la OPS para el control venéreo en Centro y Sudamérica y Jefe del Centro Latinoamericano de Demostración de Control Venéreo de la OPS con sede en Santiago.

La Facultad de Medicina de la UCH lo designó Profesor Extraordinario de Dermatología, responsable de la formación de pregrado y postítulo en el Hospital San Juan de Dios. Publicó Terapéutica Externa en Dermatología, con aportes aún vigentes en especial en terapias magistrales.

Fue Presidente de la Sociedad Chilena de Dermatología (1968-1969), de la Sociedad Chilena de Medicina Oral y la Fundación para la Psoriasis. Miembro de la AAD por más de 30 años, era respetado por su experticia, en especial en el control venéreo. Falleció el 14 de de Febrero del 2016.

El Dr. Rafael Antonio Isa Isa nació el 23 de septiembre de 1952, en República Dominicana y murió de cáncer linfático el día 23 de marzo de 2016. Estudió la carrera de medicina en la Universidad Autónoma de Santo Domingo UASD, obteniendo mención Cum Laude y desde ese entonces Prof. Titular de la misma universidad. Se especializa en micología en Medellín, Colombia y en Costa Rica.

Fue profesor del pre-grado de dermatología y post-grado, coordinador de la residencia. Fue Director General del Instituto Dermatológico Dominicano y Cirugía de Piel Dr. Huberto Bogaert Díaz y en la Revista Dominicana de Dermatología Jefe de redacción y luego Director hasta su muerte.

Se dedicó a la micología clínica y al diagnóstico y terapéutica con énfasis en las micosis subcutáneas discapacitantes de interés social en la República Dominicana. Dedicó parte de su vida a la enseñanza, demostrando una entrega social en beneficio de los estudiantes universitarios, de los pacientes y proyectos donde compartió sus conocimientos.

Fue presidente de la Sociedad Dominicana de Dermatología, 1997-1999. Vicepresidente del área del Caribe del Colegio Ibero Latino Americano de Dermatología en varias ocasiones 1999-2003, 2003-2008, 2008-2012, 2012-2016. Fue reconocido como Maestro de la Medicina Dominicana, Non Resident Fellow de la American Academy of Dermatology, Latin American Advisory Board, Asociación Panameña de Dermatología, Sociedad Colombiana de dermatología, Honorario de la Asociación Mexicana de Micología Médica, Académico de Honor de la Academia Española de Dermatología. Fue coordinador de Congresos y Simposios

Ibero Latino Americanos y mundiales. Publicó numerosos artículos en revistas nacionales e internacionales y con el Dr. Roberto Arenas, autor del libro las Micosis superficiales, subcutáneas y pseudomicosis. Organizó el Simposio Internacional CILAD Dominicana 2006 en Punta Cana, y un simposio de Dermatología infecciosa en el Congreso centroamericano de Dermatología en 2015.

2. COMENTARIOS CIENTIFICOS.

A. REVISIONES RECIENTES.

1. Vergara F. **Consejos para el cuidado de la psoriasis y Las Terapias Naturales Para la Psoriasis.** curalapsoriasisahora@gmail.com.

2. Manejo de la Alopecia Areata.

Shreberk-Hassidim R et al. **A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata.**JAAD. 2016;74 (2): 372–374.

3. Enlace del sistema endocrino y la piel.

- Nagpal M, et al **“Insulin resistance and metabolic syndrome in young men with acne”** JAMA Dermatol. 2015; Dec 23:1-5.

- Reynolds R **“New insights into the relationship between the skin and endocrine disorders”** JAMA Dermatol. 2015 Dec 23:1-8.

B. COMENTARIOS SOBRE PUBLICACIONES RECIENTES.

1.- El Síndrome de Gianotti-Crosti ,también conocido como **acrodermatitis papular de la infancia se presenta con erupciones pápulo-vesiculares pequeñas distribuidas simétricamente en la superficie extensora de miembros superiores e inferiores, bilateral y en cara en niños.**

Nilendu Sarma N, et al. Gianotti-Crosti hemorrágico en un infante de un mes y medio. Uttam K Sarkar, Mrinal K Das, Somnath Das Indian J Dermatol 2013;58:65-67.

2. **La hidradenitis supurativa produce discapacidad en diversos aspectos comparado con la población general. En un análisis multivariado encontraron asociaciones significativas entre la pérdida de utilidad y dolor, mal olor y prurito. El malestar y el dolor eran el efecto más negativo.**

Riis PT, Vinding GR, Ring HC, Jemec GB. Disutility in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-sectional Study Using EuroQoL-5D. Acta Derm Venereol. 2016 Mar 1; 96 (2):222-226.

3. Necrolisis epidérmica tóxica y el Síndrome de Stevens – Johnson son enfermedades mucocutáneas que se asocian a morbilidad significativa y mortalidad. El tratamiento depende el reconocimiento temprano, la retirada inmediata de los agentes causales y cuidado de apoyo intensivo intravenoso y tópico. Los tratamientos específicos de ambas patologías son inmunoglobulina intravenosa (IgIV), altas dosis de corticosteroides y otros inmunosupresores, como ciclosporina y talidomida.

Curtis JA, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis treatments: An Internet survey. JAAD February 2016. 74(2) : 379–380.

C.TEMAS DE REVISIÓN.

HISTAMINOSIS

La histamina es una aminooxidasa que interviene en numerosas reacciones de hipersensibilidad inmediata y alérgica y también puede generar una gran variedad de patologías conocidas como Histaminosis que se caracterizan por manifestaciones clínicas diversas que pueden afectar al tubo digestivo, sistema nervioso y a la piel entre otros órganos.¹⁻³

Según su origen las histaminosis se pueden clasificar:

a) **Exógeno:** Originado de la histamina contenida en la dieta y que no ha sido desactivada en el tubo digestivo. En este grupo encontramos la histaminosis tóxica o intoxicación por histamina (generalmente por consumo de alimentos mal conservados) y el síndrome de histaminosis enteral.

b) **Endógeno:** Proveniente de la histamina acumulada en las células del propio individuo. Según sea el mecanismo inductor de esa liberación se clasifican como:

- Mediado por IgE o alérgico: Puede ser desencadenado por neuroalérgenos (pólenes, ácaros, hongos, etc.), proteínas alimentarias o medicamentos. Estos cuadros tienen una sintomatología clínica similar a cualquier alergia.

- No mediado por IgE: Entre los cuales figuran la histaminosis alimentaria no alérgica (Enfermedad frecuente, multisistémica y no bien conocida). Hay otros casos en los cuales la liberación de histamina se produce en ausencia de agentes causales conocidos (alimentos), y en las que influyen factores como el estrés, la exposición excesiva al sol, etc. En estos casos, aún teniendo un buen control de la dieta no mejoran los cuadros clínicos.

En los cuadros independientes de la IgE se observan síntomas directos por interacción de la molécula de histamina con los

distintos receptores. Entre estos figuran jaquecas, migrañas, disregulación de las secreciones (saliva, lágrimas, flujo vaginal), hinchazón abdominal después de comer, calambres musculares, diarreas, entre otros síntomas. También hay síntomas indirectos, como son dolor por presión, deshidrataciones de discos intervertebrales, estreñimiento y piel seca, entre otros.

Como parte de la respuesta alérgica a un antígeno se generan anticuerpos (IgE), que se unen a la superficie de las células cebadas y los basófilos a través de receptores Fc (Fracción constante) de gran afinidad, que son específicos de la IgE. Las personas atópicas generan anticuerpos de tipo IgE contra antígenos comúnmente inhalados; constituye este un rasgo hereditario y se ha identificado un "posible producto génico".⁴

Las aminoxidasas (AOs), son enzimas ampliamente distribuidas en los organismos vivos, catalizan la oxidación de monoaminas y poliaminas. Muchas funciones fisiológicas se atribuyen a las aminoxidasas, especialmente a las Diaminoxidasas.

La Histamina y otras aminas primarias liberadas durante las reacciones anafilácticas, sufren una desaminación oxidativa por las Aminoxidasas con liberación de aldehídos, amoniaco (NH₃) y agua oxigenada (H₂O₂). Las Aminoxidasas puede dividirse en dos clases de enzimas: el flavin-adenin-dinucleótido (FAD) o el 2, 4, 5 - tri hidroxifenil alanina (TPQ), cofactor derivado de un residuo de tirosina. Este segundo grupo de enzimas contiene cobre y TPQ y se encuentran en los vegetales y en los animales. Las de las plantas son más eficientes, probablemente porque funcionan mediante un mecanismo de radicales, que no funciona en las aminoxidasas animales.

El mecanismo molecular exacto de la actividad biológica de las aminoxidasas no está completamente definido. Se ha estudiado la relevancia patofisiológica de la Histamina, poliaminas, peróxido de hidrógeno y aldehídos en diferenciación celular, muerte celular, enfermedades alérgicas y daño de la isquémica reperfusión; además, ha sido descrita una relación entre la actividad plasmática de benzylamine oxidasa y la diabetes.

Entre las diaminoxidasas figura la Histamina, la cual puede modular tanto de la respuesta inmune humoral como de la celular y actuar como el mayor mediador de reacciones de hipersensibilidad inmediatas.

La Histamina juega un papel fundamental en la anafilaxia y está involucrada en reacciones alérgicas y pseudoalérgicas. A diferencia de otras vías metabólicas, la actividad histaminasa no es regulada directamente por la histamina endógena liberada. La actividad plasmática de la histaminasa aumenta en shock anafiláctico, pero no durante la inyección de histamina.⁵

En algunos casos, los niveles plasmáticos de histaminasa son intrínsecamente bajos, lo cual predispone a reacciones anafi-

lálticas. Los niveles altos de histamina en los seres humanos, podrían estar relacionados con factores endógenos o exógenos. La Histaminosis inducida por los alimentos resulta del contenido de la histamina alta o liberadores de histamina que presentan algunos alimentos. El primer síntoma de la ingesta excesiva de la histamina o la liberación es un aumento en la secreción gástrica seguida de taquicardia, dolor de cabeza e hipotensión.^{6,7}

Una gran cantidad de histamina se encuentra en alimentos fermentados, tales como queso, vino tinto, conservas de pescado, atún, salsas de pescado, chucrut, curados de cerdo y embutidos. En la comida oriental y la comida francesa con quesos, donde se pueden encontrar concentraciones superiores a 800 µg/g. Una formación química de novo de estas aminas también pueden ocurrir durante la cocción normal y almacenaje del alimento.

Uno de los alimentos con más contenido de histamina es la carne de los pescados, producto de la descomposición bacteriana que se produce después de ser capturado el pez. Ello se debe a que la actividad bacteriana provoca la degradación del aminoácido histidina presente en la carne, lo que lleva a que se produzca concentraciones elevadas de histamina en este tipo de alimentos; lo cual puede provocar incluso una intoxicación alimentaria denominada Escombroidosis. Debido a ello en la industria alimentaria, se recomienda medir el contenido de histamina presente para este tipo de alimentos que puedan presentar altos contenidos de Histaminas con el fin de garantizar su inocuidad al momento de ser consumido.⁸

El concepto de reacciones pseudoalérgicas a alimentos o alergias a los alimentos falsos, primero fue sugerido por Dukor et al. donde la ingesta anormal de aminas biógenas, como la Histamina y la Tiramina, es uno de los principales mecanismos implicados. Los síntomas clínicos principales son representados por una baja de la presión arterial, angioedema, cefaleas y alteraciones de las funciones intestinales, la piel y síntomas respiratorios.⁹

Altos niveles de histamina también pueden derivar de la flora bacteriana del colon, especialmente en sujetos con dismicrobismo colónico debido a la ingesta excesiva de alimentos ricos en almidón y celulosa.

El primer síntoma de la ingesta excesiva de la histamina o la liberación es un aumento en la secreción gástrica seguida de taquicardia, dolor de cabeza e hipotensión.¹⁰

Además de los alimentos, diversas sustancias estimulan la liberación de Histamina por las células cebadas de manera directa y sin sensibilización previa. Entre estos figuran algunos fármacos, pépticos, venenos y otros agentes. Este fenómeno puede explicar reacciones anafilactoides inesperadas como "El síndrome de hombre rojo", inducido por la Vancomicina y que afecta la mitad superior del cuerpo con hiperemia facial e hipotensión.¹¹

Estudios clínicos revelan que la histamina liberada durante una anafilaxia o si se aplica un liberador de histamina a dosis grandes, a los pocos segundos de la inyección intravenosa se produce disminución severa de la presión arterial. Con la dilatación de los vasos finos, se atrapa gran cantidad de sangre, aumenta la permeabilidad y sale plasma de la circulación, y por tanto disminuye el volumen sanguíneo eficaz, el retorno venoso y el gasto cardíaco. Los pacientes además presentan una sensación ardorosa y pruriginosa; dicho efecto más intenso en las palmas de las manos, en la cara, el cuero cabelludo y la orejas, es seguido por la sensación de calor intenso. La piel se enrojece y el rubor se disemina pronto hacia el tronco. Disminuye la presión arterial, aumenta la frecuencia cardíaca y la persona suele quejarse de dolor de cabeza. Al cabo de unos minutos la presión arterial se normaliza y aparecen pápulas en la región de la piel enrojecida. También se presentan cólicos, náuseas, hipersecreción de ácidos y broncoespasmo moderado.

Además del exceso de histamina, otros mecanismos histamino-dependientes de reacciones pseudoalérgicas a los alimentos pueden incluir cambios en la actividad de las enzimas implicadas en el metabolismo de la histamina. En pacientes con dermatitis atópica se observa una caída en los niveles de histaminasa y monoamino oxidasa B.

La Histaminasa también puede ser inhibida por toxinas de alimentos, nitrito de sodio, antibióticos (ácido clavulánico) y hepatitis viral. Una reducida actividad diaminoxidasa y el catabolismo de la histamina parecen estar implicados en episodios de broncoconstricción que ocurren después de la ingesta de vino tinto o alimentos ricos en histamina ya que la diaminoxidasa intestinal es necesaria para la producción de aminas biogénicas.¹²⁻¹⁴

En el intestino de pacientes con Enteropatía alérgica, así como en pacientes con Crohn y la colitis ulcerosa, hay un aumento de la secreción de histamina y su contenido está elevado en la mucosa intestinal. Hay estudios que demuestran que los mediadores inflamatorios derivados de la célula de mastocito, incluyendo la Histamina, juegan un papel patogénico importante en estas enfermedades.¹⁵

Por otra parte, en el cerebro, las neuronas y mastocitos almacenan histamina. Los mastocitos en el Sistema Nervioso Central contienen una gran variedad de mediadores químicos, incluyendo histamina, serotonina (5-HT), calcitrina, y factor- α de necrosis tumoral, los cuales al aumentar pueden aumentar la permeabilidad microvascular. Estos mediadores estimulan la quimiotaxis de los leucocitos, adhesión, y extravasación de células inflamatorias en el cerebro y la médula espinal, todas las cuales participan en la patogenia de muchas enfermedades inflamatorias del Sistema Nervioso Central tales como encefalomielite y esclerosis múltiple. Además, la histamina, la bradiquinina, eicosanoides y los radica-

les libres son también secretados tras un trauma, isquemia, epilepsias e inflamaciones del sistema nervioso.

La histamina neuronal tiene muchas interacciones con varios sistemas de neurotransmisores. Existe una interacción de histamina entre las neuronas centrales y el sistema extrapiramidal. Así pues, los agonistas y antagonistas de la histamina modulan la secreción de la dopamina y la vía de regulación de receptores de la histamina, y a la inversa, los agonistas y antagonistas de la dopamina modulan la secreción de histamina vía receptores de dopamina.

Las neuronas que contienen dopamina pueden dividirse en tres grupos principales: nigroestriadas, mesocorticales y tuberhipofisales. El principal tracto dopaminérgico en el cerebro se origina en la zona compacta de la sustancia negra, y proyecta axones que proporcionan una densa inervación al núcleo caudado y al putamen del cuerpo estriado; aproximadamente un 80% de toda la dopamina que se encuentra en el cerebro se halla en el cuerpo estriado.

La histamina regula muchas funciones del cerebro. Por ejemplo la histamina induce catalepsia, la cual ha sido sugerida como un modelo animal de la enfermedad de Parkinson. En el Parkinson, el tracto nigroestriado degenera, originando una importante disminución de dopamina en el estriado originando los síntomas de esta enfermedad

La metilhistamina, un metabolito de la histamina cerebral está elevada en el líquido cefalorraquídeo de esquizofrénicos. En el Parkinson hay alteraciones en la transmisión histaminérgica, y se postula que la administración de antagonistas de los receptores H3 podría ser útil en las fases iniciales de la enfermedad y, de manera alternativa, los agonistas de los receptores H3 podrían ser de utilidad en el manejo de las discinesias tardías inducidas por la administración crónica de L-DOPA.

En los esquizofrénicos, los sitios de unión del receptor H1 de la histamina están disminuidos y además tienen bajos niveles de histamina en sangre. Por lo tanto, la disfunción del sistema neuronal de histamina puede participar en la disfunción extradopaminérgica del cerebro de la esquizofrenia. Muchos medicamentos neurolépticos actúan mejorando la disponibilidad de la histamina y agentes de histamina pueden mejorar la esquizofrenia refractaria.^{1, 2, 16-19}

Se han empleado diversas terapias para la histaminosis especialmente cuando afectan al tubo digestivo. Estos tratamientos están orientados en inhibir la degranulación de mastocitos y liberación de histamina, es decir, modulación de receptores de la histamina, supresión de la producción de IgE, inhibición de la degranulación de mastocitos, etc. Las terapias innovadoras en esta revisión se centran principalmente sobre la degradación de la histamina y no en la reducción o inhibición de la liberación de histamina.

Hay estudios que sugieren un posible uso terapéutico de la histamina derivada de vegetales, la cual tiene una actividad altamente específica y capacidad para degradar diferentes aminas biógenas, como histamina y poliaminas.

Según diversos autores los tratamientos naturales aseguran el cumplimiento del paciente, mejoran la salud de los pacientes y su calidad de vida. Una terapia enzimática natural para el control de diferentes condiciones patológicas mediadas por la histamina, tales como alergia, anafilaxia, isquemia intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, que consista en alimentos vegetales que contienen aminooxidasas podría representar una alternativa segura y no tóxica que puede reemplazar totalmente o complementar otros tratamientos existentes.

Son numerosos los extractos de vegetales que han demostrado ser eficaces en el manejo de las patologías alérgicas inmunológicas y no inmunológicas como diversas formas de dermatitis, gastritis, enteritis, etc. Entre estas figuran extractos de vegetales que pueden ser formulados como tabletas, cápsulas, polvos o suspensiones.

Extractos de Kiwi, Momordica, Tiarella polyphylla o de Allium vineale inhiben la liberación de histamina por los mastocitos y reducen el nivel de citoquinas Th2 e IgE en suero.

Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un isoorientin de origen natural (Extractos de aloe, planta de arroz, bambú, etc.), como ingrediente activo de antihistamínico.

Otros nuevos productos se basan en compuestos químicos como imidazoles, heteroaryl bicíclico, benzofuro benzothienopyrimidine, 2-Aminopirimidina y Thioredoxina. Varios péptidos se están utilizando para el tratamiento de inflamación cutánea (dermatitis, eczema, psoriasis) y alergias diversas (sensibilidad a los alimentos, anafilaxia), siendo potencialmente útiles para tratar la histaminosis por inhibir la degranulación de mastocitos y reducir la liberación de histamina, citoquinas y leucotrienos [123.124]. En este contexto, estos péptidos podrían utilizarse con éxito para reemplazar a los corticosteroides.^{1, 20-23}

El mejor conocimiento de los mecanismos de la histaminosis y sus manifestaciones cutáneas permitirán manejar en mejores condiciones diversas patologías alérgicas de la piel. Se debería evitar la ingesta de alimentos que estimulan la liberación de histamina y por otra parte recomendar aquellos alimentos que inhiben la liberación de alérgenos.

A los tratamientos tradicionales como los antihistamínicos, corticoides, etc., se pueden asociar productos o preparados naturales que incluso pueden controlar la enfermedad sin la utilización de estos fármacos.²⁴

Referencias bibliográficas

- Mondovi B, et al. Effects of amine oxidases in allergic and histamine-mediated conditions. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2013 Jan 1;7 (1):20-34
- Ochoa MJ MD (Red SLAAI). Síndrome de histaminosis alimentaria no alérgica (HANA): 26 de marzo de 2016. red-slaai@googlegroups.com.
- Galli, S. J.; New concepts about the mast cell. *N. Engl. J. Med*1993; 328, 257-265
- Bachrach U. Oxidized polyamines. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1970; 171: 939-956.
- Schmutzler W, et al. On the origin of plasma histaminase in the anaphylactic shock in guinea pigs. *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol* 1966; 252: 332-338.
- Sattler J, Hafner D, Klotter HJ, Lorenz W, Wagner PK. Foodinduced histaminosis as an epidemiological problem: Plasma histamine elevation and haemodynamic alterations after oral histamine administration and blockade of diamine oxidase (DAO). *Agents Actions* 1988; 23: 361-365.
- Storach SA. In: Uvnas B, editor. *Histamine and Histamine Antagonists*. Berlin: Springer-Verlag; 1991: 511-20.
- Taylor SL. Histamine food poisoning: Toxicology and clinical aspects. *Crit Rev Toxicol* 1986; 17: 91-128.
- Dukor P, et al. In: Dukor P, editor. *Pseudo-Allergic Reactions: Involvement of Drugs and Chemicals*. Basel: Karger 1980: IX-XIV.
- Moneret DA, et al. Food allergy and food intolerance. Nutritional aspects and developments. *Proceedings of the 28th Symposium of the Group of European Nutritionists*. Scheveningen, 1990.
- Storach SA. In: Uvnas B, editor. *Histamine and Histamine Antagonists*. Berlin: Springer-Verlag; 1991: 511-20.
- Juhlin L. Factors influencing antralin erythema. *Br J Dermatol* 1981; 105 (Suppl 20): 87-91.
- Sattler J, et al. Inhibition of human and canine diamine oxidase by drugs used in an intensive care unit: Relevance for clinical side effects? *Agents Actions* 1985; 16: 91-94.
- Gang V, Baldus M, Kadereit M. Serum level changes of endogenous and postheparin diamine oxidase (histaminase) in clinical and experimental hepatitis. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1976; 23:104-109.
- Amon U, et al. Enteral histaminosis: Clinical implications. *Inflamm Res* 1999; 48: 291-295.
- Ito, C. The role of the central histaminergic system on schizophrenia. *Drug News Perspect*. 2004; 17 (6):383-387
- Aquino-Miranda G, et al. Regulación por receptores H3 a histamina de la liberación de neurotransmisores en los ganglios basales: implicaciones para la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. *Gaceta Médica de México*. 2012; 148: 467-475
- Prell G.D. & Green J. P.; 1986; Histamine as a neuroregulator. *Annu Rev. Neurosci*. 9, 209-254.
- Schwartz, J. C., Arrang, J. M, Garbarg M., Pollard H., & Ruat M. Histaminergic transmission in the mammalian brain. *Physiol. Rev*1986. 71, 1-51.
- Bowman, D.B. Cytoprotective or therapeutic plant composition Patente: WO2011044587 (2011).
- Eisenberg, R., Raz, T. Anti-allergic complex molecules. Patente: US7528110 (2009).
- Houck, J.C., Clagett, J. Small peptides and methods for treatment of inflammation. Patente US8012934 (2011).
- Bongcheol, K., et. al. Compositions comprising the extract of *Actinidia arguta* and related species for the prevention and treatment of allergic disease and non-allergic inflammatory disease. Patente EP2329835 (2011).
- Honeyman J. Mastocitosis. En *Comentarios del director. Rev Chilena de Dermatol* 2015 N°3: Paginas"????

EVENTOS NACIONALES 2016

■ MES DE JUNIO

Jueves 30, 20.00 hrs.

2° REUNIÓN CIENTÍFICA

Coordina: Servicio de Dermatología Clínica Las Condes

Lugar: Hotel Plaza El Bosque

Patrocina: Laboratorio Galderma

■ MES DE AGOSTO

Jueves 4, 20.00 hrs.

3° REUNIÓN CIENTÍFICA

Coordina: Servicio de Dermatología – Hospital Clínico

Pontificia Universidad Católica

Lugar: Hotel Plaza El Bosque

Patrocina: Laboratorio La Roche Posay

■ MES DE SEPTIEMBRE

Sábado 3, 10.00 hrs.

2° SESIÓN DE EDUCACIÓN CONTINUA

Coordina: Grupo de Trabajo de Acné y Rosácea

Lugar: Hotel Plaza El Bosque

Patrocina: Laboratorio Galderma

■ MES DE OCTUBRE

Jueves 6, 20.00 hrs.

4° REUNIÓN CIENTÍFICA

Coordina: Servicio de Dermatología Hospital Clínico
Universidad de Chile

Lugar: Hotel Plaza El Bosque

Patrocina: Laboratorio Pharmatech

■ MES DE NOVIEMBRE

Sábado 5, 10.00 hrs.

3° SESIÓN DE EDUCACIÓN CONTINUA

Coordina: Grupo de Trabajo de Psicodermatología

Lugar: Hotel Plaza El Bosque

Patrocina: Laboratorio Beiersdorf

JORNADAS ANUALES PROF. DR. HERNÁN HEVIA P.

Jueves 24, Viernes 25 y Sábado 26 de Noviembre

Hotel Hilton Garden Inn - Iquique

ACTIVIDADES AUSPICIADAS POR SOCHIDERM 2016

■ MES DE JUNIO

Viernes 24 y Sábado 25

XXVIII SIMPOSIUM PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA

Organiza: Unidad de Dermatología
Pontificia Universidad Católica

Director: Dr. Sergio Silva

Coordinadores: Dres. Ariel Hasson, Nelson
Navarrete y Natacha Quezada

Lugar: Sheraton Santiago
Hotel & Convention Center

■ MES DE AGOSTO

Jueves 25, Viernes 26 y Sábado 27

XXX CURSO INTERNACIONAL "TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA"

Organiza: Departamento de Dermatología
Hospital Clínico Universidad de Chile

Directores: Dres. Hilda Rojas y Rodrigo De la Parra

Lugar: Sheraton Santiago
Hotel & Convention Center

■ MES DE OCTUBRE

Jueves 20 y Viernes 21

XXII JORNADAS DERMATOLÓGICAS DE CLÍNICA ALEMANA

Organiza: Departamento de Dermatología
Clínica Alemana

Directores: Dres. Raúl Cabrera y
María Trinidad Hasbún

Lugar: Sheraton Santiago
Hotel & Convention Center

■ MES DE DICIEMBRE

Jueves 15 y Viernes 16

IX SIMPOSIO INTERNACIONAL DE EPIDERMOLISIS BULOSA

Organiza: Fundación DEBRA Chile y Departamento de
Desarrollo Médico Clínica Alemana

Directores: Dres. Francis Palisson, Anne Lucky y Jemmima
Mellerio

Lugar: Auditorio Federico Haecker Clínica Alemana

EVENTOS INTERNACIONALES 2016

■ MES DE JULIO

5th Congress of the Psoriasis International Network.
07 al 09 de julio / París - Francia.

1º Simposio Internacional de Cabellos y Uñas de la SBD.

22 y 23 de julio / Belo Horizonte - Brasil.

Summer Meeting Of The American Academy Of Dermatology (AAD).

27 al 31 de julio / Boston - Estados Unidos.

■ MES DE AGOSTO

XXII Congreso Argentino de Dermatología.
04 al 06 de agosto / Salta - Argentina.

XXVII Congreso Mexicano de Dermatología.

09 al 13 de agosto / Centro de Convenciones Yucatán Siglo XX, Mérida, Yucatan - México.

16th World Congress on Cancers of the Skin.

31 de agosto al 03 de septiembre / Viena - Austria.

■ MES DE SEPTIEMBRE

25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV).

28 de septiembre al 2 de octubre / Viena - Austria.

■ MES DE OCTUBRE

XXI Congreso Ibero Latinoamericano de Dermatología - CILAD.

25 al 29 de Octubre / Sheraton Hotel & Convention Center. Buenos Aires - Argentina.

■ MES DE NOVIEMBRE

Congreso Colombiano de Dermatología.

10 al 14 de noviembre / Hotel Holiday Inn Bucaramanga Cacique Bucaramanga, Santander - Colombia.

Congreso Uruguayo de Dermatología.

17 al 19 de noviembre / Punta del Este - Uruguay.

CUPÓN DE SUSCRIPCIÓN



Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA



Deseo suscribirme a la Revista de la SOCIEDAD CHILENA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA por un año.

Nombre Completo _____

Fecha _____

Dirección _____

Comuna _____ Ciudad _____

Fono _____

Firma

Valor de la suscripción anual (cuatro ediciones)

Nacional \$19.000

Internacional US \$38

Enviar el cupón a:

Soc. Chilena de Dermatología y Venereología

Av. Vitacura 5250, Of. 202, Vitacura, Santiago, Chile

Cheque cruzado y nominativo a nombre de; SOCHIDERM

- Fich F, Del Barrio-Díaz P, Kam S, Celle V, Concha M, Kolbach M, Carrasco-Zuber JE. Tungiasis, an emerging tropical disease in Chile: three imported cases reports. *Rev Chilena Infectol.* 2013 Dec;30(6):676-9.
- Reyes-Baraona F, Andino R, Carrasco JE, Arriagada C, Guerrero S. Linear IgA bullous dermatosis of childhood: case report. *Arch Argent Pediatr.* 2014 Apr;112(2):e57-60.
- Concha-Rogazy M, Alvarez-Véliz S, Del Barrio-Díaz P, Carrasco-Zuber JE, Gonzalez-Bombardiere S. Desmoplastic trichoepithelioma; A new case and review of the literature with emphasis on its differential diagnosis. *Hong Kong J Dermatol Venereol* 2014;22 (3):135-139 .
- Kolbach M, Carrasco-Zuber JE, Vial-Letelier V. Ebola: characterization, history and cutaneous manifestations. *Rev Med Chil.* 2015 Nov;143(11):1444-8.
- Sandoval M, Carrasco-Zuber J, Gonzalez S. Extradigital Symplastic Glomus Tumor of the Hand: Report of 2 Cases and Literature Review. *Am J Dermatopathol.* 2015 Jul;37(7):560-2.
- Valenzuela F, Papp KA, Pariser D, Tyring SK, Wolk R, Buonanno M, Wang J, Tan H, Valdez H. Effects of tofacitinib on lymphocyte sub-populations, CMV and EBV viral load in patients with plaque psoriasis. *BMC Dermatol.* 2015; 8: 15-8.
- Michel P, Valenzuela F. Behçet's disease. *Piel* 2015;30:358-64.
- Ramirez C, Riquelme J, Valenzuela F, Carreño L. Anaplastic large cell lymphoma ALK (-) of intestinal lymph nodes with initial cutaneous involvement. *Piel* 2015;30: 687 – 695.
- Valenzuela F, Lahfa M, Tan H, Papacharalambous J, Mamolo C. Tofacitinib or Etanercept versus Placebo on Patient-reported Outcomes: Results from a Phase 3 Study in Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2015;8(5 Suppl 2):S19
- Pigem R, Villablanca S, Podlipnik S, Alòs L, Puig S. Vitiliginous alopecia masquerading as frontal fibrosing alopecia. *Int J Trichology.* 2015 Jan-Mar;7(1):41-2. doi: 10.4103/0974-7753.153462.
- Meneses M, Chavez-Bourgeois M, Badenas C, Villablanca S, Aguilera P, Bennàssar A, Alos L, Puig S, Malveyh J, Carrera C. Atypical Clinical Presentation of Xeroderma Pigmentosum in a Patient Harboring a Novel Missense Mutation in the XPC Gene: The Importance of Clinical Suspicion. *Dermatology.* 2015;231(3):217-21. doi: 10.1159/000433527. Epub 2015 Aug 5.
- Wortsman X, Roustan G, Martorell A. Color Doppler ultrasound of the scalp and hair. *Actas Dermosifiliogr.* 2015 Nov;106 Suppl 1:67-75. doi: 10.1016/S0001-7310(16)30009-6.

Información a nuestros colaboradores para el envío de trabajos

La Revista Chilena de Dermatología acepta trabajos para su publicación en idioma castellano, siempre y cuando reúnan los requisitos que se mencionan a continuación y sean aprobados por el Comité Editorial. El contenido del artículo será de exclusiva responsabilidad del autor.

Las contribuciones deben referirse a alguna de las áreas de la Dermatología y salud pública en Dermatología, con referencia a aspectos de investigación básica, investigación clínica, experiencia clínica, revisiones y actualizaciones diagnósticas y terapéuticas, comentarios bibliográficos, entre otros.

Los trabajos deberán ajustarse a las siguientes instrucciones, preparadas considerando el estilo y naturaleza de la Revista y los "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals "URM", establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, actualizados en el sitio web www.icmje.org.

Deben enviarse directamente a Sociedad Chilena de Dermatología y Venereología, Av. Vitacura 5250, Of. 202, Vitacura, Santiago o vía e-mail a revista@sochiderm.cl

Requisitos Generales

1. Los trabajos enviados deberán ser originales e inéditos y no podrán ser sometidos a consideración de otras publicaciones hasta que el Comité Editorial haga saber al autor que el artículo no ha sido aceptado. Todos los artículos deberán acompañarse de una declaración simple, firmada por el autor responsable, que indique que el trabajo es inédito y original.

2. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar total o parcialmente los artículos o de sugerir al autor las correcciones pertinentes antes de su publicación.

3. Los artículos deben estar escritos en procesador de texto Windows 2003 o superior. El manuscrito deben ser redactado para tamaño carta, dejando un margen de al menos 3 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. El texto del manuscrito, desde la página del título hasta las referencias, debe incluirse en un archivo escrito en Word, letra Times New Roman o Arial, con tamaño de letra 12pt, interlineado a 1,5 líneas y justificado a la izquierda. En otro archivo, adjunto, se incluirán las Tablas y Figuras, en páginas aparte con sus respectivos títulos y leyendas.

4. En la primera página deben anotarse: El título del trabajo, que debe ser breve y representativo del contenido del artículo; Nombre y título del autor(es), identificándolos con su nombre de pila y apellido paterno. El uso del apellido materno o su inicial es del arbitrio de cada autor. Se recomienda a los autores escribir su nombre con un formato constante, en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el Index Medicus (MEDLINE) y otras bases de datos internacionales. Al término de cada nombre de autor debe identificarse con número de "superíndice"; Nombre de la(s) Secciones, Departamentos, Servicios e Instituciones a las que perteneció dicho autor durante la ejecución del trabajo; Nombre y correo electrónico del autor principal con quien establecer correspondencia; Fuente de apoyo financiero si lo hubo; Señale con letras minúsculas en "superíndice" a los autores que no sean médicos y use dicho superíndice para identificar su título profesional o su calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.

5. En la segunda página repita el título y comience con el texto que no debe exceder de 10 páginas o 5.000 palabras. Debe incluirse un resumen en castellano e inglés ("Abstract") con un máximo de 150 palabras cada uno y tres palabras claves en castellano e inglés ("Key words") elegidas en la lista de "MeSH Headings" del Index Medicus ("Medical Subjects Headings"), accesible en www.nlm.nih.gov/mesh/ o en Google y que orienten sobre el contenido del artículo.

6. Las referencias bibliográficas deben escribirse al final del artículo, ordenándolas numéricamente de acuerdo con la secuencia en que aparecen en el texto, en el cual han de señalarse solamente con el número arábigo progresivo correspondiente, entre paréntesis y a nivel de la línea. Su formato debe ser el siguiente:

a) Para Artículos en Revistas: Apellido e inicial del nombre del o los autores. Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue "et al". Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Sigue el título completo del artículo, en su idioma original. Luego, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el Index Medicus: año de publicación; volumen de la revista (número o mes, entre paréntesis); página inicial y final del artículo. Ejemplo:

Venegas F, Vaccaro P, Abudín G, Reydet C, Brunie F, Arcuch J. Signo de Leser-Trélat asociado a adenocarcinoma gástrico. Caso clínico. Rev Med Chile 2012; 140:1585-1588.

b) Para capítulos en libros. Ejemplo: Rodríguez P. Trasplante pulmonar. En: Rodríguez JC, Undurraga A, Editores, Enfermedades Respiratorias. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo Ltda.; 2004. p. 857-82.

c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y Revista de origen tal como para su publicación en papel indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej: Rev Med Chile 2012; 140 (3): 281-6. Disponible en: www.scielo.cl [Consultado el 11 de junio de 2012].

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

7. Las fotografías, ilustraciones, gráficos, dibujos y reproducciones fotográficas deben entregarse en imágenes digitales indicando posición correcta de publicación. Las ilustraciones, gráficos y dibujos deben ser claras y legibles e indicar la referencia cuando corresponda. Las fotografías digitales deben enviarse de preferencia no pegadas en el texto, deben tener una resolución de 8 x 5,5 cm o bien 72 dpi si el tamaño es sobre 50 x 34,5 cm.

Toda foto clínica que incluya la cara de un paciente deberá ser alterada o modificada con la finalidad de que la persona no sea reconocida y se resguarde su privacidad y deberá ir acompañada de una autorización escrita del paciente para su publicación ya sea en revista, formato papel o revista electrónica.

Las fotos deberán ser de primera fuente, sin haber sido trucadas ni retocadas; si necesita hacer cualquier modificación, agregar flechas o tapar ojos, envíe una copia modificada que acompañe a la foto original. Los trabajos deben acompañarse de una declaración simple afirmando la autoría de las fotos y que éstas no han sido alteradas ni modificadas, salvo en el caso de las fotos en que aparezca la cara del paciente, en cuyo caso ésta debe ser alterada o modificada en original a efectos de que no sea reconocida su identidad, resguardar su privacidad y dar cumplimiento a la autorización escrita del paciente. Si las fotos han sido tomadas de otra fuente, deben acompañarse de una autorización para su publicación del autor original.

8. Los editores de la Revista Chilena de Dermatología se reservan el derecho a realizar en todos los trabajos sometidos a su consideración y aprobados para su publicación, las correcciones ortográficas y gramaticales que pudiesen resultar necesarias y las adecuadas requeridas para uniformar el estilo y forma de la revista, siempre que estos cambios no signifiquen una modificación de la materia expuesta.

9. La autorización de reimpresos debe ser solicitada directamente a los autores, quienes informarán a la Sociedad Chilena de Dermatología para que ésta resuelva las condiciones de comercialización.

10. Todos los aspectos no previstos en esta información deberán ser consultados directamente con el editor o con los coeditores de la Revista.

Condiciones especiales para la Sección ¿Cuál es su diagnóstico?

1. Las contribuciones deben referirse a casos clínicos de interés.

2. No debe mencionarse hospital o clínica o lugar de trabajo del autor donde fue visto el paciente ni datos que permitan su localización.

3. En la primera página debe anotarse:

a. ¿Cuál es su diagnóstico?

b. Nombre y título del(os) autor(es), especialidad, lugar de trabajo, mail de contacto, teléfono y fax del autor responsable.

La primera parte, donde se expone el cuadro clínico, debe tener un máximo de 370 palabras y las páginas siguientes deben tener una extensión máxima de 1.500 palabras.

4. Deben incluirse dos fotos a color; una de tipo clínica y otra del estudio histopatológico; las fotos no tendrán pie de figura y deben cumplir los requisitos generales indicados en el punto 7.

5. Con la discusión del caso, debe hacerse una revisión del cuadro clínico, que incluya diagnóstico diferencial, tratamientos, etc. Debe incluirse también un comentario final.

Las referencias bibliográficas (mínimo 10) deben cumplir con los requisitos generales indicados en el punto 6.

Condiciones especiales para la Sección Casos Clínicos

1. Se publicarán casos clínicos de interés particular para la especialidad, ya sea por su baja incidencia en nuestro medio o por su forma clínica poco habitual.

2. No debe mencionarse hospital o clínica o lugar de trabajo del autor donde fue visto el paciente ni datos que permitan su localización.

3. Los casos enviados no deben contener más de 350 palabras en total. Los nombres de los autores y sus lugares de trabajo no se consideran para esta cifra.

4. El título debe ser claro, breve y debe incluir el nombre del autor o autores (no más de cuatro) y su(s) lugar(es) de trabajo. También agregar dirección de e-mail y número de teléfono del autor responsable.

5. Se debe incluir una sola foto sin pie de figura que ilustre el caso clínico o la histología del mismo, que cumpla con las condiciones indicadas en requisitos generales en el punto 7.

6. En la redacción del caso clínico debe agregarse un breve comentario sobre el mismo.

7. Deben incluirse dos referencias bibliográficas.

8. Los autores se comprometen, por el solo acto de enviarlo para su publicación, a referir siempre cada publicación, agregando a su título la palabra "Caso clínico" encerrada entre paréntesis.

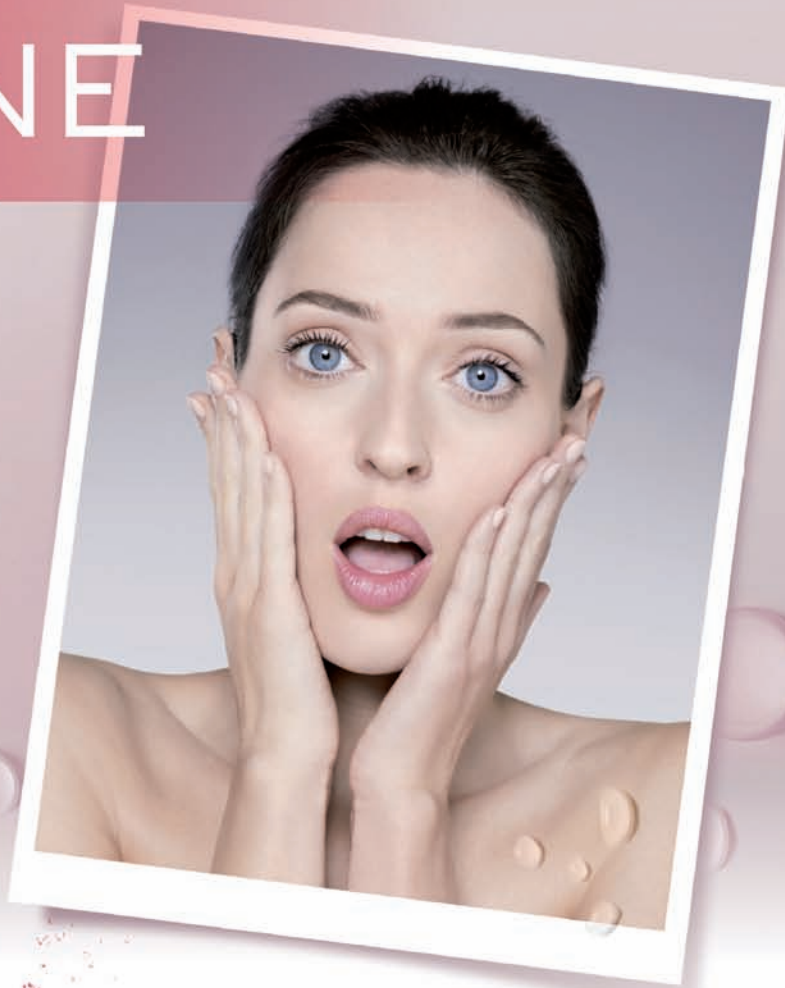
URIAGE

EAU THERMALE

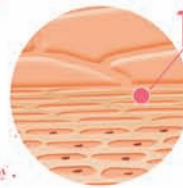
ROSÉLIANE

ÚLTIMA INNOVACIÓN
EN TRATAMIENTO
ANTIROJECES

NUEVA FÓRMULA



ACCIÓN COMPLETA A 3 NIVELES



1 REPARA y REFUERZA
la barrera cutánea de la piel
Ceramidas + Fitoesteroles
■ Repara el cemento lipídico



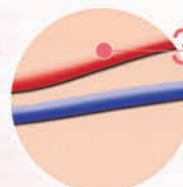
Agua Termal Uriage
■ Calma, hidrata y repara



2 REGULA
la barrera inmune de la piel
Complejo Regulador TLR2
■ Controla respuesta inmune



Complejo SK5R
■ Inhibe la inflamación.



3 PROTEGE Y FORTALECE
los vasos sanguíneos
Extracto de Ginseng y Algas Rojas
■ Limitan dilatación vascular.

L'EAU DE LA PEAU

Eucerin®

CIENCIA VISIBLE EN TU PIEL

NUEVO

Eucerin®

HYALURON-FILLER

CC CREAM TONO MEDIO

INVESTIGACIÓN DERMATOLÓGICA

CUBRE Y CORRIGE

Efecto relleno anti-arrugas + perfección del tono y apariencia de la piel

Nuevo HYALURON-FILLER CC Cream eficacia anti-age comprobada ahora con pigmentos unificadores de color

- ▶ Con **Ácido Hialurónico** que penetra la piel profundamente logrando un efecto relleno anti-arrugas
- ▶ **Micropigmentos de color** que cubren y corrigen la piel para una apariencia radiante
- ▶ Eficacia y tolerabilidad de la piel comprobada científica y clínicamente