

Revista Chilena de DERMATOLOGIA

Vol. 26 N° 4/2010

Ivermectina: Usos, seguridad y toxicidad

Psoriasis entre Pacientes Afectados de Onicomycosis

Conductas Alimentarias entre Pacientes con Diagnóstico de Acné Vulgar y Pacientes Sanos

Efecto inmunomodulador de la *Equinácea purpúrea* en pacientes con Herpes Labial Recurrente

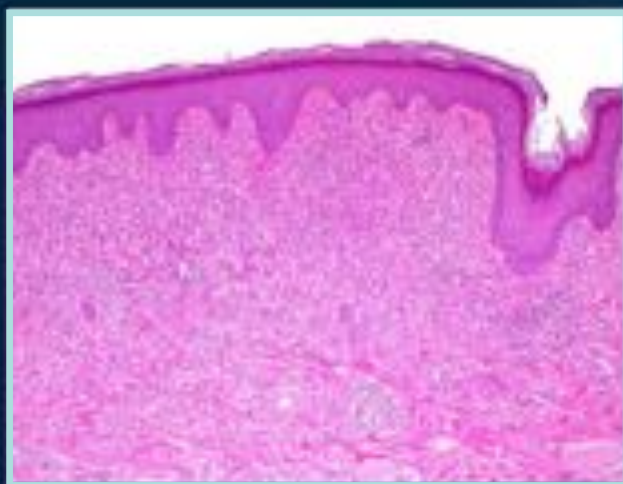
Dermatosis Purpúrica Pigmentaria por Actividad Física

Carcinoma de Células de Merkel

Dermatosis IgA Lineal

Dermatomiositis Asociada a Cáncer Testicular Mixto

Compromiso Cutáneo por el Cáncer de Mama



Organo oficial de la Sociedad Chilena de
Dermatología y Venereología.
Auspiciado por el Colegio IberoLatinoamericano de Dermatología (CILAD)

REVISTA CHILENA DE Dermatología

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

ISSN 0717-2273

Vol. 26 N°4 Año 2010

SOCIEDAD CHILENA DE
DERMATOLOGIA Y VENEREOLOGIA
www.sochiderm.org



COMITE EDITORIAL

Editor

Dr. Juan Honeyman M.

Coeditor

Dra. María Isabel Herane H.

Consejo Editorial

Dra. Rosario Alarcón C.
Dr. Francisco Bobadilla B.
Dr. Félix Fich Sch.
Dr. Héctor Fuenzalida C.
Dr. Ariel Hasson N.
Dr. Nelson Navarrete N.
Dra. Hilda Rojas P.
Dr. Sergio Silva V.
Dra. M. del Pilar Valdés A.

Consejo Asesor Nacional

Ligia Aranibar	Ximena Echeverría	Héctor Ruiz
Irene Araya	Sergio González	Tirza Saavedra
Alex Arroyo	Robinson Guerrero	Mauricio Sandoval
Perla Awad	Juan Pedro Lonza	Ivo Sazunic
Pilar Bofill	Rodrigo Loubies	Emilio Sudy
Raúl Cabrera	Montserrat Molgó	Francisco Urbina
Perla Calderón	María Teresa Molina	Pablo Uribe
Rodrigo Cárdenas	Enrique Mullins	Fernando Valenzuela
Mirtha Cifuentes	Cecilia Orlandi	Cristian Vera
Hernán Correa	María Luisa Pérez Cotapos	Ximena Wortsman
Yamile Corredoira	Lilian Pérez	María Soledad Zegpi
Claudia De la Cruz	Tatiana Riveros	Viviana Zemelman

REVISTA CHILENA DE DERMATOLOGIA es publicada trimestralmente por
Actualidades Médicas®.
Tabancura 1515, Of. 203, Vitacura, Santiago, Chile.
Fono: 2159311. Fono/Fax: 2173676 - E-mail: actualmed@actualmed.cl
Directora: Ana María Peña A.
Impresa en Salviat Impresores - Seminario 739, Santiago, Chile. Fono: 02-3418410

COMITE EJECUTIVO

Presidente

Dra. Irene Araya B.

Vice-Presidente

Dr. José Hono P.

Secretaria General

Dra. Eliana Faúndez L.

Tesorero

Dr. Aurelio Salvo L.

Past-President

Dr. Enrique Mullins L.

Directores

Dra. Pilar de la Sotta F.
Dr. Héctor Fuenzalida C.
Dra. Marcela Le-Bert Z.
Dr. Pedro Lobos B.
Dr. Rodrigo Loubies M.
Dra. Daniela Merino L.
Dr. Emilio Sudy M.

Oficina Sociedad Chilena de Dermatología y Venereología

Avda. Vitacura 5250, Of. 202 – Vitacura
Santiago - Chile
Fono: (56-2) 6519160 Fax: (56-2) 6519165

Secretarías SOCHIDERM
Sra. Sandra Díaz A.
sochiderm@entelchile.net
Srta. Karina Vielma M.
oficina@sochiderm.cl

Secretaria Revista Chilena de Dermatología y Venereología
Srta. Karina Vielma M.: revista@sochiderm.cl

Sumario

EDITORIAL

- 350 **Elección de Directorio SOCHIDERM 2010 - 2012**
Irene Araya B.
- 351 **Rol del Estrés Oxidativo en el Envejecimiento de la Piel**
Marianne Gosch C., Jorge Larrondo G., Héctor Araya L.,
Juan Honeyman M.

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- 358 **Ivermectina: Sus Múltiples Usos, Seguridad y Toxicidad**
Jairo Victoria Ch.

TRABAJOS ORIGINALES

- 370 **Elevada Proporción de Psoriasis entre Pacientes Afectados de Onicomicosis**
Manuel Sánchez R., Joaquín Sola O., Cristián Fischer L.,
Agustí Martí G., Pablo Umbert M.
- 375 **Estudio Comparativo sobre las Conductas Alimentarias entre Pacientes con Diagnóstico de Acné Vulgar y Pacientes Sanos**
Claudia Salomone B., Claudia Nicklas D.,
Katherine Droppelmann D., María Luisa Pérez-Cotapos S.
- 379 **Estudio del efecto inmunomodulador de la *Equinácea purpúrea* en pacientes con Herpes Labial Recurrente**
Bernardita Prado A., Marcela Le-Bert Z., Flavio Carrión A.,
María José Martínez G., Juan Honeyman M.

REVISIONES

- 387 **Dermatitis Purpúrica Pigmentaria por Actividad Física**
Perla C. Awad R., Paula A. Saffie A.
- 391 **Carcinoma de Células de Merkel: A Propósito de Dos Casos**
María Elsa Maira P., Ligia Aranibar D., Trinidad Hasbún Z., Tirza Saavedra U., Stewart Brant G., Claudia Morales H., Ivo Sazunic Y.,
Ximena Worstman C.
- 396 **Dermatitis IgA Lineal: Revisión y Presentación de Caso Clínico**
Mauricio Sandoval O., Gabriela Araya C., Tamara Andre G.,
Carlos Misad S.

- 399 **Dermatomiositis Asociada a Cáncer Testicular Mixto en Paciente Joven: Reporte de Un Caso y Revisión de la Literatura**

Antonio Guglielmetti V., Rodrigo Conledo V.,
Álvaro Rodríguez C., Pablo Pizarro T.,
Norman MacMillan K., Raúl González A.

- 404 **Algunos Aspectos del Compromiso Cutáneo por el Cáncer de Mama. Revisión de la Literatura a Propósito de Tres Casos**

Eduardo Corradini K., Romina Andino N., Carlos Mandiola B.,
Margarita Enberg G., Yamile Corredoira S.

SECCIONES

- 412 **PEDIATRÍA**
Dermitis Fúngica Invasiva en Recién Nacido de Peso Extremadamente Bajo
Rosario Alarcón C., Catalina Martínez D., Paula Triviño F.,
Natalia Müller H., Francisco Alarcón A., Carolina Delgado Sch.

- 419 **PSORIASIS**
Psoriasis Infantil: ¿Por qué es Diferente?
William A. Romero G., Claudia de la Cruz F.

- 427 **CASOS CLÍNICOS**

- 435 **PLEC (Pelo - Láser - Estética - Cirugía)**
Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRFC)
Natacha Quezada G., Ariel Hasson N.

- 437 **¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?**
Mauricio Sandoval O., Sergio González B., Magdalena Farías N.

- 442 **DERMATOPATOLOGÍA**
Marcadores de Proliferación en Dermatopatología
Sergio González B.

- 444 **REVISIÓN DE REVISTAS**
Coordinadora: Ximena Echeverría P.

- 449 **Publicaciones Científicas Chilenas en la Literatura Mundial**

- 451 **COMENTARIOS DEL EDITOR**
Juan Honeyman M.

- 460 **CALENDARIO DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS**

- 462 **INFORMACIÓN A COLABORADORES**

Editorial

Elección de Directorio SOCHIDERM 2010 - 2012

Durante el X Congreso de Dermatología, realizado entre los días 23 al 25 de septiembre del presente año, se realizó la elección del nuevo Directorio de la Sociedad Chilena de Dermatología y Venereología para el período 2010-2012.

Este nuevo Directorio está constituido en su mayoría por dermatólogos jóvenes con mucho entusiasmo y energía para enfrentar los distintos desafíos que se vayan presentando durante este período, y además consta de algunos integrantes con algo más de antigüedad en el Directorio, dentro de los cuales me cuento, que han logrado visualizar cómo nuestra Sociedad ha ido evolucionando en el tiempo para llegar a convertirse en una entidad cada vez más profesionalizada y que destaca, en cuanto a su organización y poder de convocatoria de sus asociados, dentro de las sociedades médicas de nuestro país.

Dentro de los objetivos propuestos para ser trabajados en este Directorio destacan:

1. Difusión y potenciación de la Asociación Gremial

Consideramos de alta importancia incentivar a nuestros socios para incorporarse y participar en la AG, organización hermana de la SOCHIDERM que vela por los intereses de los dermatólogos y que ha establecido una sólida estructura de trabajo que los anteriores directorios han legado a la actual administración. Nuestro compromiso es seguir apoyando las iniciativas propuestas por la AG y trabajar en conjunto con ellos.

2. Recertificación de la especialidad

Según el Decreto 54 del Ministerio de Salud, publicado en el Diario Oficial el 06.11.08, a partir de 2015 todos los especialistas deberán mantenerse en constante perfeccionamiento para que sean certificados en esa condición. Este proceso será un punto central de este Directorio en el sentido de desarrollar los medios o herramientas que permitan a nuestros asociados cumplir este proceso. Para eso tanto el Directorio como las Comisiones atinentes han iniciado desde ya el estudio del tema.

3. Potenciación y difusión de nuestra especialidad

Dentro de este objetivo se ha propuesto el trabajo,

en conjunto con el Ministerio de Salud, en el análisis del rol que jugará nuestra especialidad en el diseño del Plan Nacional de Salud 2011-2020. En ese sentido se ha creado una Comisión específica constituida por algunos miembros del Directorio anterior y del Directorio actual, con experiencia en el tema de gestión en salud pública.

Otra actividad propuesta en este punto es la creación de un equipo asesor comunicacional de la SOCHIDERM, a cargo de mantener a nuestra Sociedad constantemente en la palestra de los temas contingentes de salud dermatológica que se susciten en nuestro medio.

4. Consolidación de los órganos de difusión de nuestra Sociedad

En el caso de nuestra página web, ésta ha visto mejorado su soporte técnico durante la administración anterior, y continuando este proceso se mantendrá el apoyo al Comité Editorial de la página web para reestructurar el diseño y así mejorar el formato de la página tanto para los socios que utilizan esta plataforma como para el público en general que accede a este sitio en busca de información.

Por otro lado, en relación a la *Revista Chilena de Dermatología*, nos hemos propuesto continuar apoyando al Comité Editorial de la Revista en la excelente labor que ha ido desarrollando en el tiempo para situarla en un sitio importante de la Dermatología nacional e internacional. En este sentido, la nueva administración estará a cargo de concretar el proceso de Licitación de la Revista y poner en marcha el nuevo esquema de funcionamiento que busca optimizar los recursos que genera esta publicación para nuestra Sociedad.

Finalmente, y a nombre de todo el Directorio, deseo agradecer a todos Uds. la confianza depositada en este grupo, la que genera un compromiso de trabajo metódico y organizado para cumplir con los objetivos propuestos, contando con la colaboración de todos nuestros dermatólogos asociados y en pos de continuar el crecimiento de nuestra Sociedad.

Dra. Irene Araya B.
Presidenta de SOCHIDERM

Editorial Científico

Rol del Estrés Oxidativo en el Envejecimiento de la Piel

Marianne Gosch C.,^{1,2} Jorge Larrondo G.,³ Héctor Araya L.,² Juan Honeyman M.³

¹ Alumna de Magíster en Nutrición, ²Depto. de Nutrición, ³Depto. de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

La transición demográfica que se está produciendo actualmente se caracteriza por el aumento de la población envejecida.^(1,2) Esto ha sido favorecido por la mejor calidad de vida y el acceso a la salud, produciéndose un aumento de las expectativas de vida. El envejecimiento general tiene gran importancia en la salud, por estar frecuentemente relacionado con las enfermedades crónicas no transmisibles, y especialmente el envejecimiento de la piel cobra importancia por el aumento de lesiones tumorales y cáncer.⁽²⁾ Conjuntamente, con el deseo colectivo de mantenerse joven se han desarrollado la cosmetología y cosmiatría.

Se postula que el envejecimiento se produce por una pérdida de la homeostasis, aumentándose la susceptibilidad a sufrir enfermedades o muerte frente al estrés. Desde una perspectiva celular, se consideran varios mecanismos involucrados en el proceso de envejecimiento, los que contribuyen a cambios adaptativos y farmacológicos en la respuesta, incluyendo el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, acortamiento de los telómeros y la carga genética.^(1,3-6)

Los suplementos alimentarios con vitaminas y minerales pueden tener un rol biológico beneficioso en el organismo y específicamente en la piel.^(3,4) Se han desarrollado variedades de suplementos que puedan cubrir las necesidades de la piel y otorgar beneficios tanto dermatológicos como dermocosméticos.

Al aumentar la edad, el equilibrio entre las ROS (Especies Reactivas de Oxígeno) y agentes antioxidantes se pierde a favor de las primeras,^(3, 4, 5, 7) produciéndose activación de múltiples vías MAPkinasa, las que inducen un aumento en la síntesis de matriz-metaloproteinasas (MMP), responsables de la degradación del colágeno de la piel humana.^(1, 3-6) Este desbalance entre las enzimas que remodelan y reparan la matriz dérmica favorece la pérdida de tejido conectivo y la atrofia de la piel. A esto se asocia la pérdida de la función inmunológica.

En la presente revisión se presentarán los mecanismos involucrados en el envejecimiento de la piel, especialmente los desencadenados por la radiación ultravioleta y el estrés oxidativo.

MECANISMOS DE ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO A NIVEL CELULAR

Existen dos clases de envejecimiento cutáneo: el intrínseco y el extrínseco (Figura 1). El primero, también conocido como envejecimiento cronológico, es propio del paso del tiempo y se traduce en la aparición de arrugas finas, además de otras alteraciones funcionales de la piel. Mientras que el envejecimiento extrínseco se trata de un envejecimiento prematuro originado por muy diversas causas, tales como la contaminación, tabaquismo, radiación ultravioleta, etc.^(3,4) Ambos mecanismos comparten una vía común en el desarrollo de los cambios que ocurren a nivel de la piel: el estrés oxidativo.

A continuación se describirán los mecanismos involucrados en el envejecimiento intrínseco de la piel, dentro de los cuales explicarían el envejecimiento a nivel celular. La mitocondria es tanto productora como blanco de los radicales libres; esto es lo que se llama la teoría mitocondrial del envejecimiento. La acumulación de DNA mito-

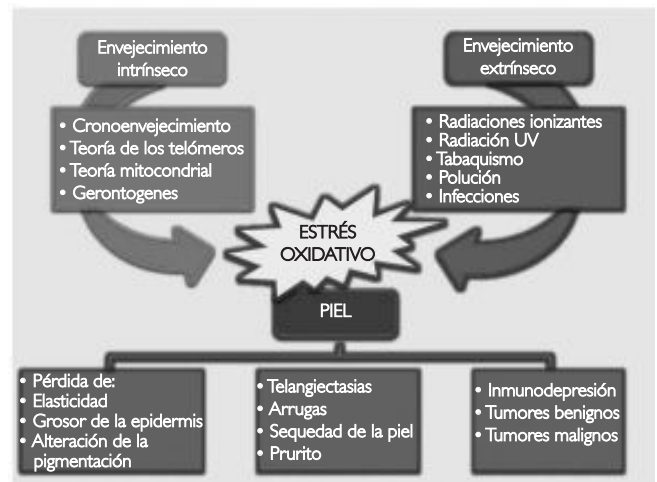


Figura 1. Vía común del envejecimiento intrínseco y extrínseco.

Correspondencia: Marianne Gosch Caroca
E-mail: mariannegosch@gmail.com

condrial mutado, inducido por las ROS, conlleva a errores en la codificación de polipéptidos mitocondriales y subsecuentemente en defectos en la transferencia de electrones y fosforilación oxidativa.⁽³⁾ Con el trascurso de la edad, la actividad de la respiración mitocondrial y sus enzimas constituyentes, como la citocromo oxidasa C, declinan en varios tejidos, como el músculo esquelético, corazón e hígado. La teoría del telómero se refiere al límite de Hayflick, en que existe una limitación de la división celular, que está asociado con la sobrevida máxima de un organismo. Se va produciendo un acortamiento de los telómeros en cada división celular, ya sea por depleción o por acortamiento del DNA del telómero que impide más divisiones celulares. En los tejidos que presentan divisiones celulares hay una enzima telomerasa que reemplaza el telómero perdido durante la división celular. Se ha considerado revertir el envejecimiento celular copiando el gen que codifica esta enzima. Pero esta teoría tiene limitaciones, porque existen órganos como el cerebro que contiene células que no sufren el proceso de división.

También se ha postulado que el envejecimiento se produce por apoptosis, pero no está aún claro el mecanismo. Se propone que es resultado de un programa genético o la consecuencia del estrés oxidativo.

Browner y cols.,⁽¹⁾ proponen que existe un programa genético de envejecimiento, y en humanos tiene un componente hereditario. Una sola mutación en humanos puede provocar síndromes de envejecimiento prematuro, y la expresión alterada de genes puede aumentar la sobrevida en pequeños organismos. Pero también se cree que existen genes de la longevidad (gerontogenes) cuyas respuestas se asocian a procesos de envejecimiento o a susceptibilidad a enfermedades.⁽³⁾

La restricción calórica extiende la sobrevida en algunos organismos.⁽⁶⁾ Krajcovicová-Kudláčková y cols.⁽⁶⁾ proponen que un metabolismo lento tiene baja producción de ROS. Contrariamente a lo que ocurre con la obesidad, en quienes se postula existiría una aceleración del envejecimiento, el que se exacerba con el tabaquismo, pero aún no existe real evidencia. El tabaquismo afecta tanto a los órganos internos como a la piel. La piel dañada por el tabaco le da una apariencia grisácea y estropeada, se reduce el flujo sanguíneo de ella, privándola de nutrientes y oxígeno. Por ello se favorece el desarrollo de arrugas y mejillas de aspecto hundido. Estos cambios incrementan el riesgo de otros serios desórdenes y tienen un notable efecto en el envejecimiento en el cuerpo. Estudios han demostrado que el tabaco produce envejecimiento de la piel al aumentar la producción de colagenasas, perdiéndose la elasticidad de ella. En consecuencia, los fumadores pueden envejecer prematuramente entre 10 y 20 años, y este daño es irreversible.⁽⁹⁾

CAMBIOS CUTÁNEOS EN EL ENVEJECIMIENTO

Como describimos anteriormente, el envejecimiento de la piel está influenciado por diversos factores, tales como genéticos, medioambientales, hormonales, nutricionales y procesos metabólicos. Estos factores pueden producir un daño acumulativo, alterando la estructura, función y apariencia de la piel. Cronológicamente la piel se va haciendo más delgada, seca, pálida, y con menor turgor; lo que favorece que se vuelva menos resistente frente a fuerzas cortantes y/o tensiles.⁽¹⁰⁾ Existe atrofia de la matriz extracelular que se refleja por la disminución de los fibroblastos, disminuyen los niveles de elastina y colágeno, con alteración de su organización debida a la disminución de la síntesis de proteínas que afectan a los colágenos tipo I y III en la dermis. Además existe disminución de las proteínas de la matriz extracelular.

Perluigi y cols. (2010)⁽¹¹⁾ analizaron el daño a nivel proteómico provocado por dosis de radiación ultravioleta (20 J/m²) en un cultivo de queratinocitos. Por medio de Western Blot determinaron la carbonilación de las proteínas, encontrando que había una sobreexpresión de 12 proteínas (Prohibitina, Integrina $\alpha 3$, etc) y una disminución de la producción de tres proteínas (GRP78; molécula con función de chaperona, etc.) y hubo siete proteínas que fueron específicamente oxidadas (Anexina 2, proteína disulfuro isomerasa 3, Ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas C1/C2, etc). Junto a lo anterior; disminuyen los mecanismos antioxidantes, la función de las chaperonas, la adhesión celular; la mantención del citoesqueleto; hay disminución en la remoción de proteínas dañadas, del crecimiento celular y la supresión de tumores.

El estrato córneo, a medida que aumenta la edad, no pierde su función de barrera al adelgazarse, pero sí presenta una proliferación disminuida de los queratinocitos, una baja producción intercelular de lípidos. Lo que hace finalmente una piel más delgada, seca, y frecuentemente asociada a prurito. Tagami en 2008⁽¹²⁾ evaluó el estado de hidratación y la superficie del estrato córneo por conductancia de alta frecuencia. Los resultados demostraron una hidratación disminuida a medida que aumentaba la edad, especialmente en el dorso de las manos.

Existen otros métodos no invasivos que se pueden utilizar para evaluar los cambios que se van produciendo en la piel. Mac-Mary y cols.,⁽¹³⁾ investigaron los cambios que se van produciendo con la edad en la topografía cutánea y en la microcirculación. Estudiaron una población femenina entre los 20 y 74 años de edad, a quienes se les evaluaron los plexos vasculares subpapilares con láser de flujometría con Doppler; la coloración de la piel con colorimetría, y el relieve de la piel se evaluó con un software especial que procesa las interferencias de la perfilometría de sili-

cona de la zona explorada (antebrazo y dorso de la mano). Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la medición del microrrelieve entre las distintas edades, la rugosidad aumentó a medida que aumentaba la edad, lentamente entre los 40 y 49 años en las manos y entre los 50 y 59 años a nivel del antebrazo, y posteriormente esto aumentaba rápidamente. También fue estadísticamente significativa la correlación entre la edad y la zona fotoexpuesta, especialmente en el antebrazo. Las asas de los capilares disminuían significativamente con la edad, mientras que la distancia intercapilar, el flujo sanguíneo y el enrojecimiento se encuentran aumentados.

ESTRÉS OXIDATIVO

Los radicales libres pueden clasificarse en dos categorías: moléculas de oxígeno que tienen un electrón desapareado que los hace ser inestables y muy reactivos, y moléculas de oxígeno que se encuentran en un estado excitado.⁽⁴⁾ Dentro de éstos se encuentran los radicales de especies de oxígeno y radicales de nitrógeno.⁽¹⁴⁾ (Figura 2). Los radicales de nitrógeno son principalmente el radical óxido nítrico (NO^\bullet) y el dióxido de nitrógeno (NO_2^\bullet), los cuales pueden ser convertidos en especies reactivas no radicales como el peroxinitrito.⁽⁵⁾ De las especies reactivas de oxígeno, se encuentran principalmente el radical anión superóxido (O_2^\bullet), el singlete de oxígeno (O_2), el radical hidroxilo (OH^\bullet) y el radical peróxido lipídico (LOO^\bullet).

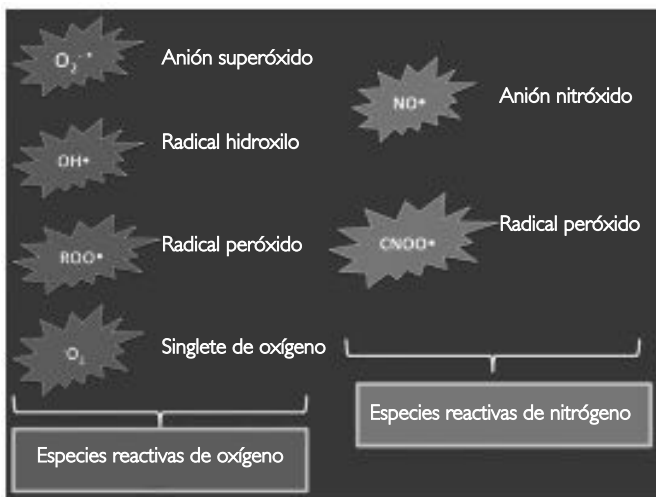


Figura 2. Especies reactivas más frecuentes.

Existe bastante evidencia actual de que las consecuencias del daño provocado por las ROS están asociadas al envejecimiento. La principal fuente de producción de ROS es la mitocondria, pero también son los procesos de fagocitosis, síntesis de prostaglandinas, enzimas del cito-

como P450, reacciones enzimáticas (NADPH oxidasa y xantina oxidasa) y la radiación ionizante.^(4,5) Pero también existen enzimas que disminuyen el daño provocado por el estrés oxidativo, éstas son las enzimas antioxidantes: la superoxidodismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa, principalmente. También existen otras enzimas como la tioredoxina y la metalotionina que pueden capturar a las ROS. Estos mecanismos antioxidantes endógenos junto con moléculas de bajo peso molecular tales como el ascorbato, glutatión, beta caroteno, alfa tocoferol, ácido úrico y bilirrubina ayudan a limpiar el medio de los radicales libres.

El radical anión superóxido se genera primero y es espontáneamente convertido en peróxido de hidrógeno por la SOD. Cuando la SOD cataliza la dismutación del anión superóxido, lo transforma en O_2 y en peróxido de hidrógeno. Éste peróxido de hidrógeno es captado por la catalasa y la glutatión peroxidasa que lo transforma en O_2 y agua. La combinación de éstas, la SOD, la catalasa y la glutatión peroxidasa, pueden capturar a todos las ROS. El peróxido de hidrógeno es más estable y permeable en las membranas plasmáticas, pero puede liberar OH^\bullet en presencia de Fe^{2+} o Cu (reacción de Fenton),⁽⁴⁾ que induce más daño que los otros radicales libres. Si los ROS sobrepasan los mecanismos antioxidantes, los radicales de OH^\bullet y el singlete de oxígeno pueden oxidar los enlaces insaturados de lípidos, formando peróxidos lipídicos y aldehídos. El OH^\bullet y los aldehídos pueden reaccionar con aminoácidos de proteínas, produciendo oxidación de proteínas.⁽⁴⁾ El envejecimiento está asociado a cambios en la molécula del ADN, proteínas, lípidos y prostaglandinas, todos a consecuencia del estrés oxidativo, pero estos cambios no se deben sólo a la oxidación, sino también a errores en las reacciones celulares por modificaciones de las proteínas.⁽⁷⁾ La acumulación de estas moléculas alteradas, especialmente de las proteínas, constituye la base del envejecimiento. Sin embargo, las ROS también juegan un rol normal en procesos de señalización y por ello en la mantención de la homeostasis y capacidad de las células para responder frente a estímulos.

LUZ ULTRAVIOLETA Y ESTRÉS OXIDATIVO

La radiación ultravioleta juega un rol importante en el envejecimiento de la piel. Existe evidencia actual que el envejecimiento cronológico de la piel y la radiación UV comparten vías moleculares, incluyendo la alteración en la transducción de señales que promueven la expresión de matriz-metaloproteinasas (MMP), con la consiguiente disminución de la síntesis del procolágeno y daño del tejido conectivo.⁽³⁾ La radiación UV-B produce eritema en la piel, llamado quemadura solar; inducido por las ROS que estimulan la síntesis de prostaglandinas E2 a través de la excre-

ción de los COX-2, promoviéndose finalmente el proceso de inflamación.⁽⁴⁾ La radiación UV es, además, un poderoso agente inmunosupresor y por ello tiene efectos significativos en la liberación inmunológica de moléculas a nivel de la piel, tales como factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) y del ácido cis-urocánico. Este efecto inmunosupresor produce la disminución de la hipersensibilidad retardada, supresión de los linfocitos T, activación de infecciones cutáneas y favorece la formación de tumores.^(3,4,15,16)

El estrés oxidativo juega un rol importante en el inicio y en los siguientes eventos de la respuesta celular frente a la radiación ultravioleta. La radiación UV-B en la piel produce un incremento del radical anión superóxido a través de la activación de la NADPH oxidasa y de la cadena transportadora de electrones, mientras que los rayos UV-A producen un aumento del singlete de oxígeno a través de reacciones de fotosensibilización de los cromóforos internos como la riboflavina y la porfirina. La radiación UV-A también puede producir el radical anión superóxido a través de la activación de la NADPH oxidasa y de la fotosensibilización de productos de la glicosilación avanzada.⁽⁴⁾ En consecuencia, el radical anión superóxido es la ROS más frecuentemente producida a nivel de la piel, la cual oxida al colesterol y los residuos acil de las grasas insaturadas del sebo de la piel, produciendo lipohidroperóxidos. La radiación UV disminuye las enzimas antioxidantes y acelera varios aspectos del envejecimiento cronológico en la piel humana. Se ha comprobado que tanto en la exposición aguda como repetida a los rayos UV-B produce una disminución en los niveles del glutatión reducido, de la glutatión peroxidasa y de las catalasas.

Pero además las especies reactivas de oxígeno formadas por la radiación UV-B pueden oxidar a biomoléculas tales como proteínas, lípidos y con el ADN produciendo su oxidación, y en consecuencia, una alteración en su función biológica.⁽¹⁷⁾ Uno de los biomarcadores para evaluar las consecuencias del estrés oxidativo en la piel es a través de la medición de los niveles de los grupos carbonilos de las proteínas, los cuales frente a la radiación UV-B se encuentran significativamente aumentados; este biomarcador es muy útil al tener una vida media prolongada, lo que facilita su determinación. Esta oxidación de lípidos como de proteínas produce cambios en la estructura de la piel, alterando la función de barrera e induciendo un enrojecimiento de la piel como respuesta crónica. Las proteínas del estrato córneo sufren los procesos de oxidación, y a medida que continúa la exposición solar, aumentan los niveles de estas proteínas carboniladas. La cuantificación de los niveles de oxidación de proteínas va a reflejar el grado del estrés oxidativo de la piel causado por la exposición.⁽⁴⁾ La radiación UV también estimula a las glándulas sebáceas de

la piel, a consecuencia del aumento de la oxidación lipídica. Esto contribuye al desarrollo de mecanismos inflamatorios y al desarrollo de un acné vulgaris, causado por la bacteria *Propionibacterium acnes* que frente a la radiación UV-A produce coproporfirinas que también generan el radical anión superóxido, favoreciendo el desarrollo del acné inflamatorio.

Las ROS tienen un efecto paradójico a nivel de la melanogénesis: pueden tanto aumentar o disminuir la pigmentación de la piel. Un incremento de las ROS puede destruir a los melanocitos y desencadenar vitíligo. Por el contrario, el incremento del peróxido de hidrógeno puede estimular la actividad de la fenilalanina hidroxilasa epidermal que está encargada de la melanogénesis, y por ende, en la pigmentación de la piel.⁽⁴⁾

La respuesta más temprana de la piel a la radiación UV es la activación de múltiples citoquinas y receptores de factor de crecimiento en la superficie celular, incluyendo el receptor del factor de crecimiento epidermal (EGF-R), el receptor de TNF alfa, el factor de activación plaquetaria (PAF), el receptor de insulina, receptores de interleuquinas (IL-1) y el receptor del factor de crecimiento plaquetario (PDGF). El conjunto de estas señales producen una activación de las GTP-I ligando proteínas, punto de estimulación de la regulación de las MAPquinasas.⁽¹⁵⁾ La radiación UV incrementa, además, el contenido celular de ceramidas, lo que contribuye a la activación de las vías de las MAPquinasas. Este incremento de las ceramidas también depende del aumento de las ROS producidos por la radiación UV.⁽³⁾

El radical anión superóxido induce la expresión de las MMP (MMP-1) en los fibroblastos de la dermis a través de la secreción de interleuquina (IL) -1 α y de la IL-6. La oxidación de lípidos como el hidroperóxido del ácido linoleico incluso aumenta la expresión de las MMP-1 y MMP-3.⁽⁴⁾ La expresión de las MMP-1 es estimulada por la activación del c-Jun N-terminal quinasa, el cual es blanco de las ROS después de la exposición a los rayos UV.⁽¹⁸⁾ La activación del JNK se produce por la continua fosforilación del receptor del factor de crecimiento epidermal por la inactivación del ROS dependiente de la proteína tirosin fosfatasa.^(4,15)

La activación de las MAPquinasas resulta en la inducción de la transcripción del factor AP-1, proteína activadora que regula la expresión de varios genes involucrados en la regulación del crecimiento y diferenciación celular. El AP-1 regula fuertemente la transcripción de varios MMP, como la MMP-1 (colagenasa intersticial o colagenasa 1), que inicia la degradación de los colágenos tipo I y III, la MMP-9 (gelatinasa B), que degradan los fragmentos de colágeno generados por las colagenasas, y las MMP-3 (stromelisin 1), que no sólo degrada el colágeno de la membrana basal, sino también activa las proMMP-1. En consecuencia, se

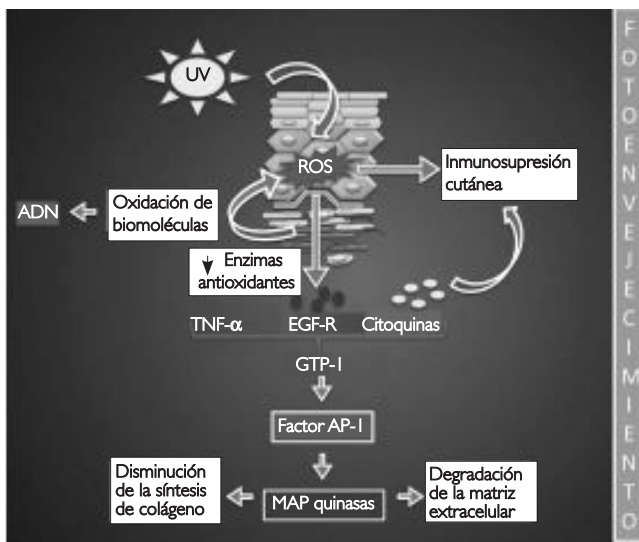


Figura 3. Resumen de los principales mecanismos involucrados en el fotoenvejecimiento. Receptor del factor de crecimiento epidérmico; EGF-R, GTP-I ligando proteínico, punto de estimulación de la regulación de las MAPquinasas, factor de transcripción AP-1, especies reactivas de oxígeno; ROS.

produce un daño en la piel al producirse una degradación de la matriz extracelular; secundario a la radiación UV al inducir la producción de las MMPquinasas.⁽³⁾ En la Figura 3 se resumen los principales mecanismos del fotoenvejecimiento.

El tabaquismo, como revisamos anteriormente, favorece la aparición de arrugas en la piel. Lahmann y cols.⁽¹⁹⁾ estudiaron las diferencias en la expresión de las MMP en los fumadores y en no fumadores; sus resultados comprueban que existe una mayor expresión de las MMP-1 en los fumadores de alrededor de un 70%. Esto corrobora el mayor desarrollo de arrugas en las personas que fuman.

Incluso la radiación UV inhibe la formación del colágeno tipo I al estimular la AP-1, que regula negativamente la transcripción génica del COL1A1 y el COL1A2, genes que codifican la transcripción del procolágeno tipo I. La radiación UV también disminuye la síntesis del colágeno al inhibir el TGF-β y otras citoquinas, que están involucradas en la síntesis de la mayor parte de la matriz proteica extracelular; colágeno y elastina. E incluso el TGF-β inhibe ciertas enzimas específicas involucradas en la disminución del colágeno, incluyendo las MMP-1 y MMP-3.⁽³⁾

NUTRICIÓN: APORTE DE ANTIOXIDANTES

Se postula que los antioxidantes provenientes de la dieta pueden contribuir, junto con agentes de uso tópico, en proteger la piel frente a las ROS generados por la exposición solar. Según la Food and Nutrition Board, la defini-

ción de un antioxidante dietario corresponde a la sustancia contenida en el alimento que significativamente produce una disminución de los efectos adversos desencadenados por las ROS, las especies reactivas de nitrógeno o ambos, en el funcionamiento fisiológico normal en el ser humano.^(20, 21) Sin embargo, existe el concepto del paradigma nutricional, el cual se refiere a la ingesta recomendada para un determinado micronutriente, como vitaminas y minerales; sobre este valor es posible consumir más del nutriente, pero que no alcance el límite máximo de toxicidad, que generalmente se encuentra poco definido, y en consecuencia, se corre el riesgo de producir sobredosis y finalmente toxicidad y enfermedad.⁽²⁰⁾ A continuación se presentan algunos antioxidantes de fuente alimentaria que han presentado un beneficio tanto en prevenir como amornar el daño producido por la radiación UV en la piel.

Las proantocianidinas son polifenoles presentes en frutas, vegetales semillas, nueces, pero se encuentran en mayor concentración en las pepas de las uvas de la variedad *Vitis vinifera*.^(15,16) Se sugiere que las proantocianidinas presentan un potente efecto antioxidante,^(17,22) y con una probabilidad baja de riesgo de toxicidad. Resultados alentadores se han obtenido en varios estudios, por ejemplo, la suplementación oral de proantocianidinas en ratas sin pelaje, dosis-dependientes, ha demostrado una disminución en la presencia de tumores en la piel, disminución del tamaño tumoral, de la multiplicación tumoral y prevención en la transformación maligna de los papilomas a carcinomas, disminución que es dosis-dependiente.⁽¹⁶⁾ También presentan un rol inmunoprotector al estimular la liberación de IL-10, de las células de Langerhans, contribuyendo a una respuesta inmune eficiente.⁽¹⁵⁾ Otro estudio evaluó *in vitro* los cultivos de queratinocitos en su respuesta frente a la exposición de radiación UV-B, agregándoles previamente una solución rica en proantocianidinas. Los cultivos que recibieron esta solución previa mostraron menores índices de estrés oxidativo y mayor viabilidad de los cultivos celulares, efecto dosis-dependiente.⁽¹⁷⁾

Con respecto a vitaminas y minerales, Greul y cols.⁽²³⁾ diseñaron un estudio en humanos que consistió en la suplementación de un conjunto de antioxidantes (vitaminas E, C, carotenoides, selenio y proantocianidinas), cuyos resultados fueron alentadores en reducir la activación de la matriz-metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-9), en la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), y de la sobreexpresión del bcl-2 en las capas basales de la epidermis. Clínicamente la piel de los sujetos presentó menos eritema.⁽²³⁾

Se han hecho estudios que demuestran los efectos beneficiosos de la suplementación oral de alfa y beta carotenos; los datos sugieren que son un factor protector frente a la radiación UV-A y UV-B, disminuyendo el eritema

causado por la exposición.^(24, 25) Los carotenoides, tales como los beta carotenoides y las astaxantinas,⁽²⁶⁾ tienen la habilidad de bloquear los agentes oxidantes. Se ha demostrado en cultivos celulares que las astaxantinas protegen a los fibroblastos contra el daño inducido por UV-A.⁽²⁶⁾ La concentración de licopenos en la piel está asociada directamente con la disminución del enrojecimiento de la piel frente a la radiación UV, y han demostrado ser eficientes tanto en el secuestro de ROS como en atenuar las reacciones que pueden producir los radicales libres.⁽²⁷⁾ Estudios de radiación UV *in vivo* demuestran que se produce una disminución de la concentración de licopenos en la piel, lo que explica el reclutamiento de los radicales libres por el licopeno.⁽²⁴⁾

La vitamina E o el tocoferol tiene la capacidad de reclutar las ROS del grupo hidroxilo. Su mecanismo antioxidante se debe a que en su anillo cromático presenta un grupo hidroxilo que puede donar un átomo de hidrógeno para reducir a las ROS. Además, el tocoferol estimula la síntesis de la glutatión peroxidasa en los queratinocitos; dentro de sus efectos beneficiosos, que son dosis-dependientes, suprimen el edema causado por la radiación UV, el eritema y la peroxidación de los lípidos a nivel de la piel.⁽²⁷⁻²⁹⁾ No sólo sirve para disminuir las ROS, sino también para disminuir la condición de desarrollar un estrés oxidativo.⁽⁴⁾ La vitamina E también inhibe la producción de las ceramidas inducidas por la radiación UV y por las ROS.^(3, 14, 28)

Otras sustancias como los polifenoles, moléculas provenientes de los vegetales, también han demostrado capacidad en minimizar el eritema causado por la radiación UV y también en prevenir la disrupción de la barrera epidérmica.⁽²⁸⁾ Estudios sobre longevidad han demostrado que el resveratrol incrementa la supervivencia celular y reduce los niveles de ROS inducidos por la radiación UV-B en los queratinocitos.

La vitamina C o ácido ascórbico ha demostrado ser beneficiosa en eliminar las ROS.⁽²⁸⁻³⁰⁾ La vitamina C es un cofactor en la síntesis de procolágeno y elastina, contribuye al funcionamiento de la piel como barrera permitiendo la diferenciación celular en la epidermis y favorece el flujo sanguíneo a través del óxido nítrico (NO^{*}).^(4, 28, 29) Aunque la vitamina C es ampliamente utilizada como tratamiento tópico en la piel, se sabe que tiene poca penetración a través de la piel y presenta poca estabilidad en las fórmulas tópicas. Por eso se han creado derivados del ácido ascórbico para evitar esta desventaja.

La vitamina A puede reducir el fotodaño y tendrá un rol anticarcinogénico; al incrementar la diferenciación celular y la respuesta inmune,⁽¹⁴⁾ ayuda a normalizar la queratinización y en el acné regula la secreción de sebo.^(28, 29)

La vitamina D contribuye a la regulación del sistema

inmunológico, a la expresión de factores inhibitorios de crecimiento, y la regulación directa en el ciclo celular.⁽²⁹⁾ Bajas concentraciones de vitamina D están asociadas inversamente con el incremento para algunos tipos de cáncer; sin embargo, existe una asociación en forma de U entre la vitamina D y el envejecimiento. Se puede presentar un envejecimiento prematuro tanto con bajas o altas dosis de vitamina D, el cual se caracteriza por piel delgada, arrugas, pérdida de peso, osteoporosis, calcificaciones ectópicas de los vasos sanguíneos. En consecuencia, una pérdida de la homeostasis de la vitamina D se asocia a síntomas de envejecimiento temprano, pero aún se debe seguir investigando.^(31, 32)

CONCLUSIONES

El estrés oxidativo juega un rol primordial en el desarrollo del proceso del envejecimiento que depende en gran parte de la genética de los individuos. Los radicales libres son las moléculas básicas del envejecimiento y son producto de la acumulación del daño oxidativo de las células por la producción en exceso de ROS a consecuencia tanto del metabolismo aeróbico como por la radiación UV. Aunque la piel posee antioxidantes efectivos, los niveles de las ROS van sobrepasando a los de los antioxidantes, declinando así su actividad. Por esta razón diversos estudios proponen el rol de los antioxidantes provenientes tanto de la dieta como suplementos orales o de uso tópico, los que podrían tener un rol beneficioso en la salud y posiblemente en el rejuvenecimiento de la piel. Se ha comunicado que vitaminas y fitoquímicos son compuestos con fines antioxidantes. Más aún, se propone que puede haber un efecto de sinergismo al combinar distintos suplementos alimentarios, por lo que se debe continuar con los estudios.

Actualmente se está investigando el uso de antioxidantes tópicos que contienen CoQ10 en una suspensión lipídica, que han demostrado resultados positivos. Se ha descrito que aumentan la actividad de las enzimas antioxidantes tales como la SOD y la glutatión peroxidasa entre un 81% y 75%, respectivamente. Esto sugiere que la presencia de CoQ10 ejerce una acción protectora en los fibroblastos a nivel de estas enzimas.⁽³³⁾

El presente análisis sobre el envejecimiento de la piel sugiere la importancia de disminuir los riesgos de desarrollo del estrés oxidativo a través de la utilización de un conjunto de antioxidantes como suplementos alimentarios o formando parte de una dieta especialmente diseñada. También son promisorios los estudios descritos acerca de la aplicación tópica de antioxidantes que utilizan vehículos que aumenten su penetración a la piel.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Browner WS, Kahn AJ, Ziv E, Reiner AP, Oshima J, Cawthon RM, Hsueh WC, Cummings SR. The genetics of human longevity. *Am J Med* 2004 (Dec 1); 117(11):851-60.
2. Krämer U, Schikowski T. Recent demographic changes and consequences for Dermatology. Cap 1:1-8. En: *Skin Aging*. Gilchrest BA, Krutmann J. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2006.
3. Callaghan TM, Wilhelm KP. A review of ageing and examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part I: Cellular and molecular perspectives of skin ageing. *Int J Cosmet Sci* 2008; 30:313-322.
4. Masaki H. Role of antioxidants in the skin: Anti-aging effects. *J Dermatol Sci* 2010; 58:85-90.
5. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition. *Nutrition* 2002; 18:872-8.
6. Krajcovicová-Kudláčková M, Valachovicová M, Pauková V, Dusinská M. Effects of diet and age on oxidative damage products in healthy subjects. *Physiol Res* 2008; 57(4):647-51.
7. Jung T, Höhn A, Catalgol B, Grune T. Age-related differences in oxidative protein-damage in young and senescent fibroblasts. *Arch Biochem Biophys* 2009; 483:127-135.
8. Harper JH, Salmon AB, Chang Y, Bonkowski M, Bartke A, Miller RA. Stress resistance and aging: Influence of genes and nutrition. *Mech Ageing Dev* 2006; 127:687-694.
9. Koh JS, Kang H, Choi SW, Kim HO. Cigarette smoking associated with premature facial wrinkling: image analysis of facial skin replicas. *Inter J Dermatol* 2002 (Jan); 41(1):21-7.
10. Puizina-Ivic N. Skin aging. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2008; 17(2):47-54.
11. Perluigi M, Di Domenico F, Blarzino C, Foppoli C, Cini C, Giorgi A, Grillo C, De Marco F, Butterfield DA, Schininà ME, Coccia R. Effects of UVB-induced oxidative stress on protein expression and specific protein oxidation in normal human epithelial keratinocytes: a proteomic approach. *Proteome Sci* 2010; 8:1-14.
12. Tagami H. Functional characteristics of the stratum corneum in photoaged skin in comparison with those found in intrinsic aging. *Arch Dermatol Res* 2008; 300(Suppl 1):S1-S6.
13. Li L, Mac-Mary LS, Marsaut D, Sainthillier JM, Nouveau S, Gharbi T, Lacharriere O, Humbert Philippe. **Age-related changes in skin topography and micro-circulation.** *Arch Dermatol Res* 2006; 297:412-416.
14. Morganti P. The photoprotective activity of nutraceuticals. *Clin Dermatol* 2009; 27:166-174.
15. Katiyar SK. Grape seed proanthocyanidines and skin cancer prevention: Inhibition of oxidative stress and protection of immune system. *Mol Nutr Food Res* 2008 (Jun); 52:71-76.
16. Sharma SD, Katiyar SK. Dietary grape seed proanthocyanidins inhibit UVB-induced cyclooxygenase-2 expression and other inflammatory mediators in UVB-exposed skin and skin tumor of SKH-I hairless mice. *Pharm Res* 2010; 27:1092-1102.
17. Tomaino A, Cristani M, Cimino F, Speciale A, Trombetta D, Bonina F, Saija A. In vitro protective effect of Jacques grapes wine extract on UVB induced skin damage. *Toxicol in Vitro* 2006; 20:1395-1402.
18. Fisher GJ, Kang S, Varani J, Bata-Csorgo Z, Wan Y, Datta S, Voorhees JJ. Mechanisms of Photoaging and Chronological Skin Aging. *Arch Dermatol* 2002; 138:1462-1470.
19. Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, Young AR. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet* 2001; 357:935-936.
20. Cornelli U. Antioxidant use in nutraceuticals. *Clin Dermatol* 2009; 27:175-194.
21. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes. Washington (DC): National Academy Press; 2002.
22. Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (grape) and its bioactive compounds. *Phytother Res* 2009; 23:1197-1204.
23. Greul AK, Grundmann JU, Heinrich F, Pfizner I, Bernhardt J, Ambach A, Biesalski HK, Gollnick H. Photoprotection of UV irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15:307-315.
24. Herraiz LA, Hsieh WC, Parker RS, Swanson JE, Bendich A, Roe DA. Effect of UV Exposure and β -Carotene Supplementation on Delayed-Type Hypersensitivity Response in Healthy Older Men. *J Am Coll Nutr* 1998; 17(6):617-624.
25. Biesalski HK, Obermueller-Jevic UC. UV Light, Beta-carotene and Human Skin Beneficial and Potentially Harmful Effects. *Arch Biochem Biophys* 2001 (May 1); 389(1):1-6.
26. Suganuma K, Nakajima H, Ohtsuki M, Imokawa G. Astaxanthin attenuates the UVA-induced up-regulation of matrix-metalloproteinase-1 and skin fibroblast elastase in human dermal fibroblasts. *J Dermatol Sci* 2010 (May); 58(2):136-42.
27. Ribaya-Mercado JD, Garmyn M, Gilchrest BA, Russell RM. Skin Lycopene Is Destroyed Preferentially over β -Carotene during ultraviolet Irradiation in Humans. *J Nutr* 1995 (Jul); 125(7):1854-9.
28. Rona C, Berardesca E. Aging skin and food supplements: the myth and the truth. *Clin Dermatol* 2008; 26:641-647.
29. Shapiro SS, Saliou C. Role of Vitamins in Skin Care. *Nutrition* 2001; 17:839-844.
30. Segall AI, Moyano MA. Stability of vitamin C derivatives in topical formulations containing lipoic acid, vitamins A and E. *Int J Cosmet Sci* 2008; 30:453-458.
31. Tuohimaa P. Vitamin D, aging, and cancer. *Nutrition Reviews* 2008; 66 (Suppl. 2):S147-S152.
32. Lanske B, Razaque MS. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. *J Nutr Biochem* 2007; 18:771-777.
33. Yue Y, Zhou H, Liu G, Li Y, Yan Z, Duan M. The advantages of a novel CoQ10 delivery system in skin photo-protection. *Intern J Pharm* 2010 (Jun 15); 392(1-2):57-63.

Ivermectina: Sus Múltiples Usos, Seguridad y Toxicidad

Jairo Victoria Ch., MD, MSc.

Dermatólogo-Epidemiólogo

Universidad del Valle, Universidad Libre-Seccional Cali,
Cali, Colombia

Resumen

La ivermectina, con más de 30 años de uso en humanos, es una droga que aún sigue siendo estudiada en otras indicaciones.

Su seguridad es alta; se han dado casi 2.000 millones de dosis en humanos con efectos colaterales mínimos. Se excreta por las heces, no es nefrotóxica ni hepatotóxica. Es el tratamiento de elección en pacientes con SIDA, recibiendo terapia HAART para estrongiloidiasis sistémica y sarna noruega.

Es empleada en niños mayores de dos años de edad o con más de 15 kilos de peso. La dosis es de 200 microgramos/kg en forma oral, al 0,6% en gotas (1 gota/kg de peso) y de 400 microgramos/kg en forma tópica al 0,1% (0,4 cc/kg de peso).

Logró erradicar la oncocercosis que produce la "ceguera del río" y fue considerada como el triunfo de la humanidad sobre la adversidad por la OMS en 2009.

Palabras clave: ivermectina, seguridad, parasitosis intestinales y cutáneas.

Summary

Ivermectin has been used during more than 30 years and yet it is an old drug in search for additional indications. Ivermectin has high safety profile, and more than 2 billion doses have been administered with mild side effects.

Ivermectin is metabolized in the liver, and the drug or its metabolites are excreted almost exclusively in the feces over an estimated 12 days, with less than 1% of the oral dose excreted in the urine. The plasma half-life of ivermectin in humans is approximately 18 hours following oral administration.

Ivermectin is primarily metabolized by CYP3A4, and does not provoke hepato/nephrotoxicity. This molecule is the gold standard treatment for strongyloidiasis and crusted scabies in patients with AIDS during treatment with HAART therapy.

Ivermectin is used in children older than 2 years or more than 15 kg weight. Oral ivermectin 0.6% dose is 200 micrograms/kg (1 drop per kg) and topical ivermectin 0.1% dose is 400 micrograms/kg (0.4 cc per kg).

Ivermectin was able to eliminate human river blindness (onchocerciasis) and "represent one of the most triumphant public health campaigns ever waged in the developing world" by WHO in 2009.

Key words: ivermectin, security, intestinal parasites and skin.

INTRODUCCIÓN

Cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) certificó en 1981 la erradicación de la viruela, se tuvo la impresión de que la lucha contra las enfermedades infecciosas llevaría a la extinción de males como la enfermedad de Chagas, dracunculiasis, tétanos neonatal, lepra, poliomielitis, etc. Sin embargo, hoy en día las enfermedades infecciosas son una causa importante de mortalidad y morbilidad, aparte de que han aparecido enfermedades como el SIDA y se dio el brote de enfermedades emergentes y reemergentes como la lúes y la tuberculosis.

Esta situación puede ser explicada por el deterioro de los sistemas de cuidado de la salud, por los cambios en la industria farmacéutica que desde 1980 ha tenido políticas de fármaco-economía y de desarrollo de nuevas medicaciones al punto que de 1.061 nuevas drogas desarrolladas en el periodo de 20 años desde 1975 a 1994 menos del 2,7% de ellas fueron para el manejo de enfermedades tropicales. El poco interés en investigar medicaciones para enfermedades tropicales radica en el pobre mercadeo que tendrían en los países más desarrollados.

Al igual que muchas otras drogas catalogadas como "indigentes" o "ignoradas", la ivermectina iba a tener igual destino, de no ser por el Programa de Donación para el con-

Correspondencia: Jairo Victoria Ch., MD

E-mail: jairovic@telmex.net.co

trol de la oncocercosis que produce la “ceguera de río” en el cinturón ecuatorial de África, en Yemen y países de América como Guatemala, México, Venezuela y Colombia.⁽¹⁾

La aparición de esta maravillosa droga en el firmamento de la terapéutica de muchas enfermedades tropicales parasitarias ha marcado un hito en el mundo médico, puesto que en el 2009 la OMS, la Fundación Bill Gates y la Fundación Carter la declararon como “la historia del triunfo de la humanidad sobre la adversidad”, por haber sido capaz de erradicar la oncocercosis, por encima de enfermedades tan importantes como el SIDA, la lepra, la malaria y el dengue.

Esta revisión pretende exponer los diferentes usos de la Ivermectina, su seguridad, su toxicidad y por sobre todo crear la conciencia de que esta vieja droga es una pieza fundamental en el manejo de casi todas las enfermedades parasitarias dermatológicas, además de otros usos insospechados. La Ivermectina es una de las más exitosas drogas antiparasitarias del mundo en medicina veterinaria y humana.⁽²⁾

HISTORIA

Fue descubierta y desarrollada a través de una única colaboración internacional entre los sectores públicos y privados. El profesor Omura (Figura 1) y su equipo de trabajo han sido el motor y alma de este proceso y continúan dedicados a la investigación de más compuestos de microorganismos que puedan traer inmensos beneficios a la salud pública del mundo entero.

La historia de la Ivermectina es el primer y más grande programa de donación del mundo y hoy está siendo usada –sin ningún costo– en dos programas globales que están beneficiando a los billones de personas más pobres del mundo.

En 1973 se establece una asociación de investigación entre Satoshi Omura, del Instituto Kitasato en Japón, y los laboratorios de investigación de Merck Sharp & Dohme (MSD) en América, con el fin de producir nuevas drogas para la salud animal.

El convenio combina el expertismo de Omura en detectar compuestos bioactivos producidos por microorganismos, con el expertismo de MSD de probar compuestos promisorios en modelos animales, para luego impulsarlos a través del desarrollo confidencial de la droga.

En 1974 el equipo de Omura aísla un organismo del suelo de un campo de golf cerca de la ciudad de Ito y envía las muestras a los laboratorios de MSD. William Campbell (Figura 2), médico veterinario investigador de la División de Sanidad Animal de Merck & Co, al evaluar en 1975 diferentes muestras de tierra enviadas por el Instituto Kitasato de Japón, en busca de posibles agentes de valor terapéutico



Figura 1. Prof. Satoshi Omura, Instituto Kitasato (Japón)

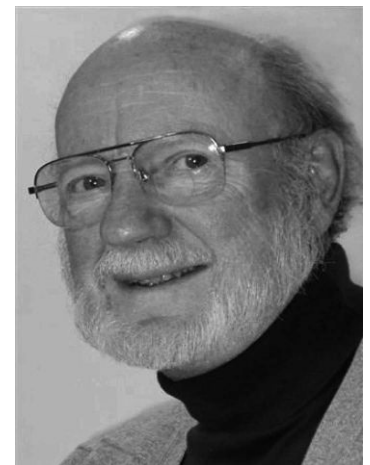


Figura 2. Prof. William Campbell, Merck & Co. Inc. (EE.UU.)

en animales, aisló de una muestra de tierra proveniente de un campo de golf en Japón las avermectinas, que resultaron ser sorprendentemente poderosas contra parásitos.

Las cepas de la bacteria *Streptomyces avermectinus* de las muestras demuestran tener fuerte actividad contra varios parásitos intestinales en modelos de ratones. El compuesto responsable de esa actividad es llamado avermectina.

Cuando se pudo comprobar que la Ivermectina era segura y eficaz, Merck & Co en conjunto con la OMS en 1982 empezaron un programa para usar la medicación en humanos. En 1987, cuando finalizó la etapa de experimentación clínica, la Ivermectina fue indicada para uso humano vía oral en forma de tabletas ranuradas de 6 mg (6.000 µg), comenzando así el Programa de Control de la Oncocercosis en países africanos, indicándose a las personas afectadas Ivermectina una vez al año durante 12 años que es el promedio de ciclo de vida de las macrofilarias.

Un Programa de Eliminación de la Oncocercosis de

las Américas, similar al programa en África, se inició en 1993 dirigido a las áreas endémicas, como son las zonas fronterizas entre México y Guatemala, Venezuela y entre Colombia y Ecuador. Es así como en 1997, después de la primera década del programa, más de 18 millones de personas estaban siendo tratadas anualmente con Ivermectina, a través de los esfuerzos combinados de la OMS, el Banco Mundial, más de una docena de organizaciones de desarrollo no gubernamentales y numerosos ministerios de sanidad. Lo anteriormente expuesto confirma la seguridad del uso de la Ivermectina en seres humanos a las dosis indicadas, sin que hasta el momento se hayan reportado muertes atribuibles a ella, al punto que los intentos suicidas con altas dosis (megadosis de Ivermectina) han resultado fallidos.

En 1975 otros estudios demostraron que la avermectina tenía actividad contra grupos de gusanos parásitos, insectos y arácnidos. En 1979 los primeros artículos sobre la avermectina y sus derivados—incluyendo la Ivermectina—son publicados.

En 1981 la Ivermectina es comerciada como una droga antiparasitaria para uso veterinario. Llega a ser la droga antiparasitaria más efectiva y la de más amplio espectro jamás desarrollada.

En 1982 los investigadores de MSD reportan que la Ivermectina tiene actividad contra el parásito responsable de la ceguera del río en humanos (oncocercosis). Se abre la posibilidad de emplear la Ivermectina en humanos para prevenir la ceguera y la enfermedad cutánea.

MSD une sus esfuerzos con la OMS, el Programa Especial para la Investigación y Entrenamiento en Enfermedades Tropicales (TDR) y el Programa de Control de la Oncocercosis en África Occidental (OCP) para investigar el impacto de la Ivermectina sobre la oncocercosis humana.

Entre 1982 y 1986 comienzan los ensayos clínicos con Ivermectina, seguidos de ensayos de campo a gran escala en varios países africanos. Es demostrado que la Ivermectina mata las larvas del parásito, pero no las formas adultas. También puede prevenir la enfermedad si es tomada anualmente por varios años.

En 1987 el gobierno francés aprueba la Ivermectina para uso humano bajo el nombre de marca Mectizan®. El Instituto Kitasato renuncia a la patente y MSD dona sin ningún costo la Ivermectina para ayudar a erradicar la ceguera del río. La droga es usada en el Programa de Control de la Oncocercosis en África Occidental (OCP).

Se realizan aplicaciones aéreas de insecticidas en las riberas de los ríos donde están los criaderos de las moscas negras, el vector de la enfermedad, para eliminar más rápidamente la oncocercosis. En 1988 se establece el Programa

de Donación de Mectizan® con MSD (más tarde Merck & Co. Inc), exclusivamente para producir todo el Mectizan y pagar los costos del transporte.

En 1992 se inicia el Programa de Erradicación de Oncocercosis en las Américas (OEPA), con administración en masa de Ivermectina. En 1995 se inicia el Programa Africano para el Control de la Oncocercosis (APOC), con distribución de Ivermectina en la comunidad como base única para el control de la oncocercosis en los 19 países africanos donde persiste la enfermedad.

La Ivermectina empieza a ser usada en combinación con otras drogas en una campaña global para erradicar la filariasis linfática (elefantiasis) en humanos. En el 2003 el equipo de Kitasato secuenció el genoma del *Streptomyces avermectinius* y empieza a explorar las vías de generar compuestos más potentes por manipulación genética.⁽³⁻⁵⁾

El gobierno japonés aprueba el uso de Ivermectina para otras infecciones parasitarias en humanos—estrongiloidiasis—y escabiosis. En el año 2007 es visualizado que el uso de Ivermectina llevará a la erradicación de la oncocercosis como un problema de salud pública en Latinoamérica a fines del 2007.

En el 2008, 60 millones de africanos están tomando una dosis única anual de Ivermectina. La meta es establecer sistemas de entrega controlada de la droga a las comunidades en el 2010 para cubrir a 90 millones de personas anualmente y llegar a la erradicación eventual de la oncocercosis en África.

En conclusión, la Ivermectina fue descubierta a finales de los años 70 y desde los 80 ha sido parte fundamental en la erradicación de la oncocercosis, filariasis que produce “la ceguera del río” y que es endémica en África Subsahariana, Yemen y algunos países americanos como México, Guatemala, Venezuela, Colombia y Ecuador.

El uso de Ivermectina en humanos data desde comienzos de los años 80, ya casi completa 30 años de su uso y aún se siguen descubriendo indicaciones para su uso en múltiples enfermedades en humanos, incluyendo, por supuesto, las parasitosis cutáneas.⁽⁶⁾

Al año 2008 se habían administrado más de 1.800 millones de tabletas de Mectizan® en más de 530 millones de tratamientos para oncocercosis dados a más de 68 millones de personas en África, Latinoamérica y Yemen en los diferentes programas que se realizan cada año en 125.000 comunidades de 33 países endémicos.⁽⁷⁾

Química

La Ivermectina es un agente semisintético derivado de las avermectinas con actividad contra helmintos y ectoparásitos. Las avermectinas son lactonas macrocíclicas aisladas de los productos de fermentación del actinomiceto

Streptomyces avermectinius y son similares a los de los antimicrobianos macrólidos, pero no poseen actividad antibacteriana. Inicialmente varios derivados de las avermectinas fueron preparados y analizados: Abamectina, Ivermectina y Doramectina. Después de evaluarlos, teniendo en cuenta su seguridad y eficacia, fue seleccionada la Ivermectina.

La Ivermectina es un análogo semisintético de la Avermectina B1a (Abamectina). Está compuesta de una mezcla que contiene como mínimo 80%-90% de 22,23-dihidroavermectina B1a y 10%-20% de 22,23-dihidroavermectina B1b. Los dos homólogos (B1a y B1b) difieren únicamente por un grupo metilo (CH₂). La Ivermectina es 22,23-dihidroavermectina B1.

Hoy en día se conocen varias avermectinas:

- Ivermectina
- Abamectina
- Doramectina
- Moxidectina
- Emamectina
- Nemalectina
- Eprinomectina
- Selamectina

De todas ellas, la única indicada y probada en humanos es la Ivermectina. La Ivermectina es un polvo cristalino blanco a blanco amarillento insoluble en agua, pero soluble en metanol y etanol al 95%.⁽⁸⁾

Farmacocinética

Absorción

El *peak* de las concentraciones plasmáticas de la Ivermectina, que son proporcionales a la dosis, se alcanza después de cuatro horas de su administración oral, pues es rápidamente absorbida del tracto gastrointestinal.

Distribución

El 93% de la Ivermectina se une a las proteínas del plasma, principalmente albúmina. La Ivermectina se concentra en el hígado y en el tejido adiposo. El sistema de transporte de la glicoproteína-P parece limitar el ingreso de la Ivermectina al cerebro de los humanos. La Ivermectina no atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. La Ivermectina es distribuida en la leche en bajas concentraciones.⁽⁹⁾

Eliminación

Después de su administración oral, la Ivermectina tiene una vida media de eliminación de 18 horas. La Ivermectina es extensamente metabolizada por los microso-

mas hepáticos humanos en al menos 10 metabolitos, la mayoría de ellos hidroxilados y demetilados.

Ha sido determinado por Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ 07065, USA, que el **citocromo P450 isoenzima 3A4** es el responsable del metabolismo de la Ivermectina, que actúa como sustrato sin tener efectos inhibidores ni inductores del citocromo P450 que puedan producir hepatotoxicidad.

La Ivermectina parece ser un sustrato del sistema de transporte de la glicoproteína-P. La seguridad de la Ivermectina es tal que es recomendada como el mejor de los tratamientos de la escabiosis costrosa o "sarna noruega" en pacientes inmunocomprometidos con SIDA y en tratamiento con terapia HAART. La Ivermectina es eliminada de forma inalterada y casi totalmente por las heces, proveniente de la bilis en 12 días. La eliminación urinaria es inferior al 1%, en forma conjugada o inalterada.

La mayor concentración tisular es encontrada en el tejido adiposo. Niveles extremadamente bajos son encontrados en el cerebro, a pesar de la liposolubilidad de la droga. Se sugiere que una bomba de flujo de glicoproteína-P en la barrera hematoencefálica evita que la Ivermectina penetre al sistema nervioso central. Estos datos, sumados a la limitada afinidad por los receptores del SNC, garantizan la escasez de efectos colaterales y la seguridad de la Ivermectina en seres humanos.⁽¹⁰⁾

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la Ivermectina contra los nematodos susceptibles depende de su efecto sobre los canales de iones en la membrana celular. La Ivermectina se une selectivamente y con gran afinidad por los canales regulados por glutamato del ion cloro en las células nerviosas y musculares de invertebrados, produciendo un aumento de la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloro con hiperpolarización de la célula, causando parálisis y muerte del parásito.

Se cree también que la Ivermectina interfiere con la función gastrointestinal de los parásitos susceptibles, produciendo inanición del parásito. Adicionalmente la Ivermectina interactúa con otros canales de cloro regulados por ligandos, tales como aquellos regulados por el ácido gama amino butírico (GABA).⁽¹¹⁾

La Ivermectina se une a los canales aniónicos glutamato del calcio del ácido gama amino butírico (GABA) que están presentes en los nervios y en las células musculares de los invertebrados, causando parálisis muscular y de la faringe y muerte de los parásitos por asfixia e inanición. La Ivermectina tiene actividad selectiva contra parásitos sin efectos sistémicos en mamíferos, puesto que no interfiere con la acetil colina, norepinefrina ni con la serotonina.

La Ivermectina al ser GABAérgica estimula la conductancia del GABA, es decir, estimula el sistema inhibidor de actividades funcionales no vitales, teniendo amplio espectro endo y ectoparasiticida, paralizando nematodos y artrópodos. La falta de receptores con alta afinidad para las avermectinas en cestodos y tremátodos puede explicar por qué estos helmintos no son sensibles a la Ivermectina.

La actividad selectiva de los compuestos de esta clase puede ser atribuida a que en los mamíferos los canales iónicos mediados por el GABA sólo están presentes en el cerebro y la Ivermectina no atraviesa la barrera hematoencefálica en situaciones normales; además, los nervios y las células musculares de los mamíferos no presentan canales de cloro y calcio controlados por glutamato (Figura 3).

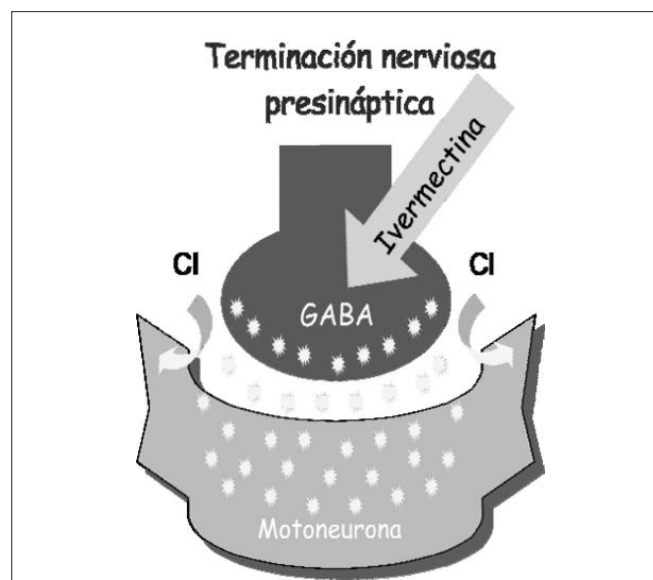


Figura 3. Mecanismo de acción. La Ivermectina se une a los canales del cloro regulados por glutamato y por el GABA en la membrana celular de las células nerviosa y muscular; las hiperpolariza y causa parálisis y muerte por inanición del parásito.

Seguridad y toxicidad

Precauciones y reacciones adversas

La Ivermectina por lo general es bien tolerada y las reacciones adversas son generalmente menores y raras. La mayoría de las reacciones adversas han sido asociadas al tratamiento de las filarías que podrían ser relacionadas a una reacción inmunológica debida a la muerte de los parásitos, como sucede con la reacción de Mazzotti en oncocercosis.

En un estudio doble ciego, aleatorizado y placebo-controlado en 68 adultos, se probaron dosis de 30 a 60 mg de Ivermectina tres veces en una semana en un grupo y en otro grupo, dosis de 90 a 120 mg en una sola dosis, sin que

se observaran efectos colaterales significativos, demostrándose la tolerancia y seguridad de la medicación.⁽¹²⁾

Precauciones pediátricas

La mayoría de los estudios recomiendan no usar Ivermectina en niños que pesen menos de 15 kilos o que sean menores de dos años de edad, dado que la barrera hematoencefálica puede estar menos desarrollada que en niños de más edad. Sin embargo, en otros estudios la Ivermectina ha sido usada desde el año de edad o en niños de más de 10 kilos de peso sin tener efectos colaterales significativos. Muchos estudios han demostrado que la seguridad y eficacia de la administración de Ivermectina en niños son similares a las observadas en adultos.⁽¹³⁾

Precauciones geriátricas

No hay muchos estudios que incluyan pacientes mayores de 65 años; sin embargo, cuando se tratan pacientes con escabiosis en ancianos que fueron tratados con terapias tópicas convencionales sin mejoría, se pudo usar Ivermectina oral con éxito y con mínimos efectos colaterales que pudieran adjudicarse al uso de la medicación. No ha sido demostrado aumento de la mortalidad en pacientes geriátricos que estén recibiendo tratamiento con Ivermectina oral.

Dosis

La dosis validada por innumerable cantidad de estudios es de 200 microgramos/kg. La Ivermectina viene en tabletas de 6 mg. El Mectizan® es el nombre que Merck & Co. dio como donación a la OMS para los programas de erradicación de la oncocercosis. En Estados Unidos existe una Ivermectina con el nombre de Stromectol®, aprobada por la FDA para oncocercosis y estrongiloidiasis en pacientes inmunocomprometidos. En Colombia existen 12 presentaciones en gotas de diferentes laboratorios farmacéuticos con dosificación de 1 gota por kilo de peso. Cada gota contiene 200 microgramos de Ivermectina. La droga original aprobada por INVIMA (oficina gubernamental colombiana) es Quanox®.

Indicaciones terapéuticas

La Ivermectina disminuye la infectividad de los vectores, lo que le da un papel epidemiológico importante en la interrupción de la transmisión de la oncocercosis, al poder controlar la "mosca negra". Además produce infertilidad en el 90% de las vermex hembras adultas, que producen microfilarias en menor cantidad y de baja calidad.

En 1996, y después de 15 años de uso con comprobada eficacia y seguridad, la Ivermectina fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la oncocercosis y de

la estrongiloidiasis. La Ivermectina, que había sido donada para el programa africano y americano del control de la oncocercosis con el nombre de Mectizan®, fue entonces comercializada con el nombre de Stromectol®. Desde 1990 (hace 20 años), la Ivermectina ha sido ampliamente usada en diferentes parasitosis externas. En muchos países del mundo, la Ivermectina en diferentes presentaciones es usada para las muchas infestaciones de la piel con excelentes resultados y sin que se haya presentado problema alguno.

Ha sido demostrado que la Ivermectina es útil con una alta tasa de curación en endoparásitos, ectoparásitos, teniendo otras posibles indicaciones (Tabla I).

**TABLA I.
INDICACIONES DE USO DE IVERMECTINA**

Endoparásitos

Onchocerca volvulus 100%
Ascaris lumbricoides 100%
Strongyloides stercoralis 88%
Trichuris trichuria 85%
Enterobius vermicularis 85%
Necator o Ancylostoma 22%

Ectoparásitos

Escabiosis
 Pediculosis (capitis, corporis y púbica)
 Miasis troncular y múltiple
 Larva migrans cutánea
 Demodicidosis
 Gnatostomiasis
 Neurocisticercosis
 Tungiasis
 Toxocariosis

Otras posibles indicaciones

Repelente de insectos
 Malaria
 Leishmaniasis
 Tranquilizante

Los estudios epidemiológicos de fase IV se hacen con una droga ya comercializada, probada y conocida en sus efectos colaterales e indicaciones en las enfermedades para las cuales fue autorizada, como es el caso de la Ivermectina, pero direccionada hacia los extremos de la vida,

como menores de cinco años y mayores de 65 años de edad, o para usarla en otras afecciones para las cuales no estaba indicada.

Estos estudios son los que en los últimos 20 años el autor ha estado realizando dentro de la línea de investigación de enfermedades tropicales y especialmente en la de infestaciones cutáneas.

En Colombia la Ivermectina oral fue aprobada para uso humano en abril de 2001, con indicaciones sólo para oncocercosis y estrongiloidiasis. Al ser aprobada en Francia para escabiosis en 2002, Colombia también la aprobó para escabiosis en junio de 2004 y en septiembre de 2005 para pediculosis.

Espectro de acción

Endoparásitos: La Ivermectina inicialmente fue indicada, por su actividad contra varios ciclos de vida de nematodos patogénicos para los humanos, para tratar las microfilarias tisulares de *Onchocerca volvulus* y los parásitos intestinales de *Strongyloides stercoralis*. La Ivermectina también tiene actividad contra microfilarias de *Ancylostoma braziliense*, *A. caninum*, *Brugia malayi*, *Gnathostoma spinigerum*, *Loa loa*, *Mansonella streptocerca*, *M. ozzardi* y *Wuchereria bancrofti*, los parásitos intestinales de *Ascaris lumbricoides* y *Enterobius vermicularis*. La actividad de la droga contra *Trichuris trichiura* es menor que contra otros nematodos.

La Ivermectina tiene poca o ninguna actividad contra *Ancylostoma duodenale*, *Mansonella perstans*, *Necator americanus*, *Toxocara canis* y *T. cati*.

Ectoparásitos

La Ivermectina tiene actividad contra algunos ectoparásitos que incluyen *Pediculus humanus*, *P. capitis* y *Phthirus pubis* y los ácaros *Sarcoptes scabiei* y *Demodex* y larvas de *Dermatobia hominis*, *Cochliomyia hominivorax* e *Hypoderma lineatum*.

Resistencia

Ha sido reportada resistencia a la Ivermectina en algunos nematodos de animales como caballos, ovejas y cabras después de su uso extensivo. A la fecha no ha sido reportada resistencia de nematodos en humanos.

Algunos casos anecdóticos de resistencia han sido reportados en pocos pacientes que recibieron múltiples dosis de Ivermectina para escabiosis recurrente (al menos 30 dosis), pero realmente se cree que pueden ser secundarias a dosis inadecuadas de Ivermectina.

Ha sido sugerido que la resistencia a Ivermectina puede ocurrir a través de mutaciones de los genes que codifican la glicoproteína-p y/o alteraciones de las subunidades de los canales de cloro regulados por glutamato.

Usos

Filariasis y Oncocercosis

La Ivermectina es la droga de elección para el tratamiento de la oncocercosis, filariasis causada por *Onchocerca volvulus*. La oncocercosis es mejor conocida como "la ceguera del río", que ocurre cuando las larvas de *O. volvulus* son transmitidas por la picadura de la mosca negra, una especie de *simulium*. Estas moscas se reproducen en riachuelos y ríos de África ecuatorial, países americanos como México, Guatemala, el norte de Sudamérica y Yemen.⁽¹⁴⁾

Las personas infectadas presentan nódulos subcutáneos que contienen formas adultas que se desarrollan en seis a 12 meses siguiendo la infección inicial y es conocida como oncodermatosis o Sowda. Estas formas adultas producen microfilarias que migran hacia los tejidos, vasos linfáticos y estructuras oculares. Las microfilarias tienen una vida media de dos años y son las causantes de las manifestaciones clínicas, generalmente después de su muerte, tales como dermatitis crónica pruriginosa, fotofobia, atrofia cutánea, linfadenitis y fibrosis e inflamación ocular que puede llevar a la ceguera.⁽¹⁵⁾

Aunque la Ivermectina no elimina las formas adultas de *O. volvulus*, sí es efectiva contra las microfilarias de la mayoría de los pacientes con oncocercosis por seis a 12 meses luego de una única dosis. Éstas han sido las razones para su uso en tratamientos masivos de los programas de erradicación de la enfermedad.

El tratamiento con Ivermectina disminuye la dermatitis, reduce el riesgo de manifestaciones oculares como queratitis punctata o esclerosante, iridociclitis e iritis y puede prevenir la ceguera. Como las formas adultas de *Onchocerca* continúan produciendo microfilarias por nueve a 15 años, el retratamiento con Ivermectina es necesario. Ha sido recomendada la escisión quirúrgica de los nódulos subcutáneos para eliminar las formas adultas de *O. volvulus* que producen microfilarias.^(16, 17)

Los programas de control de la oncocercosis tratan anualmente más de 68 millones de personas en África, América Latina y Yemen. Se han administrado más de 530 millones de tratamientos para oncocercosis en 125.000 comunidades de 33 países endémicos. En esos programas los pacientes han tomado más de 1.800 millones de tabletas de Mectizan®, la Ivermectina donada por Merck & Co. para el control de la filariasis en el mundo, sin que se haya presentado un efecto colateral grave.⁽¹⁸⁾

Larva Migrans Cutánea

La Ivermectina es usada para el tratamiento de la larva migrans cutánea causada por *Ancylostoma braziliense* (parásitos de perros y gatos) o *Ancylostoma caninum* (parásito del perro). Aunque la enfermedad es autolimitada y cura

en forma espontánea después de varias semanas o meses sin tratamiento, la Ivermectina oral es la droga de elección cuando el tratamiento está indicado.⁽¹⁹⁻²³⁾

Miasis

La Ivermectina ha sido ampliamente usada para el tratamiento de las miasis, sean forunculosis o por contaminación de heridas o úlceras. La forma forunculosa puede ser producida por *Dermatobia hominis*, *Cordylobia anthropophaga*, *Cuterebra spp.*, *Wohlfahrtia vigil* y *W opaca*. Las miasis de las heridas son producidas por *Cochliomyia hominivorax*, *Chrysomya bezziana* y *W magnifica*.⁽²⁴⁻²⁶⁾

Pediculosis

La Ivermectina es usada para el tratamiento de pediculosis capitis, pediculosis pubis y pediculosis corporis. Tiene actividad contra los piojos, pero no sobre las liendres o huevos. La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda la permetrina tópica al 1% como el tratamiento de elección para las infestaciones por piojos en EE.UU., y el Malathion al 0,5% se recomienda cuando se sospecha resistencia a la permetrina, las alternativas son piretrinas tópicas con piperonil butóxido o Ivermectina oral.⁽²⁷⁾

Aunque ha sido sugerido que la Ivermectina oral debe ser reservada para las infestaciones por piojos que no respondan a las terapias tópicas convencionales, dadas su eficacia, facilidad de uso y casi ninguna toxicidad debería ser considerada como el tratamiento de primera línea para esta tan común enfermedad.^(28, 29)

Fue realizado un ensayo clínico multicéntrico controlado, doble ciego, aleatorizado, que comparó Malathion vs Ivermectina en pediculosis. La población fue de 812 niños de dos a 11 años, de 376 albergues infantiles, a quienes se les indicó Ivermectina oral 400 mg/kg o Malathion tópico al 0,5%. Las dosis fueron dadas en los días 1 y 8 a niños que pesaban menos de 15 kg. Los resultados fueron 95,2% curados con Ivermectina y 85,0% curados con Malathion. Las diferencias fueron significativas, IC (95%) [4,6 – 15,7]; $p < 0,01$. Los efectos colaterales fueron similares en frecuencia y poco significativos.⁽³⁰⁾

El CDC de Estados Unidos considera que la permetrina tópica al 1% o las piretrinas tópicas con piperonil butóxido son el tratamiento de elección para la pediculosis pubis. Drogas alternativas son el Malathion tópico al 0,5% o la Ivermectina oral.

En algunos casos las infestaciones con los piojos del cuerpo pueden ser tratadas mejorando la higiene personal y descontaminando los vestidos y lavándolos con altas temperaturas que puedan matar los piojos y liendres. Si la infestación es severa, un pediculicida debería ser usado: permetrina tópica, piretrinas tópicas con piperonil butóxido, Malathion tópico o Ivermectina oral.

Escabiosis

La permetrina tópica al 5% es el tratamiento escabicida de elección por su seguridad y eficacia respecto a otros agentes disponibles. El CDC recomienda la Ivermectina como el tratamiento escabicida de elección en adultos. La Ivermectina oral es muy útil en infestaciones refractarias, para el control de brotes en instituciones y cuando la aplicación de la terapia tópica sea difícil.⁽³¹⁻³⁶⁾

La Ivermectina oral ha sido usada para el tratamiento de la escabiosis costrosa o sarna noruega, una forma eritrodermica de la infestación, muy contagiosa, con costras de hiperqueratosis craqueladas, placas amarillentas malolientes (olor a "nido de ratones") descamativas, especialmente en manos y pies y pliegues del cuerpo. El paciente puede tener de miles a varios millones de ácaros de *Sarcoptes*.⁽³⁷⁻³⁹⁾

Ha sido sugerido que la Ivermectina sola o en combinación con otros escabicidas tópicos son el tratamiento de elección en escabiosis costrosa en pacientes inmunocomprometidos y especialmente en aquellos que están en tratamiento con terapia HAART para SIDA.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾

Tratamientos masivos

En una población de pescadores de 605 habitantes del noreste de Brasil fueron tratadas 525 personas en forma masiva con 200 µg/kg de Ivermectina en dos dosis cada 10 días para helmintiasis intestinales y parasitosis cutáneas. Sólo hubo 9,4% de reacciones adversas leves que no ameritaron suspender el tratamiento. Los resultados se relacionan en las Tablas 2 y 3.⁽⁴³⁾

Otras indicaciones

Demodicidosis

La Ivermectina oral es usada en pacientes con rosácea que no responden al tratamiento convencional y se sospecha la presencia del *Demodex folliculorum* o *Demodex brevis*; adicionalmente se usa en las blefaritis causadas por el ácaro.⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾

Tungiasis

La tungiasis es una parasitosis cutánea causada por la *Tunga penetrans*, pulga de la familia *Syphonaptera* y originaria de América Central, el Caribe y Sudamérica.

Un ensayo clínico controlado no pudo demostrar la eficacia de la Ivermectina oral (300 microgramos/kilo) versus placebo en el tratamiento de tungiasis.⁽⁴⁷⁾

Gnatostomiasis

Gnatostomiasis es causada por comer pescado crudo o mal cocinado que contiene el estado larvario terciario de *Gnathostoma spinigerum*. La enfermedad produce signos dermatológicos y/o larva migrans cutánea que puede llegar

a ser fatal si compromete el sistema nervioso central. La Ivermectina ha sido reportada como una medicación curativa de la enfermedad.⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾

Leishmaniasis

Los efectos de la infectividad de promastigotos de *Leishmania major* fueron estudiados en hámsteres dorados de Siria. Los resultados mostraron que los hámsteres infectados con promastigotos y que fueron tratados con Ivermectina 100 µg/cc en medio de cultivo no desarrollaron lesiones de piel en el sitio de la infección. Por otro lado, los promastigotos que fueron tratados por dos días con 90 µg/cc de Ivermectina no fueron capaces de desarrollar la enfermedad, ya sea porque los promastigotos murieron o perdieron su capacidad de infectar.⁽⁵²⁾

Cisticercosis

La neurocisticercosis ha sido manejada con Ivermectina oral en 4 pacientes luego de repetidos tratamientos con albendazole y/o prazicuantel sin mejoría clínica ni radiológica. Cada paciente recibió 10 mg/día de Ivermectina oral por 15 y 30 días consecutivos, lográndose excelente mejoría clínica y radiológica.⁽⁵³⁾

Parasitosis	% antes	% al mes	% a los nueve meses
Anquilostomiasis	28,5	16,4	7,7
Ascariasis	17,1	0,4	7,2
Trichuriasis	16,5	3,4	9,4
Estrongiloidiasis	11,0	0,6	0,7
Himenolepiasis	0,6	0,4	0,5

Infestación	% antes	% al mes	% a los nueve meses
Pediculosis	16,1	1,0	10,3
Escabiosis	3,8	1,0	1,5
Larva migrans cutánea	0,7	0,0	0,0
Tungiasis	51,3	52,1	31,2

CONCLUSIONES

La Ivermectina es una historia de perseverancia y compromiso de los investigadores de Merck que descubrieron y desarrollaron una de las mejor toleradas y efectivas medicinas. La decisión sin precedentes de Merck de donar Mectizan® para la ceguera del río, donde quiera que se necesite, por el tiempo que fuera necesario, es el más grande programa de donación médica en curso en la historia y una de las más grandes relaciones establecidas entre los sectores público y privado, de gente dedicada —de los mundos desarrollado y en desarrollo— que unió sus fuerzas para mejorar la salud y el mejor estar de millones de personas

La Ivermectina es un medicamento que tiene casi 30 años de uso en humanos, que tiene un gran presente y un promisorio futuro. Su utilidad en endoparasitosis y ectoparasitosis ha sido demostrada en estudios clínicos no controlados. Son requeridos estudios clínicos controlados con el mayor rigor científico para confirmar lo que para muchos de nosotros es una gran verdad: la Ivermectina es un medicamento seguro, eficaz, económico, de fácil administración, con mínimos efectos colaterales, que puede emplearse en niños desde el año de edad, y que para nuestros países en vías de desarrollo se constituye en tratamiento de elección de las infestaciones cutáneas que afectan a nuestras poblaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Molyneux DH., et al. Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trends Parasitol* 2003; 19:516-522.
- Trouiller P, Rey JL, Bouscharain P. Pharmaceutical development concerning diseases predominating in tropical regions: the concept of indigent drugs. *Ann Pharm Fr* 2000 (Jan); 58(1):43-6.
- Omura S. and Crump A. The life and times of ivermectin – a success story. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2:984-989.
- Crump A. and Ogturo K. Satoshi Omura: in pursuit of nature's bounty. *Trends Parasitol* 2005; 21:126-132.
- Addiss DG. & Brady MA. (2007). Morbidity management in the Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis: a review of the scientific literature. *Filaria Journal*, 6, 2.
- Dourmishev AL, Dourmishev LA, Schwartz RA. Ivermectin: pharmacology and application in dermatology. *Int J Dermatol* 2005 (Dec); 44(12):981-8.
- Colatrella B. The Mectizan Donation Program: 20 years of successful collaboration – a retrospective. *Ann Trop Med Parasitol* 2008 (Sep); 102 (Suppl 1):7-11.
- Pitterna T, Cassayre J, Hüter OF, Jung PM, Maienfisch P, Kessabi FM, Quaranta L, Tobler H. New ventures in the chemistry of avermectins. *Bioorg Med Chem* 2009 (Jun 15); 17(12):4085-95.
- Geyer J, Gavrilova O, Petzinger E. Brain penetration of ivermectin and selamectin in mdr1a,b P-glycoprotein-and bcrp-deficient knockout mice. *J Vet Pharmacol Ther* 2009 (Feb); 32(1):87-96.
- Lespine A, Dupuy J, Alvinerie M, Comera C, Nagy T, Krajcsi P, Orłowski S. Interaction of macrocyclic lactones with the multidrug transporters: the bases of the pharmacokinetics of lipid-like drugs. *Curr Drug Metab* 2009 (Mar); 10(3):272-88.
- McCavera S, Rogers AT, Yates DM, Woods DJ, Wolstenholme AJ. An ivermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from the parasitic nematode *Haemonchus contortus*. *Mol Pharmacol* 2009 (Jun); 75(6):1347-55.
- Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2002 (Oct); 42(10):1122-33.
- Diamantis SA, Morrell DS, Burkhart CN. Pediatric infestations. *Pediatr Ann* 2009 (Jun); 38(6):326-32.
- Victoria J. Usos clínicos de la ivermectina: estado actual de su uso en humanos. *Rev Col Dermatol* 1999; 7(1):11-15.
- Fox LM. Ivermectin: uses and impact 20 years on. *Curr Opin Infect Dis* 2006 (Dec); 19(6):588-93.
- Geary TG. Ivermectin 20 years on: maturation of a wonder drug. *Trends Parasitol* 2005; 21:530-2.
- Taylor MJ, Awadzi K, Basañez MG, et al. Onchocerciasis Control: Vision for the future from a Ghanaian perspective. *Parasit Vectors* 2009 (Jan) 21; 2(1):7.
- Stingl P. Onchocerciasis: developments in diagnosis, treatment and control. *Int J Dermatol* 2009 (Apr); 48(4):393-6.
- Senba Y, Tsuda K, Maruyama H, Kurokawa I, Mizutani H, Taniguchi Y. Case of creeping disease treated with ivermectin. *J Dermatol* 2009 (Feb); 36(2):86-9.
- Heukelbach J, Feldmeier H. Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans. *Lancet Infect Dis* 2008 (May); 8(5):302-9.
- del Mar Saez-De-Ocariz M, McKinster CD, Orozco-Covarrubias L, Tamayo-Sanchez L, Ruiz-Maldonado R. Treatment of 18 children with scabies or cutaneous larva migrans using ivermectin. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:264-7.
- Jensenius M, Maeland A, Brubakk O. Extensive hookworm-related cutaneous larva migrans in Norwegian travellers to the tropics. *Travel Med Infect Dis* 2008 (Jan-Mar); 6(1-2):45-7
- Puente Puente S, Bru Gorraiz F, Azuara Solís M, Colomo Gómez C, González Lahoz JM. Cutaneous larva migrans: 34 outside cases. *Rev Clin Esp* 2004 (Dec); 204(12):636-9.
- de la Ossa N, Castro LE, Visbal L, Santos AM, Díaz E, Romero-Vivas CM. Cutaneous myiasis by *Cochliomyia hominivorax* (Coquerel) (Diptera Calliphoridae) in Hospital Universidad del Norte, Soledad, Atlántico. *Biomedica* 2009 (Mar); 29(1):12-7.
- McGraw TA, Turiansky GW. Cutaneous myiasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:907-26.
- Victoria J, Trujillo R, Barreto M. Myiasis: a successful treatment with topical ivermectin. *Int J Dermatol* 1999; 38:142-4.
- Diamantis SA, Morrell DS, Burkhart CN. Treatment of head lice. *Dermatol Ther* 2009 (Jul-Aug); 22(4):273-8.
- Victoria J. Ahumada NS, Gonzáles F. Pediculosis capitis: Tratamiento de 100 niños con ivermectina. *Act Terap Dermatol* 1997; 20(2):99-103.
- Victoria J. Ivermectina en pediculosis capitis *Act Terap Dermatol* 1998; 21(6):448-451.
- Chosidow O, et al. Oral Ivermectin versus Malathion Lotion. *N Engl J Med* 2010; 362:896-905.
- Hafner C. Scabies. *Hautarzt* 2009 (Feb); 60(2):145-59.
- Mumcuoglu KY, Gilead L. Treatment of scabies infestations. *Parasite* 2008; 15:248-51.
- Hicks MI, Elston DM. Scabies. *Dermatol Ther* 2009 (Jul-Aug); 22(4):279-92.
- Victoria J, Trujillo R. Topical ivermectin: a new successful treatment for scabies. *Pediatric Dermatol* 2001; 18(1):63-65.
- Chosidow O. Scabies. *N Engl J Med* 2006; 354:1718-27.
- Sule HM, Thacher TD. Comparison of ivermectin and benzyl benzoate lotion for scabies in Nigerian patients. *Am J Trop Med Hyg* 2007; 76:392-5.
- Nofal A. Variable response of crusted scabies to oral ivermectin: report on eight Egyptian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009 (Jul); 23(7):793-7.

38. Brooks PA, Grace RF. Ivermectin is better than benzyl benzoate for childhood scabies in developing countries. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:401-4.
39. Meinking TL, Taplin D, Hermida JL, Pardo R, Kerdel FA. The treatment of scabies with ivermectin. *N Engl J Med* 1995; 333:26-30.
40. Dourmishev AL, Serafimova DK, Dourmishev LA, et al. Crusted scabies of the scalp in dermatomyositis patient: three cases treated with oral ivermectin. *Int J Dermatol* 1998; 37:231-234.
41. Jaramillo-Ayerbe F, Berrio-Munoz J. ivermectin for crusted Norwegian scabies induced by use of topical steroids. *Arch Dermatol* 1998; 134:143-145.
42. Huffam SE, Currie BJ. Ivermectin for sarcoptes scabies hyperinfestation. *Int J Infect Dis* 1998; 2(3):152-154.
43. Heukelbach J, Winter B, Wilcke T, Muehlen M, et al. Selective mass treatment with ivermectin to control intestinal helminthiases and parasitic skin diseases in a severely affected population. *Bull World Health Organ.* 2004 (Aug); 82(8):563-71.
44. Karıncaoğlu Y, Mıman O, Kalaycı B, Ayçan OM, Atambay M. A demodicosis case which responded to systemic ivermectin. *Eur J Dermatol* 2009 (Mar-Apr); 19(2):189-90.
45. Eismann R, Bramsiepe I, Danz B, Wohlrab J, Ch Marsch W, Fiedler E. Abscessing nodular demodicosis – therapy with ivermectin and permethrin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24(1):79-81.
46. Czepita D, Kuzna-Grygiel W, Czepita M, Grobelny A. Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. *Ann Acad Med Stetin* 2007; 53(1):63-7.
47. Heukelbach J, Franck S, Feldmeier H. Therapy of tungiasis: a double-blinded randomized controlled trial with oral ivermectin. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(8):873-6.
48. Strady C, Dekumyoy P, Clement-Rigolet M, Danis M, Bricaire F, Caumes E. Long-term follow-up of imported gnathostomiasis shows frequent treatment failure. *Am J Trop Med Hyg* 2009 (Jan); 80(1):33-5.
49. Herman JS, Chiodini PL. Gnathostomiasis, another emerging imported disease. *Clin Microbiol Rev* 2009 (Jul); 22(3):484-92.
50. Herman JS, Wall EC, van-Tulleken C, Godfrey-Faussett P, Bailey RL, Chiodini PL. Gnathostomiasis acquired by British tourists in Botswana. *Emerg Infect Dis* 2009 (Apr); 15(4):594-7.
51. Bussaratid V, Desakorn V, Krudsood S, Silachamroon U, Looareesuwan S. Efficacy of ivermectin treatment of cutaneous gnathostomiasis evaluated by placebo-controlled trial. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006 (May); 37(3):433-40.
52. Rasheid KA, Morsy TA. Efficacy of ivermectin on the infectivity of Leishmania major promastigotes. *J Egypt Soc Parasitol* 1998 (Apr); 28(1):207-12.
53. Díazgranados-Sánchez JA, Barrios-Arrázola G, Costa JL, Burbano-Pabon J, Pinzón-Bedoya J. Ivermectin as a therapeutic alternative in neurocysticercosis that is resistant to conventional pharmacological treatment. *Rev Neurol* 2008 (Jun 1-15); 46(11):671-4.

Educación Médica Continua

Conceptos clave

- Ivermectina. Lactona macrocíclica, derivada de la bacteria *Streptomyces avermectinius*.
- Historia. Descubierta en 1974, uso en humanos desde 1982. Programa de erradicación de oncocercosis desde 1987.
- Mecanismo de acción. Actúa a nivel de la placa neuromotora, hiperpolariza la membrana, libera iones cloro y es GABAérgica.
- Metabolismo. Excretada en heces, menos del 1% por orina, metabolizada por el Citocromo P450 3^a4, actuando como sustrato.
- Seguridad. Casi 2.000 millones de dosis dadas en el mundo, con pocos efectos colaterales.
- Indicaciones. Endoparasitosis (ascaris, estrongiloides, tricocéfalos, etc.) y ectoparasitosis (escabiosis, pediculosis, miasis, larva migrans cutánea, Gnatostomiasis, etc.).
- Otras indicaciones. Repelente de insectos, insecticida, estrés, angustia y depresión.

PREGUNTAS EMC

1. La historia de la Ivermectina indica que:

- a) Fue descubierta en Japón a comienzos del presente siglo
- b) Tiene más de 20 años de ser usada en humanos
- c) Es aislada de hongo *Streptomyces avermectinius*
- d) Inicialmente indicada para oncocercosis en Europa

2. Su metabolismo se hace a través de:

- a) Excretada por la orina, luego es nefrotóxica
- b) Por el Citocromo P450 3A4, luego es hepatotóxica
- c) Se concentra mayormente en el hígado y tejido nervioso
- d) Se elimina casi totalmente e inalterada por las heces

3. El mecanismo de acción de la Ivermectina es:

- a) Despolariza la membrana y libera iones de sodio
- b) Actúa en la placa neuromotora a nivel presináptico
- c) Neutraliza el GABA e inhibe su producción
- d) Paraliza y mata parásitos al despolarizar la membrana

4. Ivermectina tiene comprobado su uso en parasitosis intestinales como:

- a) Ascariasis, estrongiloidiasis, teniasis y uncinarias
- b) Estrongiloidiasis, amebiasis, oxiuriasis y tricocefalosis
- c) Oncocercosis, ascariasis, estrongiloidiasis y tricocefalosis
- d) Oncocercosis, oxiuriasis, estrongiloidiasis y giardiasis

5. Ivermectina tiene comprobado su uso en parasitosis cutáneas como:

- a) Pediculosis, escabiosis, malaria, miasis, larva migrans
- b) Escabiosis, pediculosis, Leishmaniasis, miasis
- c) Larva migrans, pediculosis, escabiosis, tripanosomiasis
- d) Miasis, escabiosis, pediculosis, larva migrans

6. Ivermectina se investiga para uso probable en:

- a) Repelente de insectos, tranquilizante, malaria y Leishmaniasis
- b) Tranquilizante, inmunomodulador, malaria y Leishmaniasis
- c) Malaria, Leishmaniasis, dengue y tranquilizante
- d) Leishmaniasis, malaria, tranquilizante y antibiótico

7. Una de las siguientes aseveraciones sobre la Ivermectina es falsa:

- a) Ha sido reportada resistencia a la Ivermectina en animales
- b) Resistencia a la Ivermectina no ha sido reportada en humanos.
- c) La Ivermectina no actúa sobre uncinarias, tenias, amibas y guardias.
- d) La Ivermectina mata las macrofilarias de la oncocercosis.

8. Una de las siguientes aseveraciones sobre la Ivermectina es verdadera:

- a) Han sido comprobados efectos colaterales graves por uso de Ivermectina
- b) El tratamiento con Ivermectina no previene la ceguera en oncocercosis.
- c) El uso masivo de Ivermectina se hace en programas especiales
- d) El tratamiento con Ivermectina oral se hace en embarazadas y en lactancia

9. En la oncocercosis, que es una enfermedad tropical, señale lo único falso:

- a) Es transmitida por la picadura de la araña negra
- b) Es conocida como la filariasis que produce la ceguera del río
- c) En la piel puede producir oncodermatosis o Sowda
- d) La ivermectina es su tratamiento de elección, por eficacia y seguridad

10. La seguridad de la Ivermectina es tal que (señale lo único falso):

- a) Se han dado hasta la fecha casi 2.000 millones de dosis en el mundo
- b) Los efectos colaterales son mínimos y no afectan la salud de las personas
- c) No ha sido comprobada muerte en humanos aún en intentos de suicidio
- d) Se excreta por la orina en varios metabolitos y poco en las heces

Respuestas en página 418

Elevada Proporción de Psoriasis entre Pacientes Afectados de Onicomycosis

Manuel Sánchez R.,¹ Joaquín Sola O.,¹ Cristián Fischer L.,¹ Agusti Martí G.,² Pablo Umbert M.¹

¹Unidad de Psoriasis y Fototerapia, Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona. Unidad docente, Universidad de Barcelona

²Clever Instruments, Barcelona

Resumen

Objetivos. Aunque clásicamente se consideraba que era poco frecuente, en los últimos años se ha observado que existe una mayor frecuencia de onicomycosis en pacientes con lesiones psoriásicas de las uñas. El objetivo de este estudio ha sido valorar si entre los pacientes que consultan por onicomycosis existe una proporción de pacientes con psoriasis mayor de la esperada y si existen diferencias en la forma clínica de presentación de la onicomycosis.

Diseño. Estudio post hoc a partir de dos registros epidemiológicos sobre pacientes diagnosticados clínicamente de onicomycosis.

Emplazamiento. Asistencia Primaria (AP) y servicios de dermatología (DER) durante el año 2004 en Barcelona.

Participantes. Las muestras recogidas fueron de $n = 1.051$ y $n = 1.906$, respectivamente.

Mediciones principales. Las características clínicas estudiadas fueron: localización, número de uñas afectadas, afectación de la matriz, tipo de onicomycosis, asociación con otras micosis y tratamiento prescrito.

Resultados. En ambas muestras la proporción de pacientes psoriásicos (AP: 7,6% y DER: 3,7%) fue significativamente superior a la esperada ($p < 0,001$). En comparación con el resto, los pacientes psoriásicos presentaron mayor proporción de infecciones con afectación de la matriz ($p < 0,05$), mayor número de uñas afectadas ($p < 0,05$) y mayor tendencia a la localización simultánea en manos y pies.

Conclusiones. A pesar de sus limitaciones, puesto que el diagnóstico de onicomycosis ha sido clínico y no por cultivo, los resultados de nuestro estudio aportan otro argumento a favor de la mayor frecuencia de onicomycosis en pacientes con psoriasis. Asimismo, los datos sugieren que en los pacientes psoriásicos la onicomycosis tiende a ser más severa.

Palabras clave: Onicomycosis, psoriasis, uñas, prevalencia.

Summary

Objective. Though classically considered rare, in recent years onychomycosis has been found to be more frequent in patients with nail psoriasis. This study aimed to assess whether patients consulting for onychomycosis present above average rates of psoriasis, and whether there are differences in the clinical presentation of onychomycosis in these patients.

Design. This post hoc study was based on two epidemiological registers of patients with clinical diagnoses of onychomycosis.

Setting. Primary care and dermatology units in 2004 in Barcelona. The primary care sample were 1,051 patients, and the dermatology sample, 1,906. Clinical features studied were: localization, number of nails affected, matrix involvement, type of onychomycosis, association with other types of mycosis, and treatment prescribed.

Results. In both samples the proportion of patients with psoriasis (primary care: 7.6% and dermatology unit: 3.7%) were significantly above average ($p < 0.001$). Compared with the rest of the patients, patients with psoriasis presented a higher proportion of infection with matrix involvement ($p < 0.05$), a higher number of nails affected ($p < 0.05$) and a greater tendency towards simultaneous localization in fingers and toes.

Conclusions. The diagnosis of onychomycosis was obtained clinically and not by means of culture. In spite of this limitation, the results of the study corroborate the knowledge that onychomycosis is more frequent in patients with psoriasis. The data also suggest that in patients with psoriasis the onychomycosis tends to be more severe.

Key words: Onychomycosis, psoriasis, nails, prevalence.

INTRODUCCIÓN

La onicomycosis es una infección común del aparato ungueal causada por dermatofitos, levaduras y/o mohos.⁽¹⁾ Las tasas de incidencia varían entre países, oscilando entre 2% y 13%.⁽²⁾ Su incidencia está en aumento debido a la mayor esperanza de vida, inmunosupresores, antibióticos y circunstancias ambientales que favorecen su desarrollo (humedad, baños públicos y calzado deportivo),⁽³⁾ siendo la afectación más frecuente en las uñas de los pies.

La psoriasis es una dermatosis eritemato-escamosa que afecta al 1,4% de la población española.⁽⁴⁾ La afectación de las uñas es muy frecuente, variando del 10% al 78%.⁽⁵⁾ Se afectan con más frecuencia las uñas de las manos, y habitualmente más de una uña. La psoriasis ungueal evoluciona a brotes, pudiendo afectar cualquier elemento del aparato ungueal, lecho y/o matriz, con diferentes expresiones clínicas.⁽⁶⁾ Si afecta la matriz, se observan "pits" u hoyuelos, y si afecta el lecho, hiperqueratosis subungueal, onicolisis, manchas de aceite y hemorragias en astilla. El diagnóstico se establece en base a la clínica, recurriéndose a la biopsia en algunas ocasiones. Clásicamente se ha considerado que la infección por hongos es muy poco frecuente en una uña psoriásica.⁽⁷⁾ En los últimos años se ha observado que no es así. En diferentes series de pacientes psoriásicos se ha observado onicomycosis hasta en el 27%, aumentando el riesgo con la edad y con el mismo tipo de hongos responsables que la población normal.^(8,9) La infección micótica concurrente puede actuar como factor precipitante del brote, por lo que siempre debe ser debidamente tratada y controlada. Los corticoides de alta potencia usados en la psoriasis ungueal pueden agravar una posible onicomycosis coexistente, que siempre debe descartarse.

El objetivo de este estudio ha sido, por un lado, valorar si la proporción de pacientes con psoriasis entre los que consultan por onicomycosis es superior a la proporción esperada en la población general, y por otro, si existen diferencias significativas en la forma clínica de presentación de la onicomycosis en estos sujetos.

Material y Métodos. Estudio *post hoc* sobre la proporción de sujetos psoriásicos entre los pacientes que consultan por onicomycosis y las características clínicas de la afectación ungueal. Los datos se han obtenido a partir de dos estudios epidemiológicos sobre pacientes diagnosticados clínicamente de onicomycosis durante el año 2004. Uno de los estudios se realizó en consultas de Asistencia Primaria (AP) con participación de 181 médicos y el otro, en consultas de dermatología (DER) con 369 especialistas. Ambos estudios consistieron en la recopilación de datos de pacientes que consultaban con el diagnóstico clínico de onicomycosis. Cada investigador registró un máximo de 6 pacientes y las muestras totales recogidas fueron de $n = 1.051$ en AP y $n = 1.906$ en DER. Las variables registradas incluyeron: edad, sexo, profesión, patologías asociadas,

localización de la/s uña/s afectada/s, número de uñas afectadas (en AP), tipo de onicomycosis y asociación con otras infecciones micóticas superficiales (en DER), afectación de la matriz y tratamientos.

Procedimiento estadístico. Para el primer objetivo, se realizaron comparaciones entre proporciones correspondientes a datos acumulados, es decir, proporción de pacientes con psoriasis versus datos bibliográficos⁽⁴⁾ (proporción esperada en la población general), utilizándose pruebas estadísticas *post-hoc* (χ^2 y bondad de ajuste). Para el análisis estadístico de las características clínicas de la onicomycosis, ambas muestras fueron estratificadas en dos grupos: *psoriásicos* y *no psoriásicos*. La variable *afectación de la matriz ungueal*, en la muestra de DER, se ha creado a partir del tipo de onicomycosis especificado por los especialistas, siendo la distrófica total y la proximal los dos tipos de onicomycosis que implican afectación de la matriz. Se ha hecho el estudio comparativo entre las muestras y, en cada una de ellas, el estudio comparativo entre los dos grupos de pacientes.

Descripción de la muestra y estudio comparativo entre muestras de pacientes. Los resultados descriptivos de las muestras estudiadas se presentan en medias y desviaciones típicas (DT) o frecuencias y proporciones (%). Las diferencias entre la muestra de AP y DER respecto a las características sociodemográficas y la forma clínica de presentación (proporción de psoriásicos, edad, sexo, patologías asociadas y afectación de la matriz) se han estudiado mediante pruebas de comparación de intervalos de confianza.

Estudio comparativo entre grupos de pacientes. En cada una de las muestras se han estudiado diferencias entre psoriásicos y no psoriásicos respecto a las características sociodemográficas y la forma clínica de presentación. La variable numérica *edad* se ha estudiado mediante pruebas de comparación de medias (ANOVA de un factor) y las variables dicotómicas *sexo* y *afectación de la matriz*, mediante pruebas de comparación de proporciones (pruebas χ^2 de Pearson). La variable *número total de uñas afectadas*, que no cumplía criterios de distribución normal, se ha estudiado mediante pruebas no paramétricas para muestras independientes (U de Mann Whitney). Para las variables categóricas *localización de la onicomycosis* (manos y/o pies) y *tipo de tratamiento*, la significación estadística de las diferencias entre proporciones se ha estudiado mediante pruebas de comparación de intervalos de confianza. Para todas las pruebas estadísticas se ha establecido la significación estadística en un error alfa inferior a 0,05.

Resultados. Descripción de las muestras. Las características sociodemográficas y de presentación clínica de la infección en ambas muestras se resumen en la Tabla 1. La media (DT) de edad fue significativamente inferior en la muestra de AP (48,65 [17,4] años) que en la de DER

TABLA I.
CARACTERÍSTICAS DE LAS MUESTRAS DE PACIENTES DE
ATENCIÓN PRIMARIA Y UNIDADES DE DERMATOLOGÍA

	Atención Primaria (n = 1051) 48,65 (17,36)		Dermatología (n = 1906) 50,27 (16,99)	
Edad – media (DT)				
Sexo	n	%	n	%
Hombre	834	44,6	485	47,0
Mujer	1038	55,4	546	53,0
NC/NE*	34	---	20	---
Patologías asociadas	390	37,1	582	30,5
Diabetes mellitus	183	17,4	285	15,0
Patología vascular periférica	145	13,8	255	13,4
Psoriasis	80	7,6	71	3,7
Inmunodeficiencias	44	4,2	58	3
Localización de la onicomicosis				
Manos	220	21,2	319	18,4
Pies	783	75,3	1353	77,8
Manos y pies	37	3,6	66	3,8
NC/NE*	11	---	168	---
Afectación de la matriz				
No	598	69,1	1102	64,4
Sí	267	30,9	608	35,6
NC/NE*	186	---	196	---
Tipo de onicomicosis				
Subungueal distal	---	---	879	51,4
Blanca superficial	---	---	244	14,3
Distrófica total	---	---	363	21,2
Proximal	---	---	247	14,4
NC/NE*	---	---	196	---
Otras micosis asociadas				
Ninguna	---	---	1395	73,2
Perionixis	---	---	71	3,7
Micosis interdigital	---	---	261	13,7
Micosis palmoplantar	---	---	73	3,8
Otros	---	---	57	3
NC/NE*	---	---	49	---

*NC/NE: No consta/no especificado.

(50,27[17,0] años). En ambos grupos la proporción de mujeres fue mayor, sin diferencias significativas. El porcentaje de patologías asociadas fue significativamente superior en AP que en DER (37,1% vs 30,5%; $p < 0,05$), siendo las más frecuentes en ambas muestras la diabetes mellitus y la patología vascular periférica.

La proporción de pacientes con psoriasis en ambas muestras (AP: 7,6% y DER: 3,7%) fue significativamente superior a la esperada (1,4%) en la población general ($p < 0,001$).

El porcentaje de pacientes con afectación de la matriz fue significativamente inferior ($p < 0,05$) entre los de AP (30,9% [IC95%:27,8-33,9]) que entre los de DER (35,6% [IC95%:33,3-37,8]). En cuanto al número de uñas afectadas, la media (DT) en AP fue de 2,9(2,2) uñas por paciente. Respecto al tipo de infección, la más frecuente fue la onicomicosis subungueal distal (51,4%). Se constató que el 1,3% presentaba más de un tipo de onicomicosis y que el 26,8% también estaba afectado por otras micosis superficiales.

Características clínicas de la onicomicosis en pacientes psoriásicos. La proporción de pacientes psoriásicos fue significativamente mayor entre los pacientes de AP que entre los que consultaron al dermatólogo (7,6% [IC95%:6,09–9,38] vs 3,7% [IC95%:2,92–4,68]; $p < 0,01$) (Figura 1). Entre los psoriásicos, la proporción de hombres fue mayor y significativamente superior a la de los no psoriásicos, tanto en AP (58,4% vs 46,1%; $p < 0,05$) como en DER (60,9% vs 39,1%; $p < 0,005$). No hubo diferencias entre psoriásicos y no psoriásicos respecto a la media de edad en ninguna de las dos muestras (Tabla 2). En ambos estudios, los psoriásicos presentaron mayor proporción de infecciones con afectación de la matriz ungueal (AP: 51,6% vs 29,2%, $p < 0,05$ y DER: 47,7% vs 35,1%; $p < 0,05$) (Figura 2). En el grupo de AP también se hallaron diferencias significativas respecto al número total de uñas afectadas (media: 3,56 [IC95%:2,93–4,19] vs 2,8 [IC95%:2,69–2,96]; $p < 0,05$). Los pacientes psoriásicos mostraron mayor tendencia a presentar afectación simultánea de manos y pies, alcanzando significación estadística en la muestra de AP (12,7% [IC95%:6,24–22,1] vs 2,8% [IC95%:1,86–4,06]; $p < 0,05$) (Figura 3).

Tratamiento de la onicomicosis. Casi la totalidad de los pacientes fueron tratados con fármacos tópicos, tanto en AP (93,6%) como en Dermatología (96,4%). No hubo diferencias respecto al tipo de tratamiento entre grupos. Los pacientes con afectación de la matriz ungueal recibieron mayor proporción de tratamientos orales (AP: 12,4% [IC95%:8,41–16,3] vs 4,2% [IC95%:2,73–6,11] y DER: 11,7%

[IC95%: 9,17–14,3] vs 2,6% [IC95%:1,70–3,67]; $p < 0,01$ en ambos casos) y de tratamiento combinado tópico y oral (AP: 42,3% [IC95%: 36,4–48,2] vs 3,8% [IC95%:2,45–5,72] y DER: 22,3% [IC95%: 19,0–25,6] vs 9,6% [IC95%:7,90–11,5]; $p < 0,01$ en ambos casos) (Figura 4). Respecto al tipo de fármaco pautado, el más frecuente, entre los tópicos, fue Amorolfina, y entre los orales, Itraconazol.

Discusión. Los resultados de nuestro estudio indican claramente que la proporción de pacientes con psoriasis en una población que consulta por onicomicosis, como la nuestra (Figura 1), es mayor de la esperada en la población general (1,4%). Por tanto, aportamos otro argumento a favor de la mayor frecuencia de onicomicosis en pacientes

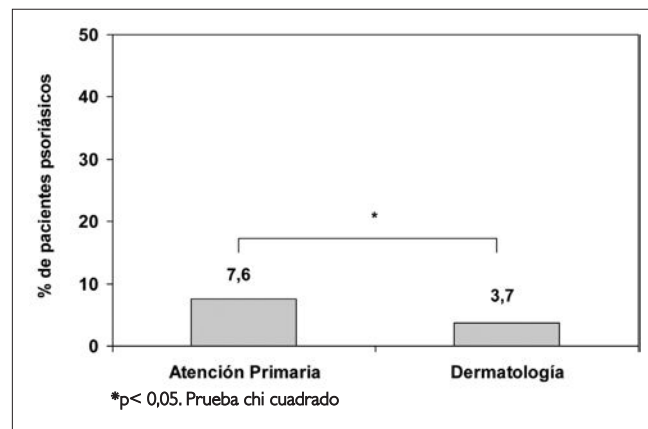


Figura 1. Proporción de pacientes que consultan por onicomicosis y están diagnosticados de psoriasis.

TABLA 2.
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ONICOMICOSIS ENTRE PACIENTES PSORIÁSICOS Y NO PSORIÁSICOS

	Atención Primaria (n = 1051)			Dermatología (n = 1906)		
	Pacientes psoriásicos	Pacientes no psoriásicos	p	Pacientes psoriásicos	Pacientes no psoriásicos	p
Sexo						
Mujer (%)	41,6	53,9	$p = 0,025$	39,1	56,1	$p = 0,004$
Hombre (%)	58,4	46,1		60,9	43,9	
Número de uñas afectadas media (DT)	3,56 (2,8)	2,82 (2,2)	$p = 0,014$	---	---	---
Localización						
Manos	16,5	21,5	$p < 0,05$	12,7	18,6	n.s.
Pies	70,9	75,7		77,8	77,9	
Manos y pies	12,7	2,8		9,5	3,6	
Afectación de la matriz (%)	51,6	29,2	$p < 0,001$	47,7	35,1	$p = 0,027$
Otras micosis asociadas (%)	---	---	---	33,8	26,5	n.s.

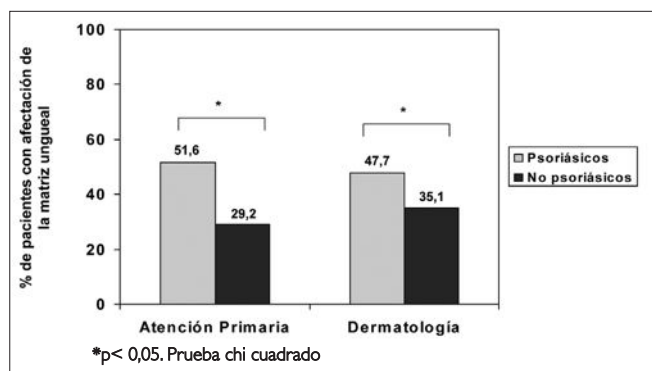


Figura 2. Proporción de pacientes psoriásicos y no psoriásicos que presentan afectación de la matriz ungueal.

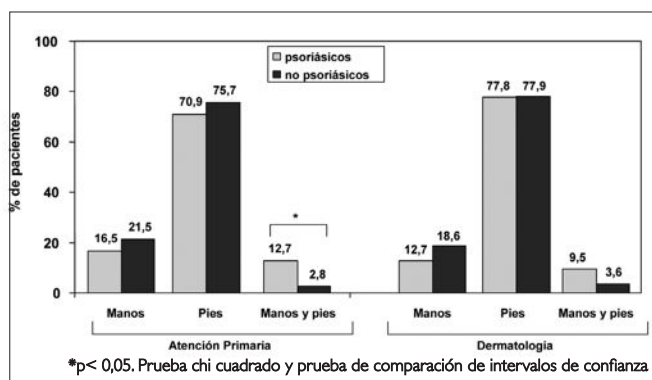


Figura 3. Localización de las uñas afectadas por la onicomicosis en pacientes psoriásicos y no psoriásicos.

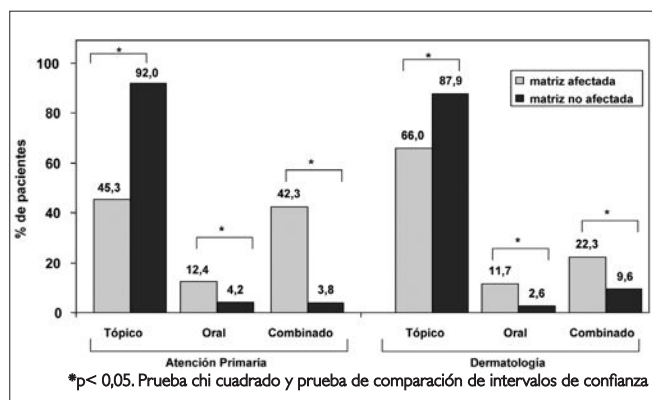


Figura 4. Tipo de tratamiento pautado en función de la afectación o no de la matriz ungueal por la infección.

con psoriasis. Una explicación a la gran diferencia observada en la población de psoriásicos en AP (7,6 %) respecto a DER (3,7%) (Figura 1), es posible que el diagnóstico de onicomicosis y psoriasis se hiciera más estrictamente por los dermatólogos. La mayor proporción de onicomicosis en psoriásicos puede ser explicada a través de la pérdida de integridad del aparato ungueal en el transcurso de la psoriasis (hiperqueratosis subungueal, onicolisis y otras

alteraciones). La onicomicosis apareció con más frecuencia en los pies (tanto en psoriásicos como no psoriásicos), dato importante si tenemos en cuenta que la psoriasis suele afectar con más frecuencia las uñas de las manos. Aun así, se observó con mayor frecuencia una afectación simultánea de manos y pies. Asimismo, la afectación de la matriz por parte de la infección fúngica se observó con más frecuencia en el grupo de DER (Tabla 1), posiblemente porque estableció un diagnóstico clínico más exacto. Los pacientes con onicomicosis que acudieron al dermatólogo presentaron lesiones fúngicas en otras áreas anatómicas (micosis interdigital) debidas al autocontagio, o bien, otras micosis.

Un hallazgo a destacar de nuestro estudio es el elevado porcentaje de pacientes que consultan por onicomicosis y están afectados de diabetes mellitus o patología vascular periférica, máxime si tenemos en cuenta que la edad media de los pacientes en ambos grupos es relativamente baja (Tabla 1). Ambas patologías favorecen el desarrollo de onicomicosis al inducir cambios en la microcirculación periférica.⁽¹⁰⁾ Respecto al tratamiento, tanto en AP como en Dermatología, casi todos los pacientes recibieron tratamiento tópico, siendo a su vez el más utilizado la laca de amorolfina. Cuando se objetivó afectación de la matriz ungueal, los pacientes recibieron tratamiento oral, el más utilizado, itraconazol o combinado (Figura 4).

Agradecimientos. A todos los médicos de AP y especialistas en Dermatología que participaron en la recopilación de datos y a Isdin, S.A., por su colaboración no condicionada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mahoney JM, Bennet J, Olsen B. The diagnosis of onychomycosis. *Dermatol Clin* 2003; 21:463-467.
- Sais G, Jucglà A, Peyrí J. Prevalence of dermatophyte onychomycosis in Spain: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 1995;132:758-761.
- Sehgal VN, Jain S. Onychomycosis: clinical perspective. *Int J Dermatol* 2000; 39:241-249.
- Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Derm Venereol* 2001; 15:20-23.
- De Jong EMG, Seegers BA, Gulink MK, Boezeman JB, van de Kerkhof PC. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients: results of a recent interview with 1,728 patients. *Dermatology* 1996; 193:300-303.
- Sánchez Regaña M, Umbert Millet P. Aspectos diagnósticos y terapéuticos de la psoriasis ungueal. *Actas Dermosifiliogr* 2008; 99:34-43.
- Szepes E. Mycotic nail fold infections of psoriatic nails. *Mykosen* 1986; 29:82-84.
- Gupta AK, Lynde CW, Jain HC, Sibbald RG, Elewski BE, Daniel CR 3rd, et al. A higher prevalence of onychomycosis in psoriatics compared with non-psoriatics: a multicentre study. *Br J Dermatol* 1997; 136:786-789.
- Sánchez Regaña M, Videla S, Villoria J, Domingo E, Macaya A, Ortiz E, et al. Report on the prevalence of fungal involvement in a series of patients with nail psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33:194-5.
- Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. *Br J Dermatol* 2003; 149 (Suppl.65):1-4.

Estudio del efecto inmunomodulador de la *Equinácea purpúrea* en pacientes con Herpes Labial Recurrente

Bernardita Prado A.,¹ Marcela Le-Bert Z.,² Flavio Carrión A.,³ María José Martínez G.,⁴ Juan Honeyman M.⁵

¹ Médico Magíster en Nutrición, Universidad de Chile, Santiago, Chile, ² Dermatóloga, Universidad de los Andes, Santiago, Chile, ³ Inmunólogo PhD, Universidad de los Andes, Santiago, Chile, ⁴ Dermatóloga, Magíster en Virología, Universidad de Chile, Santiago, Chile, ⁵ Dermatólogo, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Resumen

Introducción: El Herpes Labial Recurrente supone una condición inmunológica alterada, tal como una hiperactividad de células T-reguladoras CD4+CD25+ (Treg). Éstas ejercen control sobre la tolerancia periférica y reducen el riesgo inmunopatológico, suprimiendo otras líneas celulares. Por ende, la supresión ejercida sobre la reacción inmune antiviral podría afectar negativamente el curso de la infección. Este contexto ha impulsado la búsqueda de nuevas alternativas inmunomoduladoras como la *Equinácea purpúrea*. Dada su propiedad inmunosupresora, se propone en el tratamiento del Herpes Labial Recurrente.

Metodología: Estudio clínico prospectivo que analiza las subpoblaciones linfocitarias en 12 pacientes con Herpes Labial Recurrente, antes y después de recibir *Equinácea purpúrea* (30 gotas tres veces al día durante siete días).

Resultados: En comparación con individuos sanos, los pacientes presentan una respuesta aumentada de células Treg. Esta condición se reduce significativamente tras recibir *Equinácea purpúrea* (515 ± 145 y 432 ± 113 cell/mm³ antes y después del tratamiento, respectivamente, $p < 0,005$).

Conclusión: La hiperactividad de células Treg podría explicar el estado de inmunosupresión de estos pacientes y favorecería la persistencia viral. Se propone esta fitomedicina como una alternativa inmunoterapéutica beneficiosa.

Palabras clave: Herpes labial recurrente, *Equinácea purpúrea*, células T reguladoras CD4(+)/CD25(+) (Treg).

Summary

Background: Recurrent Herpes Labialis patients may suffer from immunological alterations, such as CD4+CD25+ Regulatory-T Cell (Treg) hyperactivity. These cells control peripheral tolerance and reduce immunopathology risk by suppressing other immunological cells. Hence, the Treg cell suppression on the antiviral immune reaction may perturb adversely the herpes infection outcome. This scenario has forced physicians to explore new immunomodulatory alternatives in Phytomedicine, such as *Echinacea purpurea*. Regarding the immunosuppressive property, it has been challenged to be employed in the Recurrent Herpes Labialis management.

Methods: Clinical prospective study that analyzed lymphocytic subpopulation profile in twelve patients with Recurrent Herpes Labialis, before and after receiving *E. purpurea* (30 drops three times a day during seven days).

Results: Comparing to healthy subjects, patients presented an enlarged Treg cell response. This condition became significantly reduced after receiving *E. purpurea*. (515 ± 145 and 432 ± 113 cel, before and after treatment respectively, $p < 0.005$).

Conclusion: The intensified Treg cell activity may elucidate the immune suppression these patients undergo, aiding the viral persistence and survival. This proposes *E. purpurea* as a beneficial immunotherapeutic alternative.

Key words: Recurrent Herpes Labialis; *Echinacea purpurea*, CD4(+)/CD25(+) Regulatory T cells (Treg).

INTRODUCCIÓN

La *Equinácea purpúrea* es una planta nativa perteneciente a la familia Compositae. Entre sus propiedades, la inmunomodulación ha alcanzado importancia científica. Distintos estudios han demostrado su capacidad de aumentar

el recuento leucocitario,⁽¹⁾ la actividad y proliferación de macrófagos,⁽¹⁻³⁾ la función de células *natural killer*,^(4,5) la activación del complemento,^(6,7) la amplificación de la respuesta de factores tales como factor de necrosis tumoral, interleuquinas 1, 6 y 10,^(3,8) y la inhibición de la enzima hialuronidasa. Se sugiere que los polisacáridos, el ácido chicórico,^(9,10) y las alcaloides serían los principales componentes inmunomoduladores activos.^(6,7) Sin embargo, existe controversia, ya que ciertos autores no han demostrado

esta propiedad, despertando dudas no sólo en cuanto a su efectividad, sino también en relación a distintas variables que podrían influenciar en los resultados de los estudios (dosis, estandarización y manipulación del extracto, diseño del estudio, entre otros).

Paralelamente, se ha descrito una propiedad antiviral que se explicaría a través de la inhibición de la enzima hialuronidasa, del bloqueo del receptor viral de la célula huésped y del aumento del interferón alfa. Este último induce la síntesis de una proteína TIP (Traduction Inhibitory Protein) que bloquea la traducción del RNA viral.⁽¹¹⁾ Los componentes alcaloides, ácido chicórico y derivados del ácido cafeico participarían en esta propiedad antiviral.⁽¹²⁾

Se ha determinado la acción antiviral de la *Equinácea purpúrea* contra el herpes simplex virus tipo 1 y 2.^(13, 14) Incluso estudios clínicos que han utilizado *Equinácea purpúrea* describen un período de remisión mayor entre las recurrencias clínicas.⁽¹⁵⁾

Existen estudios clínicos que describen las alteraciones inmunológicas que sufren los pacientes con Herpes Labial Recurrente y que se asocian con las recurrencias clínicas. Algunos proponen un déficit de inmunoglobulina A⁽¹⁶⁾ y del interferón gamma,⁽¹⁷⁾ una hiperactividad de células T reguladoras CD4+CD25+ (*Treg*), una reducción de la motilidad de neutrófilos, de la concentración de linfoquinas (interferón alfa y factor inhibidor de migración de leucocitos), de anticuerpos relacionados con la actividad linfocítica y citotóxica, y una disminución en la proliferación linfocitaria.^(17, 18) También se describe que factores locales, como la producción de prostaglandina E, facilitarían la reactivación viral.⁽¹⁷⁾

Las células *Treg* CD4+CD25+ constituyen una subpoblación de linfocitos T derivados del timo cuyo rol es mantener la tolerancia periférica y prevenir el desarrollo de desórdenes autoinmunes. Estas células suprimen distintas líneas inmunológicas, incluyendo la inducción y proliferación de células efectoras y de memoria T CD4+ y CD8+, la producción de inmunoglobulinas por linfocitos B, la citotoxicidad de células *natural killer*, la función y maduración de células dendritas, y el reconocimiento y supresión del potencial linfocito T autorreactivo.⁽¹⁹⁾ Por lo tanto, reducen el riesgo inmunopatológico asociado a la respuesta inmune primaria.

La hiperactividad de células *Treg* es una condición que se ha observado en infecciones virales crónicas, manifestada por una amplificación en la respuesta y recuento celular. Estas células se mantienen crónicamente activas, suprimiendo la respuesta inmune y, de este modo, contribuyendo a la persistencia viral.⁽²⁰⁾ Esto se ha demostrado en infecciones virales crónicas por virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana y en el citomegalo-

virus.⁽²¹⁾ También se ha observado en infecciones por virus herpes simplex (HSV),⁽²²⁾ demostrándose una supresión de células CD8+. Estudios en ratas depletadas de células *Treg* y previamente infectadas con HSV-1 han demostrado un aumento significativo en la respuesta celular CD8+.⁽²³⁾

Por lo tanto, se propone que en las infecciones virales crónicas existiría una respuesta amplificada y mantenida de las células *Treg*. Ésta inhibiría la respuesta inmune antiviral de las células CD4+ y CD8+.⁽²⁴⁻⁵⁾ Si bien la respuesta de las células *Treg* podría corresponder a un mecanismo de prevención del daño inmunopatológico, finalmente favorece la supervivencia del agente viral y de su persistencia en el largo plazo.⁽²⁶⁾

Considerando la condición de inmunosupresión que padecen los pacientes con Herpes Labial Recurrente, y la propiedad inmunomoduladora de la *Equinácea purpúrea*, se propone a ésta como una alternativa en el manejo del Herpes Labial Recurrente.

METODOLOGÍA

Estudio clínico multicéntrico, prospectivo, pareado (antes y después), en el que participan pacientes con historia de Herpes Labial Recurrente, definido como al menos tres episodios clínicos anuales. Los pacientes fueron reclutados de distintos centros médicos (Centro de Referencia de Salud Cordillera Oriente, Centro Médico Biomer, Clínica Tabancura, Centro de Salud Familiar de la Municipalidad de Vitacura). El diagnóstico fue confirmado mediante Inmunoglobulina G positiva y corroborado clínicamente por dermatólogo especialista al momento del brote clínico. Éste se apoyó en el registro de fotos clínicas (Figuras 1 y 2). Se contó con el consentimiento informado de los pacientes y con la aprobación de Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.



Figura 1. Lesión vesicular perioral.



Figura 2. Lesión costrosa amarillenta en labio inferior.

Criterios de inclusión: Pacientes de edad entre 18 y 65 años y con antecedente de HSV-1 labial recurrente (IgG HSV-1 positiva) con al menos tres episodios clínicos anuales.

Criterios de exclusión: Antecedentes clínicos de atopia, asma bronquial, inmunosupresión, trastorno autoinmune, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedad del colágeno, esclerosis múltiple, hepatopatías, diabetes mellitus, terapia con fármacos hepatotóxicos (esteroides anabólicos, amiodarona, metotrexato y ketoconazol), fármacos inmunosupresores, incluyendo corticosteroides, antecedente de terapia antiviral supresora durante los últimos 24 meses, trastornos psiquiátricos o de personalidad, polifarmacia (mayor o igual a tres medicamentos diarios); embarazo y lactancia.

Toma de muestras de sangre: Se extrajeron 3 ml de sangre periférica del antebrazo en tubos EDTA.

Estudio Inmunológico: Se analizaron las siguientes subpoblaciones linfocitarias: linfocitos B (CD19+), linfocitos T Totales (CD3+), linfocitos T *Helper* (CD3+CD4+), linfocitos T Supresores Citotóxicos (CD3+CD8+), células NK

CD3-CD56+ (*Natural Killer*) y células NKT CD3+CD56+ (*Natural Killer T cells*) y activación celular (linfocitos T reguladores CD4+CD25+)

Análisis de la determinación de subpoblación linfocitaria: Se realizó mediante citometría de flujo utilizando un panel de tres colores. Los anticuerpos (Ac) utilizados fueron el CD3-FITC/CD16+56-PE/CD45-TC; CD3-FITC/CD8-PE/CD45-TC y CD3-FITC/CD4-PE/CD45-TC. Para ello, se utilizaron 100 µl de sangre, la cual fue incubada con los diferentes anticuerpos monoclonales. Después de la lisis de los glóbulos rojos con cloruro de amonio al 1%, las células se lavaron y se resuspendieron en paraformaldehído al 1%. Se adquirió un total de 10.000 eventos por muestra en un Citómetro de Flujo Epics-XL Beckmann-Coulter.

Determinación de Linfocitos T CD4+ activados. Se realizó mediante citometría de flujo utilizando un panel de dos colores. Los Ac utilizados fueron el CD4-FITC y CD25-PE. Para ello se emplearon 100 µl de sangre incubada con los diferentes Ac monoclonales. Después de la lisis de los glóbulos rojos con cloruro de amonio al 1%, las células se lavaron y se resuspendieron en paraformaldehído al 1%. Se adquirió un total de 10.000 eventos por muestra en un Citómetro de Flujo Epics-XL Beckmann-Coulter.

Valor de referencia utilizado para células Treg: Para calcular el tamaño muestral se consideró como rango de normalidad el recuento de células Treg obtenido a partir de un grupo de 11 sujetos voluntarios sanos. Este valor se comparó con la media obtenida de los pacientes con Herpes Labial Recurrente (Tabla 1), alcanzando un *p value* < 0,001 con un intervalo de confianza 95% (test estadístico no paramétrico Mann Whitney).

Cálculo del tamaño muestral: Se calculó un mínimo de ocho pacientes, considerando una media del recuento de células CD4+CD25 Treg de sujetos sanos (160 cel), media del recuento de células CD4+CD25 Treg de pacientes (515 cel), diferencia de media (65), desviación estándar de la media (53,7), poder de 80% y *p value* < 0,05.

TABLA I.
COMPARACIÓN DEL RECUENTO Y PORCENTAJE DE LAS CÉLULAS TREG CD4+CD25+ EN SUJETOS SANOS Y PACIENTES CON HISTORIA DE HERPES LABIAL RECURRENTE.

Células Treg CD4+CD25+	Sujetos sanos	Pacientes con historia de Herpes Labial Recurrente	<i>p value</i>
Media del recuento celular (células/mm ³)	160	515	< 0,001
Porcentaje de la población linfocitaria total (%)	7,07	20,6	< 0,001

Población en estudio: Se entrevistó un total de 15 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Tras contar con diagnóstico clínico y corroborado con IgG positiva, se dio inicio al estudio inmunológico y posterior inicio del tratamiento con *Equinácea purpúrea* en dosis de 30 gotas cada ocho horas (dosis aprobada por la FDA) por un total de siete días, sin asociarse otro fármaco durante estos días. Se determinó este período como suficiente para poder observar cambios en las células *Treg* CD4+CD25+ de acuerdo a estudios inmunológicos.^(23, 26) Un paciente presentó episodio de recurrencia clínica el mismo día en que fue citado, entregándosele además terapia antiviral de Valaciclovir (2 gramos cada 12 horas por 24 horas). Sin interrumpir el tratamiento de *Equinácea purpúrea*, también se realizó el estudio inmunológico en este caso.

Seguimiento de pacientes: Al tercer día los pacientes fueron contactados telefónicamente para corroborar su adherencia al tratamiento. Una vez completados los siete días de tratamiento, los pacientes fueron citados nuevamente para una segunda toma de muestra de sangre. Sin embargo, tres pacientes no asistieron, por lo que fueron excluidos del estudio. Finalmente, 12 pacientes completaron el protocolo. En ellos se compararon los resultados obtenidos antes y después del tratamiento con *Equinácea purpúrea*.

Análisis estadístico: Los resultados se analizaron utilizando test estadístico no paramétrico de la suma de los rangos de Wilcoxon (software SigmaStat 3,5), con un

intervalo de confianza de 95% y un *p value* < 0,05 para alcanzar significancia estadística.

RESULTADOS

A partir de la comparación de los parámetros inmunológicos antes y después de recibir *Equinácea purpúrea* se observó una disminución significativa del recuento de las células *Treg* CD4+CD25+ (suma de los rangos T+: 72, T-: 6, W-:66; Tabla P entre T [12, 0,01]: 71 y T [12, 0,005]). En condición basal se obtuvo una media de 515 ± 145 cel, mientras que la media después de recibir tratamiento fue 432 ± 113 cel, *p* < 0,005. La diferencia del recuento de células *Treg* CD4+CD25+ calculada antes y después del tratamiento se detalla en la Tabla 2. La media de las diferencias calculadas fue de 68 células (Gráfico 1).

El único caso que recibió terapia antiviral estándar junto con la *Equinácea purpúrea*, presentó un descenso en el recuento de células *Treg* CD4+CD25+ de 415 cel a 209 cel (15,8 a 14%), similar a los resultados del resto de los pacientes.

En cuanto al porcentaje de células *Treg* CD4+CD25+, también se observó una tendencia de disminución después del tratamiento con *Equinácea purpúrea*., pero ésta no alcanzó significancia estadística (22 ± 5,8% antes de recibir tratamiento y 20,2 ± 4,1% después de éste, *p* < 0,06). No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar el resto de las subpoblaciones linfocitarias (Tabla 3).

TABLA 2.
COMPARACIÓN DEL RECUENTO DE LAS CÉLULAS *TREG* CD4+CD25+ ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON *EQUINÁCEA PURPÚREA*

	Antes del tratamiento con <i>Equinácea purpúrea</i>	Después del tratamiento con <i>Equinácea purpúrea</i>	<i>p value</i>
<i>Treg</i> CD4+CD25+ (células/mm ³)	515 ± 145	432 ± 113	< 0,005

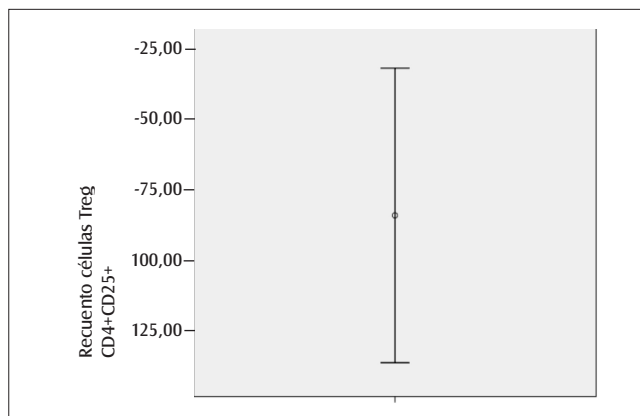


Gráfico 1. Media de la diferencia calculada del recuento de células *Treg* CD4+CD25+ obtenida a partir de la comparación de los resultados antes y después del tratamiento con *Equinácea purpúrea*.

TABLA 3.
MEDIA DEL RECUENTO DE LAS SUBPOBLACIONES
LINFOCITARIAS ANTES Y DESPUÉS DEL
TRATAMIENTO CON EQUINÁCEA PURPÚREA

	Antes	Después	p value
CD3 totales	1676	1531	0,17
CD3+CD56+	222	135	0,20
CD3-CD56+	236	264	0,85
CD56+	524	400	0,56
CD4+	1070	912	1,76
CD8+	738	519	0,79
CD19+	217	270	0,17

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados, los pacientes con HSV-I labial recurrente presentaron una respuesta significativamente amplificada de las células *Treg* activadas (CD4+CD25+) al compararse con sujetos sanos ($p < 0,001$).

Las células *Treg* CD4+CD25+ constituyen un grupo de linfocitos T con efecto en la mantención de la tolerancia periférica y disminución del riesgo del desarrollo de patologías autoinmunes. Este efecto lo alcanzan mediante la supresión de distintas líneas celulares. Sin embargo, este efecto supresor impide al sistema inmune responder adecuadamente frente a infecciones. La respuesta amplificada de las células *Treg* CD4+CD25+ en pacientes infectados por HSV-I se correlaciona con observaciones de estudios científicos,⁽²⁶⁾ pero también, con otros agentes virales como VHC, CMV and VIH.^(21, 22, 24, 27)

Surge, entonces, la hipótesis que plantea que las infecciones virales crónicas inducirían una activación y expansión mantenida de células *Treg* CD4+CD25+, y que éstas inhibirían la respuesta inmune antiviral de células CD4+ y CD8+,^(22, 24, 25) comprometiendo la respuesta inmune protectora y el pronóstico de la infección.⁽²⁷⁻²⁹⁾ Por lo tanto, el impacto supresor de las células *Treg* CD4+CD25+ explicaría el déficit inmunológico de estos pacientes, favoreciendo a su vez la sobrevida del virus.

Se ha propuesto que la respuesta adaptativa de las células *Treg* CD4+CD25+ podría corresponder inicialmente a un mecanismo de prevención de daño inmunopatológico. Estudios *in vivo* han demostrado el rol de estas células en la disminución en el daño tisular secundario a infección por HSV.⁽²⁸⁾ Sin embargo, previene al sistema inmune de responder adecuadamente ante esta infección y favorece la sobrevida del patógeno, contribuyendo a su persistencia a largo plazo.^(26, 30)

Lo anterior despierta inquietudes respecto a una posible asociación temporal entre una recurrencia clínica y el nivel de activación de las células *Treg* CD4+CD25+. ¿Coincidirá la recurrencia clínica con un período de mayor activación de las células *Treg* CD4+CD25+? ¿Existirá asociación entre la remisión clínica y una menor respuesta de esta línea celular? ¿Será la amplificación de la respuesta de las células *Treg* CD4+CD25+ la responsable de que ciertos pacientes sufran de herpes recurrente, mientras otros no presentan recurrencia clínica a pesar de haber sido infectados?

Distintos estudios han demostrado que la *Equinácea purpúrea* presenta la propiedad de estimular la respuesta inmunológica^(2-5, 31) y que justificaría su uso en infecciones por HSV.^(14, 15, 18)

Tras la administración de *Equinácea purpúrea*, la respuesta de estas células inmunosupresoras disminuyó en forma significativa ($p < 0,007$). Sin embargo, no alcanzó el nivel de los sujetos sanos. En el contexto de una infección viral crónica, esto podría traducir la necesidad de esta subpoblación dado su rol preventivo del daño tisular.

Si bien se podría haber inferido que a partir de la disminución del recuento de células *Treg* CD4+CD25+, sobrevendría una disminución en la supresión inmunológica y consecuente reactivación de la respuesta linfocitaria antiviral. Sin embargo, en este estudio no se observaron diferencias significativas en el recuento de las otras subpoblaciones linfocitarias. Esto podría explicarse en la duración del tratamiento, o bien, que el efecto de las células *Treg* CD4+CD25+ sobre las subpoblaciones sería funcional y no cuantitativo.

Sería interesante indagar en la temporalidad de la respuesta linfocitaria, es decir, si un tratamiento más prolongado podría evidenciar modificaciones en el resto de las subpoblaciones.

En suma, los resultados descritos podrían ser importantes en el desarrollo de nuevas estrategias inmunoterapéuticas contra infecciones virales crónicas, mediante la estimulación de la respuesta inmune antiviral a través de la inhibición o depleción de células *Treg* CD4+CD25+. Lograr manejar el estado de inmunosupresión inducido por estas células podría despertar luces en el tratamiento de una serie de infecciones virales crónicas cuyo pronóstico, hasta hoy, es muchas veces deficiente.

CONCLUSIÓN

Se observó que los pacientes con HSV-I labial recurrente presentaron una respuesta significativamente amplificada de las células *Treg* activadas (CD4+CD25+) al compararse con sujetos sanos. Este fenómeno podría explicar el estado de inmunosupresión de estos pacientes.

El efecto supresor de estas células sobre las células anti-virales CD4+ y CD8+ favorecería la sobrevida y persistencia de este virus. Tras la administración de *Equinácea purpúrea*, la respuesta de estas células inmunosupresoras disminuyó en forma significativa, dando lugar a una redistribución linfocitaria.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Laboratorio Ximena Polanco, Laboratorio de Inmunología de la Universidad de los Andes, Centro Médico Biomer, Laboratorio Bioscan y al Profesor Fernando Quevedo.

No hay conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cunadell DR, Matrone MA. The effect of aerial parts of Echinacea on the circulating white cell levels and selected immune functions of the aging male Sprague-Dawley rat. *Int Immunopharm* 2003; 3(7):1041-1048.
2. Rininger JA, Kickner S. Immunopharmacological activity of Echinacea preparations following simulated digestion on murine macrophages and human peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol* 2000; 68(4):503-10.
3. Burger RA. Echinacea-induced cytokine production by human macrophages. *Int J Immunopharmacol* 1997; 19(7):371-9.
4. Gan XH, Zhang L, Heber D. Mechanism of activation of human peripheral blood NK cells at the single cell level by Echinacea water soluble extracts: recruitment of lymphocyte-target conjugates and killer cells and activation of programming for lysis. *Int Immunopharmacol* 2003; 3(6):811-24.
5. Currier NL, Miller SC. The effect of immunization with killed tumor cells, with/without feeding of Echinacea purpurea in an erythroleukemic mouse model. *Altern Complement Med* 2002; 8(1):49-58.
6. Kim LS, Waters RF. Immunological activity of larch arabinogalactan and Echinacea: a preliminary, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Altern Med Rev* 2002; 7 (2):138-49.
7. Alban S. Differentiation between the complement modulating effects of an arabinogalactan-protein from Echinacea purpurea and heparin. *Planta Med* 2002; 68(12):1118-24.
8. Reinke RA, Lee DJ, McDougall BR. L-chicoric acid inhibits human immunodeficiency virus type 1 integration in vivo and is a noncompetitive but reversible inhibitor of HIV-1 integrase in vitro. *Virology* 2004; 326(2):203-19.
9. Eichler F, Krueger GR. Effects of non specific immunostimulants (echinacin, Isoprinosine and thymus factors) on the infection and antigen expression in herpesvirus-6 exposed human lymphoid cells. *In vivo* 1994; 8(4):565-575.
10. Gausbauer M, Schleich T, Stickl HA. The effect of Echinacea purpurea Meonch on phagocytosis in granulocytes measured by chemiluminescence. *Arzneimittelforschung* 1990; 40 (5):594-598.
11. Bomtempo E. Equinácea. Fundamentos para su uso en Fitomedicina. *Asoc Arg Fitomed* 2005; 1-13.
12. Binns S, Hudson J, Merali S, et al. Antiviral activity of characterized extracts from Echinacea spp. (Heliantheae: Asteraceae) against herpes simplex virus (HSV-1). *Planta Med* 2002; 68(9):780-3.
13. Goldhaber Fiebert S., Kemper K. Echinacea. The longwood herbal task force and The Centre for Holistic Pediatric Education and Research. <http://www.mcp.edu/herbal> [Accessed January 2010].
14. Kenneth D. Thompson. Antiviral activity of Viracea® against acyclovir susceptible and acyclovir resistant strains of herpes simplex virus. *Antiviral Res* 1998; 39(1):55-61.
15. Tea Tsintsadze. Application of Antiviral Preparation "Super Lysine Plus" in a Complex of Treatment of Chronic Recurrent Herpetic Stomatitis. *Ann Biomed Res* 2004; 4(2):92-93.
16. Scully P. Orofacial manifestations in primary immunodeficiencies involving Ig A deficiency. *J Oral Pathol Med* 1993; 22(3):117-119.
17. Puy D, Chimeno E, Dorado C. Infección bucal por el virus herpes simple: mecanismos patogénicos conocidos. *Med Clin* 1997; 111(3):112-116.
18. Picaguá E, Cabello A. Lymphocyte proliferation response with mitogen in patients with herpes labialis. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2006; 4:(1):11-14.
19. Mittrucker HW, Kaufmann SH. Mini-review: regulatory T cells and infection: suppression revisited. *Eur J Immunol* 2004; 34(2):306-312.
20. Boettler T, Spangenberg H, Neumann C. T cells with CD4+CD25+ regulatory phenotype suppress in vitro proliferation of virus-specific CD8+ T cells during chronic hepatitis C virus infection. *J Virology* 2005; 79(12):7860-67.
21. Cabrera R, Tu Z, Xu Y, et al. An immunomodulatory role for CD4+CD25+ regulatory T lymphocyte in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2004; 40(5):1062-1071.
22. Suvas S, Kumaraguru U, Pack CD, et al. CD4+CD25+ T cells regulate virus-specific primary and memory CD8+ T-cell responses. *Exp Med* 2003; 198(6):889-901.
23. Toka FN, Suvas S, T. Rouse. CD4+ CD25+ T cells regulate vaccine-generated primary and memory CD8+ T-cell responses against herpes simplex virus type 1. *J Virol* 2004; 78(23):13082-13089.
24. Oswaldo Cruz P, RZ Antas, E. Oliviera, A. Milagres. Kinetics of T cell activation molecules in response to mycobacterium tuberculosis antigens. *Mem Inst* 2002; 97(8):1097-1099.
25. Hong J, Li N, et al. Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. *PNAS* 2005; 102(18):6449-6454.
26. Vahlenkamp TW, Tompkins WA. The role of CD4+CD25+ regulatory T cells in viral infections. *Vet Immunol pathol* 2005; 108(1-2):219-225.
27. Motteta C, Goishayanb D. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells: from basic research to potential therapeutic use. *Swiss Med Wkly* 2007; 137(45-46):625-634.
28. Aandahl EM, Michaelsson J, Moretto WJ et al. Human CD4+ CD25+ regulatory T cells control T-cell responses to human immunodeficiency virus and cytomegalovirus antigens. *J Virol* 2004; 78(5):2454-9.
29. Kinter AL, Hennessey M, Bell A, Kern S. CD25(+)CD4(+) regulatory T cells from the peripheral blood of asymptomatic HIV-infected individuals regulate CD4(+) and CD8(+) HIV-specific T cell immune responses in vitro and are associated with favorable clinical markers of disease status. *J Exp Med* 2004; 200(3):331-43.
30. Brusko TM, Wasserfall CH, Clare-Salzer MJ, et al. Functional Defects and the Influence of Age on the Frequency of CD4+CD25+ T-Cells in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2005; 54(5):1407-1414.
31. Facino RM, Carini M. Direct characterization of caffeoyl esters with anti-hyaluronidase activity in crude extracts from Echinacea angustifolia roots by fast atom bombardment tandem mass spectrometry. *Farmacol* 1993; 48(10):1447-61.

Carcinoma de Células de Merkel: A Propósito de Dos Casos

María Elsa Maira P.,¹ Ligia Aranibar D.,¹ Trinidad Hasbún Z.,² Tirza Saavedra U.,¹ Stewart Brant G.,² Claudia Morales H.,³ Ivo Sazunic Y.,³ Ximena Worstman C.⁴

¹Servicio de Dermatología, ²Residente de Dermatología, ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico, Universidad de Chile, ⁴Servicio de Radiología, Clínica Servet

Resumen

El carcinoma de células de Merkel es un raro carcinoma neuroendocrino primario de la piel que generalmente se presenta como un nódulo redondeado, violáceo, solitario o como una placa indurada en áreas fotoexpuestas de pacientes añosos.

El diagnóstico histopatológico puede ser difícil debido a su semejanza con el carcinoma metastásico de células pequeñas de pulmón, linfomas y otros tumores cutáneos. Para la distinción de tumores primarios pobremente diferenciados o metástasis se requiere de análisis inmunohistoquímico. La citoqueratina 20 constituye un marcador sensible y específico para este tumor y es útil para distinguirlo de otras neoplasias, malignas o benignas.

Presentamos dos casos vistos en nuestro Servicio con este diagnóstico y una breve revisión de la literatura.

Palabras clave: Células de Merkel, tumor neuroendocrino, citoqueratina 20.

Summary

Merkel cell carcinoma is a rare primary neuroendocrine carcinoma of the skin that usually appears as a solitary, violaceous, dome-shaped nodule or indurated plaque in a sunexposed area of elderly patients.

Histopathologic diagnosis may be difficult because of histologic and immunohistochemical similarities with metastatic small cell lung carcinomas, lymphomas, and other cutaneous neoplasms. Distinction from poorly differentiated oat cell primary tumors or metastasis requires immunohistochemical analysis. Cytokeratin 20 is a sensitive and specific marker for Merkel cell carcinoma and is helpful in distinguishing this tumor among other malignant and benign neoplasms.

We report two cases with this diagnosis seen at our department and a brief report of the literature.

Key words: Merkel cells, neuroendocrine tumor, cytokeratin 20.

CASO CLÍNICO 1

Paciente de sexo femenino, de 75 años, con antecedentes de hipertensión arterial, hipotiroidismo secundario a tiroidectomía por cáncer tiroideo y dislipidemia en tratamiento. Consulta por lesión en mejilla derecha de aproximadamente dos meses de evolución, con crecimiento progresivo.

Al examen físico destaca un tumor nodular, rojo intenso, de 1,2 x 1,5 cm, de consistencia firme, superficie lisa con telangiectasias, ubicado en región nasogeniana derecha (Figuras 1 y 2). Sin adenopatías palpables.

Se solicita biopsia excisional de la lesión con los diagnósticos presuntivos de carcinoma de células de Merkel vs carcinoma basocelular vs carcinoma sebáceo.

Los hallazgos histológicos demostraron una dermis

extensamente infiltrada por una neoplasia epitelial maligna dispuesta en patrón sólido, con células de núcleos ovoides, cromatina fina, nucléolo poco prominente y numerosas mitosis, concordante con tumor de Merkel o metástasis de tumor neuroendocrino (Figuras 3 y 4).

Para diferenciar entre tumor de Merkel o metástasis de otros tumores neuroendocrinos, se complementó el estudio con técnicas inmunohistoquímicas. La citoqueratina 20 demostró positividad muy focal en células neoplásicas, y cromogranina y sinaptofisina fueron negativas en primera instancia, pero al repetir las, resultaron positivas. También se realizó TTF-1, el cual resultó negativo, con lo cual se confirma el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel (Figura 5).

Se realizan hemograma, pruebas tiroideas, radiografía de tórax y ecografía abdominal, que resultan normales.

La paciente fue derivada a Oncología para completar estudio y manejo. Se realizó resección amplia, con 1 cm de margen y biopsia de ganglio centinela, que no demostró

compromiso de linfonodos. Se reparó el defecto con un colgajo de avance.

Actualmente la paciente se encuentra estable, en control periódico en Oncología.

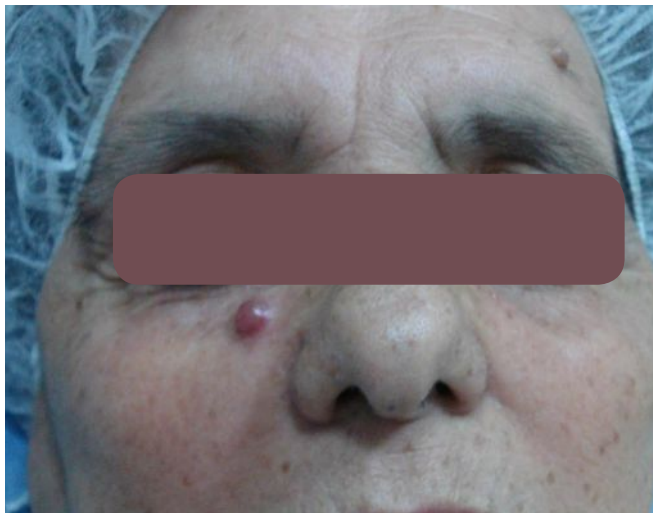


Figura 1. Tumor nodular rojo intenso en región nasogeniana.



Figura 2. Tumor con mayor acercamiento.

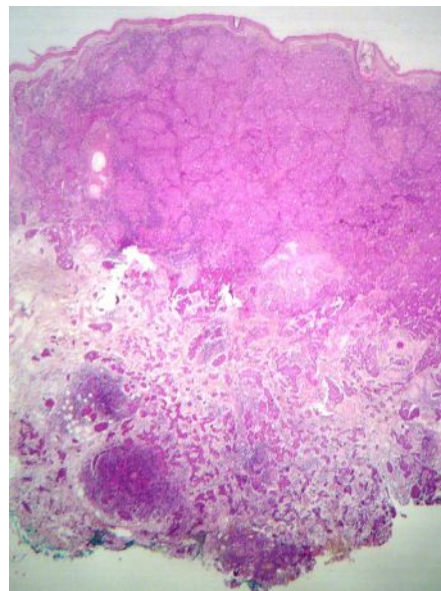


Figura 3. Dermis infiltrada por neoplasia epitelial en patrón sólido.

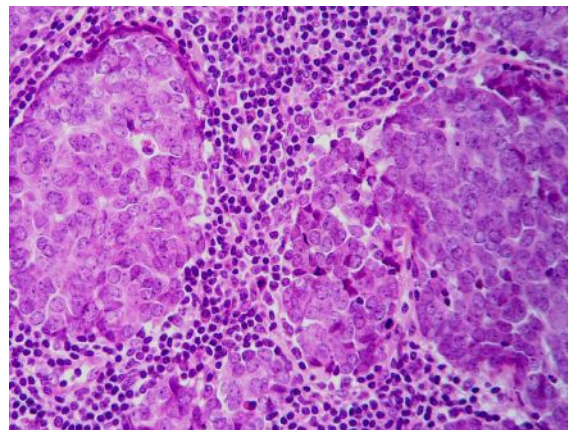


Figura 4. Células de núcleos ovoides, cromatina fina y nucléolo poco prominente.

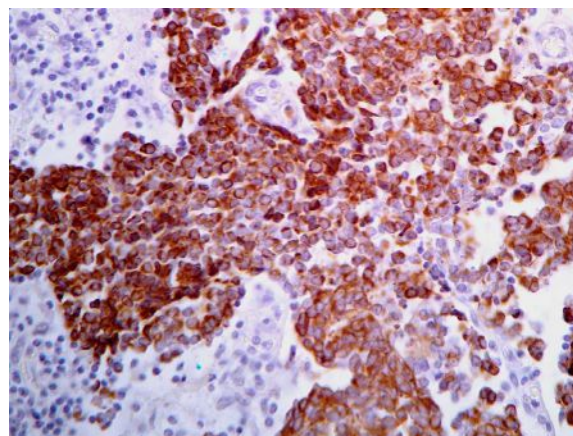


Figura 5. Citoqueratina 20 positivo.

CASO CLÍNICO 2

Paciente de sexo femenino, de 72 años, sin antecedentes mórbidos de importancia. Consulta por lesión en región supraciliar izquierda, de cuatro meses de evolución y rápido crecimiento.

Al examen se observa un tumor nodular, solevantado, de consistencia firme, de aproximadamente 5 cm de diámetro, ubicado en región supraciliar izquierda (Figuras 6 y 7).

Se solicita biopsia excisional de la lesión, con el diagnóstico presuntivo de carcinoma de células de Merkel.

El diagnóstico histológico fue confirmatorio, presentando tinciones inmunohistoquímicas concordantes (citoqueratina 20 positiva puntiforme paranuclear y cromogranina positiva).

Se realiza ecografía de partes blandas, la cual se informa como una formación sólida frontal izquierda altamente vascularizada, con linfonodos de la cadena cervical izquierda de tamaño normal.

Fue derivada a Oncología para completar estudio y manejo. Se realiza extirpación con márgenes amplios, pero dentro del estudio se constata compromiso cerebral inicial por metástasis. Además la paciente evoluciona con ceguera de ojo izquierdo en relación a la masa tumoral.

Actualmente se encuentra en control periódico en Dermatología.



Figura 6 y 7. Tumor nodular de rápido crecimiento en región supraciliar izquierda.

DISCUSIÓN

El carcinoma de células de Merkel es una proliferación maligna de células anaplásicas que comparten rasgos estructurales e inmunohistoquímicos con varias células neuroectodérmicas. Aunque su origen exacto aún no está claro, probablemente deriva de las células neuroendocrinas de la piel.

Las células de Merkel se localizan en la unión dermoepidérmica, y corresponden a células de origen epidérmico con rasgos neuroendocrinos. Son fácilmente identificables con técnicas inmunohistoquímicas.⁽¹⁾

A este tumor se le han asignado varios nombres a través de los años: "tumor de Toker", "carcinoma neuroendocrino primario de la piel", "carcinoma endocrino cutáneo", lo que refleja el origen neuroendocrino de las células de este tumor.⁽²⁾

Su etiología es desconocida; sin embargo, su propensión a ocurrir en zonas fotoexpuestas sugiere que la exposición solar podría jugar un rol importante. Se presenta con una frecuencia aproximada de un 50% en cabeza y cuello, seguido por las extremidades y glúteos, en un 40%.⁽²⁾ También ha sido reportada la ocurrencia de este tumor post-radiación⁽³⁾ y terapia inmunosupresiva,⁽⁴⁾ o en asociación a otros procesos malignos.⁽⁵⁾ De hecho, se postula que en el 27% de los casos este tumor maligno se asocia con la existencia concomitante de otras neoplasias cutáneas, como carcinoma de Bowen, carcinoma basocelular o carcinoma espinocelular.⁽⁶⁾

Generalmente se presenta en pacientes de edad avanzada (sobre los 70 años), y es más prevalente en mujeres. El promedio de edad de presentación es de 68 años.⁽¹⁾

La apariencia clínica característica corresponde a un nódulo solitario, rosado-violáceo, firme y de rápido crecimiento, que puede llegar a ulcerarse.

Se han definido ciertos rasgos clínicos que se comportan como "claves diagnósticas", y que se pueden resumir en el siguiente acrónimo: AEIOU (asintomático, expansivo, inmunosupresión, older (mayor de 50 años) y radiación ultravioleta).⁽⁷⁾

A la histología aparece como una masa en la dermis mal definida, infiltrando el tejido subcutáneo, la fascia y el tejido muscular. Se compone de células redondas, pequeñas, uniformes, con abundantes figuras mitóticas.

La inmunohistoquímica constituye una herramienta fundamental para diferenciarlo de otro tipo de tumores, siendo las citoqueratinas de bajo peso molecular las más útiles para este fin. Existe un patrón característico de refuerzo perinuclear que se observa con citoqueratina 20, cromogranina positiva y sinaptofisina positiva débil. TTF1 (*thyroid transcription factor 1*) es negativo, a diferencia de las metástasis de tumores neuroendocrinos (tiroides, pulmón), en que es positivo.

Dentro de los diagnósticos diferenciales deben considerarse hemangioma, angiosarcoma, linfoma, carcinoma basocelular y metástasis (carcinoma neuroendocrino de pulmón, neuroblastoma, linfoma).

Este tumor se caracteriza por una alta incidencia de recurrencia local (12%-50%), metástasis nodales (17%-76%) y metástasis a distancia (12%-50%), principalmente pulmón, hígado, cerebro y tejido óseo. Además presenta un alto índice de mortalidad (20%-55%).⁽⁶⁾

En consecuencia, en aquellos pacientes asintomáticos, con tumor localizado y un examen físico normal, el estudio debe incluir una radiografía de tórax y exámenes generales (pruebas hepáticas y hemograma). Si los exámenes resultan alterados, el estudio debe continuar con un escáner o resonancia nuclear magnética de cabeza, tórax, abdomen y pelvis. La cintigrafía ósea resulta apropiada en aquellos pacientes con elevación de las fosfatasa alcalinas.⁽⁹⁾

Aquellos pacientes sin evidencia de metástasis regionales o a distancia se consideran en etapa 1. Aquellos con tumores menores de 2 cm se consideran en etapa 1A, mientras aquellos de tamaño mayor a 2 cm son considerados como etapa 1B. Los pacientes en etapa 2 tienen compromiso de linfonodos regionales, y aquellos con metástasis a distancia son considerados dentro de la etapa 3.

Existen estudios que reportan hasta un 80% de supervivencia global si los linfonodos son negativos.⁽¹⁰⁾

Dado su comportamiento clínico, el tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica del tumor primario con márgenes amplios. La cirugía micrográfica de Mohs ha surgido como una alternativa razonable para el tratamiento de estos tumores, con buenos resultados publicados en la literatura.⁽¹¹⁾

La radioterapia adyuvante ha sido de utilidad en el control local y regional de la enfermedad. Está indicada en tumores de alto riesgo (tumor > 2 cm, márgenes quirúrgicos positivos, invasión angiolinfática, compromiso de linfonodos, pacientes inmunocomprometidos).

La quimioterapia en general está reservada para cuando existen metástasis a distancia.⁽⁷⁾

La regresión espontánea de este tumor también ha sido reportada; sin embargo, es muy rara.⁽⁹⁾

El factor pronóstico más importante a la fecha es la presencia o ausencia de compromiso nodal. Por lo tanto, la biopsia de ganglio centinela es fundamental y existen reportes actuales en la literatura que indican que debe ser realizado en todo paciente sin evidencia clínica de compromiso nodal, para la identificación de aquellos que se pudieran beneficiar de una disección nodal regional.⁽¹²⁾

Finalmente, existen reportes actuales que indican que el carcinoma de células de Merkel podría ser causado por un virus, específicamente un poliomavirus (poliomavirus de

células de Merkel), lo cual fue observado en un estudio de Feng *et al.*, en el cual se analizaron 10 tejidos de pacientes con el diagnóstico de carcinoma de células de Merkel, detectándose la secuencia genómica del virus en ocho de ellos.⁽¹⁴⁾ En un segundo estudio, la PCR permitió identificar el virus en 30 de 39 pacientes con carcinoma de células de Merkel (77%).⁽¹⁵⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akhtar S, Oza KK, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2000 (Nov); 43(5 Pt 1):755-67.
2. Krasagakis K, Tosca A. Overview of Merkel cell carcinoma and recent advance in research. *Int J Dermatol* 2003; 42:669-676.
3. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med* 1998 (Oct 22); 339:1247-8.
4. Plunkett TA, Haris AJ, Ogg CS, McDonald DM, Harper PG. The treatment of Merkel cell carcinoma and its association with immunosuppression. *Br J Dermatol* 1998; 139:345-6.
5. Iacocca MV, Abernethy JL, Stefanato CM, Allan AE, Bhawan J. Mixed Merkel cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:882-7.
6. Smith DE, Bielamowicz S, Robert Kagan A, et al. Cutaneous Neuroendocrine (Merkel Cell) Carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1995; 18 (3):199-203.
7. Heath M. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 375-81.
8. Giovanni A, Mancini M, Torroni A, Lore B, Ianetti G, Sardella B. Total Spontaneous Regression of Advanced Merkel Cell Carcinoma after Biopsy: Review and a New Case. *Dermatol Surg* 2008; 34:815-822.
9. Brady M. Current Management of Patients with Merkel Cell Carcinoma. *Dermatol Surg* 2004; 30:321-325.
10. Allen PJ, et al. Merkel cell carcinoma: Prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol* 2005; 23(10): 2300-09.
11. O'Connor WJ, Roenigk RK, Brodland DG. Merkel cell carcinoma: comparison of Mohs micrographic surgery and wide excision in eighty-six patients. *Dermatol Surg* 1997; 23:929-33.
12. Bichakjian C, et al. Merkel Cell Carcinoma: Critical Review with Guidelines for Multidisciplinary Management. *Cancer* 2007; 110:1-12.
13. Viscidi R, Shah K. A Skin Cancer Virus? *Science* 2008; 319: 1049-50.
14. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal Integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science* 2008; 319:1096.
15. Kassem A, Schopflin A, Diaz C, et al. Frequent detection of Merkel cell polyomavirus in human Merkel cell carcinomas and identification of a unique deletion in the VP1 gene. *Cancer Res* 2008; 68:5009.

Dermatosis IgA Lineal: Revisión y Presentación de Caso Clínico

Mauricio Sandoval O.,¹ Gabriela Araya C.,² Tamara Andre G.,³ Carlos Misad S.⁴

¹Interno de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, ²Depto. de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile, ³Dermatología, Consulta Privada, ⁴Anatomía Patológica, Consulta Privada

Resumen

La Dermatitis IgA lineal es una enfermedad vesiculoampollar subepidérmica autoinmune caracterizada por anticuerpos IgA en la unión dermoepidérmica. Es una enfermedad poco frecuente, siendo la mayoría de los casos idiopáticos, pero con reporte de casos por medicamentos, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y tumores malignos.

Se presentará un caso clínico de Dermatitis IgA lineal causada por Diclofenaco.

Palabras clave: Dermatitis IgA lineal, Dermatitis bulosa IgA lineal, Dermatitis bulosa autoinmune, Enfermedad bulosa crónica de la infancia.

Summary

Linear IgA dermatosis is an autoimmune subepidermal vesiculobullous disease characterized by IgA antibodies at the dermo-epidermal junction. It is an uncommon disease, with most cases idiopathic, but with case reports caused by drug, viral infections, autoimmune diseases and malignant tumors. A clinical case of Linear IgA dermatosis caused by diclofenac is presented.

Key words: Linear IgA dermatosis, Linear IgA bullous dermatosis, Autoimmune bullous dermatosis, Chronic bullous disease of childhood.

INTRODUCCIÓN

La Dermatitis IgA lineal es una enfermedad vesiculoampollar subepidérmica autoinmune caracterizada por anticuerpos IgA en la unión dermoepidérmica.⁽¹⁾ Éstos se distribuyen de manera lineal y se pueden observar en la inmunofluorescencia directa. Fue descrita por primera vez en 1901 y diferenciada de la Dermatitis Herpetiforme en la década del 70.⁽²⁾ La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque existen reportes de casos causados por medicamentos, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y tumores malignos.⁽³⁾ Dentro de los casos causados por droga, en la literatura se pueden encontrar principalmente en relación con el uso de Vancomicina.⁽⁴⁾ También se han descrito casos por uso de AINE, específicamente por utilización de Piroxicam, Diclofenaco y Naproxeno.⁽⁵⁾

Se presenta un caso clínico de Dermatitis IgA lineal causada por Diclofenaco.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 42 años de edad, trabajadora de empresa de aseo de oficinas, sin antecedentes mórbidos de importancia, que consulta por cuadro de

prurito en tobillos de cinco días de duración, agregándose a los dos días ampollas tensas en extremidades inferiores y erosiones en paladar (Figuras 1 y 2). Tiene antecedentes de consumo de Diclofenaco en las tres semanas previas. Se sospecha Penfigoide Buloso, se toma biopsia de ampolla en fresco para estudio histológico e inmunofluorescencia directa y se inicia tratamiento con Prednisona 60 mg/día (1 mg/kg/día).

A los 10 días de tratamiento presenta regular respuesta clínica, cursando además con nuevas ampollas en tronco y extremidades superiores (Figuras 3 y 4), por lo que se agrega Doxiciclina 100 mg/día.

La biopsia informa ampolla subepidérmica y la inmunofluorescencia directa, un depósito de IgA lineal en la membrana basal, con lo que se realiza diagnóstico de Dermatitis IgA lineal, iniciándose tratamiento con Dapsona, con respuesta clínica rápida en pocos días.

DISCUSIÓN

La Dermatitis IgA lineal es una enfermedad vesiculoampollar subepidérmica autoinmune caracterizada por anticuerpos IgA en la unión dermoepidérmica, específicamente en la membrana basal.⁽¹⁾ Éstos se distribuyen de manera lineal y se pueden observar en la inmunofluorescencia directa.⁽²⁾

No se conoce la verdadera prevalencia de esta enfer-



Figura 1. Bula tensa de 2 x 2 cm en tobillo derecho.



Figura 4. Placas eritematosas en tronco.



Figura 2. Erosiones en mucosa de paladar.



Figura 3. Bulas tensas en tobillo izquierdo rodeadas de placas costrosas.

medad: sólo se sabe que es una enfermedad mucocutánea poco frecuente. Es probable que esté subdiagnosticada al no realizarse inmunofluorescencia en pacientes diagnosticados con penfigoide u otras enfermedades.⁽³⁾

La Dermatitis IgA lineal tiene dos *peaks* de presentación clínica, según la edad: la Enfermedad Bulosa Crónica de la Niñez en menores de cinco años y la Enfermedad IgA Lineal, que se observa en pacientes de más de 60 años.⁽⁶⁾ Se presenta en igual proporción en hombres y en mujeres.⁽⁷⁾

La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque existen reportes de casos de Dermatitis IgA lineal causada por medicamentos, infecciones virales, enfermedades autoinmunes y tumores malignos. En el caso de la variante inducida por droga, es causada principalmente por Vancomicina y la enfermedad cede espontáneamente luego del cese del tratamiento.^(3,4,8)

Se ha reportado una fuerte asociación entre la enfermedad y los haplotipos autoinmunes HLA-B8, CW7 y DR3. Las glicoproteínas GP 180 (colágeno tipo XVII) y GP 230 (colágeno VII) son los componentes de la membrana basal dianas de los anticuerpos en la Dermatitis IgA lineal. Se desconoce la causa exacta de esta enfermedad; una hipótesis es que el sistema inmune se sensibiliza contra antígenos externos similares a regiones exactas de estas proteínas estructurales y luego un factor inductor provoca la liberación de los anticuerpos.^(3,6,9)

Dentro de la clínica se describe desde lesiones *target*, pápulas eritematosas, placas urticariales o erupciones vesiculobulosas. En la Dermatitis IgA lineal más comúnmente se observan papulovesículas o bulas con distribución lineal pruriginosas que pueden tener distribución herpetiforme sobre piel eritematosa o normal en

superficies extensoras, como ocurre también en la Dermatitis Herpetiforme. Las lesiones se ven preferentemente en codos, rodillas y glúteos. También puede presentar placas anulares que se extienden o lesiones dispersas y asimétricas, que son pruriginosas, por lo que pueden existir pápulas excoriadas.

La Enfermedad Bulosa Crónica de la Niñez puede presentarse con ampollas tensas como "collar de perlas" en o alrededor de los genitales y en otras áreas como en la región perioral, a menudo difíciles de diferenciar del Penfigoide Buloso.^(2,6) En la mayoría de los casos se presenta compromiso de mucosas que puede ir desde úlceras orales leves a enfermedad oral o conjuntival severa.^(3,6)

El diagnóstico final se realiza con el estudio histológico e inmunofluorescencia directa. En el estudio histológico a la microscopia de luz se observan bulas subepidérmicas con infiltrado de neutrófilos en la membrana basal y ocasionalmente en las puntas de las papilas dérmicas. En la inmunofluorescencia directa se pueden observar depósitos lineales de IgA en la membrana basal y también, depósitos de IgG y C3.⁽⁷⁾

El tratamiento de primera línea es la Dapsona: se debe empezar con 25-50 mg/día, aumentándolo hasta 100-150 mg/día. Una droga alternativa es la Sulfapiridina, la cual se debe administrar de 250 mg a 3 g/día.

Las lesiones responden en forma rápida; sin embargo, algunos pacientes requieren Prednisona en bajas dosis al inicio, para suprimir la formación de bulas.⁽⁶⁾ En pacientes que no responden al tratamiento estándar, otras opciones terapéuticas son Colchicina, Ciclosporina, combinación de

Tetraciclinas y Nicotinamidas, combinación de Dapsona y Cotrimoxazol e Inmunoglobulina Intravenosa. Las lesiones mucosas son tratadas con corticoides tópicos.⁽²⁾

En los adultos la enfermedad puede remitir espontáneamente o durar por muchos años, con algunos episodios de remisión. En la Enfermedad Bulosa Crónica de la Niñez puede seguir muchos cursos, pero con resolución dentro de los primeros dos años desde el inicio de la enfermedad en la mayoría de los casos.⁽⁷⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kasperkiewicz M, Meier M, Zillikens D, Schmidt E. Linear IgA disease: successful application of immunoadsorption and review of the literature. *Dermatology* 2010; 220(3):259-63. [Epub 2010 Feb 3.]
2. Guide SV, Marinkovich MP. Linear IgA bullous dermatosis. *Clin Dermatol* 2001 (Nov-Dec); 19(6):719-27.
3. Eguía del Valle A, Aguirre-Urizar JM, Martínez-Sahuquillo A. Manifestaciones orales de la enfermedad por depósito lineal de IgA. *Med Oral* 2004; 9:39-44.
4. Onodera H, Mihm MC Jr, Yoshida A, Akasaka T. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis. *J Dermatol* 2005 (Sep); 32(9):759-64.
5. Bouldin MB, Clowers-Webb HE, Davis JL, McEvoy MT, Davis MD. Naproxen-associated linear IgA bullous dermatosis: case report and review. *Mayo Clin Proc* 2000 (Sep); 75(9):967-70.
6. Patrício P, Ferreira C, Gomes MM, Filipe P. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2009 (Sep); 1173:203-10.
7. Bickle K, Roark TR, Hsu S. Autoimmune bullous dermatoses: a review. *Am Fam Physician* 2002 (May 1); 65(9):1861-70.
8. Montagnac R, Reguiai Z, Méhaut S, Bressieux JM, Schillinger F. Drug induced linear IgA bullous dermatosis. *Nephrologie* 2003; 24(6):287-92.
9. Christophoridis S, Budinger L, Borradori L, Hunziker T, Merk HF, Hertl M. IgG, IgA and IgE autoantibodies against the ectodomain of BP 180 in patients with bullous and cicatricial pemphigoid and linear IgA dermatosis. *Br J Dermatol* 2000; 143:349-55.

Dermatomiositis Asociada a Cáncer Testicular Mixto en Paciente Joven: Reporte de Un Caso y Revisión de la Literatura

Antonio Guglielmetti V.,¹ Rodrigo Conlledo V.,^a Álvaro Rodríguez C.,^a Pablo Pizarro T.,^a Norman MacMillan K.,² Raúl González A.³

¹Cátedra de Dermatología, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

²Servicio de Urología, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile

³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Chile

^aInternos de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

Resumen

La dermatomiositis se caracteriza por su compromiso cutáneo y muscular, siendo rara su asociación a cánceres seminomatosos y no seminomatosos en un mismo paciente. Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 31 años, con tres meses de mialgias y eritema heliotropo en cara acompañado de erupción máculo-papular en áreas fotoexpuestas y yuxta-articulares, asociado a un aumento de volumen testicular izquierdo. La CK, β -HCG, GOT, GPT, LDH, y α -feto proteína estaban elevadas. La biopsia muscular informó miositis intersticial y el estudio histopatológico testicular evidenció un cáncer testicular mixto con seminoma, teratocarcinoma y carcinoma embrionario. No presentó metástasis. Se trató con prednisona y orquiectomía, constatándose disminución progresiva del compromiso cutáneo en los meses siguientes a la cirugía. Los reportes publicados enfatizan medir α -feto proteína y β -HCG, y examinar los testículos en pacientes jóvenes con dermatomiositis. Todos los casos publicados presentaron una evolución rápida. La sobrevida está relacionada con el volumen tumoral y la elevación de marcadores. La resolución del cuadro dermatológico dependerá de la sospecha precoz y el oportuno tratamiento de la patología de base.

Palabras clave: Dermatomiositis, cáncer testicular, cáncer de células germinales.

Summary

Dermatomyositis is characterized for skin and muscular involvement, being rare its association with seminomatous and nonseminomatous germ cell cancers, both in the same patient. The clinical case is a male patient 31 years old, with a story of three months of myalgias and heliotrope rash in face, and maculopapular lesions in photoexposed and juxta-articular areas, associated with left testicle increased in size. CK, β -HCG, GOT, GPT, LDH, and α -fetoprotein were elevated. Muscular biopsy informed interstitial myositis; the histopathological study of a testicle tissue biopsy showed mixed testicular cancer with seminoma, teratocarcinoma, and embryonal carcinoma. No metastasis were found. He was treated with prednisone and orchietomy, watching a progressive decrease of the cutaneous involvement over the next months after surgery. Literature reports remark to measure α -fetoprotein and β -HCG, and to exam both testicles in young patients with dermatomyositis. All published cases had a rapid evolution. Survival is related with tumor size and elevation of serum markers. Resolution of the dermatologic features will depend on clinical suspicious and opportune treatment of the cancer.

Key words: Dermatomyositis, testicular cancer, germ cell cancer.

INTRODUCCIÓN

La dermatomiositis (DM) constituye una entidad clínica poco frecuente, caracterizada por compromiso cutáneo y muscular.⁽¹⁾ Posee elementos clínicos semiológicos que permiten reconocerla, siendo lo más característico un rash cutáneo heliotropo fotosensible con formación de pápulas en prominencias óseas, asociado a la elevación

de enzimas como LDH y CPK, entre otras alteraciones de laboratorio.⁽¹⁾ La asociación de DM con malignidad es controversial y debe buscarse en personas mayores de 45-50 años, siendo los principales el cáncer de ovario, estómago, testículo y pulmón.⁽²⁾ El cuadro de DM asociado a tumores testiculares germinales en pacientes jóvenes es infrecuente, caso que se presenta a continuación.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 31 años, sin antecedentes mórbidos conocidos, que consultó por un cuadro

Correspondencia: Dr. Antonio Guglielmetti Valenzuela
E-mail: antonioguglielmetti@yahoo.it

de tres meses de evolución caracterizado por compromiso del estado general y baja de peso de 6 kg, mialgias generalizadas y disfagia, asociado a eritema pruriginoso en superficies de extensión de codos, rodillas y regiones periorbitarias y malares. Al examen físico destacaba una fascies eritematosa cubierta por un rash cutáneo máculo-papular heliotropo puntiforme que respetaba los párpados (Figuras 1 a y b). A nivel del tórax, tales lesiones eran visibles tanto en el tronco como en las extremidades superiores, con marcado eritema en áreas fotoexpuestas del cuello y hemitórax superior (preesternal y dorsal) (Figuras 1 c y d). Las extremidades superiores presentaban pápulas en zonas de prominencias óseas, particularmente visibles en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales (pápulas de Gottron) (Figura 1 e), además de telangiectasias periungueales (Figura 1 f).

Al examen genital destacaba un aumento de volumen del testículo izquierdo de consistencia pétreo e indoloro (Figura 1 g). Portaba una biopsia cutánea realizada previamente que informaba epidermis con atrofia del estrato espinoso de Malpighi con degeneración hidrópica basal, acompañada de un proceso inflamatorio dérmico fundamentalmente perifolicular y degeneración mixoide del colágeno (Figura 2).

Se tomaron exámenes de laboratorio, dentro de los que destacaron una CK 2296 U/lt (valor normal: 55-170), β -HCG 304,98 mUI/ml (valor normal: < 6,15), GOT 178 U/l (valor normal: 15-46), GPT 81 U/l (valor normal: 11-66),

LDH 1458 U/l (valor normal: 313-618), α -feto proteína 29,1 ng/dl, y ENA 0,27 EU/ml (valor normal: < 0,9).

Ingresó con el diagnóstico de DM y síndrome paraneoplásico secundario a tumor testicular izquierdo, iniciándose tratamiento con prednisona 30 mg cada 12 hrs. Durante su hospitalización se realizó una ecografía testicular, cuya impresión diagnóstica fue de tumor sólido-quístico del testículo izquierdo (Figura 3) y estudio de diseminación completo con TAC de tórax, abdomen y pelvis, sin evidencias de compromiso metastásico. Los autoanticuerpos ANA, C3, C4, anti DNA y ENA fueron negativos.

Se realizaron orquidectomía radical izquierda y biopsia muscular de cuadriceps izquierdo, la que fue compatible con miositis intersticial (Figura 4 a). El resultado histopatológico de la pieza operatoria testicular informó: cáncer de testículo mixto con elementos tumorales de seminoma, teratocarcinoma maduro y elementos de carcinoma embrionario, con compromiso de la túnica albugínea y sin compromiso de epidídimo ni cordón espermático (Figura 4 b-d).

Fue dado de alta del hospital al 13^{er} día desde su ingreso y controlado en los meses siguientes por Urología, Oncología y Dermatología. Al mes había desaparecido el eritema en zonas fotoexpuestas y las pápulas de las manos, persistiendo sólo las pápulas faciales. Se inició la disminución gradual de la dosis de prednisona hasta su retiro, siendo dado de alta finalmente luego de seis meses de observación.



Figura 1. (a) Marcado rash cutáneo eritematoso máculo-papular, con predominio en zonas de fotoexposición. (b) Amplificación de la fotografía anterior, donde es posible observar la coloración violácea del borde del párpado superior y el rash cutáneo en región periorbitaria. (c) Eritema en regiones de fotoexposición del hemitórax superior, cara anterior (signo de la V). (d) Eritema en área dorsal de hemitórax superior (signo del chal). (e) Pápulas eritemato-violáceas sobre articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales (pápulas de Gottron). (f) Eritema periungueal en ambas manos. (g) Testículo izquierdo visiblemente aumentado de tamaño en comparación con el derecho, sin signos cutáneos sugerentes de alguna complicación aguda.

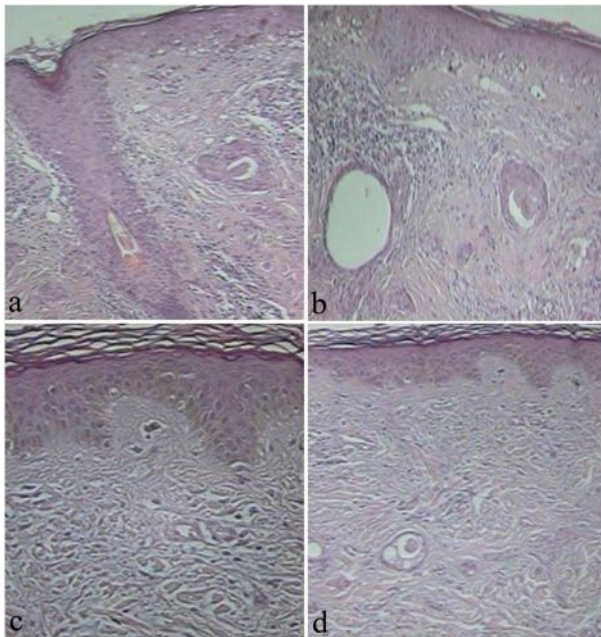


Figura 2. (a) Biopsia cutánea, tinción H-E, 10x. Epidermis con degeneración de capa basal. Infiltrado inflamatorio inespecífico en intersticio y en torno a anexos. (b) Biopsia cutánea, tinción H-E, 10x. Atrofia del estrato de Malpighi con degeneración hidrópica de capa basal y proceso inflamatorio en torno a folículos. Tejido dérmico infiltrado en parches. Degeneración mixoidea del colágeno. (c) Biopsia cutánea, tinción H-E, 40x. Degeneración mucinosa del colágeno sin actividad inflamatoria importante. (d) Biopsia cutánea, tinción H-E, 40x. Estructura conservada. Degeneración vacuolar hidrópica basal más infiltrado inflamatorio.



Figura 3. (a) Ecografía de testículo izquierdo que muestra estructura sólido-quística con compromiso difuso, sugerente de tumor testicular. (b) Visión macroscópica de un corte transversal del testículo izquierdo. Nótese la estructura sólido-quística del tumor; con áreas de necrosis y compromiso capsular; y su correlación con la ecografía.

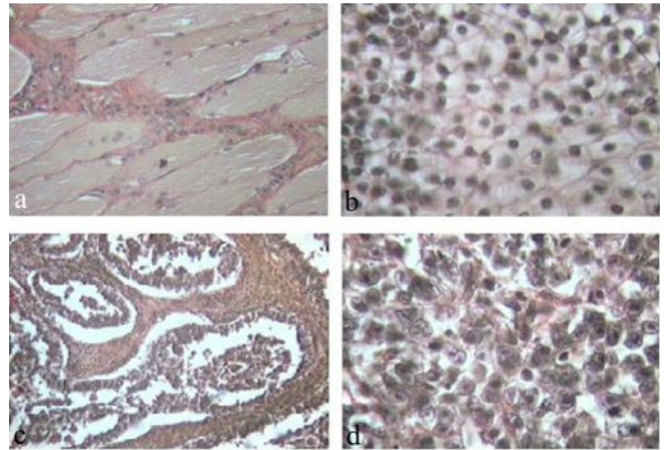


Figura 4. (a) Biopsia muscular; tinción VG, 40x. Es posible observar un infiltrado celular inflamatorio con engrosamiento intersticial, compatible con miositis intersticial. (b) Biopsia testicular; tinción VG, 40x. Cartílago maduro, con elementos celulares con características de malignidad, compatible con teratocarcinoma. (c) Biopsia testicular; tinción VG, 10x. Las células tumorales están dispuestas formando estructuras epiteliales glanduriformes, sugerentes de carcinoma embrionario. (d) Biopsia testicular; tinción VG, 40x. Células indiferenciadas que forman una estructura sólida, característica de seminoma.

DISCUSIÓN

La DM se define como una miopatía inflamatoria idiopática,⁽¹⁾ con una prevalencia estimada en 1 por 100.000 habitantes y predominancia en el sexo femenino en proporción de 2:1. El *peak* de incidencia en los adultos ocurre entre los 40 y 50 años, pero puede afectar a personas de cualquier edad.⁽³⁾ El hallazgo más frecuente es la debilidad muscular simétrica y proximal. Mialgias y sensibilidad muscular de moderada intensidad ocurren en el 25% a 50% de los casos; no obstante, lo que distingue a la DM de otras miopatías inflamatorias son los hallazgos dermatológicos característicos⁽⁴⁾ que comprenden: pápulas eritematosas y a menudo descamativas simétricas sobre las articulaciones metacarpo e interfalángicas (signo de Gottron), visibles también en codos y rodillas; erupciones violáceas en los párpados superiores (*rash* heliotropo), usualmente acompañadas de edema palpebral, placas eritematosas fotosensibles a nivel del pecho y hombros (signo del “chal” y de la “V”), eritema en otras áreas cutáneas, como las regiones malares y/o frente; anomalías periungueales (eritema periungueal y cutículas gruesas con cambios vasculares), dedos secos y fisurados en sus regiones acral y lateral (manos de mecánico), cambios psoriasisiformes en el cuero cabelludo; calcinosis cutis y eritema difuso en el tronco asociado a cambios poiquilodérmicos. Formas menos frecuentes de presentación comprenden la

enfermedad pulmonar (10% asociándose a falla pulmonar y muerte),⁽⁵⁾ enfermedad esofágica (manifestada como disfagia, regurgitación y/o aspiración),⁽⁶⁾ enfermedad cardíaca (teniendo cuidado con realizar un diagnóstico erróneo de infarto debido a la elevación clásica de la CK-MB que ocurre en pacientes con DM, por lo que se debe confirmar con troponina I),⁽⁷⁾ y otros (fiebre, baja de peso, fenómeno de Raynaud, etc.).

Se han mencionado características clínicas que permiten diferenciar la DM de otras patologías que se manifiestan con debilidad muscular; sin embargo, el diagnóstico se establece cuando se cumplen los criterios propuestos por Bohan y Peter:⁽¹⁾ debilidad muscular proximal simétrica y progresiva, rash cutáneo característico, enzimas musculares séricas elevadas, cambios miopáticos inflamatorios a la electromiografía, anomalías características en la biopsia muscular y ausencia de signos histopatológicos de otras miopatías.

Además de lo mencionado, se debe investigar en la anamnesis el uso de drogas que puedan causar daño muscular, así como también la presencia de infección por VIH.

La medición de enzimas musculares (CK, LDH, GOT, GPT) resulta importante ante la sospecha diagnóstica; sin embargo, no juega un rol en la severidad de la enfermedad.⁽³⁾

El ANA positivo (elevado en un 80% de los pacientes)⁽⁸⁾ representa un dato importante en la evaluación del paciente con sospecha de DM en dos contextos: 1) Diagnóstico diferencial con enfermedades del tejido conectivo asociadas a miositis (Ac. Anti-Ro, anti-Sm, anti-RNP),⁽⁸⁾ y 2) Detección de autoanticuerpos específicos de miositis que informen sobre pronóstico y potencial daño a órganos en el futuro (Ac. anti-sintetasa, anti Jo-1), anticuerpos contra la partícula de reconocimiento de señal (Ac. anti SRP) y anticuerpos contra Mi-2 (una helicasa nuclear). Éstos pueden estar elevados hasta en un 30% de los pacientes con DM.⁽⁹⁾

La DM amioipática o DM sin miositis describe a los pacientes con compromiso dermatológico, pero sin evidencia clínica de miopatía. La mayoría de estos pacientes eventualmente desarrolla miositis, aunque ésta puede ocurrir años después de iniciada la enfermedad cutánea.⁽¹⁰⁾ Se ha reconocido un anticuerpo contra una proteína llamada CADM-140 que aparentemente sería específico de DM amioipática.⁽¹¹⁾ Esto último aún se encuentra en estudio.

La electromiografía (EMG) resulta muy importante, ya que permite ubicar el sitio ideal para efectuar la biopsia muscular (al evidenciar la irritabilidad de membrana aumentada). La biopsia cutánea, por su parte, aunque no específica, puede apoyar el diagnóstico en pacientes con clínica sugerente.⁽⁴⁾ Si la EMG falla en encontrar un músculo adecuado para la biopsia, la resonancia nuclear magnética

(RNM) resulta útil, pues puede demostrar áreas de inflamación muscular; edema con miositis activa, fibrosis y calcificación. La biopsia muscular es el examen de elección para confirmar el diagnóstico de DM.

Histopatológicamente es posible encontrar necrosis, degeneración y regeneración de la fibra muscular; infiltrados celulares inflamatorios localizados en regiones perifasciculares y focalizados alrededor de los vasos sanguíneos.⁽¹²⁾ La inmunohistoquímica muestra el complejo de ataque de membrana C5b-9 (complemento terminal) detectable en las paredes vasculares antes de la aparición del infiltrado celular inflamatorio. Esto último marca la diferencia histológica con otras miopatías como la polimiositis,⁽¹²⁾ donde no se observa el depósito de proteínas del complemento en capilares musculares. Se ha descubierto que citoquinas proinflamatorias contribuirían a la debilidad muscular en ausencia de cambios inflamatorios histológicos (IL-1, TNF- α , moléculas MHC tipo I en miocitos), que llevarían a distorsionar la función muscular.⁽¹³⁾

En relación al tratamiento, las metas son controlar la inflamación, mejorar la fuerza muscular; evitar el desarrollo de complicaciones extramusculares y resolver las manifestaciones cutáneas. La piedra angular de la terapia inicial son los glucocorticoides.⁽¹⁴⁾ Habitualmente la terapia se inicia con prednisona en dosis de 1 mg/kg al día hasta una dosis máxima de 80 mg. Pulsos con metilprednisolona (1 g/día por tres días) debiesen ser usados inicialmente en los pacientes con enfermedad severa.⁽¹⁴⁾ Esta terapia inicial debe mantenerse por las primeras cuatro a ocho semanas y no extenderse por más de este tiempo por el riesgo potencial de desarrollar miopatías esteroidales. La evaluación de la respuesta clínica debería realizarse a las pocas semanas de iniciada la terapia, mediante la evaluación de la fuerza muscular. Luego se debe bajar gradualmente la dosis de prednisona hasta alcanzar los 5 mg/día. Se sugiere indicar agentes ahorradores de glucocorticoides al tiempo que se inicia la terapia con prednisona con el fin de disminuir la morbilidad asociada a esteroides. Los más empleados son azatioprina (uso en dosis de 50 mg/día y por períodos de cuatro a seis meses) y metotrexato (desde 15 a 25 mgs/semana). Otras medidas también pueden ser útiles (programas de ejercicio supervisado, prevención de aspiración en pacientes con disfunción esofágica, consejería sobre fotoexposición y profilaxis contra infecciones oportunistas y osteoporosis por uso excesivo de glucocorticoides).

Existen muy pocos casos publicados en la literatura que den cuenta de presentación de DM asociada a tumores testiculares y más aún en pacientes jóvenes. Barker y cols.⁽¹⁵⁾ publicaron el primer caso de DM asociado a tumor testicular de células germinales en 1990 y antes de eso solamente existían dos publicaciones de DM asociado a tumor

res de células germinales.^(16, 17) Las principales asociaciones se han descrito en relación a cáncer de pulmón, mama, tracto genital femenino, estómago y colon, pero existen pocos reportes conocidos como para poder determinar qué cánceres se encuentran más asociados con DM. Estos casos enfatizan la necesidad de medir los niveles de α feto proteína y β -HCG y de examinar los testículos en todos los pacientes jóvenes que presenten DM.

Éste es el primer caso publicado en la literatura, conocido por los autores, en el que coexisten cánceres de células germinales no seminomatosos (como el carcinoma embrionario y el teratocarcinoma) con seminoma en un mismo paciente.

Todos los casos publicados de DM asociado a tumores testiculares han tenido una presentación clínica y evolución rápida, algunos de ellos con metástasis a distancia en menos de cuatro meses desde el inicio de sus síntomas,⁽¹⁵⁾ de allí la importancia de la sospecha clínica y la realización de un diagnóstico precoz, dado que la tasa de supervivencia se encuentra directamente relacionada con el volumen tumoral y con los niveles séricos de los marcadores tumorales,⁽¹⁵⁾ donde la resolución de la DM dependerá del tratamiento de la patología tumoral.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración del Dr. Norman MacMillan, urólogo, y Dr. Luis Roca, reumatólogo del Hospital Dr. Gustavo Fricke, y al equipo de técnicos del Servicio de Anatomía Patológica del mismo hospital, por su constante colaboración, esfuerzo y dedicación para la realización de este artículo, y al personal del Servicio de Urología del Hospital Dr. Gustavo Fricke por su disposición.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). N Engl J Med 1975; 292:403-407.
- Hill CL, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkala E, Mellekjær L, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001; 357:96-100.
- Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine (Baltimore) 1977; 56:255-286.
- Stahl NI, Klippel JH, Decker JL. A cutaneous lesion associated with myositis. Ann Intern Med 1979; 91:577-579.
- Dickey BF, Myers AR. Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis. Semin Arthritis Rheum 1984; 14:60-76.
- De Merieux P, Verity MA, Clements PJ, Paulus HE. Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis. Arthritis Rheum 1983; 26:961-968.
- Badsha H, Gunes B, Grossman J, Brahn E. Troponin I assessment of cardiac involvement in patients with connective tissue disease and an elevated creatine kinase MB isoform. Report of four cases and review of the literature. J Clin Rheumatol 1997; 3:131-134.
- Reichlin M, Arnett FC. Multiplicity of antibodies in myositis sera. Arthritis Rheum 1984; 27:1150-1156.
- Love LA, Leff RL, Fraser DD, Targoff IN, Dalakas M, Plotz PH, et al. A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: Myositis – specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. Medicine (Baltimore) 1991; 70:360-374.
- Gerami P, Schope JM, McDonald L, Walling HW, Sontheimer RD. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis sine myositis): a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. J Am Acad Dermatol 2006; 54:597-613.
- Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Arthritis Rheum 2005; 52:1571-1576.
- Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW. Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. N Engl J Med 1986; 314:329-334.
- Lundberg IE. Idiopathic inflammatory myopathies: why do the muscles become weak?. Curr Opin Rheumatol 2001; 13:457-460.
- Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for dermatomyositis. J Am Acad Dermatol 1996; 34:824-829.
- Barker R, Currie D, Horwich A, Spiro S. Metastatic non-seminomatous germ cell tumour and dermatomyositis. Postgrad Med J 1990; 66:59-60.
- Tsuchiya K, Kishiba S, Yano Y, Muro T, Kawaguchi K. Dermatomyositis associated with mediastinal germ cell tumour. Clin Neurol (Tokyo) 1986; 26:1047-1050.
- Fife R, Williams S, Eyanson S. Dermatomyositis associated with treated testicular carcinoma. J Rheumatol 1984; 11:397-398.

Dermitis Fúngica Invasiva en RN de Peso Extremadamente Bajo

Rosario Alarcón C.,¹ Catalina Martínez D.,^a Paula Triviño F.,^a Natalia Müller H.,^a Francisco Alarcón A.,^b Carolina Delgado Sch.²

¹ Dermatóloga, Depto. de Medicina Interna, Facultad de Medicina, U. de Concepción, Chile

² Patóloga, Depto. de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, U. de Concepción, Chile

^a Alumna de Medicina, Facultad de Medicina, U. de Concepción, Chile

^b Alumno de Medicina, Facultad de Medicina, U. San Sebastián, Concepción, Chile

La Dermatitis Fúngica Invasiva (DFI) es una manifestación de infección micótica de la piel que ocurre en neonatos cuyo peso es menor de 1.000 g.⁽¹⁾ Fue descrita por primera vez por Rowen y cols. en el año 1991,⁽²⁾ y a pesar de haber pocas publicaciones de esta entidad en la literatura, se presume que estas situaciones aumentarán debido a la sobrevida cada vez mayor de estos recién nacidos (RN) de peso extremadamente bajo.

Presentamos el caso clínico de un neonato que desarrolló una Dermatitis Fúngica Invasiva en estadio inicial.

CASO CLÍNICO

RN de sexo femenino, de 24 semanas, nacido de un parto eutócico, peso 660 g, APGAR 4-6-7-7, que requirió reanimación, por lo que fue ingresado a UCI neonatal.

Entre los antecedentes maternos destacaban: madre de 21 años, embarazo mal controlado, VDRL no reactivo, que presentó corioamnionitis bacteriana a las 24 semanas de gestación, lo que desencadenó realmente el parto. Fue tratada con gentamicina, eritromicina y clindamicina en el intra y post parto, con buena respuesta clínica. No era usuaria de alcohol o de drogas y no presentaba antecedentes de enfermedades anteriores.

El examen físico del RN reveló una piel roja y traslúcida, sin lanugo, además de signos de síndrome de distrés respiratorio y cardiomegalia.

Los diferentes procedimientos imagenológicos mostraron ductus y foramen oval permeables, hemorragia intraventricular grado III, infiltrado pulmonar intersticial tipo enfermedad membrana hialina. Requirió cateterización umbilical arterial y ventilación mecánica, con respuesta deficiente. Debido al antecedente materno de corioamnionitis, se inició antibioticoterapia con ampicilina y amikacina.

A las 24 horas presentaba piel rosada, bien perfundida, delgada.

Entre los exámenes de laboratorio destacaban: hiperglicemia (262 mg/dl), hiperkalemia (7,8 m E/l), hipocalcemia (6,47 mg/dl), hiponatremia (130 m E/l). GB, GR, plaquetas: N. VDRL no reactivo.

A los seis días pesaba 580 g, presentaba piel ictérica (bilirrubinemia 4,68 mg/dl), PCR: 17, Leuc 17.950, Hto 25, Hb 8,3, Pla 257.000. Aún con catéter umbilical arterial y venoso. Hipertensión pulmonar era igual a la sistémica. Potasemia, uremia, BUN y creatininemia elevados.

La radiografía de tórax mostraba infiltrado intersticial bilateral. En acidosis mixta, LCR: opalescente con hipoglucoorraquia y 100% de linfocitos. Cultivo bacteriano negativo.

A nivel de glúteo derecho y dorso se presentaban erosiones de aproximadamente 1 a 2 cm, respectivamente. Por mal estado general y probable sepsis se toman cultivos para descartar una infección bacteriana.

A los 11 días el RN presentaba mal aspecto general, en ventilación mecánica, con alimentación parenteral. Exámenes: GB 19.560, Hto 35, Hb 11,9, CHCM 34, Pla 178.000, PCR 11,5, LCR y hemocultivos negativos para bacterias. hipertrigliceridemia, acidosis respiratoria. Piel eritrodérmica, intensamente descamativa, con escamas y costras de aspecto grisáceo, firme al tacto, acartonada. Fisuras en flexuras de cuello, pabellones auriculares y algunas en el tronco. Persistencia de erosiones de glúteo y dorso sin tendencia a cicatrizar (Figuras 1, 2). Se efectúa biopsia de piel para estudio histopatológico.

Por agravamiento clínico y sospecha de sepsis intrahospitalaria, se indicaron antibióticos de 2ª línea (vancomicina y cefotaxima).

A los 15 días se recibe el examen micológico de piel, que reveló *Candida albicans*, por lo que se comenzó tratamiento con fluconazol. El examen bacteriológico demostró *Enterococcus faecium* y *Staphylococcus coagulasa* (-). El hemocultivo fue negativo. Se suspenden los antibióticos.

El estudio histopatológico mostró: espongiosis epidérmica, ortoqueratosis con exudado inflamatorio poli-

morfonuclear (neutrófilos) y edema dérmico. La tinción de Grocott fue positiva para hifas y conidias (Figuras 3, 4).

A los 17 días la piel se encontraba mejorando y clínicamente bien.

A los 27 días, debido al buen estado general, se efectuó clipaje del ductus con profilaxis de endocarditis con vancomicina y ciprofloxacino.

A los 33 días hace neumotórax de evolución satisfactoria. Piel normal.

A los 65 días de RN, con buena evolución general y subiendo de peso, es dado de alta a su hospital de origen.



Figura 1. Eritema generalizado y escamocostras en pabellón auricular, hombro y dorso.



Figura 2. Eritema generalizado, escamocostras en pabellón auricular, hombro y dorso y erosiones en glúteo.

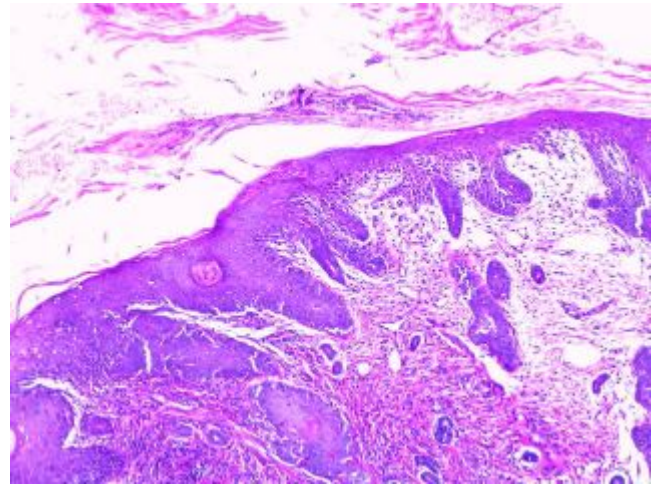


Figura 3. 100x. Espongiosis epidérmica, ortoqueratosis con exudado inflamatorio polimorfonuclear (neutrófilos) y edema dérmico.

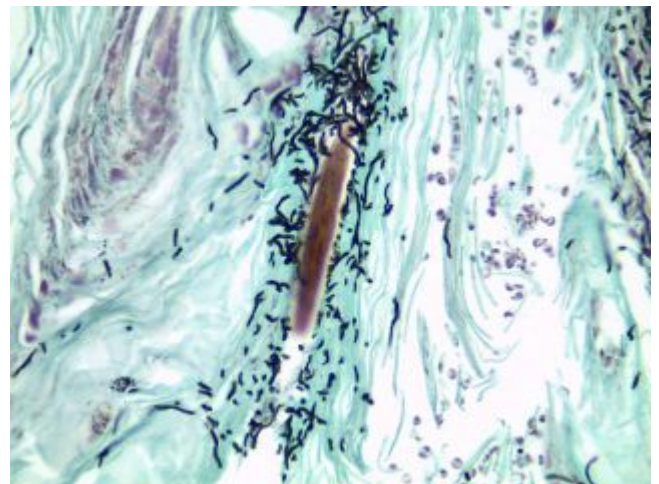


Figura 4. Tinción de Grocott 400x. Hifas y conidias en folículo piloso con tendencia a profundizar.

DISCUSIÓN

Las infecciones micóticas representan un problema creciente en UCI neonatales, y la colonización por hongos ha sido demostrada como factor de riesgo para enfermedad invasiva. La *Candida spp.* es la tercera causa más frecuente de sepsis de inicio tardío en estos RN y la mortalidad para candidemia ha sido reportada entre 15%-50%;⁽³⁾ sin embargo, datos recientes indican un aumento de la incidencia de candidemia en la medida en que han aumentado los RN de pretérmino que requieren largas hospitalizaciones. La mayor parte de estas infecciones afecta a RN de muy bajo peso (19%-67%, dependiendo del peso de los niños estudiados)⁽³⁾ o con malformaciones graves, sujetos a técnicas invasivas y antibioticoterapia prolongada de amplio espectro.

Generalmente son causadas por levaduras, siendo la *Candida albicans* el agente causal más frecuente; sin embargo, levaduras de otros géneros también pueden estar involucradas (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. stellatoidea*). También se describen infecciones por *Aspergillus*, *Trichosporon beigelii* y *Curvularia*.⁽¹⁻⁶⁾

Según un trabajo de Saiman y cols., realizado en 2.157 RN ingresados en seis UCI neonatales, la prevalencia de colonización por *Candida spp.* fue 23% (14% para *Candida albicans*, 7% para *Candida parapsilosis* y 3% para otras *Candidas*).⁽³⁾

La transmisión de la *Candida* al RN es precoz y puede ser:

- Vertical: de la madre al niño durante el parto vaginal
- Horizontal: manos del personal de salud, infusiones contaminadas o fomites.

Cualquier sitio del cuerpo puede colonizarse, incluyendo tracto respiratorio y piel; sin embargo, es el tracto gastrointestinal el más precoz y común lugar de colonización. Por otro lado, existen trabajos que demuestran la estrecha relación que existirá entre colonización e infección. Baley y cols. demostraron que un tercio de los RN de peso muy bajo colonizados hacen candidiasis mucocutánea y 8% de ellos, candidiasis invasiva. Otro autor publicó que 50% de los RN de peso muy bajo que desarrollaron $> 8 \times 10^6$ colonias de *Candida* en tracto gastrointestinal presentaron dificultades en la alimentación y deposiciones con sangre y 29% de ellos desarrollaron candidemia.

Rowen y cols. demostraron que la colonización endotraqueal se asoció con seis veces más riesgo de enfermedad invasiva. Shattuck y cols. demostraron que la colonización cutánea se asocia con fungemia.

Fountain y cols. estudiaron 19 madres con sus respectivos RN de muy bajo peso, de menos de 1.500 g, y demostraron que tres de cuatro niños con colonización candidiásica compartían la cepa materna de *C. albicans*, lo que no ocurrió con *C. parapsilosis*.⁽³⁾

Por lo tanto, estudios revelan que la colonización candidiásica es un importante factor de riesgo para enfermedad invasiva en RN de pretérmino de peso extremadamente bajo.

Un 30% de los RN de menor de 1.500 g se coloniza en las dos primeras semanas de vida, 1/3 de ellos hace candidiasis cutáneo-mucosa y 25%-30% de éstos desarrolla candidiasis sistémica, sin otro factor de riesgo.^(3,5)

Es destacable que en un trabajo de Saiman y cols. 5% de 2.989 cultivos del personal de salud fue positivo para *C. albicans* y 19% para *C. parapsilosis*.⁽³⁾ En este trabajo se especula que los pacientes de las UCI neonatales se colonizan a partir de las manos del personal de salud, facilitado por la presencia de factores de riesgo como edad

gestacional (< 35 semanas y en particular < 25 semanas) y bajo peso al nacer.

Otros factores de riesgo descritos en diferentes trabajos son parto vaginal, uso de antibióticos de amplio espectro, especialmente cefalosporinas de 3ª generación, alimentación parenteral, administración de bloqueadores H2, ventilación mecánica prolongada, uso de catéter intravascular, corticoterapia, trombopenia e hiperglicemia.⁽¹⁻⁶⁾

La infección candidiásica cutánea en el RN se puede presentar de varias formas clínicas:

Candidiasis cutáneo-mucosa: se caracteriza ya sea por rash eritematoso, compromiso orofaríngeo, dermatitis del pañal o pústulas/abscesos cutáneos, a menudo cercanos al catéter intravascular.

Candidiasis cutánea congénita: se presenta como un rash usualmente dentro de las primeras 12 horas del nacimiento. Se resuelve espontáneamente en el recién nacido de término, pero puede ocasionar enfermedad invasiva y muerte en RN de bajo peso con factores de riesgo.

Dermatitis fúngica invasiva: ocurre en el RN prematuro, de peso extremadamente bajo, dentro de las primeras dos semanas de vida (no está presente en el momento del nacimiento) y muestra características clínicas propias. A menudo son la puerta de entrada hacia un compromiso sistémico.

En dos series publicadas^(4,5) el promedio de edad gestacional de los niños afectados por DFI fue de 24 semanas, y el peso al nacer, de 635 gramos en una serie y 670 gramos en otra. En el caso de que se produzca invasión sistémica de la *Candida* a partir de una DFI, el momento promedio del diagnóstico es aproximadamente de 12,5 días de vida, según un trabajo publicado por Brenuchon y cols., realizado en una unidad de Neonatología en 650 recién nacidos cuyo peso al nacer fue inferior a 650 g.⁽⁴⁾

La piel del prematuro constituye una barrera ineficiente a la invasión de *Candida* u otros microorganismos. Las ondulaciones dermo-epidérmicas no están totalmente formadas y el estrato córneo es extremadamente delgado, logrando una función barrera madura (incluyendo la queratinización) después de la segunda semana de vida.⁽⁴⁾ Normalmente las bases de la barrera para evitar las infecciones trascutáneas incluyen la protección mecánica del estrato córneo y componentes específicos como ciertos lípidos y péptidos antimicrobianos (defensinas y catelicidinas) que podrían inhibir tanto el crecimiento del microorganismo como modular la respuesta inmunitaria. El estrato córneo, más fino y fácilmente erosionable, del neonato de pretérmino constituye una capa mecánica alterada frente al acceso de microorganismos. Además, es posible que los componentes bioquímicos específicos de la barrera cutá-

nea también sean inmaduros en los RN de pretérmino. En estos últimos se ha documentado la invasión directa a través de la piel inmadura de ciertos microorganismos; sin embargo, es más probable que éstos aprovechen otras vías de acceso, como son las lesiones cutáneas a lo largo de los catéteres. Independientemente de la vía de entrada, la inmadurez del sistema inmunitario, especialmente de los mecanismos de opsonización, permite que microorganismos de bajo poder patógeno en un huésped maduro puedan causar enfermedad en el RN de pretérmino. La utilización de suplementos lipídicos intravenosos también favorece el establecimiento de un nido para la infección una vez que se ha conseguido entrar en la circulación.⁽⁷⁾

CLÍNICA

La DFI ocurre tempranamente (promedio 12 días) y afecta a prematuros (promedio 25 semanas de gestación) de peso extremadamente bajo (promedio 758 gramos), generalmente nacidos por parto vaginal. Por la alta tasa de mortalidad de este cuadro clínico, tanto el diagnóstico como el tratamiento oportuno son esenciales. El compromiso cutáneo en la DFI se caracteriza por eritema extenso, difuso, erosivo costroso, asociado a descamación, sin papulopústulas (a diferencia de lesiones clásicas de infección candidiásica del RN de término y del adulto) sobre una piel inmadura propia del RN prematuro. Evidencias de infección sistémica son frecuentes, pero no siempre (69% en la serie de Rowen y cols.).⁽²⁾ Hallazgos clínicos y biológicos tales como bradicardia, apnea, temperatura inestable y trombocitopenia son indicadores de fungemia sistémica.⁽⁸⁾ El hemocultivo para *Candida* es (+) en la mayoría de los casos.

El examen micológico de las lesiones cutáneas/mucosas es un importante recurso para el diagnóstico. Los sitios de colonización más frecuentes son el recto, pliegues inguinales y la mucosa oral.^(1,3,4)

Efectuar un examen histológico de la piel de un RN con sospecha de DFI proporciona el diagnóstico definitivo (tendencia a la progresión de la *Candida* desde las capas más superficiales de la epidermis hacia la dermis), también permite una toma de muestra para cultivo, hacer PCR del tejido y, por último, descartar otras dermatosis.

El diagnóstico de DFI obliga a efectuar una rápida investigación para descartar infección sistémica, incluyendo hemocultivos, urocultivo y cultivo de LCR.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DERMITIS FÚNGICA INVASIVA

Descamación fisiológica: normalmente el RN de término muestra pequeña o nula descamación los primeros dos días y se completa dentro de unos pocos días. En prematuros la descamación no ocurre hasta la segunda o ter-

cera semana de vida. Los RN post maduros ya nacen con grietas y en fase de descamación mucho más acentuada que en los RN de término. El diagnóstico diferencial de la descamación fisiológica incluye varias formas de ictiosis, así como la displasia ectodérmica hipohidrótica.

Candidiasis Cutánea Congénita (CC): corresponde a una infección cutánea que se adquiere intraútero y presenta síntomas al nacimiento o primer día de vida.^(4,9) En la forma clásica se observa una infección cutánea difusa que presumiblemente es consecuencia de una corioamnionitis candidiásica intrauterina ascendente. Se caracteriza por ser un RN de término, por lo demás sano, que desarrolla una erupción monomorfa papulovesiculosa intensamente eritematosa durante las primeras 12 horas de vida. Las pápulas evolucionan a pústulas seguidas por costras y luego descamación. Se puede afectar cualquier zona de la superficie corporal, incluyendo la cara, palmas y plantas. Esta entidad es extremadamente rara, considerando que alrededor del 33% de las embarazadas tienen colonización vaginal por *Candida*.^(4,10) La presencia de un cuerpo extraño en cervix o útero materno es un factor de riesgo para CC.⁽⁹⁾ En la mayoría de los casos, la diseminación sistémica es rara y el pronóstico, excelente, con rápida desaparición de la infección con tratamiento local; sin embargo, en RN de bajo peso (< 1.500 gramos) puede ocurrir diseminación sistémica.^(9,11,12) Los hallazgos cutáneos en estos niños pueden ser variables con una dermatitis similar a una quemadura, además de la erupción eritematosa con descamación o vesiculopustulosa.⁽⁹⁾ Un exantema diseminado en un RN prematuro que parece enfermo y muestra dificultad respiratoria en el período neonatal inmediato, leucocitosis o hiperglicemia debe alertar al médico por la posibilidad de candidiasis sistémica a pesar de los hemocultivos negativos.^(9,11,13)

Candidiasis Sistémica (CS): se define como tal a la infección por *Candida* en un líquido corporal que normalmente es estéril (sangre, LCR, orina). Afecta al 2%-7% de los RN con peso extremadamente bajo.^(14,15) Hasta un 60% de ellos presenta manifestaciones cutáneas. La CS puede ser adquirida intraútero o posnatalmente. Se presenta como una dermatitis extensa, similar a una quemadura, seguida de descamación, dermatitis del pañal progresiva con pápulas y pústulas y exantema del pañal aislado con aftas o sin ellas. También pueden verse abscesos cutáneos en el punto de inserción de los catéteres. Los signos sistémicos incluyen apnea, bradicardia, distensión abdominal, heces con sangre, hiperglicemia, inestabilidad térmica, reacción leucemoide e hipotensión.

Síndrome de la piel escaldada estafilocócico: es una enfermedad mediada por la toxina epidermolítica estafilocócica que se caracteriza por dolor cutáneo y ampollas difusas

superficiales y/o descamación. En el período neonatal puede causar epidemias en las unidades neonatales.^(15, 16)

Un aumento de la sensibilidad cutánea puede ser el único indicador del inicio de este síndrome. Un eritema macular generalizado evoluciona rápidamente hacia una erupción escarlatiniforme más notoria a nivel de pliegues o áreas periorificiales. La piel luego toma un aspecto arrugado, dando lugar a un período de dos a tres días de descamación en grandes láminas, en especial en flexuras. En casos severos a la fase eritrodérmica le sigue el desarrollo de ampollas flácidas, difusas, estériles, erosiones y, por último, descamación en grandes láminas, quedando zonas amplias de piel denudada que posteriormente se seca y desarrolla un aspecto costroso. El signo de Nikolsky es positivo.

A los dos a cinco días del comienzo de la eritrodermia se pueden desarrollar fisuras y costras radiales alrededor de boca, ojos y nariz. La gravedad de la enfermedad se relaciona con la carga de toxinas más que con la naturaleza del foco de infección, y como consecuencia de su menor aclaramiento renal esta carga suele ser especialmente alta en los neonatos.⁽¹⁵⁾

Necrosis Epidérmica Tóxica: los raros casos publicados en RN se refieren a infecciones en prematuros por agentes Gram negativos.⁽¹⁷⁾ La enfermedad injerto contra huésped también puede ser la causa por el paso de células maternas en un feto inmunodeficiente.^(18,19) El RN presenta irritabilidad, inestabilidad térmica y un eritema cutáneo difuso seguido de descamación. El signo de Nikolsky es positivo en los sitios de eritema y no cursa con costras periorificiales. En la histopatología se aprecia una necrosis de todo el grosor epidérmico, con un plano de separación de las ampollas en la parte más baja de la epidermis.

Ictiosis Ampollar: es una rara forma de ictiosis que se hereda de forma autosómica dominante. Al nacimiento la epidermis está engrosada, macerada y eritematosa y también aparecen ampollas y áreas denudadas. En algunos casos las ampollas son el signo predominante o único, lo que se presta a confusión con la epidermolisis bulosa. La aparición de ampollas de forma espontánea o inducidas por estímulos mecánicos continúa a través de la lactancia y la niñez, en especial en manos y pies, pero la presencia de ampollas generalizadas se resuelve generalmente. El resto del organismo es normal.⁽¹⁵⁾

Dermatitis Seborreica (DS): es un problema común en el período neonatal y suele ser difícil de reconocer. Generalmente se observan descamación y eritema que afectan a las áreas seborreicas como cuero cabelludo y pliegues. Cuando la enfermedad es leve sólo afecta a cuero cabelludo y el compromiso de pliegues es focal o inexistente, pero en ocasiones puede encontrarse una DS de patrón más difuso que debe diferenciarse de la dermatitis

atópica, la candidiasis, la psoriasis y otras causas de eritrodermia infantil.

Mastocitosis: sólo la rara forma difusa de mastocitosis se asocia a eritrodermia neonatal. El niño afectado generalmente tiene la piel engrosada que puede ser sutil debido a la infiltración de la dermis por mastocitos, los que pueden liberar histamina así como otras sustancias vasoactivas; la piel es muy reactiva, con tendencia al desarrollo de eritema, habones y rubor. También puede haber reacciones urticariales con pequeños traumatismos y ampollas que se pueden desarrollar en forma espontánea o sobre los habones. La ausencia de descamación y la presencia de los hallazgos mencionados la diferencian de otras causas de eritrodermia. La biopsia cutánea es diagnóstica con infiltrado denso de mastocitos en la parte superior de la dermis, que se puede confirmar con la tinción de Giemsa.

Lupus Eritematoso Neonatal (LEN): es una enfermedad debida a los efectos fetales y neonatales derivados del paso trasplacentario de autoanticuerpos maternos, especialmente los SS-A (Ro), los SSB (La) y RNP. En el LEN nunca se forman ampollas, pero pueden presentarse costras o erosiones diseminadas que pueden ser el resultado del desprendimiento de la dermis subyacente en el momento del parto.

El diagnóstico se sospecha, ya que además de erosiones existen áreas de piel atrófica o discoide. La biopsia cutánea muestra atrofia de la epidermis y dermatitis de interfase de tipo vacuolar, con aumento de mucina dérmica. Las madres de niños afectados son asintomáticas. Deben solicitarse pruebas serológicas de madre e hijo y buscar los anticuerpos antes mencionados, además de solicitar al RN un ECG, hemograma, recuento plaquetario y estudio de función hepática.⁽¹⁵⁾

Herpes Simple: a pesar de que la mayoría de las infecciones por herpes simple tienen lesiones característicamente localizadas en la región correspondiente a la presentación, la denominada variante intrauterina de Virus Herpes Simple puede presentarse al nacer como un eritema aislado o difuso y erosiones descamativas o costrosas sobre una base eritematosa. Puede ser difícil reconocerlo, ya que puede presentarse sin vesículas. Este tipo se asocia generalmente a enfermedad neurológica grave. Los frotis de vesículas deben demostrar células gigantes multinucleadas, y la biopsia cutánea o raspado para el uso de tinciones con anticuerpos fluorescentes directos y los cultivos de virus ayudarán a confirmar el diagnóstico.

Sífilis Congénita: en el RN las erosiones superficiales o las ampollas sobre las manos o los pies, junto con una dermatitis difusa, deben alertar al médico sobre la posibilidad de una sífilis. Las placas y las pápulas infiltradas de las mucosas (condilomas planos) pueden verse en la

región perianal y son similares a las placas mucosas que se observan en pacientes mayores con sífilis secundaria. Los cambios en el periostio de los huesos largos como las clavículas y la hepatomegalia son otras características. Las serologías apropiadas generalmente son diagnósticas.

Enfermedad de Leiner: se trata de una dermatitis generalizada descamativa, eritematosa, que aparece durante las primeras semanas de vida, ausente al nacer. Se presenta con diarrea y pérdida de peso. Los lactantes afectados deben someterse a extensas evaluaciones para buscar la causa de la enfermedad.

TRATAMIENTO

La mortalidad de DFI es alta: cuatro de 16 neonatos de la serie de Rowen y cols.⁽²⁾ fallecieron por invasión sistémica. La pronta iniciación del tratamiento antifúngico es el factor más importante relacionado con la supervivencia.^(20,21) Todo dermatólogo que trabaje con neonatos debiera conocer esta condición para así efectuar la prevención y, en caso de infección, efectuar un oportuno diagnóstico e iniciar tratamiento sistémico.

La prevención de una DFI en RN de peso extremadamente bajo requiere medidas tendientes a mejorar la función barrera de la piel. Los traumatismos deben reducirse, colocar a estos niños en ambiente estéril en lo posible y disminuir al máximo los factores de riesgo.

El tratamiento se basa en terapia antifúngica sistémica tales como anfotericina B, itraconazol o fluconazol.

Anfotericina B (con o sin flucitosina) es el tratamiento de elección para infecciones candidiásicas en RN, pero su uso es limitado por efectos adversos severos. Se recomienda una dosis endovenosa de 0,5-1 mg/kg/d. Generalmente el tratamiento debe continuarse por 14 a 21 días según el grado de enfermedad sistémica. La nefrotoxicidad por anfotericina B se ve con menos frecuencia en neonatos que en adultos; sin embargo, debe monitorizarse la función renal. Se han desarrollado formulaciones lipídicas para poder administrar dosis mayores, limitar el volumen de infusión y minimizar la toxicidad. Tanto las formas liposomales (5 mg/kg/d) como las de dispersión coloidal (3 mg/kg/día 1 y luego 5 mg/kg/d) han demostrado ser seguras y eficaces en RN de muy bajo peso con candidemia y disfunción renal. Además, dosis mayores de anfotericina B liposomal (5-7 mg/kg/día) pueden aportar ventajas terapéuticas al conseguir una más rápida erradicación de la infección cuando se usa como tratamiento de primera línea.

La 5-fluorocitosina (5-FC) es un antimetabolito de la pirimidina que actúa en forma sinérgica con la anfotericina B frente a patógenos fúngicos como el criptococo y las especies de *Candida*. Se administra de forma oral (50-150 mg/kg/d) y penetra bien en el LCR. La toxicidad potencial

incluye la supresión de la médula ósea y los efectos secundarios digestivos.

La administración sistémica de fluconazol ha sido usada exitosamente en neonatos como tratamiento de candidiasis sistémica. La dosis recomendada es de 6 mg/kg/d para lactantes de más de cuatro semanas de edad, con una dosificación menos frecuente en menores de cuatro semanas y en aquellos con función renal alterada. Es un tratamiento de segunda línea para aquellos casos en los que la anfotericina B esté contraindicada o no sea eficaz. Se ha demostrado resistencia para algunas cepas de *Candida no albicans* y también para algunas especies de *C. albicans*.

La administración oral de itraconazol 5 mg/kg/d a lactantes ha sido segura y bien tolerada; sin embargo, son escasas las publicaciones en RN con candidiasis.

La administración oral de ketoconazol (3-6,5 mg/kg/d) ha sido reemplazada por los nuevos triazoles por el riesgo de hepatitis fulminante.

Las equinocandinas como la caspofungina son antifúngicos que inhiben la síntesis de 1,3-beta-D glucano. La caspofungina es un fungicida contra las especies de *Candida*, incluidas las cepas resistentes.⁽¹⁵⁾

CONCLUSIONES

La DFI es una manifestación cutánea de infección por hongos, con características clínicas propias y bastante bien definidas, que se presenta aproximadamente una a dos semanas después del nacimiento y que afecta a RN prematuros de peso extremadamente bajo, que por su condición requieren prolongadas hospitalizaciones y uso de profusas medidas de reanimación y de sostén. Las características clínicas son a menudo diagnósticas; sin embargo, la toma de biopsia proporciona el diagnóstico definitivo, puesto que permite la visualización del agente causal y el cultivo de éste, ya que hongos filamentosos no-*Candida* se suelen recuperar en forma más provechosa de un material de biopsia que de los frotis.

El diagnóstico de DFI debe obligar a una inmediata investigación para Candidiasis Sistémica, incluyendo cultivos de sangre, LCR y orina.

La terapia requiere tratamiento antimicótico sistémico, siendo la anfotericina B y el fluconazol los más usados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Passeron T, Desruelles F, Gari-Toussaint M, Dageville C, Lacour JP. Invasive Fungal Dermatitis in a 770 Gram Neonate. *Ped Dermatol* 2004; 3: 260-61.
2. Rowen JL, Atkins JT, Levy M, Bauer SC, Baker CJ. Invasive fungal dermatitis in the < 1000-gram neonate. *Pediatrics* 1995; 95:682-687.
3. Saiman I, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, et al. Risk factors for candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1119-1124.

4. Rowen J. Mucocutaneous Candidiasis. *Seminars in Perinatology*. 2003; 5:406-413.
5. Baley JE, Kliegman R, Boxerbaum B, Fanaroff AA. Fungal colonization in the very low birth weight infant. *Pediatrics* 1986;78:225-233.
6. Brenuchon C, Lebas D, Rakza T, Piette F, Storme L, Catteau B. Invasive fungal dermatitis in extremely premature newborns: a specific clinical form of systemic candidiasis. *Ann Dermatol Venereol* 2006; 133(4):341-6.
7. Freeman J, Goldman DA, Smith NE, et al. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990; 323: 301-308.
8. Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE Jr, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000; 106(4):712-8.
9. Darmstadt GL, Dinulos JG, Millar Z. Congenital cutaneous candidiasis: clinical presentation, pathogenesis and management guidelines. *Pediatrics* 2000; 105:438-444.
10. Baley JE. Neonatal Candidiasis: the current challenge. *Clin Perinatol* 1991; 18:263-80.
11. Johnson DE, Thompson TR, Ferrieri P. Congenital candidiasis. *Am J Dis Child* 1981; 135 :273-275.
12. Cosgrove BF, Reeves K, Mullins D, et al. Congenital cutaneous candidiasis associated with respiratory distress and elevation of liver function tests: a case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:817-823.
13. Santos LA, Beceiro J, Hernandez R, et al. Congenital cutaneous candidiasis. Report of four cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1991; 150:336-338
14. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Dissemination fungal infection in the very low birth weight infants: clinical manifestations and epidemiology. *Pediatrics* 1984;73:144-152.
15. Carder KR. Infecciones por hongos e infestaciones e infecciones parasitarias en neonatos. En: Eichenfield L, Frieden I, Esterly N (Ed.) **Dermatología Neonatal**. 2ª edición. Elsevier España, S.L. 2009, pp:213-228.
16. Saiman L, Jacob K, Colmes KW, et al. **Molecular epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in premature infants**. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 329-334.
17. Scully MC, Frieden IJ. Toxicol epidermal necrolysis in early infancy. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27:340-344.
18. Oranje AP, de Groot R. Letter to the editor. *Pediatr Dermatol* 1985; 83.
19. Alain G, Carrier C, Beaumier L, et al. In utero acute graft-versus-host disease in a neonate with severe combined immunodeficiency. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:862-865.
20. Baley JE, Silverman RA. Systemic candidiasis: cutaneous manifestations in low birth weight infants. *Pediatrics* 1998; 82: 211-215.
21. Pradeepkumar VK, Rajadurai VS, Tan KW. Congenital candidiasis, varied presentations. *J Perinatol* 1998; 18:311-316.

Educación Médica Continua

Ivermectina: Sus Múltiples Usos, Seguridad y Toxicidad

Jairo Victoria Ch., MD, MSc.

EVALUACIÓN (Quiz) (pág. 368)

Respuestas correctas

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

Algunos Aspectos del Compromiso Cutáneo por el Cáncer de Mama.

Revisión de la Literatura a Propósito de Tres Casos

Eduardo Corradini K.,¹ Romina Andino N.,² Carlos Mandiola B.,² Margarita Enberg G.,³ Yamile Corredoira S.⁴

¹Dermatólogo, Servicio de Dermatología, CRS Peñalolén Cordillera Oriente, ² Internos de 7° año de Medicina, Universidad de Chile, ³Becada de Medicina Interna, Universidad de los Andes, ⁴Dermatopatóloga, Jefa de la Unidad de Anatomía Patológica Centro, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Resumen

Las metástasis cutáneas son infrecuentes, reportándose en la literatura rangos entre 0,6% y 10%. El cáncer de mama es la neoplasia más común en las mujeres con metástasis cutáneas. La presencia de éstas constituye un signo de enfermedad avanzada y es indicadora de mal pronóstico. Las lesiones pueden tener distintos patrones clínicos: tipo nodular, erisipeloide, alopecia y carcinoma telangiectásico. En el presente artículo se realiza un análisis retrospectivo de tres casos clínicos atendidos en nuestro centro y una revisión de la literatura.

Palabras clave: Metástasis cutáneas, cáncer de mama, adenocarcinoma.

Summary

Cutaneous metastases are unusual; their frequency in the literature ranges from 0.6% to 10%. Breast cancer is the most common cancer in women with cutaneous metastases.

They are perceived as a sign of advanced disease and are regarded as a serious prognostic indicator. The lesions may present in distinct clinical forms: nodular pattern, erysipelas-like presentations, alopecia and carcinoma telangiectaticum.

In this article we analyzed three clinical cases that were seen in our center and a review of the literature.

Key words: Cutaneous metastases, breast cancer, adenocarcinoma.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis cutáneas corresponden a la infiltración de la piel por una neoplasia maligna, cutánea o extracutánea, situada a distancia de la ubicación de la neoplasia primaria.^(1,2)

De acuerdo a un metanálisis del año 2003,⁽³⁾ éstas ocurren en el 5,3% de todos los cánceres,^(3,4) fluctuando en la literatura entre un 0,6% y un 10%.⁽⁵⁻⁷⁾ Se presentan usualmente en pacientes con enfermedad avanzada y conocida, aunque pueden ser el primer signo de la enfermedad.⁽⁴⁾ Aun en estos casos, es un signo de mal pronóstico, ya que pese a la ausencia de sintomatología, la neoplasia se encuentra en estado avanzado y la sobrevida no supera unos pocos meses.^(1,8,9)

Son tres las vías de diseminación de células neoplásicas a la piel: hematógena, linfática y por contigüidad. Se consideran metástasis únicamente las infiltraciones cutáneas derivadas de los dos primeros procesos de diseminación. Se describe una relación entre la vía de diseminación, la precocidad de aparición de las metástasis y su localización. El cáncer de mama, por ejemplo, tiene una afinidad por la diseminación linfática que se asocia a metástasis tardías y localizadas en regiones cercanas al tumor primario.^(1,10,11)

Las metástasis cutáneas pueden adquirir apariencias clínicas muy variables, confundiendo incluso con lesiones de carácter benigno, por lo que con frecuencia se subdiagnostican.⁽⁴⁾

Las frecuencias relativas de estas lesiones son similares a las de los cánceres primarios más importantes por sexo: mama, colon y melanoma en mujeres, y pulmón, colon y melanoma en hombres^(8,12-14) (Tabla 1).

TABLA I.
FRECUENCIAS RELATIVAS DE METÁSTASIS CUTÁNEAS POR TIPO DE CÁNCER DE ACUERDO AL SEXO⁽²⁰⁾

Sexo femenino	Sexo masculino
Mama 69%	Pulmón 24%
Colon 9%	Colon 16%
Melanoma 5%	Melanoma 13%
Pulmón 4%	Carcinoma de células escamosas de la cavidad oral 12%
Ovario 4%	Riñón 6%
Sarcoma 2%	Estómago 6%
Cervicouterino 2%	Esófago 3%
Páncreas 2%	Sarcoma 3%
Carcinoma de células escamosas de la cavidad oral 1%	Páncreas 2%
Vejiga 1%	Vejiga 2%
	Glándulas salivales 2%
	Mama 2%

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente de sexo femenino, de 73 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, asma bronquial severa y antecedente familiar de cáncer de mama. Se le diagnostica en el año 2002 un carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda, tratándose con mastectomía total y linfadenectomía axilar; seis ciclos de quimioterapia (Doxorrubicina-Ciclofosfamida), radioterapia local y posterior hormonoterapia con Tamoxifeno, que recibió durante cuatro meses. En el curso del tratamiento sufre accidente cerebrovascular isquémico, con secuela de hemiparesia derecha, decidiéndose continuar sólo con manejo paliativo.



Figura 1. Múltiples nódulos subcutáneos en pared anterior del tórax, con tendencia a coalescer y formar placas induradas. Morfología sugerente de compromiso cutáneo "en coraza".

En febrero de 2007 consulta por cuadro de cuatro meses de evolución de múltiples nódulos subcutáneos indoloros, localizados en región pericatricial de mastectomía izquierda y en mama derecha, con aproximadamente 0,5 cm de diámetro, consistencia pétreo y tendencia a coalescer para formar una placa indurada (Figura 1). Se realiza biopsia cutánea que revela metástasis de adenocarcinoma moderadamente diferenciado (Figura 2). El estudio inmunohistoquímico demostró receptores de estrógeno y progesterona positivos en 100% de las células neoplásicas y CERB B2 (2+) positivo.

Con estos resultados se presenta a Comité Oncológico, decidiéndose tratamiento con Letrozol y Ácido Zoledrónico.

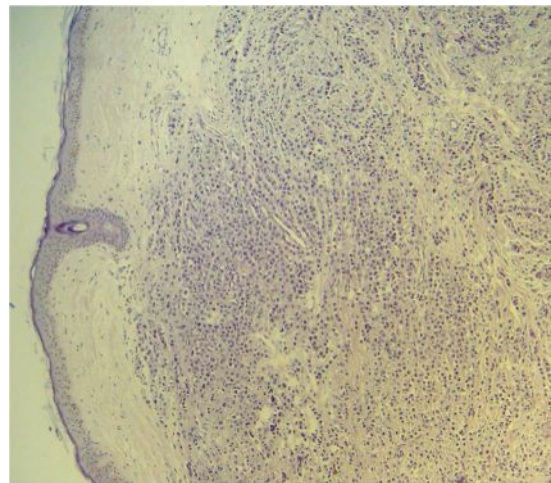


Figura 2. Corte histológico de piel teñida con hematoxilina y eosina. (10x). Infiltración dérmica por células pequeñas, uniformes y de núcleo redondo que adoptan un patrón de infiltración en cordones y filas entre el colágeno en la dermis reticular; compatibles con células neoplásicas de adenocarcinoma mamario moderadamente diferenciado.

Caso 2

Paciente de sexo femenino, de 76 años de edad, con antecedentes de lupus cutáneo en tratamiento corticoidal, cáncer de mama derecha (enfermedad de Paget) diagnosticado el año 2003, tratado con mastectomía total, linfadenectomía axilar y terapia adyuvante con inhibidor de la aromataso (Anastrozol), y recidiva ósea en el año 2005 manejada en forma paliativa.

Consultó en mayo de 2006 por aumento de volumen progresivo de un año de evolución, retroauricular izquierdo, de consistencia pétreo y coloración eritemato-violácea, extendida a región periocular y cervical (Figura 3). Se realizan biopsias de distintas zonas de la lesión, observándose

al estudio histopatológico dermis infiltrada por carcinoma con patrón de infiltración lobulillar compatible con metástasis de origen mamario (Figura 4). El estudio inmunohistoquímico para receptores de estrógeno y progesterona fue positivo en el 90% de las células neoplásicas.

Con estos antecedentes se presenta a Comité Oncológico, donde se resuelve manejo con inhibidores de la aromataso (Exemestano) y control de la evolución clínica.

La evaluación de noviembre de 2006 muestra crecimiento de la lesión cutánea, con importante eritema y edema y mayor compromiso ocular que ocluye parcialmente la visión. La paciente fallece antes de ser evaluada por Oftalmología.



Figura 3. Lesión cutánea solevantada eritematoviolácea, de aspecto inflamatorio, en región frontal, pre y retroauricular izquierda, con compromiso de pabellón auricular y párpado. Impresiona su aspecto semejante a una placa de erisipela facial.

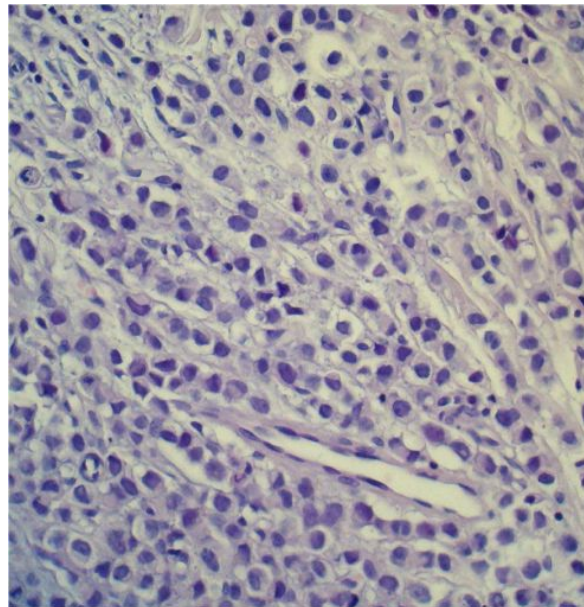


Figura 4. Células neoplásicas pequeñas, de núcleo redondo, uniformes, en filas y cordones alrededor de un vaso. Se confirma compatibilidad con células metastásicas de cáncer mamario por estudio inmunohistoquímico de receptores hormonales (40x).

Caso 3

Paciente de sexo femenino, de 59 años de edad, con antecedentes de cáncer de mama derecha diagnosticado en 1991, tratado con mastectomía parcial, disección ganglionar axilar y radioterapia. En 1997 presentó cuadro de dolor torácico tipo puntada, objetivándose imagen nodular pleural derecha y derrame cuyo estudio fue compatible con metástasis pulmonar; manejándose con seis ciclos de quimioterapia (Doxorrubicina-Ciclofosfamida) y Tamoxifeno por cinco años.

Consultó en octubre de 2006 por lesión cutánea de aspecto nodular; de aproximadamente 1,5 cm de diámetro, localizada en la línea media axilar derecha a nivel de la décima costilla. La lesión tenía un tinte eritematoso con un área pardusca central, su consistencia era pétreo e indolora al tacto (Figura 5).

Se realiza biopsia excisional de la lesión, cuyo resultado fue concordante con metástasis nodular de carcinoma

lobulillar mamario (Figura 6). El estudio inmunohistoquímico fue positivo en un 95% para receptores de estrógeno y de progesterona y negativo para CHERB B2.

El Comité Oncológico indica estudio de diseminación que muestra metástasis pulmonares y hepáticas, decidiéndose tratamiento con quimioterapia sistémica (Paclitaxel seis ciclos) y posterior uso de Letrozol y Ácido Zoledrónico.

La enfermedad permaneció estable, sin nuevos signos de diseminación y con lesiones cutáneas sin cambios.

En junio de 2009 se realizan biopsias de lesiones cutáneas, encontrándose infiltración tumoral de dermis reticular y unión dermoepidérmica, con borde quirúrgico lateral comprometido.

En este contexto, se mantiene tratamiento supresor con Letrozol y Ácido Zoledrónico cada seis meses y control periódico.



Figura 5. Metástasis cutánea de aspecto nodular. Destaca su aspecto eritematoso con región pardusca central, sin compromiso inflamatorio local.

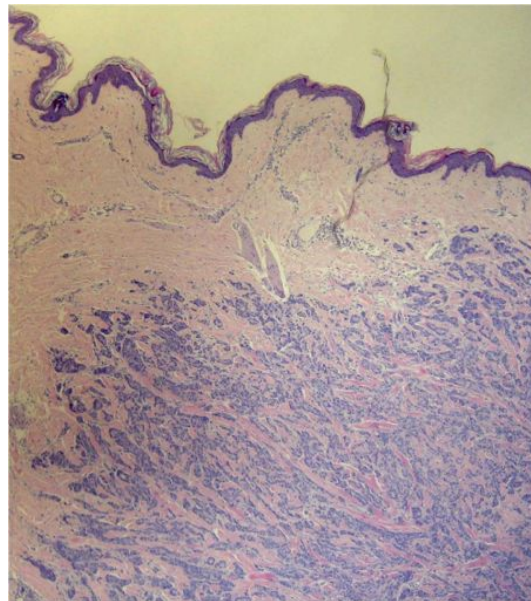


Figura 6. Infiltración dérmica por células neoplásicas en cordones, masas irregulares.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama ocupa el primer lugar dentro del grupo de cánceres que comprometen la piel.^(5, 8) La gran mayoría de los casos se ha descrito en mujeres, siendo pocos los reportes publicados respecto a este tipo de metástasis en hombres.^(15, 16) Esto se correlaciona con la escasa frecuencia de esta neoplasia en el sexo masculino, que no supera el 1%, según la literatura.⁽¹⁵⁾

Se ha descrito que las pacientes que cursan con carcinoma mamario desarrollan lesiones cutáneas en alrededor del 20% de los casos,^(4, 11) presentándose habitualmente años después del diagnóstico, con una edad promedio que fluctúa entre los 60 y 80 años. Según datos publicados, su presentación como primera manifestación del cáncer no supera el 3,5% de los casos.^(17, 18)

Por otra parte, en relación a la localización más común de este tipo de metástasis, la región anterior del tórax es la más reportada en la bibliografía.^(1, 3, 4)

En Chile, según las estadísticas del Ministerio de Salud del año 2003, el cáncer de mama constituye la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer; sólo siendo precedida por el cáncer de vesícula y vía biliar, con una tasa de mortalidad de 13,3 por 100.000 mujeres. El porcentaje de casos diagnosticados en etapa IV fue de 5,1%.⁽¹⁹⁾ No existen reportes nacionales respecto a las metástasis más frecuentes de este tipo de cáncer; ni tampoco publicaciones relacionadas con las lesiones secundarias de tipo cutáneo en especial.

HISTORIA

Las primeras experiencias respecto al compromiso cutáneo de los cánceres de mama avanzados se remontan a 1838, año en el que el francés Velpeau describió el carcinoma “en coraza”, aludiendo a su parecido a la armadura utilizada por los coraceros, jinetes armados con sables y protegidos por corazas y cascos de hierro que formaban un cuerpo de caballería pesada en la Europa del siglo XV.⁽²⁰⁾ Un siglo más tarde, Handley, al notar la semejanza de esta lesión con la de la obstrucción linfática crónica (elefantiasis), la llamaría “paquidermia”.

En 1874, Paget describiría el “eccema crónico” que lleva su nombre y que es la manifestación de la extensión local de un carcinoma de mama.⁽²⁰⁾ Años más tarde, en Viena, en 1893, Hutchinson haría por primera vez alusión a lo que hoy se conoce como metástasis erisipeloides, dado el compromiso inflamatorio, semejante a la erisipela, que observó en una paciente con neoplasia mamaria.⁽²⁰⁾

En 1893, Crocker⁽²⁰⁾ describiría las formas nodulares de compromiso cutáneo mamario y ya en 1933 Weber haría alusión al patrón telangiectásico de este tipo de metástasis.

Desde entonces, el estudio de las metástasis cutáneas del carcinoma mamario y los casos reportados han sido múltiples, con importantes avances destinados a un reconocimiento clínico precoz de estas lesiones y un mejor enfoque terapéutico.

TIPOS MORFÓLOGICOS

Se han descrito en la literatura hasta ocho formas de presentación morfológica del compromiso cutáneo en las neoplasias de mama, seis de ellas consideradas metástasis propiamente tales, pues se originan de la diseminación hematológica o linfática del proceso neoplásico primario, y dos de ellas que se originan de la invasión local de un carcinoma mamario subyacente.⁽²⁰⁾ Estos patrones no son exclusivos de este tipo de cáncer y, por lo tanto, no son una característica patognomónica que podamos utilizar en forma aislada para confirmar su diagnóstico.

Formas metastásicas de compromiso cutáneo

Tipo inflamatorio o erisipeloide

Se caracteriza por la presencia de una placa o parche eritematoso con borde activo, usualmente localizado en el pecho o piel circundante. El diagnóstico diferencial más importante es con una erisipela.^(11,20) La progresión clínica implica rápido crecimiento del área afectada, sin ulceración de la piel.^(21,22)

Tipo telangiectásico

Se presenta como una placa eritematosa con telangiectasias prominentes, pudiendo confundirse con el tipo erisipeloide, o como lesiones de tipo linfangioma circunscrito.^(11,20) Se ha descrito una rara variante de tipo placa purpúrica, que semeja una vasculitis cutánea.^(20,25) Es una rara forma de presentación de metástasis cutánea, y existen estudios que proponen su diseminación exclusiva por vía hematológica, lo que le confiere un mejor pronóstico.⁽¹¹⁾ Histopatológicamente se caracteriza por la presencia de agregados de células tumorales en los capilares dérmicos, con crecimiento de los mismos y sin compromiso linfático ni intersticial.^(11,26,27)

Tipo nodular

Es la variante más frecuente, describiéndose en la literatura como la forma de presentación hasta del 80% de los casos.⁽²⁸⁾ Se caracteriza usualmente por la aparición de múltiples papulonódulos o nódulos, aunque también se han descrito en forma solitaria, característicamente indolores y de consistencia firme. En raras ocasiones, asociados a ulceración o bulas.^(4,20,29) Histológicamente se caracteriza por presencia en la dermis de células neoplásicas en cordones o grupos irregulares. En ocasiones la infiltración puede comprometer hasta el tejido celular subcutáneo.

Tipo alopecia neoplásica

Presentación infrecuente. Existen 25 pacientes reportados en la literatura, siendo 21 de ellos asociados a cáncer

de mama.^(10,20) Se presenta típicamente como una o múltiples placas alopécicas ovaladas, bien demarcadas, indoloras y no pruriginosas, de tono rosado y superficie lisa.^(10,20,30) El tamaño de las lesiones fluctúa entre 2 y 20 cm².⁽¹⁰⁾ Se ha descrito un caso de eritema de cuero cabelludo sin alopecia.^(20,31)

Resulta un desafío el diagnóstico diferencial con alopecia areata, lupus discoide, liquen plano pilaris, entre otras afecciones dermatológicas del cuero cabelludo.^(10,20) Se ha enfatizado en el eritema como un signo de diferenciación entre esta forma de presentación y la alopecia areata, su principal diagnóstico diferencial.^(10,32)

Histológicamente se caracteriza por la presencia de células tumorales que invaden la densa dermis del cuero cabelludo, comprometiendo en ocasiones el tejido celular subcutáneo, y que de manera directa o indirecta dañan la unidad pilosebácea, que aparece atrófica o incluso se encuentra ausente. La epidermis puede mostrar signos de atrofia.^(10,33-35)

La alopecia neoplásica se suele presentar en pacientes con historia de cáncer estable, quienes desarrollan pérdida de cabello meses, o incluso años, después del diagnóstico del tumor primario, y a diferencia del resto de las metástasis cutáneas, no siempre predicen un pronóstico ominoso a corto plazo.⁽⁹⁾

Carcinoma del surco inframamario

Se presenta como un nódulo cutáneo exofítico sugere de carcinoma primario escamoso o basocelular. Suele aparecer en mujeres con mamas pendulares y simular una dermatitis intertriginosa.⁽²⁰⁾

Carcinoma del párpado con histología histiocitoide

Este tipo de metástasis son secundarias al carcinoma histiocitoide o mioblastomatoide de mama, neoplasia donde se incluyen carcinomas lobulillares, ductales o mixtos con diferenciación apocrina.⁽³⁶⁾ Se caracteriza por edema palpebral indoloro, indurado o nodular. Es una variante muy poco frecuente y su principal característica es la presencia de células de aspecto histiocitoide en el estudio histopatológico.^(5,20,37,38)

Otras formas de compromiso cutáneo

Tipo en coraza o "encasement in armor"

También conocido como "paquidermia" y "carcinoma eburneo" por varios autores.^(17,20) Este patrón se caracteriza por una induración difusa de la piel similar a la morfea. Usualmente se inicia como papulonódulos lenticulares dispersos, de consistencia firme, sobre una superficie eritematosa o rojo-violácea, que finalmente coalescen y forman una placa de consistencia fibrosa, sin características inflama-

torias.^(11, 17, 20, 39, 40) En raras ocasiones se asocia a carcinomas distintos al de mama y la mayoría de las veces se presenta como una recurrencia del cáncer, siendo raro como primer signo de él.^(17, 41)

Desde el punto de vista histológico se caracteriza por una proliferación de células epiteliales atípicas, localizadas en patrón de "fila india" entre las densas fibras colágenas de una dermis particularmente engrosada.^(11, 17, 42) La densa matriz colágena y la escasa vascularización de este tipo de metástasis la hacen muy resistente al tratamiento con quimioterapia sistémica.⁽¹⁷⁾

Es muy importante realizar el diagnóstico diferencial de estas lesiones con las cicatrices hipertróficas y los queloides. En un estudio realizado por Niessen y cols. se encontró que un 64,3% de las 129 pacientes estudiadas desarrolló una cicatriz hipertrófica tres meses después de la mastectomía, cifra que se redujo a 35,3% a los 12 meses.^(17, 43) Estos porcentajes sugieren la necesidad de contar con claves clínicas para su adecuado diagnóstico diferencial. Las metástasis, a diferencia de las cicatrices, muestran una pobre respuesta a terapias como infiltración local, láser, cirugía o geles de silicona, aparecen después de un año de la cirugía y las lesiones presentan una distribución medial y sobre la cicatriz. Estas características ameritan una biopsia para descartar un proceso maligno subyacente.⁽¹⁷⁾

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget corresponde a una manifestación superficial de enfermedad maligna de mama, que se presenta entre el 1% y 3% de todos los cánceres originados en la mama.⁽⁴⁴⁾ Afecta principalmente a mujeres entre los 40 y 60 años de edad, aunque también se ha descrito en hombres, en quienes se caracteriza por presentar un peor pronóstico.⁽⁴⁴⁾

Clínicamente se manifiesta por la presencia de una placa o parche eccematoso y descamativo, de bordes bien definidos, que se extiende sobre la areola o pezón, con exudado o sin él, persistiendo en el tiempo, y casi siempre asociado —aunque se han descrito excepciones— a un cáncer de mama subyacente.⁽⁴⁴⁾ En estadios más avanzados la piel de la mama puede ulcerarse y asociarse a retracción del pezón, observándose una descarga sanguinolenta a la presión del mismo. El 25% de los casos cursa con prurito, ardor y dolor; palpándose en el 50% una masa al examen físico.⁽⁴⁴⁾ Puede ser uni o bilateral, y su pronóstico mejora si no se asocia a tumor ni adenopatías palpables.^(20, 45, 46)

Existe cierta controversia respecto a si la enfermedad de Paget pudiese ser considerada un tipo de cáncer de mama, o si corresponde a una manifestación metastásica cutánea de cáncer de mama. Esto surge de las teorías que

explican el origen de las células de Paget, en las que se ha señalado que éstas corresponden a células de carcinoma intraductal que migran de los conductos galactóforos a través de la membrana basal, hasta alcanzar la epidermis —teoría epidermotrópica□,⁽⁴⁴⁾ mientras que una teoría alternativa postula que las células de Paget serían queratinocitos que se transforman, constituyendo un carcinoma *in situ* independiente —teoría de transformación *in situ*□.⁽⁴⁴⁾ Evidencias actuales señalan que un factor producido en los queratinocitos induciría la movilización de células de los conductos glandulares a la epidermis. Tal factor, llamado heregulin- α , se expresa en los queratinocitos epidérmicos normales, en tanto que las células de Paget expresarían a su receptor (HER2/NEU), y de esta forma es posible su unión a los queratinocitos con la consecuente infiltración de la epidermis.⁽⁴⁴⁾ De esta manera, la teoría epidermotrópica es la más aceptada, apoyando la idea de que la enfermedad de Paget sería la manifestación metastásica cutánea de un cáncer de mama. En este contexto, se ha asociado con las metástasis de tipo nodular y el carcinoma en coraza.⁽²⁰⁾

DIAGNÓSTICO

Como ya se mencionó con anterioridad, el compromiso cutáneo por cáncer de mama es un gran simulador, incluso de procesos benignos. Su diagnóstico es siempre histopatológico y los posibles diagnósticos diferenciales deben resolverse con la biopsia cutánea, existiendo casos complejos en los que las técnicas de inmunohistoquímica juegan un papel importante.^(1, 8, 47)

Generalmente, las características histológicas de las metástasis son similares a las del tumor primario, aunque pueden ser tan anaplásicas y poco diferenciadas que es imposible hacer el diagnóstico del origen.⁽⁴⁾ Además, carcinomas viscerales de origen muy diferente pueden mostrar patrones histopatológicos idénticos cuando metastatizan a la piel; es ahí cuando el estudio inmunohistoquímico es de gran ayuda, aunque tampoco 100% efectivo.^(1, 8, 13, 48) En esos casos resulta esencial una anamnesis detallada, un examen físico completo, exámenes de laboratorio general (hemograma, VHS, perfil bioquímico y marcadores tumorales, entre otros) y estudios de imágenes que nos permitan realizar una búsqueda del tumor primario causante de las metástasis.^(49, 50)

En relación a las técnicas de inmunohistoquímica, se debe iniciar con una elección apropiada de anticuerpos basados en las líneas de diferenciación celular, clasificando el tumor como carcinoma, linfoma, sarcoma o melanoma. Luego se utiliza la detección de marcadores y productos celulares más específicos.^(8, 47) Para el cáncer de mama la combinación de anticuerpos contra receptores de estrógeno/progesterona y contra el marcador GCDP-15

es muy útil para identificar las metástasis, teniendo este último una especificidad del 99% y una sensibilidad del 60%-70%.^(8, 12, 14, 47)

Aun con todas las exploraciones diagnósticas mencionadas, existe un porcentaje de casos en los que nunca llega a diagnosticarse el origen del tumor primario y el paciente fallece a causa de la diseminación del proceso.^(1, 8, 9, 12, 47)

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del estadio del cáncer subyacente e irá dirigido a él.^(4, 10, 20) En el caso de pacientes con cáncer intratable, las lesiones cutáneas pueden ser manejadas con limpieza y debridamiento según necesidad.⁽⁴⁾

Enfrentamientos más agresivos del compromiso de piel, tales como abordajes quirúrgicos o radioterapia, no han mostrado cambios en la sobrevida de las pacientes,⁽¹⁾ por lo que su uso quedará sujeto al juicio clínico del médico tratante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Requena L. Metástasis cutáneas. En: Herrera Ceballos E, Moreno Carazo A, Requena Caballero L, Rodríguez Peralto JL. Dermatopatología. Correlación clínico-patológica. Madrid, Laboratorios Menarini S.A. 2006, Cap.,91 págs 374-377.
2. Resnik R, DiLeonardo M, Gibbon G. Clinically occult cutaneous metastases. J Am Acad Dermatol 2006; 55:1044-7.
3. Krathen R, Orengo I, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. South Med J 2003; 96:164-167.
4. Vano S, Moreno P, Salguero I, Jaen P. Cutaneous metastases of breast carcinoma: a case report. Cases J 2009; 2:71.
5. Fernández A. Cutaneous Metastases: A Study of 78 Biopsies from 69 patients. Am J Dermatopathol 2010; 32:222-239.
6. Saeed S, Keehn CA, Morgan MB. Cutaneous metastasis: a clinical, pathological, and immunohistochemical appraisal. J Cutan Pathol 2004; 31:419-430.
7. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 1950; 3:74-85.
8. Pinilla J, Segovia L. Inmunohistoquímica en Dermatopatología: Metástasis Cutáneas. Rev Chil Dermatol 2009; 25(4):379-384.
9. López B, García L, Orozco R. Metástasis cutáneas: biopsia de piel para el diagnóstico de neoplasias sistémicas. Dermatología Rev Mex 2009; 53(4):173-177.
10. Conner K, Cohen P. Cutaneous metastasis of breast carcinoma presenting as alopecia neoplastica. South Med J 2009; 102(4):385-9.
11. Marneros A, et al. Classification of cutaneous intravascular breast cancer metastases based on immunolabeling for blood and lymph vessels. J Am Acad Dermatol 2009; 60:633-8.
12. Weedon D. Skin Pathology. Ed. Churchill Livingstone Inc, second edition. Philadelphia 2002:1045-1056.
13. McKee P. Pathology of the Skin with clinical correlations. Elsevier Mosby, third edition. London 2005:1497-1518.
14. Benmously R, Souissi A, Badri T, Ben Jannet S, Marrak H, Mokhtar I, Fenniche S. Cutaneous metastases from internal cancers. Acta Dermatoven 2008; 17(4):167-170.
15. Ai-Ping F, Yue Q, Yan W. A case report of remote cutaneous metastasis from male breast carcinoma. Int J Dermatol 2007; 46(7):738-9.
16. Kikuchi Y, Matsuyama A, Nomura K. Zosteriform metastatic skin cancer: report of three cases and review of the literature. Dermatology 2001; 202:336-338.
17. Mullinax K, Cohen J. Carcinoma en cuirasse presenting as keloids of the chest. Dermatol Surg 2004; 30:226-228.
18. Lookingbill DP, Spangler N, Sexton FM. Skin involvement as the presenting sign of internal carcinoma. J Am Acad Dermatol 1990; 22:19-26.
19. Prieto M, Torres S. Situación epidemiológica del cáncer de mama en Chile 1994-2003. Rev Med Clin Condes 2006; 17(4):142-48.
20. Schwartz RA. Histopathologic aspects of cutaneous metastatic disease. J Am Acad Dermatol 1995; 33:649-57.
21. Gutiérrez J, Rodríguez M. Carcinoma erisipeloides associated with breast carcinoma. Int J Dermatol 2007; 46:613-614.
22. Faber J, Shroeder L, Thill M, et al. Clinical picture: carcinoma erisipeloides of the neck. Lancet 2002; 359(9311):1025.
23. Finkel L, Griffiths C. Inflammatory breast carcinoma (carcinoma erisipeloides): an easily overlooked diagnosis. Br J Dermatol 1993; 129:324-326.
24. Bono P, Wasenius VM, Heikkila P, Lundin J, Jackson DG, Joensuu H. High LYVE-1-positive lymphatic vessel numbers are associated with poor outcome in breast cancer. Clin Cancer Res 2004; 10:7144-9.
25. Pickard C, Callen JP, Blumenreich M. Metastatic carcinoma of the breast: an unusual presentation mimicking cutaneous vasculitis. Cancer 1987; 59:1184-6.
26. Newcomb W. Unusual cutaneous metastases in carcinoma of the breast. Lancet 1924; 206:1056-7.
27. Davis D, Pellowski D. Cutaneous metastases. En: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, editors. Dermatology. St Louis: Mosby Elsevier 2008:1899-1900.
28. Mordenti C, Peris K, Concetta Fargnoli M, Cerroni L, Chimenti S. Cutaneous metastatic breast carcinoma. Acta Derm Venereol 2000; 9:4.
29. Lookingbill D, Spangler N, Helm K. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. J Am Acad Dermatol 1993; 29:228-236.
30. Brownstein MH, Helwig EB. Spread of tumors to the skin. Arch Dermatol 1973; 107:80-6.
31. Mallon E, Dawber RPR. Alopecia neoplastica without alopecia: a unique presentation of breast carcinoma scalp metastasis. J Am Acad Dermatol 1994; 31:319-21.
32. Cohen I, Levy I, Schreiber H: Alopecia neoplastica due to breast carcinoma. Arch Dermatol 1961; 84:490-492.
33. Brownstein M, Helwig E. Metastatic tumors of the skin. Cancer 1972; 29:1298-1307.
34. Schorr W, Swanson P, Gomez F, et al. Alopecia neoplastica. Hair loss resembling alopecia areata caused by metastatic breast cancer. JAMA 1970; 213:1335-1337.
35. Archer C, Smith N. Alopecia neoplastica responsive to tamoxifen. J R Soc Med 1990; 83:647-648.
36. Ramos F, Velasco F, Berenguel M, Lorenzo M, Vidal C. Carcinoma invasivo mioblastomatoide (histiocitoide). Presentación de 2 casos y revisión de la literatura. Rev Esp Patol 2009; 42(1):46-51.
37. Riley F. Metastatic tumors of the eyelids. Am J Ophthalmol 1970; 69:259-264.
38. Hood C, Font R, Zimmerman L. Metastatic mammary carcinoma in the eyelid with histiocytoid appearance. Cancer 1973; 31:793-800.
39. Mehregan AH. Metastatic carcinoma to the skin. Dermatologica 1961;123:311-25.
40. Whitaker-Worth D, Carlone V, Susser W, Phelan N, Grant-Kels J. Dermatologic diseases of the breast and nipple. J Am Acad Dermatol 2000; 43:733-51.
41. Siddiqui M, Zaman M. Primary carcinoma en cuirasse. J Am Geriatr Soc 1996; 44: 221-2.
42. Schwartz RA. Histopathologic aspects of cutaneous metastatic disease. J Am Acad Dermatol 1995; 33:649-57.

43. Niessen F, Spauwen P, Robinson P, Fidler V, Kon M. The use of silicon occlusive sheeting (Sil-K) and silicon gel (Epiderm) in the prevention of hypertrophic scar formation. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102:1962-72.
 44. Káram-Orantes M y cols. Enfermedad de Paget mamaria: comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Gac Méd Méx* 2006; 142(3):243-246.
 45. O'Sullivan ST, McGreal GT, Lyons A, et al. Paget's disease of the breast in a man without underlying breast carcinoma. *J Clin Pathol* 1994; 47:851-852.
 46. Dawson JF, Burrows D, Fannin T. Paget's disease of the breast presenting as a cerebellar metastasis. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11(3):299-303.
 47. Wick M. Immunohistology of Melanocytic Neoplasms. Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Ed. Churchill Livingstone Inc, second edition. Philadelphia 2006. pgs. 162-179.
 48. Dabbs D. Immunohistology of Metastatic Carcinoma of Unknown Primary. Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry*. Ed. Churchill Livingstone Inc, second edition. Philadelphia 2006. pgs. 180-226.
 49. Wu C, Gao H, Huang W, Chao C. Infection-like acral cutaneous metastasis as the presenting sign of an occult breast cancer. *Clin Exper Dermatol* 2009; 34:409-410.
 50. Carroll M, Fleming M, Chitambar C, et al. Diagnosis, workup, and prognosis of cutaneous metastases of unknown primary origin. *Dermatol Surg* 2002; 28:533-5.
-

Queratoacantoma: Presentación como Cuerno Cutáneo

Tirza Saavedra U.,¹ Miguel Espinoza P.,¹ Lía Hojman C.,^a Laura Carreño T.,² Claudia Morales H.²

¹Servicio de Dermatología, Hospital Clínico, Universidad de Chile

²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico, Universidad de Chile

^aInterna de 7° año de Medicina, Universidad de Chile

Paciente de sexo masculino, de 81 años, que consulta por cuadro de un año de evolución, caracterizado por lesión de superficie áspera en tercio medio de pierna derecha, que luego de un afeitado presenta crecimiento rápido, en dos meses, a un tumor pediculado de consistencia firme. Al examen físico se aprecia un tumor pediculado de superficie parcialmente queratinizada, tipo cuerno cutáneo, de 4 cm de longitud, con una base ligeramente eritematosa.

Se realiza extirpación con diagnósticos presuntivos de verruga vulgar vs queratosis actínica hipertrófica vs carcinoma espinocelular, cuyo estudio histopatológico demuestra una epidermis con acentuada hiperqueratosis y proliferación crateriforme conformada por nidos de células con aumento de la relación núcleo-citoplasma, en áreas con aclaramiento citoplasmático, con núcleos hiper Cromáticos y pleomórficos y actividad mitótica. Algunos nidos epiteliales tienen acúmulos de leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos, que confirman el diagnóstico de queratoacantoma.

Los cuernos cutáneos corresponden a la designación morfológica de una masa protuberante de queratina inusualmente compacta. Se asocian a una amplia variedad de etiologías, que en alrededor de dos tercios de los casos son benignas y, en un tercio, premalignas y malignas, siendo algunas lesiones originarias las verrugas, queratosis actínicas hipertróficas, carcinomas espinocelulares y queratoacantomas. Dentro de los factores de riesgo asociados a origen premaligno o maligno de la lesión se encuentran: género masculino, edad avanzada, siendo de mayor riesgo los cuernos cutáneos de base ancha y poca altura y ubicación, con mayor riesgo de lesiones ubicadas en nariz, dorso de manos, cara, cuero cabelludo, hélix y antebrazos.

El queratoacantoma se considera una neoplasia de malignidad indeterminada, de rápido crecimiento e involución, que puede adoptar la forma de un cuerno cutáneo. Se considera una variante de carcinoma espinocelular de baja malignidad, por su ocasional involución espontánea.

Correspondencia: Dra. Tirza Saavedra Umpierrez
E-mail: tirzasaavedrau@gmail.com

Debido a que clínicamente es imposible realizar un diagnóstico certero sobre la real etiología de un cuerno cutáneo, se recomienda siempre realizar un estudio histopatológico de éstos, incluyendo su base, pudiendo ser este procedimiento al mismo tiempo diagnóstico y terapéutico.



Figura 1.

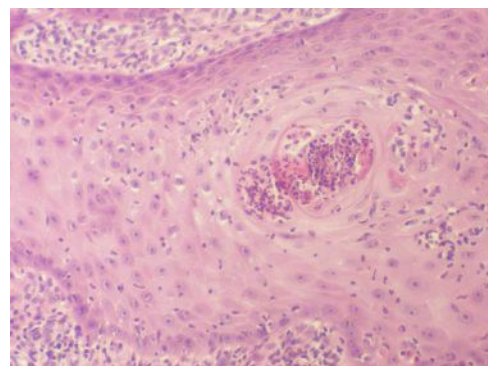


Figura 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Yu RC, Pryce DW, Macfarlane AW, Stewart TW. A histopathological study of 643 cutaneous horns. *Br J Dermatol* 1991 (May); 124(5):449-52.
- Karaa A, Khachemoune A. Keratoacanthoma: a tumor in search of a classification. *Int J Dermatol* 2007; 46:671-8.

Signo de Leser-Trélat

Esteban Avello G.,^{2b} Thiare Olguín N.,^{1a} María Laura Cossio T.²

¹Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, ²Depto. de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile, ^a Interna,

^b Residente

Paciente de sexo femenino, de 64 años, hipotiroida e hipertensa. Consulta por cuadro de cuatro meses de evolución, y refiere aparición súbita de numerosas lesiones en manos y pies, sin otros síntomas asociados. Al examen físico destacan múltiples pápulas hiperqueratósicas verruciformes, color pardo a grisáceo, en dorso de manos y pies, ingle y axilas. Piel engrosada y pigmentada, de superficie aterciopelada, en axilas y región inguinal. Sin adenopatías ni visceromegalias. Se sospecha signo de Leser-Trélat y se realizan exámenes, destacando SGOT 71, SGPT 64 con ecografía abdominal que muestra una masa en lóbulo hepático derecho. RMN abdominal revela un tumor en lóbulo hepático derecho, con dilatación de la vía biliar intrahepática y compresión extrínseca de vena cava y colédoco. Biopsia hepática informa adenocarcinoma tubular. Es derivada a Gastroenterología y Oncología.

El signo de Leser-Trélat se define como la aparición súbita de numerosas queratosis seborreicas asociadas a neoplasia maligna. Se presenta en pacientes añosos, sin diferencias de género. Aproximadamente el 40% de los casos muestra prurito y se asocia a acantosis nigricans en un 20% de los pacientes. El momento de su presentación varía entre los cinco meses previo al diagnóstico de cáncer, hasta 9,8 meses posterior a él.

Un 30% de los casos se asocia a adenocarcinomas gastrointestinales, principalmente gástricos y de colon, mientras un 20% de los casos está asociado a tumores linfoproliferativos.

Existen diversas teorías respecto a su origen. Algunas incluyen factores de crecimiento producidos por el tumor, por ejemplo, TFG- α , que se relacionarían estructuralmente con el factor de crecimiento epidérmico (EGF). Sin embargo, hasta ahora no existe un mecanismo preciso que explique el fenómeno.

Su valor como signo paraneoplásico se ha cuestionado debido a la alta prevalencia de queratosis seborreicas en población adulta. Las claves que orientan hacia un origen paraneoplásico son la aparición abrupta simultánea

de numerosas queratosis seborreicas, rápida evolución de las lesiones y concomitancia con otras dermatosis paraneoplásicas, como acantosis nigricans. Es así como el reconocimiento del signo de Leser-Trélat puede constituir el primer paso en el diagnóstico de un cáncer.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chung V, Moschella S, Zembowicz A, Liu V. Clinical and pathologic findings of paraneoplastic dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:745-62.
- Kleyn CE, Lai-Cheong J, Bell H. Cutaneous Manifestations of Internal Malignancy. *Diagnosis and Management. Am J Clin Dermatol* 2006; 7:71-84.

Correspondencia: Esteban Avello G.

E-mail: esteban.avello@gmail.com

Prurigo ampollar en adulto por picadura de chinche

Tirza Saavedra U.,¹ Beatriz Schrag,¹ Lía Hojman C.²

¹Servicio de Dermatología, Hospital Clínico, Universidad de Chile
²Alterna de 7° año de Medicina, Universidad de Chile

Paciente de sexo femenino de 58 años, proveniente de Arica, sin antecedentes mórbidos. Consulta por segundo episodio de cuadro de lesiones ampollares en extremidades y abdomen, asociadas a prurito y ardor. Refiere que el primer episodio ocurre un mes antes de la consulta, oportunidad en la que acude al Servicio de Urgencia de otro centro, siendo hospitalizada y, manejada con antibióticos endovenosos por una semana, con buena respuesta. Cuadro actual se inicia hace 24 horas, coincidiendo en ambas oportunidades con viajes a Santiago, ocasiones en que pernocta en un departamento nuevo en el centro de la ciudad, equipado con muebles de segunda mano. Se sospecha picadura por artrópodo y al ser interrogada dirigidamente por la presencia de elementos sospechosos en su habitación, la paciente muestra insectos color café de 3-4 mm de longitud, recolectados de su cama, que observados bajo lupa corresponden a *Cimex lectularius* o Chinche de Cama. Se maneja con vaciamiento de ampollas, prednisona por cinco días, hidrocortisona crema local por una semana, clorfenamina maleato oral por una semana, desinfección de los muebles del hogar y control, con resolución completa a la semana.

El *C. lectularius*, artrópodo del orden hemíptero, familia Cimicidae, es un hematófago ubicuo de hábitos nocturnos y cuerpo aplanado de 3 a 5 mm de longitud, de color café rojizo. Tiene múltiples huéspedes, incluido el ser humano, y en regiones urbanas habita en colchones, huecos en las paredes o tablas, ropa y muebles. Viven entre cinco y 12 meses y pueden permanecer hasta un año en ayuno. Para alimentarse se guía por el calor y CO₂ emitido por el organismo. Las hembras ponen dos-tres huevos/día, los que eclosionan a los 10 días.

Clínicamente se presentan como múltiples pápulas, habones, nódulos o lesiones purpúricas y, menos frecuentemente, como ampollas, de distribución lineal, pruriginosas.

El manejo se sustenta en medidas ambientales, que incluyen inspección, limpieza y desinfección con insecticida

de efecto residual y tratamiento sintomático del paciente con antihistamínicos y corticoides orales y/o tópicos.

Las picaduras por chinche constituyen una patología infrecuente, pero con reportes de un aumento en su incidencia, probablemente asociado a fenómenos de migración y desarrollo de resistencia a pesticidas.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Goddard J, DeShazo R. Bed Bugs (*Cimex lectularius*) and clinical consequences of Their Bites. *JAMA* 2009; 301(13):1358-1366.
- Kolb A, Needham GR, Neyman KM, High WA. Bedbugs. *Dermatologic Therapy* 22: 347-352. doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01246.x

Correspondencia: Dra. Tirza Saavedra Umpierrez
 E-mail: tirzasaavedrau@gmail.com

Síndrome de Peutz-Jeghers

Javier Arellano L.,¹ Cristina Antoniazzi O.,^{2,3} Oscar Navea D.²

¹ Médico-Cirujano, Tesista Magíster en Epidemiología, PUC

² Depto. de Dermatología, Complejo de Salud San Borja-Arriarán

³ Servicio de Dermatología, Hospital Félix Bulnes

Paciente de sexo femenino que comenzó cuadro desde los cuatro años de aparición progresiva de pequeñas máculas pigmentadas en región perioral y que posteriormente progresaron hasta comprometer mucosa oral, región periocular, dorso de manos y mejillas. La paciente tiene historia familiar de padre con síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), que falleció de cáncer gástrico. Se realizan endoscopias digestivas que objetivan múltiples pólipos gástricos, dos de los cuales fueron biopsiados y resultaron compatibles con pólipos hamartomatosos. Se realiza el diagnóstico de SPJ y se ha mantenido en controles periódicos con Gastroenterología y Dermatología.

El síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) es un desorden que se hereda de forma autosómica dominante, con alta penetrancia. Se caracteriza por pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal asociado a máculas pigmentadas mucocutáneas y aumento de la incidencia de neoplasias gastrointestinales y otras extraintestinales, tales como pulmón, mama, ovario, testículo y endometrio. Peutz fue el primero en describir la poliposis intestinal en esta condición en el año 1921, y en 1949 Jeghers confirmó la asociación con pigmentaciones mucocutáneas.

La incidencia es de 1 en 150.000 a 200.000 individuos. Cerca de un tercio de los pacientes manifiesta el síndrome en la primera década de la vida. Las máculas hiperpigmentadas se observan en el borde de los labios en cerca del 95% de los casos, y la mucosa oral es el segundo sitio más común de compromiso (80%); también se pueden observar en manos, genitales, alrededor de los ojos y nariz.

Los pólipos hamartomatosos se pueden observar en cualquier parte del tracto gastrointestinal, especialmente en intestino delgado; éstos pueden ser asintomáticos, pero también pueden complicarse, generando intususcepciones, melena, hematoquecia y hematemesis. Se ha descrito también la presencia de pólipos en órganos extraintestinales.

El diagnóstico clínico se establece con la presencia de pólipos hamartomatosos confirmados con histología, más dos de los siguientes criterios: historia familiar de SPJ, presencia de máculas pigmentadas mucocutáneas y/o pólipos en intestino delgado.

Se recomienda que los pacientes asintomáticos se realicen estudios de intestino delgado con contraste, colonoscopías, endoscopías, estudio de imágenes pancreáticas, genitourinarias y mamarias regularmente.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amos CI, Frazier ML, McGarrity TJ. Peutz-Jeghers Syndrome. En: Pagon RA, Bird TC, Dolan CR, Stephens K, (editors) GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2001 (Feb 23).
- Manfredi M. Hereditary hamartomatous polyposis syndromes: understanding the disease risks as children reach adulthood. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010 (Mar); 6(3):185-96.

Correspondencia: Javier Arellano Lorca

E-mail: javier_al20@hotmail.com

Síndrome de Goltz

Bernardita Prado A.,¹ Claudia Sotomayor S.,² Marcela Le-Bert Z.,² Ana Isabel Avendaño,³

¹Médico, Magíster Nutrición Universidad de Chile, ²Dermatólogo, CRS Peñalolén, ³Pediatra, CRS Peñalolén

Presentamos el caso de una paciente de un año y 11 meses de edad, hija de padres sanos. Desde su nacimiento ya presentaba múltiples alteraciones: microcefalia, facies tipo triangular; asimétrica, orejas de implantación baja, lesiones papilomatosas en labio superior. En piel de nariz y mentón se observan lesiones atróficas y eritematosas de distribución lineal. Hipodoncia y hemiatrofia lingual. En región toraco-abdominal y extremidades, lesiones hiperpigmentadas e hipocrómicas atróficas (Figura 1) que siguen las líneas de Blaschko. En pie izquierdo, poli y sindactilia (Figura 2). Talla baja. Se realizan estudios sistémicos que descartan compromiso de otros sistemas; cariograma normal. Los hallazgos clínicos son compatibles con el diagnóstico de síndrome de Goltz (SG) o hipoplasia dérmica focal.

SG es una genodermatosis rara asociada a trastornos de múltiples órganos. Las manifestaciones cutáneas se disponen linealmente e incluyen telangiectasias, alteraciones pigmentarias (hipo, hiperpigmentación, acrómicas) y/o atróficas. Las uñas suelen ser distróficas y el pelo, ralo y frágil. Se observan múltiples papilomas localizados en unión mucocutánea. Suelen presentarse implantación baja del pabellón auricular e hipoacusia. Alteraciones orales: prognatismo, displasia o agenesia dentaria, hipo-microdoncia. Se añaden alteraciones óseas, asimetría facial o torácica, agenesia de huesos largos, escoliosis, espina bífida, sindactilia (60%), polidactilia. Tanto las lesiones cutáneas como óseas siguen las líneas de Blaschko. Suelen tener talla baja, microcefalia y retraso mental.

La patogenia se explica por un crecimiento aberrante de fibroblastos dérmicos y fibras de colágeno alteradas (aumento del colágeno tipo III y ausencia del tipo IV en membrana basal). Hallazgos histológicos describen atrofia dérmica asociada a ocupación por adipocitos que pueden dar lugar a una herniación subcutánea.

Se han descrito hasta 300 casos mundialmente. El 95% son esporádicos; sin embargo, se acepta una herencia autosómica dominante ligada al cromosoma X, que explica que el 88% sean mujeres. En varones homocigotos es letal. Las lesiones están presentes desde el nacimiento y muestran expresividad variable. Los hallazgos ecográficos

prenatales suelen informar retardo del crecimiento fetal. El pronóstico y el tratamiento dependen de los órganos comprometidos.

El diagnóstico diferencial incluye incontinencia pigmenti, aplasia cutis congénita, síndrome Aicardi, entre otros.

Como toda entidad genética, se recomienda un consejo genético. Es importante una atención temprana y multidisciplinaria que ofrezca mejor calidad de vida.



Figura 1. Lesiones hiperpigmentadas e hipocrómicas atróficas en extremidad inferior derecha.

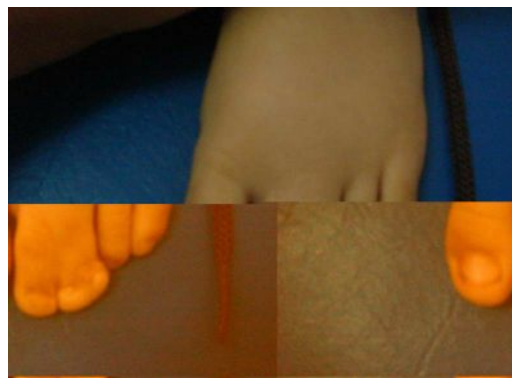


Figura 2. Polidactilia y sindactilia de pie izquierdo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lee W. Focal dermal hypoplasia syndrome, 2006. Links www.emedicine.com
- Assef PC. Síndrome de Goltz: reporte de dos casos clínicos. Na Bras Dermatol 2003; 78(1):91-97.

Correspondencia: Dra. Bernardita Prado A.
E-mail: bernarditaprado@gmail.com

Prurigo provocado por mordedura de ácaro de rata

Tirza Saavedra U., Jorge Larrondo G., Solange Zapata M., Pedro Clavería P., Marcelo Ruiz O.
Servicio de Dermatología, Hospital Clínico, Universidad de Chile

Paciente de sexo femenino, de 35 años, sin antecedentes mórbidos de importancia, que consultó por un cuadro de lesiones máculo-papulares pruriginosas en tórax y antebrazos de una semana de evolución, sugerentes de haber sido provocadas por la mordedura de algún artrópodo. Al interrogatorio dirigido relató que no cohabitaba con perros, gatos u otras mascotas, pero sí había escuchado ratones en el entretecho de la casa. No aportaba el antecedente de alergia ni presentaba otras lesiones al examen físico. Se manejó con antihistamínicos orales por una semana, con significativa regresión de las lesiones. Se le solicitó llevar al control cualquier evidencia del probable agente causal. A la siguiente visita la paciente acudió con una muestra de las ropas de cama, portando un elemento de 1 mm de diámetro de aspecto negruzco, el cual bajo visión por microscopia óptica reveló la presencia de un arácnido con 4 pares de patas y abdomen velludo, que confirma el diagnóstico de una garrapata de rata.

El *Ornithonyssus bacoti* es un ácaro hematófago que mide entre 0,89 y 1,4 mm, y parasita normalmente a roedores. Produce una zoonosis que puede transmitirse accidentalmente al hombre, generando cuadros dermatológicos y otras enfermedades por transmisión de agentes, como *Borrelia burgdorferi*, *Rickettsia prowaseki*, *Yersinia pestis*, *Hantavirus*, *Coxsackie* y *Trypanosoma cruzi*, entre otros.

Tras una mordedura dolorosa origina una irritación localizada muy pruriginosa, apareciendo posteriormente pápulas de 3-4 mm de diámetro y raramente vesículas, máculas o zonas hemorrágicas. Los diagnósticos diferenciales son: escabiosis, acarosis ocasionadas por otros animales, pulicosis, prurigo insectario y pediculosis corporis. El tratamiento es sintomático, con antihistamínicos y corticoides tópicos en los casos más severos. No requiere uso de acaricida. Se presenta el caso dados su infrecuencia e interés diagnóstico.

Correspondencia: Dr. Jorge Larrondo G.
E-mail: jorgelarrondo@gmail.com



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jofré L, Noemí I, Neira P, Saavedra T, Díaz C. Acarosis y zoonosis relacionadas. Rev Chil Infect 2009; 26:248-57.
- Rahdar M, Vazirianzadeh B. A case report of tropical rat mite infestation *Ornithonyssus bacoti* in Ahvaz, SW Iran. Jundishapur. J Microbiol 2009; 2:78-80.

Xantogranuloma juvenil gigante: presentación de un caso

María Susana Gómez Z.,¹ Cristián Danielo,¹ Luciana Ragazzini¹

¹Servicio de Dermatología, Hospital Córdoba

Carrera de Postgrado en Dermatología, Universidad Católica de Córdoba

Coordinador: Dr. Miguel Ángel Orozco.

Paciente de sexo masculino, de cuatro años de edad, que desde hace cuatro meses presentaba una lesión papulonodular de 3 cm, asalmonada, firme y de lento crecimiento, en zona malar derecha, sin compromiso extracutáneo. La biopsia demostró células espumosas, células gigantes tipo cuerpo extraño y células de Touton. Los estudios para descartar impacto sistémico (fondo de ojo, ecocardiograma, ecografía renal, radiografía de tórax y tomografía axial computada craneoencefálica) fueron normales. Se adoptó conducta expectante, observándose su regresión en el término de seis meses.

El xantogranuloma juvenil es la más frecuente de las histiocitosis no X.^(1,2) Es benigno y autolimitado. Afecta a neonatos y niños en la primera infancia, sin preferencia racial ni sexual. Existen diferentes formas: papular; nodular (las más frecuentes), mixta, en placas y subcutánea. Por lo general, confinadas a la piel, aunque a veces pueden acompañarse de compromiso extracutáneo. La forma papular se presenta como lesiones hemisféricas milimétricas, rojo-amarillentas, y rara vez afecta mucosas; la forma nodular consiste en pequeñas lesiones solitarias, redondeadas, asalmonadas, pudiendo estar surcadas por telangiectasias en su superficie, y la afectación mucosa es más común.⁽²⁾

Se denomina xantogranuloma juvenil gigante a los nódulos que superan los 2 cm. En un 20% de los pacientes con lesiones papulares se puede asociar neurofibromatosis de Von Recklinghausen. Pueden presentar trastornos oculares, pudiendo llegar a la hemorragia y al glaucoma en los casos más severos. En ocasiones la forma nodular impacta sistémicamente a nivel pulmonar; óseo, renal, pericárdico y neurológico. Existen casos de leucemia mieloide crónica asociados a esta variante. Debe diferenciarse de la urticaria pigmentosa nodular, con la cual puede asociarse, la histiocitosis céfalica benigna, el histiocitoma eruptivo generalizado, los xantomas papulares, las formas nodulares de histiocitosis X y el nevo de Spitz. Las lesiones cutáneas se aplanan con el tiempo y, al igual que las viscerales, en la mayoría de los casos remiten en forma espontánea en un

lapso de tres meses a seis años. Se observó por técnicas de inmunohistoquímica y microscopia electrónica la presencia de linfocitos atípicos tipo Sézary en las lesiones en regresión ausentes en las nuevas, por lo que se cree que podrían jugar un papel importante en la autorresolución del xantogranuloma.^(1,2)



Figura 1.

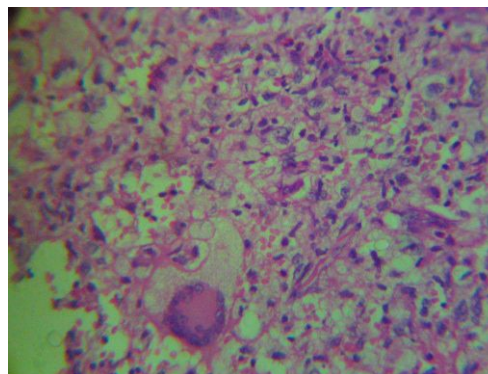


Figura 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Imiela A, Carpentier O, Segard-Drouard M, Martin de Lassalle E, Piette F. Juvenile xanthogranuloma: a congenital giant form leading to a wide atrophic sequela. *Pediatr Dermatol* 2004; 21(2):121-3.
2. Caputo R. Histiocitosis cutáneas no X. Fitzpatrick, *Dermatología en medicina general*; Freedberg Irwin M., Eisen Arthur Z., Wolf Klaus, Austen Frank, Goldsmith Lowell, Katz Stephen, Fitzpatrick Thomas. 5ª Edición, Editorial Panamericana; Buenos Aires; 2001; 2001-10.

Correspondencia: María Susana Gómez

E-mail: sugomezanni@yahoo.com.ar

Migración de silicona

Rodolfo Klein G.,¹ Paula Klein Sh.,² Andrea Glasinovich P.³

¹Dermatólogo, Clínica Santa María, ²Interna de Medicina, U. de Chile, ³Radióloga, Clínica Santa María

Paciente de sexo femenino, de 60 años de edad, sin antecedentes mórbidos de importancia, que consulta por aumento de volumen en párpados inferiores y ángulos internos de ambos ojos.

Como antecedentes, tres años atrás se había sometido a una cirugía de párpados y papada junto a una dermabrasión de labios e inyección de relleno con silicona en el entrecejo.

Dados los antecedentes, y ante la sospecha de que se trate de la silicona inyectada previamente, se decide realizar ecografía, donde se observa en entrecejo segmento normal; en la cortical ósea se aprecian total atenuación del sonido por presencia de sustancia de relleno (silicona) (Figura 1) y pequeñas colecciones con nivel líquido, encontrándose silicona en el nivel inferior; que podrían corresponder a linfonodos (Figura 2).

Se decide no realizar ningún tratamiento, por lo delicado del área afectada. Se habría podido intentar tratamiento con ultrasonido o, en caso de molestias, algún tipo de cirugía reparadora, pero no hay suficiente bibliografía al respecto.

Es bueno tener en cuenta que en estos casos no es recomendable la aplicación de botox u otros rellenos, pues al romper el granuloma puede provocar un aumento de la migración de la silicona.

Si bien es cierto el uso de la ultrasonografía en piel aún no está ampliamente difundido, es bueno considerarlo para casos como éste para poder determinar la mejor terapia para el paciente, en este caso, al menos, la no aplicación de otras sustancias de relleno.



Figura 1.

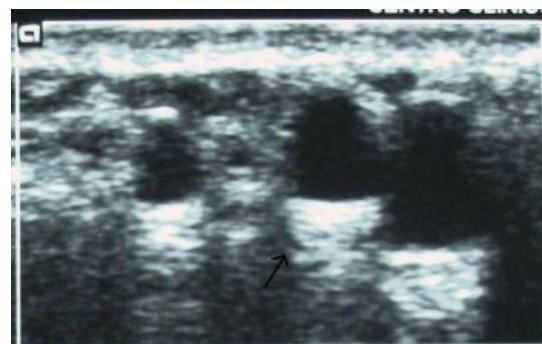


Figura 2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Astudillo C. et al. Caso Radiológico. Rev Chil Radiol 2005; 11(3):108, 150-153.
- Giovagnorio F, Dridi FM, Valentini C, Paonessa A. Ultrasonography in follow-up of soft tissue augmentation of the face with synthetic materials: a pilot study. Acta Radiol 2004; 45:746-50.

PLEC (Pelo - Láser - Estética - Cirugía)

Plasma Rico en Factores de Crecimiento (PRFC)

Natacha Quezada G., Ariel Hasson N.

Depto. de Dermatología, Pontificia Universidad Católica

El PRFC es un concentrado de sangre centrifugada del propio paciente que, al procesarse adecuadamente, concentra las plaquetas, las cuales liberan factores de crecimiento que tienen la capacidad de regenerar los tejidos.⁽¹⁾

El uso del concentrado de los derivados sanguíneos se realiza desde hace más de dos décadas. Inicialmente se usó como un concentrado de fibrina que tenía efecto hemostático, posteriormente, como fibrinógeno autólogo, luego como gel o adhesivo de fibrina (mimetizando la última etapa de la coagulación). Desde el año 2000 se comienza a usar el término de plasma rico en plaquetas, para posteriormente denominarse como PRFC, término utilizado en la actualidad.⁽²⁾

En la médula ósea las *stem cell* dan origen a los mielocitos, los cuales, a su vez, dan origen a los megacariocitos y finalmente estos últimos formarán, entre otras células, a las plaquetas. La concentración de plaquetas normal en un adulto es de 150.000 a 300.000 por cm^3 . La vida útil de ellas es de siete a 10 días y su función principal es la concentración y formación del coágulo en las heridas, acelerando e incrementando la reparación de los tejidos.⁽³⁾

Las plaquetas liberan factores de crecimiento también conocidos como "citoquinas", las cuales son almacenadas en los gránulos alfa de las plaquetas, y cuando se requiere una respuesta de agregación plaquetaria o al contacto de las plaquetas con el tejido conectivo, las membranas celulares de las plaquetas son activadas para liberar gránulos alfa que contienen los factores de crecimiento⁽¹⁾ (Figura 1).

Los factores de crecimiento son:

1. PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
2. TGF- β : Factor de crecimiento transformador tipo beta
3. EGF: Factor de crecimiento epidérmico
4. VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
5. IGF-I: Factor de crecimiento insulínico tipo I
6. PF-4: Factor de crecimiento plaquetario.



Figura 1. PPGF plasma pobre, PGF plasma con factores de crecimiento y PRGF plasma rico en factores de crecimiento.

El **PDGF** tiene una función quimiotáctica y angiogénica.

El **TGF- β** promueve la síntesis de matriz extracelular; estimula la síntesis de colágeno tipo I, la fibronectina y la osteonectina. También estimula la sedimentación de la matriz extracelular; favoreciendo la quimiotaxis, disminuye la síntesis de metaloproteínas y el factor activador de plasminógeno, revierte los efectos inhibitorios de los glucocorticoides en la cicatrización y disminuye la formación de cicatriz.

El **VEGF** estimula la proliferación celular en los vasos sanguíneos dañados e interviene en los procesos en los cuales nuevos vasos sanguíneos invaden el tejido sin vascularización.

El **EGF** induce la mitosis y migración celular; aumenta la síntesis de fibronectina y estimula la regeneración epidérmica.

El **IGF-I** es un potente agente quimiotáctico para células vasculares endoteliales y estimula la replicación de los osteoblastos.

MÉTODOS DE OBTENCIÓN

Los factores de crecimiento no se liberan si existe ruptura o fragmentación plaquetaria, por lo que la forma de obtención del concentrado de plaquetas es sumamente importante.⁽¹⁻²⁾

Correspondencia: Natacha Quezada G.
E-mail: natachaq@yahoo.es

La FDA tiene cuatro sistemas aprobados para la obtención del plasma rico en plaquetas: el sistema Smart PRP, el 3i, el BioCUE y el GPS, que son circuitos con dispositivos cerrados que usan uno o dos centrifugados para obtener un plasma adecuado terapéuticamente; esto significa un concentrado de cuatro a cinco veces las plaquetas basales.⁽¹³⁾

En la Tabla I observamos las diferencias en concentrados de factores de crecimiento por mililitros, confirmando que los aprobados por la FDA son mejores.⁽¹⁾ El sistema GPS disponible en Chile concentra seis a siete veces las plaquetas, y tiene un dispositivo cerrado que permite separar los diferentes componentes sanguíneos.⁽⁴⁾

Indicaciones probables: Existe mucha evidencia científica publicada sobre los efectos del PRFC en Odontología (reparación de tejido blando y óseo),⁽⁵⁾ Traumatología (regeneración ósea, de tendones, ligamentos y discos intervertebrales),⁽⁶⁾ Oftalmología (reparación de mácula y retina),⁽⁷⁾ Cirugía Plástica (reduce el tiempo de recuperación y disminuye el riesgo de infecciones).⁽⁸⁾ En Dermatología, hay publicaciones que refieren mejoría en la adherencia de los injertos cutáneos,⁽⁹⁾ en la epitelización y en la cicatrización de úlceras crónicas.⁽¹⁰⁾

Hasta el momento existen escasos reportes con resultados prometedores,^(11, 12, 14) pero no hay evidencia científica consistente randomizada, doble ciego, con histología de control y con seguimiento a largo plazo que respalde el uso de esta técnica para el rejuvenecimiento cutáneo.

Riesgos potenciales: Debido a que se trata de sangre autóloga, el riesgo de enfermedades infectocontagiosas prácticamente no existe si se usan dispositivos cerrados. Recordemos, además, que el pH del PRFC es ligeramente más ácido, por lo que inhibirá el crecimiento bacteriano.⁽¹⁻¹⁵⁾

El uso de trombina bovina para activar el plasma tenía el riesgo de transmitir un brión, pero, desde 1997, se eliminó esta posibilidad al introducir un aditivo químico.⁽¹⁾

Otros posibles riesgos potenciales serían: la formación de autoanticuerpos y la posibilidad de facilitar las metástasis en individuos con una neoplasia oculta.⁽²⁾

Conclusiones: El PRFC produce una regeneración o reparación de los tejidos.

El método de obtención debe ser con un sistema cerrado que garantice obtener un concentrado adecuado.

El paciente que se haga el PRFC no debe tener antecedentes de enfermedades hematológicas, autoinmunes ni neoplasias. Debe suspender todos los antiagregantes pla-

quetarios por lo menos una semana antes, y para mayor seguridad se debería planificar el procedimiento después del control de salud anual.

TABLA I.
FACTORES DE CRECIMIENTO OBTENIDOS POR DISPOSITIVO

Dispositivo	PRP ml	PDGF ng/ml	TGF-β nm/ml
Protocolo Anitua	9,5 – 4,1	35 – 11,3	52 – 7,6
Protocolo Landesberg	10,6 – 2,4	26 – 13,7	50 – 10,8
Tecnología centrífuga sellada	7,6 – 1,5	46 – 15,3	55 – 18,7
ACE Surgical Brockton MA	7,8 – 0,6	35 – 17,2	43 – 17,9
AG Curasan Gernaby	7,6 – 1,5	39 – 11,4	39 – 16,4
3i PCCS	7,0 – 1,5	103 – 27,1	44 – 31,1
Smart PReP Harvest	7,4 - 0,5	133 – 29,2	170 – 42,3

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Marx R. Platelet Rich Plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:489-486.
- Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden A. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Tromb Haemost* 2004; 91:4-15.
- Gonzales Lagunas J. Plasma rico en plaquetas. *Rev Cir Oral y Maxilofac* 2006; 25 (2):89-99.
- Castillo TN, Puliot MA, Kim HJ. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet rich plasma separation systems. *Am J Sports Med* 2010 (Nov 4); PMID: 21051428
- Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel; an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55:1294-8.
- Sánchez M., Azofra J., Anitua E. Use of autologous plasma rich in growth factors in arthroscopic surgery. *Cuader Artroscopia* 2003; 10:12-19.
- Paques M, Chastang C, Mathis A. Effect of autologous platelet concentrate in surgery for idiopathic macular hole: results of a multicenter, double-masked, randomized trial. Platelets in Macular Hole Surgery Group. *Ophthalmology* 1999; 106:932-8.
- Tzikas TL. Platelet Rich Plasma reduce bleeding, speeds healing. *Cosmetic Surgery* 2006; 20(4):185-94.
- Arenas R, Saucedo J, Lopez Perez SI. Efectos de la aplicación de plasma rico en factores de crecimiento sobre la viabilidad y celularidad en colgajos cutáneos tallados al azar. *Rev Cirugía Plástica* 2007; 17(3):152-154.
- Yuan N. Study on the mechanism of autologous platelet-rich gel to treat the refractory diabetic dermal ulcers. *Journal Sichuan* 2009; 40(2):292-4.
- Man D, Plosker H, Winiand Brown JE. The use of platelet rich plasma and platelet poor plasma in cosmetic surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2001; 107(1):229-237.
- Ebisawa K, Kato R, Okada M, Kamei Y, et al. Cell therapy for facial anti-aging. *Med J Malasia* 2008; 63:41.
- www.fda.gov/vaccines,blood&biologics
- Du Toit D. State of the art rejuvenation and wound healing whit platelet rich plasma growth factor. *The Aespecialist Forum* 2007; 7:36-42.
- Centella T, Oliva E, García J, Huelamo T, et al. Tratamiento de heridas infectadas tras cirugía cardiaca con la utilización de plasma rico en factores de crecimiento. *Anales de Cirugía Cardiaca y Vascul* 2005; 11(4):208-213.

Marcadores de Proliferación en Dermatopatología

Sergio González B.

Dermatopatología

Depto. de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias en general tienen alteraciones que significan una regulación anormal de la proliferación con aumento de las células en fase proliferativa del ciclo celular. Esta propiedad de las neoplasias tiene significado diagnóstico y pronóstico, pues la presencia de mitosis con figuras atípicas y un aumento de células en fase proliferativa favorecen el diagnóstico de neoplasia maligna.

Existen diversas formas de evaluación de esta actividad proliferativa aumentada en neoplasias. Una de ellas es el análisis histopatológico de proliferación mediante inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales que detectan proteínas relacionadas con los genes alterados en la regulación de la proliferación. En esta revisión sucinta se analizan los más importantes marcadores de proliferación y su aplicación actual en el diagnóstico histopatológico de las neoplasias cutáneas.

Ki-67 (MIB-1)

Es una proteína nuclear de 300 kDa relacionada con el ciclo celular. Se expresa en las células en todas las fases del ciclo celular activo: G1, S, G2 y M. Se localiza en núcleos en G1 y en nucléolo y carioplasma en G2. Está ausente en las células en reposo o fase G0. Puede detectarse con anticuerpos monoclonales que la identifican como reacción positiva nuclear (Figura 1). El número de células con reacción positiva expresado como porcentaje corresponde a la fracción de proliferación o crecimiento o índice Ki-67.

PCNA (*proliferating cell nuclear antigen*)

Es una molécula de 36 kDa. Es un cofactor de la AND polimerasa delta en la fase S y durante la síntesis de ADN asociada a mecanismos relacionados con la reparación del ADN. PCNA comienza a acumularse en la fase G1 del ciclo celular; es muy abundante en la fase S y disminuye durante la fase G2/M. Se observa como una reacción positiva en el núcleo.

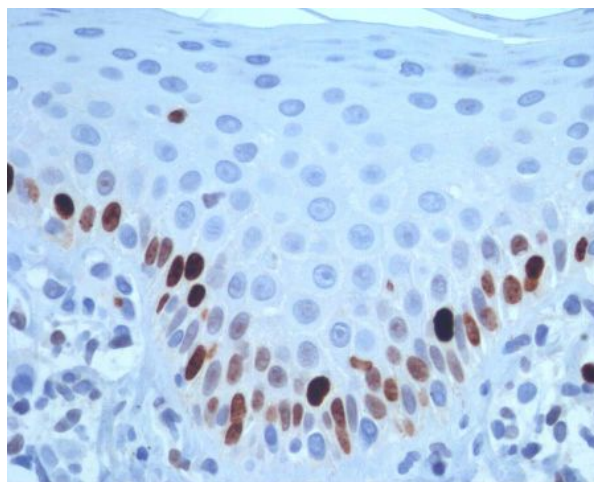


Figura 1. Epidermis de piel normal con fracción Ki-67 limitada al estrato basal. Anticuerpo MIB-1, S-ABC y hematoxilina, 200x.

Índice de proliferación en lesiones melanocíticas

El índice Ki-67 o fracción de crecimiento y otros marcadores del ciclo celular se correlacionan con el modelo secuencial del desarrollo del melanoma.⁽¹⁾

Las mitosis dérmicas son una de las características histológicas que cuando están presentes favorecen el melanoma.⁽²⁾ En general, los nevos melanocíticos no muestran actividad mitótica y el índice Ki-67 es bajo o negativo.

En lesiones melanocíticas limítrofes, un índice Ki-67 bajo 5% favorece la lesión benigna.^(1,3)

No hay diferencias en el índice Ki-67 entre melanoma delgado (menos de 1 mm) con metástasis o sin ellas.⁽⁴⁾

Ki-67 y PCNA pueden ser de utilidad para distinguir entre nevo de Spitz y melanoma.⁽⁵⁾

McNutt *et al.*⁽³⁾ reportaron índice de proliferación de menos de 1% en nevos benignos, 1% a 4% en nevo de Spitz y de 13% en promedio en melanoma nevoide. También notaron que había un predominio de la tinción en la porción superficial de los nevos, en contraste con la de melanoma, que fue en todos los niveles.

Índice de proliferación en ganglio centinela

La incidencia de nevos en ganglios linfáticos centinela de melanoma varía de 1% a 22% y pueden simular metástasis de melanoma.⁽⁶⁾ Si bien las características histológicas son conocidas como lesión pequeña, intracapsular, sin atipias ni mitosis y pequeños grupos o células aisladas, en los casos en que hay extensión al parénquima del ganglio o los grupos son más grandes, el diagnóstico diferencial puede ser difícil.⁽⁷⁾ El estudio inmunohistoquímico con Ki-67 muestra que los nevos tienen una fracción de proliferación bajo 0,2%; en cambio, en metástasis de melanoma varía de 2% a 80%.⁽⁸⁾ De esta forma, frente a la disyuntiva diagnóstica la tinción inmunohistoquímica para Ki-67 puede ser de gran ayuda para distinguir nevo de melanoma en un ganglio linfático centinela.

Índice de proliferación en linfoma cutáneo

El diagnóstico diferencial de linfoma epidermotrópico agresivo CD8+ (de Berti) puede realizarse con Ki-67. El componente epidermotrópico muestra una fracción proliferativa elevada de 50% o más en el linfoma de Berti; en cambio, en MF inicial suele ser baja.⁽⁹⁾

El diagnóstico diferencial entre hiperplasia linfoide cutánea y linfoma marginal puede ser difícil. Es importante el antecedente de una causa como infección por *Borrelia burgdorferi*, mordedura de artrópodo, sitio de tatuaje o de vacunación y terapia con oro.

El problema puede complicarse porque los folículos en hiperplasia pueden ser CD10+ y bcl-6+ con una fracción de Ki-67 sobre 90% (especialmente *Borrelia*). Sin embargo, la fracción Ki-67 es baja en el componente interfolicular cuando se trata de hiperplasia y es alta cuando se trata de linfoma marginal (Figura 2).⁽⁹⁾

Cuando se trata de poblaciones mixtas de linfocitos T y B puede haber dificultades de interpretación. En general, en las dermatosis inflamatorias de cualquier causa, la fracción Ki-67 no es usualmente alta, y la presencia de una fracción alta debe hacer sospechar neoplasia.^(9, 10)

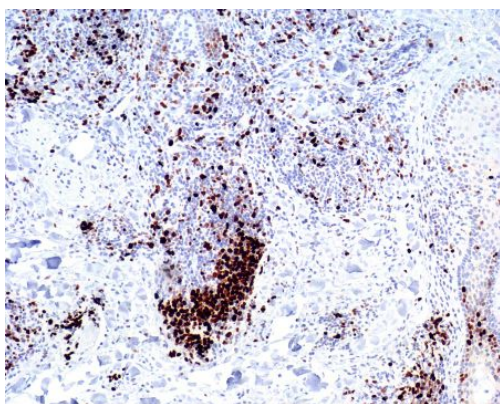


Figura 2. Linfoma marginal con fracción Ki-67 sobre 50%. Anticuerpo MIB-1, S-ABC y hematoxilina, 100x.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carlson AJ, Ross JS, Slominsky A, Linette G, Mysliborski J, Hill J, Mihm M Jr. Molecular diagnostics in melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:743-775.
2. Kirkham N. Optimal handling and criteria for melanoma diagnosis. *Histopathology* 2000; 37:467-469.
3. McNutt NS, Urmacher C, Hakimian J, Hoss DM, Lugo J. Nevoid malignant melanoma: morphologic patterns and immunohistochemical reactivity. *J Cutan Pathol* 2000; 37:467-469.
4. Sparrow LE, English DR, Taran JM, Heenan PJ. Prognostic significance of MIB-1 proliferative activity in thin melanomas and immunohistochemical analysis of MIB-1 proliferative activity in melanocytic tumor. *Am J Dermatopathol* 1998; 20:12-16.
5. Bergman R, Malkin L, Sabo E, Krner H. MIB-1 monoclonal antibody to determine proliferative activity of Ki-67 antigen as an adjunct to the histopathologic differential diagnosis of Spitz nevi. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:500-504.
6. Holt JB, Sanguenza OP, Levine EA, Shen P, Bergman S, Geisinger KR, Creager AJ. Nodal melanocytic nevi in sentinel lymph nodes. Correlation with melanoma-associated cutaneous nevi. *Am J Clin Pathol* 2004; 121:58-63.
7. Biddle DA, Evans HL, Bonnie BL, El-Naggar AK, Harvell JD, White WL, Iskandar SS, Prieto VG. Intraparenchymal nevus cell aggregates in lymph nodes: a possible diagnostic pitfall with malignant melanoma and carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:678-681.
8. Lohmann CM, Iversen K, Jungbluth AA, Berwick M, Busam KJ. Expression of melanocytic differentiation antigen and Ki-67 in nodal nevi and comparison of Ki-67 expression with metastatic melanoma. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1351-1357.
9. Robson A. Immunohistochemistry and the diagnosis of cutaneous lymphomas. *Histopathology* 2010; 56:71-90.
10. Baldassano MF, Bailey EM, Ferry JA. et al. Cutaneous lymphoid hyperplasia and cutaneous marginal zone lymphoma. Comparison of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:88-96.

ANDROGENETIC ALOPECIA AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN MEN AND WOMEN: A COMPARATIVE STUDY

Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Granada, España.

J Am Acad Dermatol 2010 (Sep); 63(3):420-9.

Introducción: En el último tiempo numerosos estudios han asociado Alopecia Androgenética (AGA) masculina con un mayor riesgo cardiovascular; sin embargo, sólo tres han determinado esta asociación en mujeres. La mayor parte de dichos estudios ha considerado el riesgo de accidente coronario o mortalidad por eventos cardiovasculares, sin analizar cada uno de los factores de riesgo cardiovascular.

Objetivos: Analizar la presencia de factores de riesgo cardiovascular incluidos en los criterios ATP III (Adult Treatment Panel-III) para síndrome metabólico, la prevalencia de ateromatosis carotídea (a través de ultrasonografía Doppler), factores hormonales (aldosterona, insulina, testosterona y SHBG), así como reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno, dímero D, VHS), en hombres y mujeres portadores de AGA así como en grupo control, analizando las diferencias entre ambos grupos.

Métodos: El estudio caso-control incluyó 154 individuos, 77 de ellos con AGA de inicio temprano (40 hombres y 37 mujeres) definida como antes de los 35 años, y 77 individuos controles (0 hombres y 37 mujeres), pacientes del Departamento de Dermatología del Hospital Universitario de Granada, España.

Resultados: El diagnóstico de Síndrome Metabólico estuvo presente en el 60% de los hombres portadores de AGA (OR = 10,5, IC 95% 3,3-32,5), 48,6% de las mujeres con AGA (OR = 10,73, 95% IC 2,7-41,2), mientras que en los controles se presentó con frecuencia significativamente menor: 12,5% en hombres y 8,1% en mujeres ($P < 0,0001$).

En relación a las placas ateromatosas, éstas fueron observadas en el 32% de los hombres con AGA (OR = 5,93, 95% CI 1,5-22,9) versus 7,5% de los sujetos controles ($P = 0,005$), y 27% de las mujeres con AGA (OR = 4,19, 95% CI 1,05-16,7) versus 8,1% de las mujeres controles ($P = .032$). Los niveles de insulina y aldosterona fueron significativamente mayores en hombres y mujeres con AGA respecto de sus controles. Los valores promedio de fibrinógeno fueron significativamente mayores en hombres portadores de AGA, mientras que los valores promedio

de fibrinógeno, PCR y dímero-D fueron significativamente mayores en mujeres portadoras de AGA versus sus respectivos controles.

Limitaciones: El estudio de una muestra de mayor tamaño portadora de AGA podría confirmar estos hallazgos, permitiendo un análisis más detallado de los diferentes factores involucrados en función del grado de alopecia, así como la comparación entre mujeres pre y post-menopáusicas.

Conclusiones: La determinación de la presencia de Síndrome Metabólico y el estudio ultrasonográfico carotídeo podrían ser de utilidad en el estudio de riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular en hombres y mujeres con AGA de inicio temprano, y por lo tanto, elementos para un enfoque preventivo y terapéutico precoz en este grupo de pacientes. (P)

DERMATOSCOPY OF FLAT PIGMENTED FACIAL LESIONS: DIAGNOSTIC CHALLENGE BETWEEN PIGMENTED ACTINIC KERATOSIS AND LENTIGO MALIGNA

Akay BN, Kocyigit P, Heper AO, Erdem C.

Br J Dermatol 2010 (Dec); 163(6):1212-7.

Introducción: Existe una alta dificultad en el diagnóstico diferencial de lesiones pigmentadas faciales (LPF). Estudios recientes indican que la dermatoscopia aumenta el porcentaje de diagnósticos correctos en LPF. Sin embargo, se desconoce la validez de los criterios dermatoscópicos para diferenciar lentigo maligno (LM) y lentigo maligno melanoma (LMM) de queratosis actínica pigmentada (QAP).

Objetivo: Evaluar los criterios dermatoscópicos de distinción entre LM/LMM y QAP.

Pacientes y Método: Análisis prospectivo con dermatoscopia convencional de 89 lesiones pigmentarias faciales que presentaban uno o más patrones dermatoscópicos considerados como específicos para el diagnóstico de LM / LMM (puntos y glóbulos gris-pizarra/negro, pigmentación folicular asimétrica, patrón anular-granular; anillo de hiperpigmentación en aberturas foliculares, estructuras romboidales y manchas negras) con estudio histopatológico posterior.

Resultados: Se examinaron 89 lesiones compatibles con LM/LMM cuyo estudio histopatológico informó ser compatible con QAP en 67 lesiones (75,3%), LM en 17

(19,1%) y LMM en 3 (3,3%). Los patrones más frecuentes observados en QAP fueron los puntos y glóbulos gris-pizarra/negro alrededor de las aberturas foliculares (70%), pseudo red cafégris (35,8%), tapones foliculares queratósicos amarillos (15%), patrón anular-granular y, con menos frecuencia, estructuras romboidales. Sólo las estructuras romboidales ($p = 0,04$), las estrías oscuras ($p = 0,000$) y las manchas negras ($p = 0,000$) fueron estadísticamente significativas para el diagnóstico de LMM.

Conclusiones: Las QAP tienen una sorprendente similitud clínica y dermatoscópica con LM/LMM. Los criterios dermatoscópicos actuales no son capaces de diferenciar LM de QAP debido a que todos los hallazgos dermatoscópicos de LM se pueden presentar en QAP salvo las manchas negras (signo avanzado); por lo tanto, la histopatología sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico correcto. (CN)

FEATURES OF PIGMENTED VULVAL LESIONS ON DERMOSCOPY

Ronger-Savle S, Julien V, Duru G, Raudrant D, Dalle S, Thomas L. *Br J Dermatol* 2010 (Sep 16). doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10043.x. [Epub ahead of print]

Introducción: La mayoría de las lesiones benignas asociadas a pigmentación vulvar comparten características clínicas con melanoma (MM), y los criterios dermatoscópicos para diferenciarlos no están bien establecidos.

Objetivo: Analizar los patrones dermatoscópicos observados en las lesiones pigmentadas de la vulva que permitan la selección de las lesiones pigmentadas de riesgo.

Pacientes y Método: Análisis retrospectivo de una serie consecutiva no seleccionada de 68 lesiones pigmentadas vulvares con diagnóstico histopatológico. Las imágenes dermatoscópicas fueron evaluadas por dos expertos en dermatoscopia en conocimiento del resultado histopatológico.

Resultados: Un total de 67 mujeres fueron examinadas, con un rango de edad 14 - 81 años (edad media de 42 años), de las cuales en 14 pacientes (20,8%) no fue su motivo de consulta (incluido un caso de MM). El patrón paralelo (36,7%), patrón en anillos (8,8%) y el reticular (5,8%) se observaron principalmente en lentigos o melanosis vulvar e hiperpigmentación postinflamatoria. El patrón homogéneo (22%) y el globular (13,2%) se observaron en nevus melanocíticos. El patrón cerebriforme (5,8%) se observó sólo en VIN y queratosis seborreica sin distinción. El patrón multicomponente (5,8%) se asoció con melanoma (60%) junto con el patrón reticular y policíclico irregular; velo azul blanquecino, puntos y glóbulos irregulares y patrón vascular atípico. Los algoritmos clásicos de diagnóstico de MM

fueron eficaces sólo en el diagnóstico de MM de mayor espesor, por lo cual se postula un nuevo algoritmo para la detección precoz de MM vulgares con una sensibilidad de 100% y especificidad de 94% en esta serie.

Conclusión: La dermatoscopia puede ayudar en el diagnóstico diferencial de las lesiones pigmentadas de los genitales femeninos. La validez del algoritmo propuesto por este estudio debe ser corroborada por estudios multicéntricos. Por el momento, para el diagnóstico precoz del melanoma vulvar, debe considerarse siempre un examen físico completo, seguimiento y biopsiar siempre frente a la duda. (CN)

OPEN TRIAL OF CICLOSPORIN TREATMENT FOR STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maitre B, Revuz J, Bagot M, Roujeau JC. *Br J Dermatol* 2010; 163:847-53.

Antecedentes: El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrosis epidérmica tóxica (NET) son reacciones mucocutáneas agudas asociadas con un pobre pronóstico. El tratamiento es principalmente sintomático basado en los cuidados de soporte. Hasta ahora varios tratamientos curativos han sido propuestos sin evidencia de efectividad.

Objetivo: Evaluar el efecto de ciclosporina en SJS y NET, posterior a pequeñas series que han sugerido un beneficio en su uso.

Métodos: Se realizó un ensayo abierto en fase 2 para determinar la seguridad y posibles beneficios de la ciclosporina en 45 pacientes ingresados con diagnóstico de SJS/NET desde marzo de 2005 hasta septiembre de 2007; 29 completaron los criterios de inclusión. La ciclosporina fue administrada en forma oral (3 mg/kg diariamente por 10 días), disminuyendo la dosis hasta completar el mes. Evaluaciones clínicas y biológicas fueron realizadas secuencialmente. La tasa de mortalidad predicha fue estimada con un puntaje pronóstico validado (SCORTEN).

Resultados: 29 pacientes fueron incluidos con un promedio \pm DS $2,8 \pm 1,8$ día después del inicio del cuadro. El diagnóstico final fue SJS ($n = 10$), SJS/NET ($n = 12$) y NET ($n = 7$). Se completó un mes de tratamiento en 26 pacientes. La administración de ciclosporina se detuvo después de 10 días de uso en 3 casos por efectos adversos, incluyendo Leucoencefalopatía posterior ($n = 1$), Neutropenia ($n = 1$) y Neumopatía nosocomial ($n = 1$). La dosis de ciclosporina fue disminuida más precozmente que lo programado en 2 casos por alteración de la función renal. El puntaje pronóstico predijo 2,75 muertes; ninguna ocurrió ($P = 0,1$). El desprendimiento epidérmico permaneció estable en 18 de los 29 casos (62%). El tiempo de hospitalización promedio fue de $16,2 \pm 9,1$ días.

Limitaciones: Muestra de estudio pequeña y ausencia de control. Sería necesario para confirmar la eficacia un ensayo doble ciego randomizado entre placebo y ciclosporina, pero esto no sería posible llevarlo a cabo en la realidad.

Conclusiones: La tasa de mortalidad y la progresión del desprendimiento cutáneo fueron más bajas de lo esperado, sugiriendo una posible utilidad de la ciclosporina en SJS y NET que necesita ser confirmada. (AA)

INCREASED SENSITIVITY OF PATCH TESTING BY STANDARDIZED TAPE STRIPPING BEFOREHAND: A MULTI-CENTRE DIAGNOSTIC ACCURACY STUDY

Dickel H, Kreft B, Kuss O, Worm M, Soost S, Brasch J, Pfützner W, Grabbe J, Angelova-Fischer I, Elsner P, Fluhr J, Altmeyer P, Geier J. *Contact Dermatitis* 2010; 62(5):294-302.

El *Strip Patch Test* es una variante del Test de Parche, creado con la finalidad de aumentar la detección de sensibilización a ciertos alérgenos en pacientes con sospecha de dermatitis de contacto. Consiste en la eliminación de las capas superficiales del estrato córneo mediante telas adhesivas, procedimiento estandarizado por los autores en otra publicación. Esto provocaría el aumento de penetración percutánea de sustancias.

Objetivo: Estimar la precisión diagnóstica del *Strip Patch Test* y *Patch Test* en relación a un *gold standard* definido (historia clínica). Comparar la precisión diagnóstica entre estos dos tests, usando tres sustancias: sulfato de níquel 5%, dicromato de potasio 0,5%, alcohol de lanolina 0,3%.

Métodos: Estudio prospectivo multicéntrico, randomizado, investigadores ciegos. Se enrolaron 790 pacientes con sospecha de dermatitis de contacto alérgica, realizándose primero una encuesta con datos de la historia clínica (*gold standard*) y luego tests de parche en duplicado en la espalda, siendo uno de los lados, al azar, tratado con cinta adhesiva, según un protocolo establecido. Se considera la diferencia de sensibilidades entre los tests el *outcome* primario.

Resultados: El *Strip Patch Test* fue más sensible que el *Patch Test* tradicional para detectar sensibilización al sulfato de níquel y dicromato de potasio. Las diferencias de sensibilidades fueron 16,4% (95% CI, 8,7–24,1%) para sulfato de níquel y 25,0% (95% CI, 8,9–41,0%) para el dicromato de potasio. Aunque las sensibilidades absolutas del *Strip Patch Test* fueron de sólo 67,2% (95% CI, 58,4 – 74,9%) y 60,7% (95% CI, 42 – 76,7%), respectivamente. No se permite obtener datos concluyentes en relación al alcohol de lanolina.

Conclusiones: El *Strip Patch Test* estandarizado probó ser superior al *Patch Test* tradicional para detectar sensibilización al sulfato de níquel y dicromato de potasio. Es

clínicamente seguro y una herramienta prometedora para mejorar el diagnóstico de las dermatitis de contacto. Tendría mayor utilidad en pacientes con un test de parche estándar negativo, cuando el sitio donde se realiza el test (espalda) tiene menor penetración percutánea que el sitio de exposición clínica (párpados, axila) para reproducir la exposición clínica en pacientes que tienen un estrato córneo dañado o para sustancias con poca penetración percutánea.

Limitaciones: El *gold standard* utilizado puede no ser lo suficientemente sensible; el VPP en la población estudiada fue bajo. Se requiere probar otras sustancias. No reportan detalladamente los efectos secundarios. Mayor utilidad en población con alta probabilidad pre-test de estar sensibilizada. (RR)

PEMPHIGUS AND OSTEOPOROSIS: A CASE-CONTROL STUDY

Wohl Y, Dreiherr J, Cohen AD.

Arch Dermatol 2010 (Oct); 146(10):1126-31.

Introducción: El pénfigo corresponde a una dermatosis ampollar autoinmune, caracterizada por la formación de ampollas flácidas y erosiones en piel y mucosas. Si bien es infrecuente, puede presentar una alta morbimortalidad de no ser adecuadamente tratado. Dentro de las terapias disponibles, los corticoides sistémicos son una piedra angular del tratamiento, solos o asociados a otros agentes inmunomoduladores. Dentro de los efectos adversos del uso de corticoides sistémicos destaca la osteoporosis, la que además ha sido descrita en otras enfermedades inflamatorias crónicas.

Objetivo: Evaluar la asociación entre pénfigo y osteoporosis utilizando una gran base de datos de pacientes.

Métodos: Estudio retrospectivo de casos y controles. Se analizó la base de datos Claitch Health Services, que recibe datos médicos, de farmacia y servicios administrativos de salud de cerca de 4 millones de pacientes en Israel. Se definió como caso a todo paciente con dos diagnósticos de pénfigo, consignados en la ficha electrónica, realizados por dermatólogo. Se compararon con controles pareados por edad y sexo.

Resultados: Se ingresaron 255 y 509 controles. 40,4% de los pacientes con pénfigo presentaron osteoporosis frente a un 6,5% de los controles (P < 0,001, OR 9,77 IC 95% 6,34-15,10). En el análisis multivariado, al controlar por factores confundentes, incluido el uso de corticoides, se mantiene dicha tendencia, aunque algo menor (OR 4,27 IC 95% 2,44-7,47; P < 0,001). No se observaron diferencias al evaluar el uso de medicamentos que podrían causar osteoporosis, como anticoagulantes, anticonvulsivantes, inhibidores de la bomba de protones o furosemida, entre otros.

Discusión: El péñfigo aumenta el riesgo de osteoporosis en ambos sexos; este riesgo aumenta al asociar corticoides sistémicos, incluso en dosis bajas. Se recomienda el uso de las mínimas dosis de corticoides posibles, controles clínicos y densitometría ósea y asociación con suplementos de calcio, vitamina D y eventualmente bifosfonatos o raloxifeno cuando sea necesario.

Limitaciones: No se analiza la severidad clínica de péñfigo ni de osteoporosis, no existe el antecedente del estado hormonal ni los resultados de las densitometrías de los pacientes. (EA)

DERMOSCOPIC FEATURES OF ACRAL LENTIGINOUS MELANOMA IN A LARGE SERIES OF 110 CASES IN A WHITE POPULATION

Phan A, Dalle S, Touzet S, et al.

Br J Dermatol 2010 (Apr); 162(4):765-71.

Introducción: El melanoma lentiginoso acral es raro y su diagnóstico en general es tardío. La dermatoscopia es una técnica útil y no invasiva para el diagnóstico de lesiones pigmentadas; sin embargo, las lesiones acrales no muestran el patrón característico de otras zonas del cuerpo.

Objetivo: Investigar las características dermatoscópicas en una gran cohorte de pacientes con melanoma acral, incluyendo el compromiso ungueal y variantes amelanóticas, para enfatizar su valor diagnóstico en población blanca.

Método: Se recolectaron retrospectivamente todas las fotos de melanomas lentiginosos acrales confirmadas con análisis histopatológico tomadas entre septiembre de 1996 y junio de 2009 del Hospital Universitario, Lyon, Francia. El análisis dermatoscópico fue realizado por tres autores independientemente. Fueron evaluadas por separado las lesiones de melanoma lentiginoso acral, las con compromiso ungueal y las amelanóticas.

Resultados: Se incluyeron 110 pacientes blancos, de los cuales 55 (50%) presentaban melanoma lentiginoso en plantas, 11 (10%) en palmas y 44 (40%) del aparato ungueal. El Breslow promedio fue de 2,6 mm. En piel acral, el patrón más común fue el pigmentado difuso irregular (60%) y el patrón paralelo de la cresta (53%). Otras características benignas también fueron encontradas, pero sólo focalmente. De las lesiones ungueales, 29 pacientes (66%) presentaron melanoniquia estriada longitudinal con grosor variable y distrofia de la lámina ungueal en 19 pacientes (43%). Se observó también la presencia de melanoniquia estriada de forma triangular en 2 pacientes. De las lesiones amelanóticas, existían remanentes de pigmento en un 89% de las lesiones y áreas rojo-blanquecinas en un 95% de ellas.

Conclusiones: Las características dermatoscópicas acrales son diferentes al resto de la piel. Los patrones más

sugerentes de melanoma en piel acral son el patrón pigmentado difuso irregular y el patrón paralelo de la cresta. Los patrones benignos no son raros de encontrar focalmente, pero siempre acompañados de lesiones malignas características, lo que destaca la importancia de revisar la lesión completa. En conclusión, la dermatoscopia sería útil en diagnosticar melanoma acral, lo cual ayudaría al diagnóstico precoz. Sería interesante realizar la misma revisión pero de lesiones benignas acrales y así evaluar los patrones dermatoscópicos característicos en población blanca. (DM)

FREQUENCY OF OCCULT HIGH-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITELIAL NEOPLASIA AND INVASIVE CANCER WITHIN ANAL CONDYLOMATA IN MEN WHO HAVE SEX WITH MEN

Schlecht HP, Fugelso DK, Murphy RK, Wagner KT, Doweiko JP, Proper JA, Dezube BJ, Panther LA.

Clinical Infectious Diseases 2010; 51(1):107-110.

Introducción: Los casos de carcinoma escamoso anal en personas VIH seropositivas que tienen sexo con hombres han ido en incremento en las últimas décadas. El aumento en las expectativas de vida de los pacientes VIH seropositivos ha permitido que infecciones de alto riesgo por virus papiloma humano progresen a carcinoma escamoso anal en una pequeña proporción de pacientes.

Objetivo: Reportar la prevalencia de neoplasia intraepitelial de alto grado y de carcinoma espinocelular oculto en pacientes hombres que tienen sexo con hombres (HCH), con condilomas anales múltiples, y además se realiza una comparación entre pacientes VIH positivos y VIH negativos.

Metodología: Corresponde a una cohorte de 319 pacientes (159 pacientes VIH positivo HCH y 160 pacientes VIH negativos HCH) investigados de forma retrospectiva y que fueron referidos a un único servicio de cirugía universitario en donde se realizan cirugías ablativas para condilomas anales entre mayo de 2002 y abril de 2007. La extirpación de los condilomas anales se realizó por visualización de todas las lesiones con anoscopia de alta resolución y se realizó extirpación quirúrgica con láser CO₂. Todas las muestras extirpadas fueron a estudio histopatológico.

Resultados: Se obtuvo que 43% de los pacientes VIH positivos HCH presentaron una neoplasia intraepitelial de alto grado en las muestras extirpadas y un 4% presentaron un carcinoma de células escamosas anal.

En cambio, en el grupo de pacientes VIH negativo HCH presentaron una neoplasia intraepitelial anal el 26% de los pacientes y el 1% presentó un carcinoma de células escamosas anal.

Discusión: En los pacientes VIH seropositivos los

eventos de carcinoma espinocelular anal y neoplasia intraepitelial de alto grado se presentaron casi el doble de veces comparado con el grupo VIH seronegativos. Estos datos enfatizan la importancia de la toma de muestras histológicas en los condilomas anogenitales múltiples, para el tratamiento de ellas, en los pacientes VIH positivos HCH. (MP)

SENTINEL LYMPH NODE EXCISION AND PET-CT IN THE INITIAL STAGE OF MALIGNANT MELANOMA: A RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 61 PATIENTS WITH MALIGNANT MELANOMA IN AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER STAGES I AND II

Klode J, Dissemmond J, Grabbe S, Hillen U, Poeppel L Th, Boeing C. *Dermatol Surg* 2010 (Apr); 36(4):439-45. [Epub 2010 Feb 19]

Resumen. La escisión de ganglio centinela (EGC) en relación a la detección de metástasis linfáticas regionales y la estratificación de melanoma maligno ha sido tema de controversia. A su vez, el uso de tomografía de emisión de positrones (PET) asociado a tomografía computada (PET-CT) como método diagnóstico no invasivo para la detección de metástasis ganglionares ha ido incrementando su interés en el tiempo.

Este estudio compara la EGC versus PET-CT en el diagnóstico de metástasis linfáticas en pacientes con melanoma maligno (MM) en estadio I y II de la clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC).

Este estudio retrospectivo incluyó 61 pacientes con MM primario del Departamento de Dermatología del Hospital Universitario de Essen, Alemania, entre el período comprendido entre enero de 2004 y diciembre de 2006, con índice de Breslow > 1 mm, en los cuales se realizó PET-CT previo a la realización de la escisión del ganglio centinela, encontrándose linfonodos metastásicos en 14 de estos pacientes (23%), en 17 linfonodos (de un total de 174 extraídos). Sólo uno de ellos (1/17) fue detectado previo a EGC con PET-CT, mostrando en este estudio (PET-CT) una sensibilidad de 5,9% y valor predictivo negativo de 78%.

Se concluye con estos resultados que la EGC es más sensible que el PET-CT en el diagnóstico de metástasis linfáticas pequeñas (micro metástasis definidas como < 2 mm); por lo tanto, no se considera apropiado el PET-CT para la evaluación de etapas tempranas de pacientes con melanoma maligno y estaría recomendado en pacientes con MM primario en etapas III y IV.

La escisión del ganglio centinela se recomienda en la estadificación de pacientes con MM en etapas I y II para la administración de terapia coadyuvante; sin embargo, este estudio está limitado por ser un estudio retrospectivo y por el bajo número de pacientes incorporados en la revisión. (LM)

TREATMENT OF LENTIGO MALIGNA WITH IMIQUIMOD CREAM: A LONG-TERM FOLLOW-UP STUDY OF 10 PATIENTS

Van Meurs T, Van Doorn R, Kirtschig G. *Dermatol Surg* 2010 (Jun); 36:853-858.

Introducción: El Lentigo Maligno (LM) es la fase *in situ* del Lentigo Melanoma Maligno (LMM). El riesgo de que desarrolle un LMM es incierto. Su tratamiento de elección es la extirpación, pero ésta puede causar cicatrices deformantes de gran importancia, ya que se localiza principalmente en cara. Por otra parte, las tasas de recurrencia de la extirpación estándar son elevadas.

Series de casos iniciales de LM tratados con imiquimod crema al 5% han dado resultados prometedores, pero el seguimiento de éstos fue corto. No hay un régimen estándar recomendado para el tratamiento de LM con imiquimod.

Objetivo: Evaluar los resultados a largo plazo del tratamiento con imiquimod en pacientes con LM.

Pacientes y Métodos: Todos los pacientes diagnosticados con LM entre 2004 y 2007 en el Departamento de Dermatología de un hospital universitario fueron informados de las diferentes modalidades de tratamiento (escisión, crioterapia, radioterapia e imiquimod crema al 5%). A los pacientes que eligieron tratamiento con imiquimod, se les informó la naturaleza experimental del tratamiento y se aconsejó la vigilancia durante al menos cinco años después del tratamiento. El grupo de tratamiento consistió en 7 hombres y 3 mujeres, caucásicos, con edad media de 65 años (48-90). Cinco habían tenido tratamiento anterior con crioterapia. Todos los LM se localizaron en cara, y el diámetro máximo de las lesiones varió entre 7 y 35 mm. El diagnóstico clínico se confirmó histológicamente antes del tratamiento. La crema de imiquimod al 5% se aplicó en la noche en la zona clínicamente afectada y en 2 cm de piel normal circundante. La duración del tratamiento osciló entre seis-13 semanas. Inicialmente, los pacientes fueron tratados tres v/sem por sólo seis a ocho semanas, con un aumento todos los días si no se producía inflamación. Posteriormente se desarrolló un régimen más intenso: una v/día por 12 semanas, con reducción de la frecuencia a tres v/sem en caso de inflamación severa. Un paciente fue tratado con dos ciclos de imiquimod una v/día de cuatro semanas con un intervalo de cinco meses. Otro paciente fue tratado con dos ciclos de imiquimod una v/día de dos y seis semanas, con un intervalo de un mes. Se tomó biopsia post-tratamiento del sitio adyacente a la cicatriz de la biopsia diagnóstica al menos cuatro semanas después del fin del tratamiento. Se realizó una segunda biopsia aproximadamente un año después del tratamiento.

Resultados: Nueve de 10 pacientes (90%) respondieron

ron clínica e histológicamente al tratamiento con imiquimod tópico. Un paciente no respondió a la aplicación tres v/sem por seis semanas, ni a la aplicación diaria por dos semanas. El tiempo entre el final del tratamiento y la primera biopsia post-tratamiento fue de dos meses promedio (cinco semanas -15 meses). La segunda biopsia post-tratamiento fue tomada en 7 pacientes después de un seguimiento de 14 meses promedio (9-40 meses). El seguimiento post-tratamiento fue de 36 meses promedio (11-56 meses). Cuatro de los 9 pacientes con respuesta inicial tuvieron recurrencia del LM a los 9, 10, 17 y 27 meses post-tratamiento. Tres de las recurrencias fueron clínicamente obvias, pero un paciente no presentó lesión cutánea visible y la biopsia reveló LM. Tres pacientes tuvieron una reacción local severa; un paciente experimentó síntomas similares a la influenza y una infección local secundaria. Ninguno de los pacientes presentó cicatrices, incluso los con inflamación severa. Se observó hiperpigmentación post-inflamatoria transitoria ocasional. Resultados cosméticos excelentes. Ninguno de los pacientes presentó progresión a LMM.

Conclusión: El imiquimod tópico parece ser un tratamiento eficaz para un subgrupo de pacientes con LM. Los autores recomiendan seguimiento a largo plazo y toma de múltiples biopsias post-tratamiento, incluso en ausencia de recidiva clínica. Todavía se debe encontrar un esquema de tratamiento óptimo.

Ventajas: Seguimiento a largo plazo. Resalta la importancia de biopsias seriadas en el seguimiento aun sin evidencia clínica de recidiva. Destaca la falencia de esquemas estandarizados de tratamiento con imiquimod.

Limitaciones: La naturaleza del estudio (serie de casos) no permite mayores análisis. Número de casos muy reducido. Esquemas de tratamiento muy heterogéneos. Tiempo de seguimiento muy heterogéneo. Segunda biopsia fue realizada sólo en 7 pacientes. (CC)

Coordinadora: Dra. Ximena Echeverría P.

Depto. de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Colaboraron en esta revisión los doctores: Pedro Jaramillo (PJ), Claudia Nicklas (CN), Álvaro Abarzúa (AA), Rocío Rubio (RR), Esteban Avello (EA), Daniela Majerson (DM), Mario Pérez (MP), Luis Mondaca (LM), Consuelo Cárdenas (CC).

COMENTARIOS DEL EDITOR

Juan Honeyman M.

1. NOTICIAS

Asume nuevo Directorio de la Sociedad Chilena de Dermatología: Presidenta Dra. Irene Araya, Vice-Presidente Dr. José Hono, Secretaria General Dra. Eliana Faúndez y Tesorero Dr. Aurelio Salvo.

El nuevo Directorio está integrado por los Drs. Directores Pilar de la Sotta, Héctor Fuenzalida, Marcela Le-Bert, Pedro Lobos, Rodrigo Loubies, Daniela Merino, Emilio Sudy y el Dr. Enrique Mullins (Past-President).

Entre las actividades que se propone realizar el nuevo Directorio destacan la acreditación de la especialidad, potenciar el trabajo de los representantes de la Sociedad en el Ministerio de Salud (MINSAL) y otras instituciones. Otra labor de importancia será el desarrollo de instancias que faciliten la recertificación de los asociados.

Se propone realizar un diseño de actividades que permita potenciar y difundir la especialidad. Trabajo en conjunto con el MINSAL y con otras instituciones privadas y públicas de salud. Además se creará un equipo de Asesoría Comunicacional.

Otro de los objetivos será el de consolidar los órganos de difusión de nuestra especialidad, como lo son la *Revista Chilena de Dermatología* y la página web de la Sociedad.

Se continuará con el apoyo a la gestión de la Asociación Gremial de Dermatólogos (AG) y a las actividades de mejora en distintos aspectos gremiales. También se participará activamente en el posicionamiento y difusión hacia otras organizaciones similares y a instituciones de salud privadas y gubernamentales.

Respecto a las actividades científicas programadas para el año 2011, éstas serán las siguientes:

Viernes 18 de marzo: 1ª Reunión Científica

Sábado 2 de abril: 1ª Sesión de Educación Continua. Tema: Barrera Cutánea.

Viernes 15 de abril: 2ª Reunión Científica.

Viernes 20 de mayo: 3ª Reunión Científica.

Viernes 10 y Sábado 11 de junio: XXIV Simposium de Trastornos Pigmentarios y Alteraciones de las Uñas y Pelo
Organiza: Unidad de Dermatología, Pontificia Universidad Católica. Director: Dr. Sergio Silva. Coordinadores: Dres. Ariel Hasson y Néstor Carreño. Lugar: Hotel InterContinental.

Viernes 22 de Julio: 4ª Reunión Científica.

Jueves 18, viernes 19 y sábado 20 de agosto: XXV Curso Internacional de Terapéutica Dermatológica. Organiza: Departamento de Dermatología – Hospital Clínico, Universidad de Chile. Coordinadoras: Dra. Rosamary Soto y Dra. Verónica Catalán.

Sábado 3 de septiembre: 2ª Sesión de Educación Continua. Grupo de Trabajo de Acné.

Viernes 23 de septiembre: II Simposio Internacional de Dermatología Correlación Clínico-Histopatológica en Dermatología. Organiza: Departamento de Dermatología, Clínica Las Condes. Director: Dr. Pedro Lobos. Coordinador: Dr. Rodrigo Schwartz. Lugar: Auditorio Mauricio Wainer, Clínica Las Condes.

Jueves 20 y viernes 21 de octubre: XVII Jornadas Dermatológicas de Clínica Alemana. Organiza: Departamento de Dermatología – Clínica Alemana. Director: Dr. Raúl Cabrera. Coordinador: Dr. Roberto Valdés.

Viernes 7 de septiembre: 5ª Reunión Científica.

Jueves 17, viernes 18 y sábado 19 de noviembre: Jornadas Anuales Prof. Dr. Hernán Hevia P.

Entre los días 19 y 21 de abril del 2012 se programó el IX Congreso Chileno de Dermatología, a desarrollarse en el Hotel Sheraton de Santiago. Presidente Dr. José Hono P. Secretarías Científicas Dras. Eliana Faúndez y Pilar de la Sotta. El Comité Científico estará integrado por los Drs. Pilar Valdés, Hernán Correa, Ximena Fajre, Francisca Schroeder, Perla Calderón, Daniela Kramer, Marianne Kolbach y Rodrigo Loubies. El Comité Asesor, por los Drs. María Isabel Herane, Montserrat Molgó, Rubén Guarda, Juan Honeyman, Raúl Cabrera, Félix Fich, Enrique Mullins L, Cecilia Orlandi y María Luisa Pérez-Cotapos.

Con gran beneplácito se recibe a los nuevos miembros de la Sociedad, los Drs. María Piedad Bello, Denis Tom Montalva, David Oschilewski Lucares, Benedicto Villagrán, Claudio Sotomayor Soto.

Finalmente, sólo queda felicitar y agradecer al Dr. Enrique Mullins y a los integrantes de su Directorio por la excelente labor desarrollada durante su gestión a cargo de las actividades de la Sociedad Chilena de Dermatología.

2. COMENTARIOS CIENTÍFICOS

A. NOVEDADES DE PUBLICACIONES RECIENTES

1. Fisiopatología del prurito

Buddenkotte J, Steinhoff M. Pathophysiology and therapy of pruritus in allergic and atopic diseases. *Allergy* 2010; 65:805-821.

2. Acné y riesgo de suicidio

Sundström A, Alfredsson L, Sjölin-Forsberg G, et al. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study. *BMJ* 2010; 341:c5812.

3. Penfigoide buloso y demencia

Taghipour K, Chi C-C, Vincent A, et al. The Association of Bullous Pemphigoid with Cerebrovascular Disease and Dementia. A Case-Control Study. *Arch Dermatol* 2010; 146(11):1251-1254.

4. Nuevo biológico: Secukinumab que la IL-17A (Novartis)

<http://www.reuters.com/article/idUSLDE6950KA20101006>

5. Parche electrónico para el tratamiento del acné

<http://www.dailymail.co.uk/health/article-1313734/The-electric-patch-end-embarrassment-acne.html>

6. Hidrosadenitis supurativa

Hsiao JL, Antaya RJ, Berger T, Maurer T, Shinkai K, Leslie KS. Hidradenitis suppurativa and concomitant pyoderma gangrenosum: a case series and literature review. *Arch Dermatol* 2010 (Nov); 146(11):1265-1270.

7. Dermatitis atópica

Batchelor JM, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2008 and 2009. *Clin Exp Dermatol* 2010 (Dec); 35(8):823-7.

8. Amiloidosis cutánea y cerebro

Schreml S, Kaiser E, Landthaler M, Szeimies RM, Babilas P. Amyloid in skin and brain: What's the link. *Exp Dermatol* 2010 (Nov); 19(11):953-957.

9. Sexo y enfermedades cutáneas

Chen W, Mempel M, Traidl-Hofmann C, Al Khusaei S, Ring J. Gender aspects in skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 (Dec); 24(12):1378-1385.

B. CONCLUSIONES DE PUBLICACIONES RECIENTES

1. La UVB de banda angosta aumenta los niveles de vitamina (D25 [OH] D) durante el tratamiento de pacientes con psoriasis. El 75% de los psoriáticos tienen niveles insuficientes de vitamina D durante el invierno.

Vemulapalli P, Lim HW. Phototherapy and Vitamin D. *Arch Dermatol* 2010; 146(8):906-908.

Ryan C, Benvon Moran B, Malachi J, McKenna MJ, et al. The effect of narrowband UV-B treatment for psoriasis on vitamin D status during wintertime in Ireland. *Arch Dermatol* 2010; 146(8):836-842.

2. La radiación ultravioleta aumenta la expresión de metalo proteinasas y puede participar en la formación de lesiones granulomatosas en los pacientes con rosácea.

Jang YH, Sim JH, Kang HY, Kim YC, Lee ES. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases in the granulomatous rosacea compared with the non-granulomatous rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010. [En prensa.]

3. Las personas con mayor contacto con pacientes de dermatitis atópica son frecuentes portadores de estafilococos nasales versus los controles.

Shan Chiu L, Chi Ying Chow V, Mei Lun Ling J, Lun Hon K. Close Contacts of Patients with Atopic Dermatitis More Likely To Have High Nasal *S. Aureus* Levels. *Staphylococcus aureus* Carriage in the Anterior Nares of Close Contacts of Patients with Atopic Dermatitis. *Arch Dermatol* 2010; 146(7):748-752

4. Los pacientes con psoriasis tienen mayor riesgo de desarrollar patologías psiquiátricas. Comparados con sujetos normales, los psoriáticos desarrollan depresión 1,39 vez más (1,37-1,41), ansiedad 1,31 vez (1,29-1,34) y suicidios 1,44 vez (1,32-1,57).

Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol* 2010 (Aug); 146(8):891-895.

5. Retinoides tópicos son alterados por la radiación ultravioleta y se convierten en productos tóxicos.

Tolleson WH, Cherng SH, et al. Photodecomposition and Phototoxicity of Natural Retinoids. *Int J Environ Res Public Health* 2005; 2(1):147-155.

6. Transformación de células cutáneas en células sanguíneas. En el futuro se podrán hacer transfusiones con sangre elaborada de la propia piel.

Szabo E, Rampalli S, Risueño RM, et al. Direct conversion of human fibroblasts to multilineage blood progenitors. *Nature* 2010 (Nov 25); 468(7323):521-526.

C. COMENTARIOS SOBRE PUBLICACIONES RECIENTES

I. Vitamina D. Nuevas propiedades

La vitamina D participa en el control de los genes de diversas enfermedades, tales como algunos tipos de cáncer, demencia y afecciones autoinmunes. Investigadores de Oxford y Canadá han identificado 2.776 posiciones de genes ocupados por el receptor de esta vitamina y 229 genes que cambian como respuesta a la vitamina D.

El receptor de vitamina D está aumentado en patologías autoinmunes, como la enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple y diabetes tipo I. Además se asocia en regiones con cánceres como la leucemia y el carcinoma colorrectal. Los suplementos con esta vitamina ayudan a evitar el desarrollo de estas patologías.

Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. *Genome Res* 2010 (Oct); 20:1352-1360.

2. Isotretinoína en pacientes con depresión

El consejo directivo de la Academia Americana de Dermatología considera que el uso de isotretinoína oral en pacientes con acné severo es adecuado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, así como también en pacientes con depresión, siempre y cuando se les advierta de los riesgos del medicamento y se controle al paciente evaluando la evolución y la aparición de cualquier síntoma de alguna de estas patologías.

www.aad.org/Forms/Policias/Uploads/PS/PS-Isotretinoin.pdf

www.aad.org/research/guidelines/current_guidelines.html.

3. Asociación del demodex con rosácea

Las personas con más infestación con *Demodex folliculorum* son 7,57 veces más propensas a desarrollar una rosácea.

Los autores evaluaron a 28.527 personas.

Zhao YE, Wu LP, Peng Y, Cheng H. Retrospective Analysis of the Association Between Demodex Infestation and Rosacea. *Arch Dermatol* 2010; 146(8):896-902.

D. TEMA DE REVISIÓN

Reacciones adversas a medicamentos

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son frecuentes. El 15,1% de los pacientes hospitalizados presentan reacciones a medicamentos durante sus hospitalizaciones. El 6,7% de los pacientes experimentan cuadros severos. En pacientes ambulatorios un 25% de los pacientes reportan reacciones adversas y 13% son severas.

Las RAM pueden ser predecibles o impredecibles. Las predecibles son en su mayoría dosis-dependientes y están relacionadas con las acciones farmacológicas del medicamento. Las RAM predecibles representan el 80%. Pueden ser originadas por sobredosis, efectos secundarios, efectos adversos e interacción con otras drogas.

Las RAM impredecibles son dosis-independientes, no se relacionan con las acciones farmacológicas del medicamento, y ocurren sólo en sujetos susceptibles. Entre éstas destacan la intolerancia medicamentosa (efecto farmacológico no deseado a dosis bajas), idiosincrasia (efectos anormales o no esperados), alergia a medicamentos (mediada por IgE), y las reacciones pseudo alérgicas (anafilactoides por liberación directa de mediadores de los mastocitos y basófilos).

Las RAM inmunológicas se clasifican por los mecanismos de hipersensibilidad de Gell y Coombs. Las reacciones tipo I o de hipersensibilidad inmediata son mediadas por anticuerpos IgE específicos al medicamento. Las reacciones tipo II o citotóxicas, por anticuerpos IgG o IgM específicos al medicamento. Las reacciones tipo III son por complejos inmunes, y las reacciones tipo IV, de hipersensibilidad retardada mediada por mecanismos inmunes celulares. Estas últimas se pueden subdividir en cuatro categorías: tipo IVa (activación y reclutamiento de monolitos), tipo IVb (eosinófilos), tipo IVc (células T CD4 y CD8) y tipo IVd (neutrófilos).

Otro mecanismo de inducción de reacciones adversas es el de la interacción farmacológica con receptores inmunes. En estos casos un medicamento se une no covalentemente a un receptor de células T, que puede desencadenar una respuesta inmune por medio de la interacción con el receptor de MHC. En este caso no se requiere de sensibilización porque existe una estimulación directa de células de memoria y efectores, lo cual es similar a lo que ocurre con los súper antígenos.

Las RAM inmunológicas pueden afectar múltiples sistemas y órganos y manifestarse en una variedad de reacciones. Las manifestaciones cutáneas son las más comunes de las reacciones alérgicas inducidas por drogas. Pueden asociarse a manifestaciones clínicas en otros órganos, como anormalidades hematológicas, hepatitis, neumonitis, linfadenopatías y artralgias.

La manifestación cutánea más común de la reacción alérgica inducida por drogas es un exantema generalizado (también conocido como erupción maculopapular). Urticaria y angioedema o ambas son reacciones medicamentosas frecuentes, que pueden ser originadas por reacciones mediadas por IgE, enfermedad del suero, reacciones pseudoalérgicas o por otros mecanismos (ej., mediadas por bradiquinina).

Reacciones medicamentosas cutáneas más severas son el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET). El síndrome de exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es otra forma cutánea inducida por medicamentos: es una respuesta inflamatoria multiorgánica que puede poner en riesgo la vida. Descrito por primera vez por anticonvulsivantes, DRESS es una forma atípica de otras reacciones alérgicas inducidas por medicamentos en que la reacción se desarrolla tardíamente, usualmente de dos a ocho semanas después del inicio del tratamiento; los síntomas pueden empeorar después de suspender el medicamento; y pueden persistir por semanas o aun meses después que la droga se haya suspendido.

Una historia clínica detallada es esencial para la eva-

luación diagnóstica del paciente con sospecha de alergia medicamentosa. La historia orienta a la elección de pruebas diagnósticas. Se debe consultar al paciente sobre los medicamentos que ingiere habitualmente, y los que ha usado recientemente. El tiempo transcurrido de la reacción, síntomas asociados (compromiso respiratorio, gastrointestinal, etc.), el tipo de reacción (ej., urticaria, morbiliforme, buloso o exfoliativo) y el tiempo que duró la reacción.

Las RAM se pueden presentar en numerosas formas, y afectan órganos individuales o con involucramiento multisistémico. Sin embargo, cada presentación clínica no es única o específica. Por ejemplo, una erupción morbiliforme que ocurre en un niño que recibe penicilina para una infección del tracto respiratorio superior puede ser debida a un exantema vírico y no ser una reacción alérgica inducida por el medicamento. Los pacientes con alergias a múltiples medicamentos pueden tener una enfermedad crónica agregada y no ser una alergia a medicamentos. Esto ocurre con frecuencia en pacientes con urticaria crónica, desórdenes de ansiedad, asma, disfunción de las cuerdas vocales, anafilaxia idiopática o mastocitosis.

La evaluación de laboratorio puede ser útil para la evaluación de pacientes con sospecha de reacción a medicamentos, de acuerdo a la historia y los hallazgos físicos. La eosinofilia es sugerente de reacción alérgica inducida por medicamentos, aunque la ausencia de eosinofilia no excluye una reacción alérgica inducida por medicamentos. Los auto anticuerpos pueden ser útiles en la evaluación de una vasculitis inducida por medicamentos (ej., anticuerpos citoplasmáticos antinucleares) y de lupus eritematoso inducido por medicamentos. En el LES por drogas los niveles de anticuerpos antihistonas son frecuentemente positivos. En pacientes con LE cutáneo, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB o ambos son frecuentemente positivos.

En casos de anafilaxia, puede ser útil la detección de un aumento de la triptasa total en suero o los niveles de triptasa madura en suero (también conocida como α -triptasa), con un *peak* de 0,5 a dos horas después de la administración del medicamento y después disminuye con una vida media de cerca de dos horas. Otro método para medir la liberación de mediadores de mastocitos sistémicos es la recolección de orina de 24 horas para la mayoría de los metabolitos urinarios mayores de histamina o prostaglandina D2.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediadas por anticuerpos IgE se detectan determinando la IgE específica contra el medicamento, útil en el caso de medicamentos de alto peso molecular. En los casos de medicamentos de bajo peso molecular, sólo están disponibles para penicilina. La haptención del anillo β -lactámico de la penicilina a una proteína (ej., peniciloil-polilisina [PPL])

incrementa la inmunogenicidad, lo cual se detecta midiendo la IgE específica. Es difícil demostrar la respuesta inmune a la mayoría de los químicos de medicamentos de bajo peso molecular aun empleando los ensayos *in vitro* de IgE específica (ej., RAST, ImmunoCAP e Immulite).

Un método recientemente descrito es la prueba de activación de basófilos, que consiste en evaluar la expresión de CD63 o CD203C en basófilos después de la estimulación con un alérgeno. Este método puede ser útil para evaluar a los pacientes con alergia a antibióticos β -lactámicos, AINE y relajantes musculares, aunque se necesitan estudios para que se confirme su utilidad como prueba diagnóstica.

El test de parche con medicamentos puede ser útil para algunas reacciones medicamentosas cutáneas, como exantemas maculo-papulares, pustulosis exantemática generalizada aguda y erupción medicamentosa fija. No son de utilidad para erupciones urticarianas.

Una biopsia de la piel puede ser útil en casos en los cuales se involucran múltiples medicamentos. No existen criterios histológicos para el diagnóstico de erupciones inducidas por medicamentos; la presencia de eosinófilos orienta a la pesquisa de medicamentos, pero una biopsia de piel no puede excluir otras causas.

Manejo de las reacciones adversas a medicamentos

Lo ideal es evitar el medicamento causante; en casos en los cuales no existan fármacos alternativos adecuados se puede intentar inducir tolerancia temporal para permitir al paciente tomar de forma segura el medicamento. También se puede practicar una prueba administrando una dosis graduada.

La desensibilización a medicamentos es un procedimiento que modifica la respuesta inmune al medicamento y que permite administrar temporalmente el medicamento en una forma segura. Este procedimiento se puede realizar en casos como la alergia medicamentosa por IgE (ej., penicilina). Sin embargo, no es efectiva en aquellos casos no mediados por IgE o no mediados inmunológicamente.

La inducción a la tolerancia del medicamento es más apropiada para incluir no sólo la desensibilización mediada por IgE, sino también la desensibilización no mediada por IgE. La tolerancia a medicamentos es un estado en el cual el paciente con alergia al medicamento va a tolerar el mismo sin una reacción adversa. La tolerancia a medicamentos no es necesariamente permanente y tampoco significa que sea por mecanismo de tolerancia inmunológica. La desensibilización a medicamentos mediada por IgE es una forma de tolerancia inmunológica.

La inducción de tolerancia inmunológica modifica la respuesta del paciente a un medicamento (mediante un

mecanismo inmunológico o por otros mecanismos no inmunológicos) y permite el tratamiento en forma segura, aunque no en forma permanente. La inducción de la tolerancia a medicamentos puede involucrar mecanismos inmunológicos IgE, mecanismos inmunes no IgE, mecanismos farmacológicos y mecanismos no definidos.

En general, los procedimientos que inducen tolerancia a medicamentos consisten en la administración de dosis crecientes del medicamento y varían en la dosis de inicio y la duración del procedimiento. Estos procedimientos inducen un estado temporal de tolerancia, el cual se mantiene sólo por el tiempo que el paciente continúe con el uso del medicamento específico. Este procedimiento debe repetirse si un paciente requiere utilizar el medicamento nuevamente.

La prueba de dosis graduada (PDG) es un procedimiento para determinar si un paciente va a tener una reacción adversa a un medicamento. Consiste en administrar dosis más bajas que las terapéuticas en un periodo de tiempo y la observación de las reacciones. El comenzar con dosis bajas permite una reacción menos severa o más fácilmente tratable. A diferencia de la inducción de tolerancia, una PDG no modifica la respuesta inmunológica o no inmunológica a un medicamento. Este método es utilizado en pacientes que después de una evaluación completa tienen pocas probabilidades de tener alergia a determinado medicamento. Se debe realizar sólo siempre y cuando el beneficio del tratamiento con el medicamento sea mayor que el riesgo de hacer la prueba.

La dosis de inicio para la PDG es generalmente mayor que la de inducción a la tolerancia de drogas, y debe realizarse incrementando las dosis en varias etapas. Los intervalos entre dosis dependen de las reacciones previas, y el procedimiento puede tomar horas o días para completarse.

Una dosis de inicio para una inducción de tolerancia inmune IgE a medicamentos (desensibilización) es cerca de dos veces la dosis utilizada en el test cutáneo para detectar la alergia mediada por IgE. La dosis habitual de inicio para PDG es una centésima de la dosis final para el tratamiento. En contraste, para la inducción a la tolerancia del medicamento mediado por IgE la dosis inicial es a menudo la diezmilésima de la dosis final. Se debe tener precaución cuando una PDG se realiza con más de cuatro a cinco pasos, porque puede inducir modificaciones de las células efectoras inmunes y, por lo tanto, inducir tolerancia al medicamento en un paciente. En estas circunstancias, las administraciones futuras del medicamento se deben realizar con precaución.

La PDG o la inducción de tolerancia al medicamento no debe realizarse si la historia de reacción es consistente

con una reacción severa no mediada por IgE, como en el síndrome de Stevens-Johnson, NET, DRESS, hepatitis o anemia hemolítica.

Alergia a las penicilinas

Cerca del 10% de los pacientes son alérgicos a las penicilinas. Sin embargo, aproximadamente 90% de los pacientes con historia de alergia a la penicilina son capaces de tolerar las penicilinas. Los anticuerpos IgE específicos de penicilina disminuyen con el tiempo, y en la mayoría de los casos los pacientes superan su alergia a la penicilina. Los alérgicos a penicilina son más propensos de ser tratados con antibióticos de mayor espectro (ej., quinolonas y vancomicina), lo que contribuye al desarrollo de bacterias multirresistentes.

La penicilina se degrada espontáneamente, originando diversos haptenos que se unen covalentemente a proteínas propias, las cuales pueden desarrollar una respuesta inmune. Aproximadamente el 95% de la penicilina se degrada a la fracción peniciloil, el mayor determinante antigénico. La porción remanente se degrada a varios derivados, de los cuales el peniciloato y el peniloato son los más alérgicos, y se conocen como los determinantes antigénicos menores que cubren todos los determinantes alérgicos no cubiertos por peniciloil.

La cadena lateral de grupo R, que distingue varios compuestos diferentes de penicilina, también es un determinante alérgico, pero menos potente que los anteriores. Este alérgeno se encuentra en los pacientes alérgicos a la amoxicilina, pero que toleran otras penicilinas. En cambio, los pacientes alérgicos al núcleo de la porción β -lactámica de las penicilinas tienen reacción cruzada a varias penicilinas. La alergia a amoxicilina o ampicilina es común en partes de Europa del Sur y rara en Estados Unidos; se desconoce la razón de estas diferencias.

Los tests cutáneos negativos a la penicilina son de valor predictivo. Los pacientes que tienen respuestas positivas deben recibir penicilinas sólo mediante procedimiento de inducción a tolerancia a medicamento. La resensibilización después del tratamiento oral con penicilina es rara, incluso después de cursos repetidos. La repetición de pruebas cutáneas a penicilina no se indica en pacientes con historia de alergia a penicilina que toleraron uno o más cursos de penicilina oral. Se puede considerar repetir la prueba a individuos con reacciones recientes o particularmente severas previas. Los pacientes con historias de reacción severa (anafilaxia) o reacciones recientes pueden recibir penicilinas sólo por medio del procedimiento de inducción a la tolerancia del medicamento.

En algunos pacientes con reacciones alérgicas a penicilinas existe el riesgo relativo de presentar también reac-

ciones tipo alérgicas para cefalosporinas y sulfonamidas. Para la administración de cefalosporinas en pacientes con historia de alergia a la penicilina, es recomendable hacer previamente la prueba cutánea de alergia a la penicilina. Cerca del 90% de los pacientes con test cutáneo negativo para penicilina pueden recibir en forma segura cefalosporinas y otros β -lactámicos. Los pacientes con prueba cutánea positiva tienen riesgo de reaccionar a cefalosporinas, y por lo tanto deben administrarse por la PDG o procedimientos de inducción a la tolerancia. En todo caso, el riesgo de reacción es muy bajo, y rara vez se describen reacciones anafilácticas.

La reactividad cruzada entre amoxicilina y cefalosporinas que comparten un grupo R idéntico en su cadena lateral es mayor para pacientes con pruebas cutáneas positivas para penicilina. Del 12% hasta 38% de los pacientes que probaron ser selectivos para alergia a amoxicilina (ej, toleraban penicilina) reaccionaban a cefadroxilo. Por lo tanto, los pacientes con alergia a amoxicilina deben evitar cefalosporinas con cadenas laterales idénticas del grupo R (cefadroxilo, cefprozilo y cefatrizina) o recibir un procedimiento de inducción a la tolerancia. En forma similar, los pacientes con alergia a la ampicilina deben evitar cefalexina, cefaclor, cefradina, cefaloglicin y loracarbef o recibir un procedimiento de inducción a la tolerancia del medicamento.

Los carbapenems son antimicrobianos β -lactámicos de amplio espectro de actividad antimicrobiana. Entre éstos figuran el imipenem/cilastatina, el meropenem y el ertapenem. Estos antibióticos tienen reacción de alergia cruzada similar a la penicilina/cefalosporina. La alergia a carbapenems es mayor en pacientes con historia de alergia a penicilina.

Alergia a sulfonamidas

Las sulfonamidas son drogas con una fracción $\text{SO}_2\text{-NH}_2$. Contienen una amina aromática en la posición N4 y un anillo substituido en la posición N1, mientras que las sulfonamidas no antibióticas no lo tienen. Junto con la penicilina, son las que inducen con mayor frecuencia alergia a medicamentos. Causan principalmente erupciones cutáneas tardías de tipo maculopapulares/morbiliformes. Las reacciones mediadas por IgE son relativamente infrecuentes. Las sulfonamidas son por mucho las causas más comunes de síndrome de Stevens-Johnson y NET.

Los pacientes con VIH tienen mayor riesgo de reacciones cutáneas por antibióticos tipo sulfonamidas, lo cual probablemente se debe a factores inmunológicos y la exposición frecuente a estos antibióticos. Una reacción típica a Sulfametoxazol-Trimetropin en pacientes con SIDA consiste en una erupción maculopapular generalizada que ocurre durante la segunda semana de tratamiento y se

acompaña usualmente de prurito y fiebre. La incidencia de exantemas por sulfas en personas sanas es del 3% al 5%, mientras que la reacción llega a ser del 40% al 80% en pacientes con VIH. Se ha intentado inducir tolerancia a las sulfas en pacientes VIH con poco éxito.

El desarrollo de reacciones tardías a sulfonamidas se relaciona con la amina aromática N4; en cambio, el anillo substituido N1 parece ser importante para las reacciones mediadas por IgE, ya que las sulfonamidas no antibióticas no tienen reacción cruzada con sulfonamidas antibióticas. Varios estudios demuestran que no hay un riesgo de reacciones a sulfonamidas no antibióticas en pacientes con historia de alergia a antibióticos sulfonamidas.

Anestésicos locales

Las reacciones mediadas por IgE a anestésicos locales son extraordinariamente raras. La mayoría de las reacciones adversas a los anestésicos locales son debidas a factores no alérgicos, tales como respuestas vagales, reacciones tóxicas o idiosincrásicas (administración intravenosa de epinefrina, ansiedad).

Los anestésicos locales se agrupan en ésteres de benzoato y aminas. Existe reacción cruzada entre los ésteres de benzoato (que no tienen reacción cruzada con aminas), pero no entre aminas con el test de parche.

Cuando se sospecha una alergia al anestésico se recomienda primero realizar una aplicación tópica en la piel con el anestésico sin diluir. Si la respuesta es negativa después de 20 minutos, se realiza una prueba intradérmica con 0,04 ml de la dilución 1:100 del anestésico local. Si la respuesta es negativa después de 20 minutos, se administra una inyección subcutánea de 1,0 ml de solución salina como placebo. Si no existe reacción después de 20 minutos, se administra 1,0 ml del anestésico local, y el paciente se observa por 20 minutos.

En algunos pacientes pueden ocurrir falsos positivos en las pruebas intracutáneas. Además, en raras ocasiones los pacientes pueden tener pruebas cutáneas positivas a metilparabenos en anestésicos locales, y algunas de éstas pueden ser falsos positivos. En estas situaciones deben utilizarse anestésicos locales libres de preservantes para las pruebas cutáneas/reto graduado.

Medios de contraste radiológicos

Cerca del 1% al 3% de los pacientes que reciben medios de contraste iónicos, y menos del 0,5% de los pacientes que reciben agentes no iónicos, pueden presentar reacciones anafilactoides (no mediadas por IgE). Las reacciones severas que ponen en riesgo la vida son menos comunes: 0,22% de los pacientes que reciben medios iónicos y 0,04% con los no iónicos. La tasa de mortalidad es cerca de 1 a 2

por 100.000 procedimientos, y ésta es similar para ambos agentes iónicos y no iónicos. Los factores de riesgo para reacciones anafilactoides incluyen sexo femenino, asma y la historia previa de una reacción anafilactoide a medios de contraste. La exposición a β -bloqueadores, patologías cardiovasculares o ambas se asocia a un mayor riesgo de reacciones anafilactoides más severas.

En general estas alergias no están relacionadas con alergia al yodo y generalmente no son mediadas por anticuerpos IgE específicos. Al parecer, el medio de contraste activa directamente a mastocitos y basófilos, estimulando la degranulación y liberación de mediadores sistémicos, originando reacciones anafilactoideas. La activación del complemento puede atribuirse para algunas reacciones. Algunas reacciones pueden ser mediadas por IgE, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes con reacciones tipo inmediato tienen pruebas cutáneas positivas altamente específicas.

En pacientes que requieren utilizar medios de contraste y tienen antecedentes de reacciones se recomienda:

- a) Determinar si el estudio es necesario.
- b) Que el paciente entienda los riesgos.
- c) Asegurar hidratación adecuada.
- d) Utilizar un medio de contraste no iónico, isoosmolar, especialmente en pacientes de alto riesgo (asmáticos, pacientes que toman β -bloqueadores y cardiópatas).
- e) Administración de medicamentos para disminuir la probabilidad y la severidad de una reacción alérgica al medicamento. Un régimen consistente en 50 mg de prednisona 13, 7 y 1 hora previos al procedimiento. En pacientes sin enfermedades cardiovasculares se pueden indicar 25 mg de epinefrina o 4 mg de albuterol una hora antes del procedimiento. El uso de antagonistas H2 es controversial, ya que pueden aumentar la reacción alérgica.

Aproximadamente en un 2% de los pacientes los medios de contraste pueden provocar reacciones tardías, las cuales ocurren entre una hora a una semana después de la administración. Estas reacciones se manifiestan como erupciones leves, autolimitadas y no requieren de ningún tratamiento. El mecanismo de las reacciones cutáneas tardías parece ser mediado por células T. En raras ocasiones se describen las reacciones tardías que son severas y ponen en riesgo la vida, tales como SSJ y NET.

Las reacciones anafilactoides a gadolinio son menos frecuentes que a los materiales de contraste utilizados para el escaneo por tomografía computarizada. Se previenen con corticosteroides y antihistamínicos. La fibrosis sistémica nefrogénica, también conocida como fibrosis sistémica aso-

ciada a gadolinio, es un desorden fibrótico sistémico progresivo severo que afecta a pacientes con falla renal que recientemente recibieron gadolinium. El mecanismo no se conoce, pero se postula que la desquelación del gadolinio quelado atrae CD34+, CD45+ y fibrocitos circulantes pro colágeno positivos. El gadolinium se detecta en biopsias cutáneas. La falla renal preexistente puede facilitar la reacción al retrasar la excreción de gadolinio quelado. No existe tratamiento, y la afección es de alta mortalidad.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Tienen dos efectos adversos mayores: tos y angioedema. La incidencia de tos varía de 5% hasta 35%. Es más común en mujeres, no fumadores y pacientes chinos. La causa de la tos puede relacionarse con bradiquinina, sustancia P, etc. La tos inducida es seca y puede asociarse con una sensación de cosquilleo en la garganta. Puede ocurrir en las primeras horas o dentro de semanas o meses del inicio de la terapia. La tos se resuelve en una a cuatro semanas de discontinuar los medicamentos y rara vez dura más de tres meses. En pacientes en los cuales no se pueden retirar los medicamentos, se pueden emplear tratamientos con medicamentos tales como cromolina, teofilina, eicosanoides, amlodipino, nifedipino y sulfato ferroso.

El angioedema por estas drogas ocurre en 1 a 7/1.000 pacientes, y este riesgo es mayor en la raza negra en comparación con lo que se observa en blancos. El angioedema inducido puede ocurrir en cualquier momento entre unas pocas horas a 10 años después que el medicamento se tomó por primera vez. (Hay una media de 1,8 años del inicio del medicamento hasta el inicio del angioedema.) El angioedema inducido por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina representa aproximadamente un tercio de todos los pacientes que consultan por angioedema en los servicios de urgencia. Compromete cabeza y cuello, principalmente, en especial los labios y lengua. La asociación con prurito y urticaria es poco frecuente.

En algunos casos el edema laríngeo puede causar la muerte. También se ha descrito angioedema del tracto intestinal. La bradiquinina es un mediador importante en el angioedema hereditario y el angioedema inducido por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (contraindicados en pacientes con angioedema hereditario).

El tratamiento consiste en suspender el medicamento, un manejo cuidadoso de la vía aérea, y en algunos casos es de utilidad administrar plasma fresco congelado.

Ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Pueden causar exacerbaciones de enfermedades respiratorias subyacentes, urticaria, angioedema, anafilaxia y,

rara vez, neumonitis y meningitis. Algunas de estas reacciones inducidas por drogas tienen reacción cruzada a otros AINE y aspirina, mientras que algunas reacciones pueden ser específicas al medicamento.

Pueden exacerbar una enfermedad respiratoria crónica subyacente, como asma, rinitis, sinusitis y/o poliposis nasal. Se produce un síndrome que afecta a más del 20% de los pacientes asmáticos adultos, más comúnmente a mujeres, con una edad promedio de inicio a los 30 años. La complicación se inicia con rinitis y progresa a sinusitis hiperplásica y poliposis nasal. El asma puede estar presente desde la niñez o puede desarrollarse *de novo*, en un promedio de dos años después del inicio de la congestión nasal y poliposis.

Este síndrome se debe a una producción excesiva de cisteinil leucotrienos, aumento del número de células inflamatorias que expresan receptores de cisteinil leucotrienos-1, y una mayor respuesta de la vía aérea a cisteinil leucotrienos. Hay un gran número de polimorfismos genéticos que involucran la vía de leucotrienos, como el promotor de leucotrieno C4, el promotor del receptor de cisteinil leucotrieno, y los genes relacionados con receptor de prostanoïdes y tromboxano. La administración de ácido acetil salicílico lleva a una inhibición del COX-1, con una disminución resultante en los niveles de prostaglandina E2. La prostaglandina E2 normalmente inhibe la 5-lipooxigenasa, pero con una pérdida de este efecto modificador, las moléculas de ácido araquidónico se metabolizan preferentemente en la vía de la 5-lipooxigenasa, lo que resulta en una producción aumentada de cisteinil leucotrienos.

A los pocos minutos de la ingestión de dosis terapéuticas de aspirina o de AINE el paciente con este síndrome tiene rinoconjuntivitis y broncoespasmo. El broncoespasmo inducido puede ser severo y resultar en falla respiratoria con la necesidad de intubación y ventilación mecánica. Los síntomas gastrointestinales y urticaria son manifestaciones extrapulmonares raras del síndrome. Los pacientes con el síndrome reaccionarán a aspirina y AINE, que inhiben COX-1. Los inhibidores selectivos de COX-2 casi nunca causan reacciones en pacientes con el síndrome y son seguros.

El diagnóstico del síndrome se basa en la historia; se puede también hacer un test de provocación oral controlado con aspirina. El manejo de estos pacientes consiste en evitar la aspirina y AINE y tratamiento médico, quirúrgico o ambos para asma subyacente y rinitis/sinusitis. La inducción de tolerancia o desensibilización a la aspirina mejora los resultados clínicos para enfermedades respiratorias altas y bajas.

Otras reacciones alérgicas inducidas por medicamentos a ASA o AINE son cuadros de urticaria y angioedema crónico.

Algunos de estos pacientes presentan reactividad cruzada para otros inhibidores COX-1, mientras que otros tienen reacciones selectivas para un AINE en particular. Las reacciones anafilactoides a AINE son típicamente específicas de medicamentos, y estos pacientes típicamente toleran otros AINE.

Reacciones a medicamentos para el SIDA

Los pacientes con VIH tienen con frecuencia reacciones alérgicas inducidas a medicamentos. Los antirretrovirales se asocian con un gran número de reacciones alérgicas inducidas que van desde exantemas leves a reacciones que ponen en peligro la vida, tales como SSJ o NET.

El abacavir es un nucleótido inhibidor de transcriptasa reversa que se asocia con una reacción de hipersensibilidad en aproximadamente 4% de los pacientes tratados, con una tasa de mortalidad estimada de 0,03%. Puede producir fiebre, exantema, astenia/adinamia, síntomas gastrointestinales y síntomas respiratorios. En el 90% de los casos, las reacciones de hipersensibilidad ocurren dentro de las primeras seis semanas de tratamiento. El insistir con el medicamento puede producir hipotensión en el 25% de los casos y agravar la severidad de las complicaciones.

Reacciones a quimioterapéutico

Se producen con la mayoría de los agentes quimioterapéuticos. La severidad de las reacciones va desde reacciones cutáneas leves a reacciones anafilácticas fatales. Los taxanos, como el paclitaxel y docetaxel, pueden causar frecuentemente reacciones anafilactoides (anafilaxia no mediada por IgE) con la primera administración. El pretratamiento con antihistamínicos y corticosteroides puede prevenir reacciones en más del 90% de los casos.

Los compuestos de platino, como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, típicamente causan reacciones de hipersensibilidad después de varios cursos de tratamiento. Las pruebas cutáneas se encuentran positivas en la mayoría de los pacientes con reacciones inmediatas a compuestos que contengan platino, lo que sugiere un mecanismo mediado por IgE.

El cetuximab es un mAb utilizado para tratar el cáncer colorrectal y el carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello y se asocia a reacciones anafilácticas. Los anticuerpos IgE a cetuximab se encuentran en la mayoría de las reacciones anafilácticas y son específicos para oligosacáridos, galactosa- β -1,3 galactosa, la cual está presente en la porción Fab de la cadena pesada de cetuximab. Los procedimientos para inducir tolerancia al medicamento reportan ser exitosos y seguros para compuestos que contengan platino, taxanos y otros quimioterapéuticos.

Reacciones a la gammaglobulina intravenosa

Entre las reacciones adversas destacan cefalea, fiebre, escalofríos, taquicardia, ansiedad, náusea, disnea, artralgias y mialgias y, en raras ocasiones, signos más serios, como hipotensión. La mayoría de las reacciones en la infusión son leves y relacionadas con la velocidad y ocurren de seis a 24 horas después de la infusión. El mecanismo por el cual ocurren estas reacciones involucra la activación del complemento a agregados de inmunoglobulinas, complejos antígeno-anticuerpos y proteínas vasoactivas contaminantes.

Inmunomoduladores biológicos

Están compuestos de proteínas como citoquinas, anticuerpos monoclonales y proteínas fusionadas para receptores solubles. Estos agentes difieren de los otros medicamentos en que son proteínas de alto peso molecular potencialmente inmunogénicas.

Existe una clasificación para las reacciones adversas a agentes biológicos en base al mecanismo de la reacción. Las reacciones a dosis altas se relacionan a niveles altos de citoquinas administrados directamente o de liberación de citoquinas (ej., síndrome de fuga capilar). Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser por anticuerpos o células. Por una mala regulación inmunológica o por liberación de citoquinas se pueden originar inmunodeficiencias secundarias, autoinmunidad o enfermedades alérgicas/atópicas.

Las reacciones cruzadas pueden presentarse cuando el agente biológico se da para un tipo patológico celular, pero que cruza con células normales. Los agentes biológicos pueden también resultar en efectos secundarios no inmunológicos. Los interferones son capaces de causar síntomas tipo gripales a dosis altas, reacciones de hipersensibilidad de urticaria, reacciones autoinmunes (enfermedad tiroidea y psoriasis) y efectos no inmunológicos, como la depresión.

El síndrome de fuga capilar (vascular) es una condición rara potencialmente fatal que puede ser provocada por varios agentes biológicos, tales como IL-2, GM-CSF y factor estimulante de colonia de granulocitos. Las manifestaciones pueden incluir fiebre, edema (periférico, pulmonar, ascitis y derrame pleural o pericárdico), aumento de peso, hipotensión, hipoalbuminemia y falla multisistémica. El mecanismo del daño endotelial no es claro, pero puede relacionarse a efectos biológicos inherentes de estas citoquinas.

Los antagonistas TNF- α (infliximab, adalimumab, etanercept) provocan reacciones agudas de infusión. Ésta es una reacción adversa relativamente común a infliximab; con la primera dosis usualmente ocurre dentro de las cuatro horas de la infusión, y característicamente con síntomas que incluyen hipotensión/hipertensión, dolor torácico,

disnea, fiebre y urticaria/angioedema. Estas reacciones no serían mediadas por IgE, aunque se han reportado varios casos de anafilaxia.

También se ha descrito una reacción tardía similar a la enfermedad del suero con fiebre, urticaria/angioedema y mialgias, aunque es menos común.

La presencia de anticuerpos anti-infliximab se correlaciona con las reacciones agudas y tardías a la infusión por infliximab. El etanercept y, menos común, adalimumab se asocian con reacciones tardías en el sitio de inyección a las 48 horas de la aplicación. Ocurren en los primeros dos meses de la terapia, y rara vez causan suspensión del tratamiento. Reacciones de memoria en el sitio de inyección en los sitios de inyecciones previas pueden también ocurrir y pueden estar mediadas por reacciones de hipersensibilidad retardada por células T.

Otras reacciones inmunológicas adversas observadas con la infusión o inyección de antagonistas TNF- α , son vasculitis, lupus eritematoso sistémico, psoriasis, enfermedad pulmonar intersticial, enfermedades oculares autoinmunes, hepatitis y sarcoidosis.

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal a IgE humana aprobado para el tratamiento del asma. Puede producir reacciones anafilactoides, las que ocurren durante las primeras tres dosis y dentro de las dos primeras horas de la inyección.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan DA, Solensky R. Drug allergy: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2010 (Feb); 125(2 Suppl 2):S126-37. [Review.]
2. Guengerich FP. Mechanisms of Drug Toxicity and Relevance to Pharmaceutical Development. *Drug Metab Pharmacokinet* 2010 (Oct 22): [En prensa]
3. Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010 (Oct); 105(4):259-273.
4. Buonomo A, Altomonte G, De Pasquale T, Lombardo C, Pecora V, Sabato V, Colagiovanni A, Rizzi A, Aruanno A, Pascolini L, Patriarca G, Nucera E, Schiavino D. Allergic and non-allergic drug hypersensitivity reactions in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010 (Jul-Sep); 23(3):881-890.
5. Hess DA, Rieder MJ. The role of reactive drug metabolites in immune-mediated adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 1997 (Nov); 31(11):1378-1387.
6. Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, Park BK. Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment. *Drug Saf* 2000 (Dec); 23(6):483-507.
7. Naisbitt DJ, Pirmohamed M, Park BK. Immunopharmacology of hypersensitivity reactions to drugs. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003 (Jan); 3(1):22-9.



EVENTOS NACIONALES Año 2011

Calendario Preliminar

1ª Reunión Científica

Marzo 18, 11.00 hrs.

1ª Sesión de Educación Continua

Abril 2, 10.00 hrs.

2ª Reunión Científica

Abril 15, 11.00 hrs.

3ª Reunión Científica

Mayo 20, 11.00 hrs.

XXIV Simposium "Actualizaciones en Alteraciones de la Pigmentación de Pelo y Uñas", Pontificia Universidad Católica

Junio 10 y 11, Hotel InterContinental

Organiza: Unidad de Dermatología, Pontificia Universidad Católica

Director: Dr. Sergio Silva

Coordinadores: Dres. Ariel Hasson y Néstor Carreño

2ª Sesión de Educación Continua

Julio 2, 10.00 hrs.

Coordina: Grupo de trabajo de ITS

4ª Reunión Científica

Julio 22, 11.00 hrs.

XXV Curso Internacional "Terapéutica Dermatológica"

Agosto, 18, 19 y 20

Organiza: Departamento de Dermatología, Hospital Clínico, Universidad de Chile

Coordinadoras: Dra. Rosamary Soto y Dra. Verónica Catalán

2ª Sesión de Educación Continua

Septiembre 3, 10.00 hrs

II Simposio Internacional de Dermatología "Correlación clínico-histopatológica en Dermatología"

Septiembre 23, Auditorio Mauricio Wainer, Clínica Las Condes

Organiza: Departamento de Dermatología, Clínica Las Condes

Director: Dr. Pedro Lobos

Coordinador: Dr. Rodrigo Schwartz

XVII Jornadas Dermatológicas de Clínica Alemana

Octubre 20 y 21

Organiza: Departamento de Dermatología, Clínica Alemana

Director: Dr. Raúl Cabrera

Coordinador: Dr. Roberto Valdés

5ª Reunión Científica

Octubre 7, 11.00 hrs.

Jornadas Anuales Prof. Dr. Hernán Hevia P.

Noviembre 17, 18 y 19.

XI Congreso Chileno de Dermatología y Venereología

19 -21 de Abril, 2012

EVENTOS INTERNACIONALES Año 2011

5th International Symposium on the Biology and Immunology of Cutaneous Lymphomas

Enero 13-15, 2011. Berlin, Germany

www.ctw-congress.de

69th Annual Meeting American Academy of Dermatology

Febrero 4-8, 2011. New Orleans

www.aad.org

3rd Annual Meeting of the Interventional Cosmetics Group of the RSM

Interventional Cosmetics – Recent advances and controversies

Royal Society of Medicine

Lunes 28 febrero, 2011: CPD

www.rsm.ac.uk/conference

III Jornada Ibero-latinoamericana de Dermatología Pediátrica.

CILAD

Marzo 18-19, 2011, Hotel de Panamá. Ciudad de Panamá

www.cilad.org

8th EADV Spring Symposium

14-17 Abril, 2011, Spa Hotel Thermal, Carlsbad, Czech Republic

www.eadvcarlsbad2011.org

XXIX RADLA

Mayo 1-4, 2011, Guayaquil, Ecuador

www.radla.org

22nd World Congress of Dermatology

Mayo 24-29. Seoul, Korea

www.wcd2011.org

2nd Summer School of Pediatric Dermatology

Junio 3-6, 2011, Aegean Sea Cruise. Greece

www.espdsummerschool2011.org

IX Congreso Colombiano de Dermatología Pediátrica

Agosto 12-15, 2011, Centro de Convenciones Las Américas

Cartagena, Colombia

congresosmv@hotmail.com

VI Congreso Latinoamericano de Dermatología Pediátrica

Septiembre 21-24, 2011, Guadalajara. México

www.sladp.org

5th Continent Congress Lasers and Aesthetic Medicine

Septiembre 15-17, 2011, Cannes, France

www.5-cc.com

XX AEDV Congress

Octubre 20-24, 2011, Lisboa, Portugal

www.eadv.org