



SOCIEDAD CHILENA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLÓGIA

www.sochiderm.org

Directorio 2012 – 2014

Presidente

Dr. José Hono P.

Vicepresidente

Dr. Félix Fich Sch.

Secretaria General

Dra. Eliana Faúndez L.

Tesorero

Dr. Néstor Carreño O.

Directores

Dra. Marcela Concha R.

Dra. Pilar de la Sotta F.

Dra. Ivette González P.

Dra. Marcela Le-Bert Z.

Dra. Carolina Lobos H.

Dra. Daniela Merino L.

Dra. Pilar Valdés A.

Past-President

Dra. Irene Araya B.

Administrador Financiero

Dr. Néstor Carreño O.

Sociedad Chilena de Dermatología y Venereología

Av. Vitacura 5250 – Of. 202 – Vitacura

Teléfono: (56-2) 6519160 – Fax: (56-2) 6519165

Secretaria

Sra. Sandra Díaz A.

secretaria@sochiderm.cl

Coordinadora de Comunicaciones

Srta. Karina Vielma M.

administradorweb@sochiderm.cl

revista@sochiderm.cl

REVISTA CHILENA DE DERMATOLOGIA

Producción. Sociedad Chilena de Dermatología.

Diseño y Diagramación: Propulso.

Impresión: Andros Impresores.

REVISTA CHILENA DE Dermatología

Vol. 28 N°1 Año 2012

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

COMITÉ EDITORIAL

Editor

Dr. Juan Honeyman M.

Coeditores

Dra. María Isabel Herane H.

Dra. Rosario Alarcón C.

Miembros

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.

Dr. Cristian Vera K.

Consejo Asesor Nacional

Patricia Apt

Ligia Aranibar

Irene Araya

Perla Awad

Katherine Barría

Juanita Benedetto

Pilar Bofill

Jorge Burgos

Raúl Cabrera

Perla Calderón

Rodrigo Cárdenas

Néstor Carreño

Mirtha Cifuentes

Hernán Correa

Yamile Corredoira

Claudia de la Cruz

Ximena Echeverría

Miguel Espinoza

Sergio González

Robinson Guerrero

Rodolfo Klein

Marcela Le-Bert

Rodrigo Loubies

Amaranta Luzoro

Montserrat Molgó

María Teresa Molina

Enrique Mullins

Carla Muñoz

Paula Muñoz

Cecilia Orlandi

M. Luisa Pérez Cotapos

Lilian Pérez

Jaime Pérez Wilson

Claudia Quiroz

Tatiana Riveros

Ricardo Romaní

Héctor Ruiz

Tirza Saavedra

Aurelio Salvo

Leonardo Sánchez

Mauricio Sandoval

Ivo Sazunic

Emilio Sudy

Francisco Urbina

M. del Pilar Valdés

Fernando Valenzuela

Cristián Vera

Ximena Wortsman

M. Soledad Zegpi

Viviana Zemelman

Consejo Asesor Internacional

ARGENTINA Miguel Allevato, Horacio Cabo, Hugo Cabrera, Edgardo Chouela, Marcela Cirigliano, Fernando Gatti, Ana Kaminsky, Margarita Larralde, José Antonio Massimo, Martín Pierini, Raimondo Nelida, Fernando Stengel, Patricia Troielli, Alberto Woscoff.

MEXICO, Roberto Arenas, Gilberto Adame, Isabel Arias, Vicente Torres, Oliverio Welsh.

PERU, Rosalia Ballona, Francisco Bravo, Héctor Cáceres, Rosa Inés Castro, Manuel Del Solar, Fernando Magill, Oscar Tincopa-Wong.

PARAGUAY, José Antonio Guzmán, Olide Kopfelmacher.

URUGUAY Néstor Macedo. **BOLIVIA**, Juan Carlos Díez de Medina, Martín Sangüesa.

U.S.A., Mercedes Flores-White, Francisco Kerdel. **VENEZUELA**, Francisco González, Jaime Piquero, Antonio Rondón, Benjamín Trujillo.

ESPAÑA, Carlos Ferrandiz Foraster, Joan Ferrando, Ramón Grimaldi, Aurora Guerra, José María Mascaró, Luis Requena, Antonio Torrello, Jairo Victoria.

ECUADOR, Juan José Ambrosi. **REPUBLICA DOMINICANA**, Marta Miniño.

BRASIL, Silmara Cestari, Omar Luppi, Humberto Ponzio, Jesús Santa María.

GUATEMALA, Patricia Chang. **AUSTRIA**, Robert Knobler. **SAN SALVADOR**, Enrique Hernández-Perez.

SUMARIO

EDITORIAL

- 08 ——— Las perspectivas de Sochiderm y lo que podemos hacer para lograrlas
José Patricio Hono P.

EDITORIAL CIENTÍFICO

- 10 ——— Actualización en esclerodermia localizada o morfea
Cristián Vera K.

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- 13 ——— La radiación UVA-1: Un nuevo aporte en la fototerapia dermatológica
Raúl Cabrera M, Francisca Daza P, Adriana Castrillón V, Rodrigo Sepúlveda E, Pedro Clavería P.

TRABAJOS ORIGINALES

- 21 ——— Granuloma anular: Perfil clínico en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile
Jorge Ramírez Ch, Fernando Valenzuela A, Karen Valenzuela L.
- 27 ——— Láser fraccional en estrías de distensión
Verónica Catalán Z, Sandra Hernández, Laura Giesen F, Claudia Ramírez B.
- 32 ——— Antecedente de hipotiroidismo en pacientes consultantes por lipodistrofia (celulitis)
Paula Klein S, Rodolfo Klein G, Philippe Schlesinger M3

REVISIONES

- 35 ——— Dermatoscopia del poroma ecrino: a propósito de un caso clínico
Julio Magliano L, Lidice Dufrechou V, Virginia Barquet P, Sofia Nicoletti R, Miguel Martínez A, Alejandra Larre Borges G.
- 39 ——— Diagnóstico de fístula cutánea dental: a propósito de seis casos
Roland Buttinghausen S, Valeria Buttinghausen G.
- 44 ——— Beneficio de los probióticos en prevención primaria de dermatitis atópica
María Magdalena Farías N, Juan Honeyman M.
- 48 ——— Tratamiento de morfea a propósito de tres casos
Ariel Hasson N, Daniela Majerson G.

SECCIONES

PEDIATRÍA

- 52 ——— Aspergilosis cutánea secundaria
Ligia Aranibar D, Fernando Valenzuela A, Juan Marcelo Lefimil P1, María Capetillo F.

DERMATOPATOLOGÍA

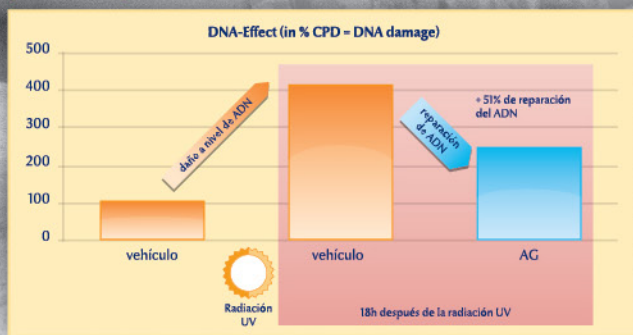
- 55 ——— Célula de Merkel. La célula enigmática de la piel. Parte II. Funciones y rol en patología cutánea
Ximena Chaparro R, Ivo Sazunic.

**NUEVA
PROTECCIÓN BIOLÓGICA
A NIVEL CELULAR**



Refuerza las defensas propias de la piel contra el sol

La evidencia: el AG acelera el mecanismo natural de la piel de reparación del ADN.



Estudio in vivo. Investigación y desarrollo, Beiersdorf AG, Hamburgo 2010

**Eucerin® Kids Protección Solar:
NUEVA FÓRMULA**

- ▶ **NUEVO: Ácido Glicirretínico** que protege las células de la radiación UV y estimula la **reparación** del daño celular causado al ADN celular
- ▶ Estudios clínicos y dermatológicos demuestran eficacia y tolerabilidad en pacientes con Dermatitis Atópica
- ▶ Resistente al agua

Eucerin®

CIENCIA VISIBLE EN TU PIEL

Venta exclusiva en farmacias

*Estudio realizado en Vitaklinik Kiel, Germany, Licca Clinic Augsburg, Germany, Finkelstein Klinik Walrode, Germany
Clinical Study Report N°033-2010, Research Report N°9892085

CASOS CLÍNICOS

- 63 — Alternativa de tratamiento de larva migrans cutánea
Rodolfo Klein K, Paula Klein S.
- 64 — Hidrocistoma ecrino
Patricio Llancapi V, Ivonne Pradenas R.
- 65 — Linfangioma circunscrito
Javier Arellano L, Danae Álvarez J, Yamile Corredoira S.
- 66 — Hiperpigmentación secundaria a Venlafaxina
Josue Leiva V, Mónica Ross M.
- 67 — Tricoblastoma plano con diferenciación sebácea: presentación atípica
Rodrigo Cárdenas V, Christian Bórquez S, Pamela Carrasco T.
- 68 — Tricofoliculoma
Francisco Lama D, María Soledad Bertoló P.
- 69 — Tumor en primer orotejo
Mauricio Sandoval O, Constanza del Puerto T.
- 70 — Urticaria pigmentosa presentación en la adultez
Elba Moncayo S, Daniela Jara A, Patricio Madrid S.

PLEC (Pelo-Láser-Estética-Cirugía)

- 71 — Tratamiento exitoso del Hidrocistoma Apocrino múltiple con láser profraccional: Presentación de un caso y revisión de la literatura.
Jaime Pérez W, Karen Valenzuela L, Leticia Bórquez H, Alex Castro M.

SEMIOLÓGÍA

- 75 — Glosario semiológico en Dermatología (IV)
Ester Avayú H, Francisco Urbina G, Emilio Sudy M, Margarita Enberg.

GRUPOS DE TRABAJO

- 77 — Lo que debemos saber sobre rosácea.
Ana María Kutz E, Tirza Saavedra U.

¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

- 85 —
- 87 —

REVISIÓN DE REVISTAS

- 90 — Coordinación: Dra. Perla Calderón.
Publicaciones científicas chilenas en la literatura mundial. Premios XI Congreso Chileno de Dermatología.

COMENTARIOS DEL DIRECTOR

- 97 — Juan Honeyman M.

ACTIVIDADES CIENTÍFICAS SOCHIDERM

- 108 —

EVENTOS INTERNACIONALES

- 109 —

INFORMACIÓN A LOS COLABORADORES

- 110 —

ISDIN

Un paso adelante en la prevención del cáncer cutáneo no melanoma

Previene la aparición de queratosis actínicas (AK) y cáncer de piel no melanoma (NMSC).

Con Fotoliasa, enzima reparadora del ADN dañado por la radiación UV.¹

- Disminuye en un 40-50% el número de dímeros de pirimidina inducidos.³
- Previene la mutación del gen p53 tras su fotoactivación.²
- Previene el desarrollo de carcinomas espinocelulares.*
- Previene los efectos inmunosupresores de la radiación ultravioleta.³

Tecnología de encapsulación liposomal de la Fotoliasa, que permite una mejor penetración⁴ y mayor concentración del activo.

Deja sobre la piel un film protector que absorbe, refleja y dispersa las radiaciones solares UVA y UVB.



**Tras la exposición continuada a UVB (500 J/m²/día) durante 20 semanas en ratones.²*

1. Sancar A. Structure and function of photolyase and vivo enzymology: 50th anniversary. J Biol Chem. 2008;283(47):32153-7. 2. Jans J et al. Powerful skin cancer protection by CPD-photolyase transgene. Curr Biol. 2005;15(2):105-15. 3. Stege H et al. Enzyme plus light therapy to repair DNA damage in ultraviolet-B-irradiated human skin. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97(4):1790-5. 4. Korting HC, Schmid MH, Hartinger A, Maierhofer F, Stolz W, Braun-Falco O. Evidence for the phagocytosis of intact oliolamellar liposomes by human keratynocytes in vitro and consecutive intracellular desintegration. J Microencapsulation 1993;10(2):223-8.

Las perspectivas de Sochiderm y lo que podemos hacer para lograrlas

José Patricio Hono P.
Presidente SOCHIDERM

Al comenzar un nuevo período de Directorio es natural que, como en todo proceso, debamos mirar dónde estamos y hacia dónde debiéramos ir.

SOCHIDERM es una sociedad científica que ha entrado de lleno en su madurez, mostrando que es una institución sólida, que se mantiene en forma autosuficiente basada en sus estructuras permanentes, con estabilidad en su organización y recursos. La incorporación de nuevos socios ha sido creciente y contamos entre nuestras filas a más del 80% de los dermatólogos calificados, lo cual sin duda es una de nuestras principales fortalezas.

En los últimos directorios se ha trabajado en modernizar los medios informáticos, incluyendo una nueva página web, y se comenzó un proceso de reingeniería en la publicación de esta revista con una mejora significativa en su calidad.

En años recientes la Sociedad ha sido convocada tanto por el Gobierno como por la opinión pública como referente sobre la salud de la piel y se ha participado en la elaboración de guías clínicas y reglamentos que incidirán directamente en el bienestar de nuestros pacientes.

Con respecto a su función esencial, esto es, la formación y difusión científica de la dermatología, SOCHIDERM organiza sesiones científicas y de educación continua, jornadas anuales, el Congreso Chileno de la Especialidad y auspicia los cursos que ofrecen las universidades y clínicas. Esto da como resultado un calendario muy variado y nutrido para la formación continua de sus socios.

Con esta base, tenemos fundamentos para proyectar hacia dónde queremos llevar a la Sociedad y qué debemos hacer en este período para conseguir esos objetivos a corto, mediano y largo plazo.

El fin principal de SOCHIDERM es el desarrollo y divulgación científica de la Dermatología, para lo cual nuestros principales esfuerzos estarán enfocados en este objetivo. Para esto se organizarán cursos de posgrado para dermatólogos en áreas donde se puedan profundizar o poner al día los conocimientos adquiridos durante la formación. Estos cursos serán a lo largo del año calendario, con horarios fijos en días de la semana y con evaluación. Se adquirirán las herramientas tecnológicas necesarias para un mejor aprovechamiento del aula y se implementarán las plataformas informáticas que permitan la participación de los socios desde regiones en aquellas actividades que no sean necesariamente presenciales.

Estos cursos son elementos que califican para la recertificación que debemos hacer todos los especialistas el año 2015, tema que será prioritario en este Directorio, toda vez que debemos participar en adecuar las pautas de evaluación de nuestra especialidad, difundir toda la información correspondiente a los socios y adecuar nuestras actividades regulares para que sean válidas para la obtención de puntos. En esta misma línea, se implementará un sistema informático que permita que los socios puedan imprimir sus certificados de asistencia a cursos y jornadas en línea, las veces que estimen necesario.

Por otra parte, la Sociedad debe tomar un rol más activo en la capacitación continua sobre patologías cutáneas para médicos generales y de otras especialidades. En este sentido se organizarán cursos de extensión en los temas que sean relevantes y que deben ser manejados por estos profesionales.

En el mundo actual, con la existencia de redes sociales y requerimientos cada vez mayores de información por parte de la comunidad, es imprescindible que SOCHIDERM y sus socios se validen como los referentes válidos en estos temas. En este sentido se reforzará profesionalmente el área comunicacional que permita tener un desarrollo consistente de las comunicaciones tanto internas como externas. El boletín electrónico que están recibiendo los socios será fortalecido y se agregarán enlaces a videos de conferencias previas que han sido registradas en nuestras actividades en los últimos años.

Como un modo de potenciar el posicionamiento público de la Dermatología, estamos trabajando para crear el concepto de la Semana de la Piel, en que se aunarán esfuerzos comunicacionales con la industria relacionada a la vez que la Sociedad realice acciones de difusión y de resolución de listas de espera en los servicios públicos del país. También está en estudio la elaboración de una revista periódica destinada a las salas de espera de los dermatólogos, para reforzar temas de salud cutánea en los consultantes, con reportajes y entrevistas a socios de todo el país.

Después de algunos años de vigencia, los estatutos de la Sociedad necesitan ser adecuados a nuevas realidades y necesidades de los socios. Este proceso de modificación de los estatutos será participativo y cumpliendo etapas bien establecidas para que su resultado sea concreto y que perdure en el tiempo. Invito a todos los socios a colaborar dando sus ideas y opiniones para lograr este importante objetivo. Entre los aspectos necesarios de revisar se encuentra la política de cuotas, en especial lo referente a exención del pago de éstas en algunos casos.

Otro aspecto en el que estamos trabajando es en la modernización de la administración de la Sociedad. Para estos fines se está evaluando la profesionalización de la administración financiera y del personal. También está en desarrollo un sistema de base de datos informático que integre los datos de los socios con sus asistencias a cursos, participación en instancias de la Sociedad y el estado de sus pagos de cuotas. Respecto a este último punto, se están haciendo los convenios necesarios para que los socios podamos pagar las cuotas societarias con cargo automático en cuentas corrientes o tarjetas de crédito, además de tener terminales de pago electrónico en la sede de la Sociedad y en las actividades organizadas o auspiciadas por SOCHIDERM.

Se mantendrá una política de relación ética y equitativa con las empresas que colaboran con la Sociedad. Se propondrá que parte de las utilidades obtenidas por las actividades científicas de la Sociedad se destinen a becas parciales para formación en el extranjero de los socios.

En el ámbito interno, se ha iniciado el trabajo con las comisiones y grupos de trabajo para fomentar la participación de todos los socios. Mención especial quiero hacer respecto a la Comisión de Ética, a la que se le ha solicitado que pase de ser una entidad reactiva ante reclamos sobre esta materia a ser proactiva en la educación sobre ética y dar pautas que sean útiles para los socios. La cada vez más compleja relación médico-paciente y los nuevos problemas derivados de los procedimientos estéticos hacen imperioso que nos preocupemos muy especialmente de este tema.

Quiero finalmente invitar a todos a participar activamente en las actividades y estructura de SOCHIDERM. Este Directorio está abierto a todas las observaciones y sugerencias que surjan y realizar sin temor los cambios que sean necesarios para hacer cada vez más grande a nuestra SOCHIDERM.

Actualización en esclerodermia localizada o morfea

Cristián Vera K.

Profesor Asistente de Dermatología
Pontificia Universidad Católica de Chile.

La esclerodermia es un término amplio y muchas veces confuso utilizado para un subtipo de desórdenes fibrosantes. La esclerodermia localizada o morfea corresponde a un grupo de desórdenes caracterizados por esclerosis (engrosamiento) y fibrosis inflamatoria localizada y delimitada de la piel, tejido subcutáneo, fascia y/o músculo adyacente, que presenta una prevalencia similar en adultos y niños, y que corresponde a una enfermedad separada y distinta que la esclerosis sistémica, en la cual el fenómeno de Raynaud, laacroesclerosis y el compromiso de órganos internos son frecuentes¹.

El rol del microquimerismo en la morfea y en la esclerosis sistémica está siendo investigado en la actualidad. La morfea comparte características clínicas e histológicas con la enfermedad injerto v/s huésped, lo que ha llevado a plantear el rol patogénico de las células quiméricas (células no propias transferidas del feto a la madre durante el embarazo, o de la madre al feto *in útero*) en las enfermedades esclerosantes. Se han detectado células quiméricas por PCR en pacientes con morfea. Análisis inmunohistoquímicos de las células quiméricas demostraron que las células lesionales tenían un origen epitelial, mientras que las células quiméricas no lesionales compartían marcadores de células T y macrófagos. El papel de las células quiméricas epiteliales está en estudio²⁻⁴.

En casi todos los casos la esclerosis afecta exclusivamente la piel, pero recientemente un grupo en Suiza describió el caso de una mujer que desarrolló placas induradas blanquecinas en la mucosa vestibular y paladar blando, que llevó a retracción de las encías y exposición de las raíces de los dientes. Un escáner maxilar demostró atrofia epitelial y fibrosis de la dermis subyacente. La biopsia de las lesiones fue compatible con esclerodermia, siendo el primer caso de morfea aislada en las mucosas⁵.

Diversas drogas han sido implicadas en la aparición de morfea, dentro de las que destacan la Bleomicina, D-Penicilamina, Vitamina K1, 5-L-hidroxitriptofano y Carbidopa, entre otras. Varios reportes han descrito la aparición de lesiones tipo morfea secundarias al uso de un inhibidor de la catepsina K, el Balicatib, que inhibe la osteoclasia y se utiliza en la osteoporosis⁶. Un trabajo de Rüniger *et al.* de este año analizó a todos los

pacientes que estaban enrolados en un estudio multicéntrico en Norteamérica y Europa que utilizaron Balicatib para la osteoporosis. Nueve de 709 pacientes desarrollaron lesiones tipo morfea. Las lesiones cutáneas se resolvieron totalmente en ocho pacientes y parcialmente en un paciente luego de discontinuar la droga⁷.

En la esclerosis sistémica existen anticuerpos específicos para las formas limitada (anticuerpos anticentrómeros) y difusa (antiSCL-70). Estos anticuerpos no han sido descritos en la morfea. Los anticuerpos antinucleares han sido descritos entre el 20%-80% de los pacientes con morfea, y la mayor parte de las veces corresponden a un patrón moteado^{8,9}.

No existe un tratamiento único y efectivo para la morfea. El revisar los tratamientos puede ser a veces muy difícil ya que la esclerodermia localizada es una entidad poco frecuente, los estudios son pequeños y la mayoría de las veces no controlados, y carecen de escalas uniformes que permitan cuantificar resultados, además la remisión espontánea ocurre en la mayoría de los pacientes, lo que hace más difícil apreciar el rol verdadero del tratamiento.

Un estudio doble ciego randomizado que compara el uso de tacrolimus con placebo demostró que el tacrolimus al 0,1% mejora significativamente la morfea. Se midieron específicamente cambios en la superficie, puntajes de eritema, atrofia, telangiectasias y de durómetros (una medida que permite cuantificar la dureza de la piel). Las lesiones tempranas se resolvieron, y las lesiones escleróticas tardías se suavizaron, pero no se encontró ningún efecto sobre la atrofia¹⁰.

Dentro de todos los tratamientos sistémicos, el metotrexato (MTX) posee la mejor evidencia. En un análisis reciente realizado por Fett y Werth¹¹ se pesquisaron cuatro estudios retrospectivos del uso de metotrexato (usualmente en combinación con corticoides sistémicos) en un total de 119 pacientes con morfea¹²⁻⁵, con una respuesta combinada del 80%¹¹. 67 de estos pacientes recibieron MTX en combinación con corticoides sistémicos, y la dosis varió entre 0,3-0,4 mg/kg peso en niños, y de 15 a 25 mg por semana en adultos¹²⁻¹⁵. Los corticoides sistémicos fueron dados en forma de pulso en un comienzo y luego pasados a vía oral. 94 de los 119 pacientes (79%) reportaron mejorías con el tratamiento.

Al analizar a los pacientes que fueron tratados sólo con MTX con aquellos con MTX y corticoides sistémicos, los resultados variaron, aunque queda la duda de si los pacientes eran diferentes, ya que los estudios eran retrospectivos y no controlados; por otro lado, a los pacientes que en general se les ofrece terapia con corticoides sistémicos son pacientes más graves y con peor pronóstico, en comparación con pacientes que sólo se les ofrece MTX, y que por sí mismos pudieran tener mejor pronóstico e inclusive resolución espontánea de su enfermedad^{11,12,14}.

El estudio doble ciego y randomizado más reciente en morfea fue realizado en 2011 por Zulian *et al.*, en el que se comparó un grupo con tres meses de prednisona (PDN) a dosis de 1 mg/kg/día y un año de MTX semanal, con otro grupo con tres meses de PDN a dosis de 1 mg/kg/día sin MTX, en niños con morfea lineal activa, generalizada o mixtas. 70 sujetos fueron randomizados en razón de 2:1, teniendo 46 sujetos tratados con PDN y MTX y 24 tratados sólo con prednisona. Se comparó tiempo de reaparición de la enfermedad y respondedores por cada grupo. Hubo un mayor tiempo de reaparición de la enfermedad en los pacientes con MTX y PDN en comparación a los pacientes sólo con PDN, y esta diferencia fue significativa, lo que sugiere que la combinación del MTX con PDN es una terapia efectiva para la morfea activa¹⁶.

Todos los diseños de estudio, régimen de tratamientos y *outcomes* de tratamiento de morfea fueron recientemente descritos en dos trabajos^{17,18}. El primer estudio randomizado en terapias sistémicas en morfea fue justamente en el uso de UVA1, en la cual 62 sujetos recibieron baja dosis de luz UVA1 (340-400 nm), dosis media de UVA1 y UVB de banda angosta para la morfea¹⁹. Los enfermos fueron tratados por ocho semanas. EL grupo con UVA1 a dosis baja recibió una dosis total de 800 J/cm², los de dosis media una dosis total de 2.000 J/cm² y los con UVB de banda angosta se comenzó a 0,1 J/cm² para fototipos II, 0,2 J/cm² para fototipos III y se incrementó 0,1-0,2 J/cm² de acuerdo a la tolerancia, con una dosis máxima de 1,3 J/cm² para fototipos II y 1,5 J/cm² para fototipos III. Se evaluaron scores cutáneos modificados, escalas análogas visuales, cambios histológicos y medidas ecográficas. En todos los grupos hubo mejorías estadísticamente significativas. Al comparar los diferentes scores cutáneos entre los diferentes grupos, la dosis media de UVA-1 fue estadísticamente superior que la UVB de banda angosta, pero equivalente a la dosis baja de UVA-1.

Dentro de las limitantes de este trabajo está que no presentó grupo placebo, pero demuestra que tanto la dosis baja de UVA-1, media de UVA-1 y UVB de banda angosta pueden ser todas efectivas en el tratamiento de la morfea¹⁷.

Recientemente seis pacientes con morfea refractarios al tratamiento con MTX o con efectos secundarios importantes a los corticoides fueron tratados con Mofetil Micofenolato. Todos los pacientes mejoraron, pero tanto el régimen como el tiempo de respuesta no fueron reportados²⁰.

En un estudio del 2012 realizado por Furuzawa-Carballeda *et al.*, 16 pacientes con morfea fueron tratados con inyecciones mensuales de 20 mg intralesionales de metilprednisolona por tres meses, y 15 pacientes con inyecciones subcutáneas de colágeno polimerizado por seis meses. Se tomaron biopsias pretratamiento, y seis meses posteriores al término del tratamiento. Las biopsias de los pacientes tratados con metilprednisolona mostraron arquitectura anormal del tejido, en cambio los pacientes tratados con colágeno restauraron su arquitectura normal²¹.

Se ha descrito el éxito del uso del acitretin asociado a UVB de banda angosta en una paciente con morfea secundaria a radiación por un cáncer de mama²².

En la última década ha habido un aumento explosivo del conocimiento sobre el tratamiento de la morfea. Si bien la mayoría de los trabajos son estudios no controlados, la evidencia actual permite elegir aquellos tratamientos con una mejor base. Existen muchos estudios realizándose actualmente, sobre todo con anticuerpos monoclonales que permitirán a futuro ampliar nuestra terapéutica actual.

Actualmente los estudios para el tratamiento de la morfea se basan en tratamientos que han demostrado cierta efectividad para la esclerosis sistémica o la enfermedad de injerto contra huésped²³. Entre estos tratamientos destacan el Imatinib, un inhibidor de la tirosinasa quinasa que interfiere con las vías de señalización del factor de crecimiento transformador Beta (TGF-β) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas²⁴; el Tocilizumab, un anticuerpo antirreceptor IL-6 que se utiliza para la artritis reumatoide y que se cree interferiría en la patogénesis de la esclerodermia²⁵, y el Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20²⁶.

Referencias bibliográficas

1. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):217-228.
2. Lambert NC, Pang JM, Yan Z, Erickson TD, Stevens AM, Furst DE, *et al*. Male microchimerism in women with systemic sclerosis and healthy women who have never given birth to a son. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(6):845-848.

3. Rak JM, Pagni PP, Tiev K, Allanore Y, Farge D, *et al.* Male microchimerism and HLA compatibility in French women with scleroderma: a different profile in limited and diffuse subset. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(4):363-366.
4. McNallan KT, Aponte C, el-Azhary R, Mason T, Nelson AM, *et al.* Immunophenotyping of chimeric cells in localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):398-402.
5. Tang MM, Bornstein MM, Irla N, Beltraminelli H, Lombardi T, *et al.* Oral mucosal morphea: a new variant. *Dermatology*. 2012;224(3):215-220.
6. Peroni A, Zini A, Braga V, Colato C, Adami S, *et al.* Drug-induced morphea: report of case induced by balicatib and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(1):125-129.
7. Rüntger TM, Adami S, Benhamou CL, Czerwiński E, Farrerons J, Kendler DL *et al.* Morphea-like skin reactions in patients treated with the cathepsin K inhibitor balicatib. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):e89-96.
8. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):385-396.
9. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Berg-stresser PR, *et al.* Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2009; 145(5): 545-550.
10. Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(3):181-187.
11. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(2):231-242.
12. Kroft EB, Creemers MC, van den Hoogen FH, Boezeman JB, de Jong EM. Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1075-1082.
13. Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, *et al.* Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br J Dermatol*. 2006;155(5):1013-1020.
14. Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, Finkel TH, Yan AC, *et al.* Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol*. 2006;33(3):609-614.
15. Cox D, O'Regan G, Collins S, Byrne A, Irvine A, *et al.* Juvenile localised scleroderma: a retrospective review of response to systemic treatment. *Ir J Med Sci*. 2008;177(4):343-346.
16. Zulian F, Martini G, Vallongo C, Vittadello F, Falcini F, *et al.* Methotrexate in juvenile localized scleroderma: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1998-2006.
17. Fett NM. Morphea: evidence-based recommendations for treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(2):135-141.
18. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(5):925-941.
19. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, *et al.* A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3):440-447.
20. Martini G, Ramanan AV, Falcini F, Girschick H, Goldsmith DP, *et al.* Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1410-1413.
21. Furuzawa-Carballeda J, Ortiz-Ávalos M, Lima G, Jurado-Santa Cruz F, Llorente L. Subcutaneous administration of polymerized type I collagen down regulates interleukin (IL)-17A, IL-22 and transforming growth factor- β 1 expression, and increases Foxp3-expressing cells in localized scleroderma. *Clin Exp Dermatol*. 2012 [Epub ahead of print]
22. Newland K, Marshman G. Success treatment of post-irradiation morphoea with acitretin and narrowband UVB. *Australas J Dermatol*. 2012;53(2):136-138.
23. Leask A. Emerging targets for the treatment of scleroderma. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2012;17(2):173-179.
24. Moinzadeh P, Krieg T, Hunzelmann N. Imatinib treatment of generalized localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol*. 2010;63(5):e102-104.
25. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, Kitaba S, Kawai M, *et al.* The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2408-2412.
26. Daoussis D, Lioussis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. B-cell depletion therapy in systemic sclerosis: experimental rationale and update on clinical evidence. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:214013.

La radiación UVA-1: Un nuevo aporte en la fototerapia dermatológica

Raúl Cabrera M.¹, Francisca Daza P.², Adriana Castrillón V.², Rodrigo Sepúlveda E.³, Pedro Clavería P.².

¹Jefe del Servicio de Dermatología. Clínica Alemana de Santiago de Chile. Profesor Titular Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Facultad de Medicina; ²Departamento de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile; ³Laboratorio de Dermatología. Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Resumen

La radiación ultravioleta ha sido usada durante décadas para el tratamiento de diversas enfermedades cutáneas. La radiación ultravioleta A1 (UVA-1) que tiene una longitud de onda entre los 340 nm y 400 nm está disponible desde el año 1981, pero recién en las últimas dos décadas se ha estudiado, publicado y reportado su potencial uso terapéutico en la dermatología. Los primeros beneficios de su uso se reportaron en la dermatitis atópica donde se utilizaron dosis altas de UVA-1 para tratar las exacerbaciones severas de esta condición. Luego, nuevas indicaciones terapéuticas de su uso se fueron expandiendo a otras enfermedades cutáneas tales como: morfea, liquen escleroso, queratosis liquenoide, linfoma cutáneo de células T y otras dermatopatías. La radiación UVA-1 al tener una longitud de onda más larga penetra a las capas más profundas de la dermis, lo que le permite una acción en la modificación de la respuesta inflamatoria, la respuesta inmunológica y los mecanismos de reparación cutánea.

Palabras claves: fototerapia, ultravioleta A1, dermatología.

Summary

Ultraviolet light radiation has been used for decades for the treatment of several cutaneous diseases. The ultraviolet radiation A1 (UVA-1) with a wave length between 340 nm-400 nm has been available since 1981, but only in the last two decades it has been studied and published for therapeutic use in dermatology. The first reported benefits of its use were reported in atopic dermatitis in which high doses of UVA-1 were used to treat severe exacerbations of this condition. Thereafter, new therapeutic indications expanded its use for other cutaneous diseases like: morphea, lichen sclerosus, lichenoid keratosis, cutaneous T cell lymphoma and other skin conditions. The UVA-1 radiation has a long wavelength that make possible to reach the deep dermis and to modify the inflammatory response, immunological response and the cutaneous repair mechanisms.

Key words: phototherapy, ultraviolet A1, dermatology.

I. Introducción a la fotobiología

El espectro de radiación solar incluye la radiación ultravioleta (RUV), la luz visible y la luz infrarroja. La RUV a su vez se subdivide según su longitud de onda en: ultravioleta C (UVC) con una longitud de onda entre los 200-290 nm, ultravioleta B (UVB) entre los 290-320 nm y ultravioleta A (UVA) entre los 320-400 nm. La RUV que alcanza la tierra está compuesta esencialmente por UVB y UVA. La UVA a su vez está compuesta de UVA-2 (320-340 nm) y UVA-1 (340-400 nm) (Figura 1)¹.

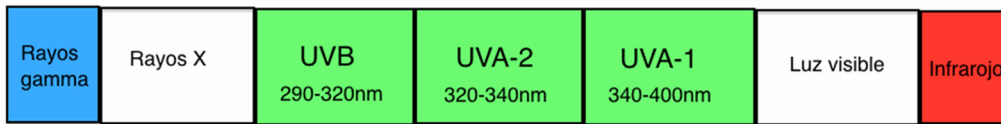
La UVA-1 se distingue del resto del espectro de RUV por alcanzar su máximo potencial energético entre los 370 a 390 nm y por poseer un potencial terapéutico específico. Su mayor longitud de onda le permite alcanzar las capas profundas de la dermis e incluso posiblemente la hipodermis. En cambio, la UVA-2 y la UVB penetran sólo hasta la dermis superficial. La UVA-1 además tiene la ventaja de tener una baja capacidad para producir eritema, lo que la hace muy útil en el tratamiento de dermatopatías crónicas².

Correspondencia: Raúl Cabrera M.

Correo electrónico: rcabrera@alemana.cl

Figura 1

Espectro electromagnético



I. Historia de la UVA-1

En 1981, Mutzhas *et al.*³ reportan el desarrollo de una lámpara de metal de haluro con un nuevo sistema de filtro que emitía predominantemente UVA-1 entre 340 y 400 nm. Demostraron que la exposición repetida a esta radiación generaba un bronceado oscuro y duradero sin los signos clínicos ni histológicos de una quemadura solar como la producida por UVB. En 1992 Krutmann *et al.*⁴ describen por primera vez que la fototerapia UVA-1 en altas dosis es efectiva para tratar a pacientes con exacerbaciones agudas de dermatitis atópica. Estas observaciones demostraron el potencial terapéutico de la UVA-1, lo que impulsó posteriores estudios clínicos en dermatitis atópica, trastornos esclerosantes de la piel, mastocitosis, linfomas cutáneos y otras dermatopatías.

II. Mecanismos de acción de UVA-1

Los efectos biológicos de la RUV son consecuencia de la absorción de fotones por cromóforos. Diferentes longitudes de onda son absorbidas por determinados cromóforos. Los cromóforos de la UVA-1 son²:

- Piridinas (NAD/NADH, NADP/NADPH)
- Riboflavinas (FAD, FMN)
- Porfirinas
- Triptofano
- Acido fólico
- Acido urocánico
- Cobalamina
- Betacaroteno
- Bilirrubina

UVA-1 y apoptosis

La radiación UVA-1 activa vías apoptóticas específicas en linfocitos T, linfocitos B y en mastocitos proliferantes. A diferencia de los otros tipos de RUV, la UVA-1 es capaz de producir un efecto apoptótico inmediato (menor a 20 minutos) utilizando proteínas constitutivas intracelulares, produciendo una “muer-

te celular pre-programada”². Esta ocurre a través de dos mecanismos. El primero involucra la producción de aniones superóxido que causan daño en los megaporos mitocondriales insensibles a la ciclosporina-A. Este daño lleva a la liberación de citocromo C, activando vías apoptóticas celulares dependientes de caspasas. El segundo mecanismo apoptótico es a través de la producción de especies de oxígeno singletes que depolarizan las membranas mitocondriales a través de la apertura de megaporos sensibles a la ciclosporina-A⁵. Esto genera la liberación de factores iniciadores de la apoptosis, las que a su vez activan otras cascadas apoptóticas dependientes de caspasas.

UVA-1 y citoquinas

La UVA-1 tiene un efecto supresor en la producción de citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α e IL-12 que estimulan a leucocitos inflamatorios como los eosinófilos e inhiben la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos^{2,6}. La exposición a UVA-1 puede producir la isomerización del ácido transurocánico, incrementando los niveles de ácido cisurocánico, que presenta una función inmunorreguladora. La UVA-1 también puede producir una disminución en los niveles de INF- γ e ICAM-1, que están involucrados en la activación y tráfico de linfocitos^{2,7}. Los efectos inmunomodulatorios de la UVA-1 y UVB sobre la producción de citoquinas son muy semejantes, diferenciándose esencialmente en su acción frente a la IL-10 (Tabla 1).

Tabla 1

Efectos de la UVA-1 y la UVB en la producción de citoquinas^{2,6,7}

	TNF- α	IFN- γ	IL-6	IL-10	IL-12	Cis-uronic acid (cis-UCA)	Trans-UCA
UVA-1	↓	↓	↑	↔	↓	↑	↑
UVB	↑	↓	↑	↑	↓	↑	↑

UVA-1 y efecto celular

La UVA-1 tiene múltiples efectos en las diversas células que se alojan en forma constitutiva o transitoria en la piel (Tabla 2).

A nivel de queratinocitos, la UVA-1 produce un aumento en su proliferación, lo que se traduce en un engrosamiento de la epidermis⁸ y es capaz de disminuir el infiltrado inflamatorio epidérmico a través de la disminución en la expresión de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) en la superficie de los queratinocitos⁹.

La UVA-1 interfiere en la producción de citoquinas producidas por fibroblastos. Se ha demostrado que la exposición *in vitro* con UVA-1 de fibroblastos obtenidos de pacientes con morfea incrementa la producción de colagenasas. Este efecto también fue detectado en queratinocitos, melanocitos y células endoteliales¹⁰. La UVA-1 produce un aumento de la producción de IL-1 que estimula a su vez la producción y liberación de IL-6. Estas citoquinas son responsables del aumento de la producción de colagenasas en los fibroblastos¹¹.

Con respecto a las células de Langerhans, la UVA-1 produce un cambio morfológico de éstas hacia una forma más ovalada, con pérdida de las dendritas y alteraciones mitocondriales, llevando a un deterioro de su capacidad presentadora de antígeno. Con una dosis mayor de 30 J/cm² se observa una disminución –dosis dependiente– de la densidad epidérmica de las células de Langerhans¹².

Después de una dosis única de UVA-1 se observa en la epidermis un aumento en el número de melanocitos con una mayor producción de melanina¹³. Además, se produce una migración de melanocitos hacia la dermis¹⁴.

En pacientes con dermatitis atópica tratados con UVA-1 se ha observado una disminución en el recuento periférico de eosinófilos¹⁵ y del nivel sérico de la proteína catiónica eosinofílica¹⁶. Este efecto explica su eficacia en el tratamiento del síndrome de hipereosinofílico¹⁷.

En relación a los mastocitos, se ha visto una disminución de éstos en la piel de pacientes con dermatitis atópica¹⁸ y con mastocitosis cutánea tratados con UVA-1¹⁹. Además, la UVA-1 inhibe la liberación de histamina por los mastocitos²⁰. Los pacientes con urticaria pigmentosa refieren un alivio del prurito y presentan una normalización en los niveles de histamina¹⁹.

En los vasos (endotelios) se ha demostrado que la fototerapia con UVA-1 lleva a un aumento en la expresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF) que modifica la transformación y regulación endotelial generando una neovascularización que puede revertir las alteraciones vasculares deletéreas asociadas a la esclerodermia²¹.

Tabla 2

Principal efecto de UVA-1 sobre diferentes tipos de células cutáneas y sus implicancias terapéuticas.

Tipo celular	Efectos biológicos	Implicancias terapéuticas
Queratinocitos	- Hiperplasia epidérmica - ↑ producción IL-10 - ↓ expresión ICAM-1	Dermatitis atópica
Células de Langerhans	- ↓ en su número - ↓ en la función de presentación antigénica - ↓ expresión CD80/CD86	Dermatitis atópica
Melanocitos	- ↑ en su número - ↑ producción de melanina	
Células T	- Apoptosis - ↓ producción INF-γ	Dermatitis atópica, enfermedades esclerosantes de la piel, linfomas cutáneos de células T, liquen plano.
Eosinófilos	- ↓ en su número - ↓ proteína catiónica eosinofílica	Dermatitis atópica
Mastocitos	- ↓ en su número - ↓ histamina urinaria	Urticaria pigmentosa
Fibroblastos	- ↑ MMPs - ↓ colágeno I y III - ↓ contenido fibras elásticas	Enfermedades esclerosantes de la piel, esclerodermia, enfermedad injerto contra huésped
Células B	- ↓ producción inmunoglobulinas	Lupus eritematoso sistémico
Endotelocitos	- ↑ producción VEGF	Angiogénesis en enfermedades esclerosantes de la piel

III. Aplicaciones terapéuticas de UVA-1

Dermatitis atópica

Diversos estudios controlados han comprobado la eficacia de la UVA-1 para el tratamiento de la dermatitis atópica^{4,22,26}. La terapia con dosis altas de UVA-1 ha mostrado ser más efectiva que la UVB de banda angosta (UVB-BA) para las exacerbaciones severas de la dermatitis atópica^{4,23,25,26}.

Recientemente se ha demostrado que la UVB-BA tiene la misma capacidad que la UVA-1 para disminuir el número de células inflamatorias en la epidermis y en la dermis. Ambos tipos de fototerapia producen una disminución de linfocitos T, neutrófilos y células de Langerhans en la epidermis. En la dermis producen una disminución de los linfocitos T, neutrófilos y eosinófilos. Sin embargo, algunas poblaciones linfocitarias como FoxP3+ CD3* no son afectadas²⁶. La UVA-1, además, interfiere con la función de las células de Langerhans²⁷.

Como la cantidad de energía irradiada es menor y el tiempo de exposición más corto, se prefiere a la UVB-BA para el tratamiento de la dermatitis atópica crónica moderada²⁴⁻²⁷, en cambio se recomienda la UVA-1 para el manejo de las crisis severas de dermatitis atópica^{4,21-23,25-27}.

Lupus eritematoso sistémico

Las longitudes de onda responsables de gatillar recaídas del lupus eritematoso sistémico (LES) se encuentran en el espectro de UVB (290-315 nm) y UVA-2 (315-340)²⁸. Un estudio abierto realizado en 10 pacientes con LES²⁹ mostró que el tratamiento con UVA-1 mejoraba los síntomas sistémicos, las lesiones cutáneas y disminuía la concentración sérica de autoanticuerpos. El efecto benéfico de la UVA-1 ha sido demostrado en dos extensos estudios controlados, randomizados y de doble ciego^{30,31}. Las dosis a usar en los pacientes deben ser bajas (6 J/cm²) para evitar la fotosensibilidad³¹.

Se han sugerido diversos mecanismos posibles para explicar el efecto de la UVA-1 sobre la actividad del LES^{30,32}. Efectos inmunomoduladores sobre el sistema inmune a través de la promoción de la reparación de los dímeros de pirimidina-ciclobutano inducidos en el DNA celular por la UVB que están relacionados al aumento de la inmunogenicidad del DNA en el LES³⁰. También la UVA-1 puede actuar directamente induciendo la apoptosis de las células involucradas en las lesiones cutáneas del LES³² alterando principalmente la función de los linfocitos B³³.

Esclerodermia Localizada

La fototerapia UVA-1 ejerce su efecto terapéutico a través de la modulación de tres mecanismos patogénicos en los fenómenos de esclerosis cutánea, tales como: la disregulación inmunológica^{7,11}, el desbalance en el depósito de colágeno^{10,11} y la disfunción endotelial²¹. Sus efectos terapéuticos beneficiosos han sido descritos en la morfea (esclerodermia localizada)³⁴⁻³⁶, la esclerosis sistémica y el liquen escleroso.

En la esclerosis localizada, la fototerapia con dosis bajas, medias y altas de UVA-1 produce una importante disminución clínica de las placas escleróticas, un aumento de la elasticidad de la piel y una disminución del grosor de la piel afectada^{34,35}.

En un estudio randomizado, Kreuter *et al.*³⁶ mostraron que la UVA-1 usada en dosis media y alta es más efectiva que la UVB-BA para el tratamiento de la esclerodermia localizada. Se requieren múltiples sesiones para alcanzar remisiones completas en algunos casos alcanzando dosis acumulativas de 6.700 J/cm²³⁵. La fototerapia con UVA-1 debería ser considerada dentro de las terapias de primera línea para esclerodermia localizada³⁶.

Micosis Fungoide

La fototerapia con dosis altas de UVA-1 es efectiva y segura, tanto para el tratamiento de la micosis fungoide (MF) en fase de placa como para la MF en fase tumoral³⁷. En esta patología, la UVA-1 no actúa por vía sistémica, sino que ejerce su efecto en forma directa produciendo apoptosis de los linfocitos T infiltrados en la dermis^{37,38}. Remisiones parciales y completas se han descrito en un 86% de los pacientes en etapas iniciales principalmente³⁵.

Mastocitosis cutánea

La UVA-1 no ha demostrado ser universalmente efectiva en esta condición. Sin embargo, algunos trabajos han demostrado mejorías clínicas con dosis altas de UVA-1 que se acompañan de una apoptosis significativa de los mastocitos infiltrantes cutáneos. El uso de la energía entregada por las máquinas de UVA-1 para el tratamiento de diversas dermatopatías es variable dependiendo del tipo de condición y severidad.

Múltiples estudios han demostrado que la fototerapia con UVA-1 es efectiva para muchos trastornos severos de la piel en los cuales existe un protocolo específico para efectuar un tratamiento (Tabla 3).

Tabla 3

Protocolos de fototerapia UVA-1^{36,39}.

Diagnóstico	Dosis media (J/cm ²)	Frecuencia (v/sem)	Total sesiones	Dosis total Acumulada (J/cm ²)	Observaciones
Dermatitis atópica exacerbada	60,2 ±16	4-5	13,1 ±4	773 ±340	-Mejoría global 84.8% (1) n=86
Morfea	20-70	3-4	20-30	?	-Dosis óptima y régimen aún por determinar (2). -Lesiones dérmicas profundas. -Mejoría clínica desde sesión 10.
Linfoma T cutáneo	48,6 ±7	?	24,4 ±12	1078 ±525	-Mejoría global 85.7% (1) n=7.
Prúrigo nodular	47,6 ±10	?	13,9 ±7	650 ±379	-Mejoría global 82,4% (1) n=17
Liquen escleroso y atrófico	55,5 ±23	4	20,7 ±9	1018 ±575	-Mejoría global 80% (1) n=10
Esclerodermia	59,8 ±27	4-5	21,1 ±13	1203 ±1134	-Mejoría global 79,6% (1) n=54
Queratosis liquenoide crónica	70,7 ±14	?	19 ±7	1352 ±584	-Mejoría global 85% (1) n=5
Ecceema dishidrótico	40	5	15	600	-Mejoría global 83% (3) n=28

Dosis baja: 10-30 J/cm²Dosis media: 40-70 J/cm²Dosis alta: hasta 130 J/cm² (1)

IV. Reacciones adversas de la UVA-1

Los efectos adversos más comunes de la fototerapia con UVA-1 son hiperpigmentación, eritema y prurito³⁹. Otros son la activación del virus herpes simple e inducción de una erupción polimorfa solar⁴⁰.

Los potenciales efectos adversos crónicos de la UVA-1 son: fotoenvejecimiento cutáneo y cáncer de piel. Recientemente se comprobó *in vivo* que la radiación UVA-1 induce dímeros de pirimidina tipo ciclobutano, pero no el fotoproducto pirimidina y primidona, a diferencia de la UVB que produce ambos⁴¹. Estos datos comprueban que la UVA-1 tiene un efecto carcinogénico⁴¹.

V. Comentarios

Múltiples estudios han demostrado que la fototerapia con UVA-1 es efectiva para muchos trastornos severos de la piel. En ciertas condiciones, como en las crisis severas de dermatitis atópica, tiene un mejor resultado terapéutico que la UVB-BA.

La UVA-1 tiene la ventaja de actuar en forma específica contra las células epiteliales, fibroblastos, mastocitos proliferantes y células T activadas, tanto en dermis como en epidermis.

En la mayoría de los casos descritos hasta la fecha, la fototerapia UVA-1 se ha utilizado como monoterapia. Un área importante de investigación a futuro sería estudiar la terapia con UVA-1 asociada a otros tratamientos. De esta manera se lograría maximizar su efecto terapéutico y disminuir sus potenciales efectos adversos. Combinaciones terapéuticas de interés podrían ser UVA-1 con corticoides tópicos para dermatitis atópica y UVA-1 con retinoides sistémicos o interferón- α para linfomas cutáneos de células T.

En la medida que se obtengan avances en la tecnología y en el estudio de sus mecanismos fisiológicos, el uso de la UVA-1 se irá expandiendo. Sin embargo, a pesar de ser la radiación ultravioleta más recientemente integrada al arsenal fototerapéutico de la dermatología, ya ha logrado en pocos años tener un valor inobjetable en el tratamiento de algunas dermatopatías que –como las morfeas– carecían de avances en su manejo terapéutico.

Referencias bibliográficas

1. Endres L, Breit R. UV radiation, irradiation, dosimetry. En: Krutmann J, Honingsmann H, Elmets CA, Bergstresser PR (editors). *Dermatological phototherapy and photodiagnostic methods*. Berlin: Springer-Verlag; 2001: 3-53.
2. York NR, Jacobe HT. UVA1 phototherapy: a review of mechanism and therapeutic application. *Int J Dermatol*. 2010; 49(6):623-630.
3. Mutzhas MF, Hölzle R, Hofmann C, Plewig G. A new apparatus with high radiation energy between 320-460 nm: physical description and dermatological applications. *J Invest Dermatol*. 1981; 76(1):42-47.
4. Krutmann J, Schöpf E. High-dose UVA1 phototherapy: a novel and highly effective approach for the treatment of acute exacerbation of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1992; 176:120-122.
5. Godar DE. UVA1 radiation triggers two different final apoptotic pathways. *J Invest Dermatol*. 1999; 112(1):3-12.
6. Skov L, Hansen H, Allen M, Villadsen L, Norval M, *et al*. Contrasting Effects of ultraviolet A1 and ultraviolet B exposure on the induction of tumor necrosis factor- α in human skin. *Br J Dermatol*. 1998; 138(2):216-220.
7. Szegedi A, Simics E, Aleksza M, Horkay I, Gaál K, *et al*. Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(7):925-931.
8. Gambichler T, Kunzlberger B, Paech V, Kreuter A, Boms S, *et al*. UVA1 and UVB irradiated skin investigated by optical coherence tomography *in vivo*: a preliminary study. *Clin Exp Dermatol*. 2005; 30(1): 79-82.
9. Grewe M, Gyufko K, Schöpf E, Krutmann J. Lesional expression of interferon-gamma in atopic eczema. *Lancet*. 1994; 343(8888): 25-26.
10. Gruss C, Reed JA, Altmeyer P, McNutt NS, Kerscher M. Induction of interstitial collagenase (MMP-1) by UVA-1 phototherapy in morphea fibroblasts. *Lancet*. 1997; 350(9087): 1995-1996.
11. Wlaschek M, Heinen G, Poswig A, Schwarz A, Krieg T, *et al*. UVA - induced autocrine stimulation of fibroblast-derived collagenase/MMP-1 by interrelated loops of interleukin-1 and interleukin-6. *Photochem Photobiol*. 1994; 59(5):550-556.
12. Seité S, Zucchi H, Moyal D, Tison S, Compan D, *et al*. Alterations in human epidermal Langerhans cells by ultraviolet radiation: quantitative and morphological study. *Br J Dermatol*. 2003; 148(2): 291-219.
13. Rosen CF, Seki Y, Farinelli W, Stern RS, Fitzpatrick TB, *et al*. A comparison of the melanocyte response to narrow band UVA and UVB exposure *in vivo*. *J Invest Dermatol*. 1987; 88(6): 774-779.
14. Bacharach-Buhles M, Lubowitzki M, Altmeyer P. Dose-dependent shift of apoptotic and unaltered melanocytes into the dermis after irradiation with UVA 1. *Dermatology*. 1999; 198(1): 5-10.
15. Grabbe J, Welker P, Humke S, Grewe M, Schöpf E, *et al*. High-dose ultraviolet A1 (UVA1), but not UVA/UVB therapy, decreases IgE- binding cells in lesional skin of patients with atopic eczema. *J Invest Dermatol*. 1996; 107(3): 419-422.
16. Von Kobyletzki G, Pieck C, Hoxtermann S, Freitag M, Altmeyer P. Circulating activation markers of severe atopic dermatitis following ultraviolet A1 cold light phototherapy: eosinophil cationic protein, soluble interleukin-2 receptor and soluble interleukin-4 receptor. *Br J Dermatol*. 1999; 140(5): 966-968.
17. Plötz SG, Abeck D, Seitzer U, Hein R, Ring J. UVA1 for hypereosinophilic syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2000; 80(3): 221.
18. Guhl S, Stefaniak R, Strathmann M, Babina M, Piazena H, *et al*. Bivalent effect of UV light on human skin mast cells-low-level mediator release at baseline but potent suppression upon mast cell triggering. *J Invest Dermatol*. 2005; 124(2):453-456.
19. Stege H, Schöpf E, Ruzicka T, Krutmann J. High-dose UVA1 for urticaria pigmentosa. *Lancet*. 1996; 347(8993):64.
20. Krönauer C, Eberlein-König B, Ring J, Behrendt H. Influence of UVB, UVA and UVA1 irradiation on histamine release from human basophils and mast cells *in vitro* in the presence and absence of antioxidants. *Photochem Photobiol*. 2003; 77(5):531-534.
21. Breuckmann F, Stuecker M, Altmeyer P, Kreuter A. Modulation of endothelial dysfunction and apoptosis: UVA1-mediated skin improvement in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res*. 2004; 296(5): 235-239.
22. Von Kobyletzki G, Pieck C, Hoffmann K, Freitag M, Altmeyer P. Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 41(6): 931-937.
23. Jekler J, Larkö O. Phototherapy for atopic dermatitis with ultraviolet A (UVA), low-dose UVB and combined UVA and UVB: two paired-comparison studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1991; 8(4): 151-156.
24. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Hönigsmann H, Tanew A. High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 45(4): 503-507.
25. Legat FJ, Hofer A, Brabek E, Quehenberger F, Kerl H, *et al*. Narrowband UV-B vs medium dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Arch Dermatol*. 2003; 139(2): 223-224.
26. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, Laaper-Ertmann M, Bousema MT, *et al*. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(1): 77-84.
27. Morita A. Newly developed phototherapy for atopic dermatitis. *Allergol Int* 2005; 54: 175-180.
28. Lehmann P, Hölzle E, Kind P, Goerz G, Plewig G. Experimental reproduction of skin lesions in lupus erythematosus by UVA and UVB radiation. *J Am Acad Dermatol*. 1990; 22(2): 181-187.
29. Mc Grath H Jr. Ultraviolet-A1 irradiation decreases clinical disease activity and autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 1994; 12(2): 129-135.
30. McGrath H Jr, Martínez-Osuna P, Lee FA. Ultraviolet-A1 (340-400 nm) irradiation therapy in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1996; 54: 269-74.
31. Polderman MC, Huizinga TW, Le Cessie S, Pavel S. UVA-1 cold light treatment of SLE: a double blind, placebo controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis*. 2001; 60(2): 112-115.
32. Mikita N, Kanazawa N, Yoshimasu T. The protective effects of ultraviolet A1 irradiation on spontaneous Lupus Erythematosus-like skin lesions in MRL/lpr Mice. *Clin Dev Immunol* 2009; ID 673952: 1-9.
33. Polderman MC, van Kooten C, Smit NP, Kamerling SW, Pavel S. Ultraviolet-A (UVA-1) radiation suppresses immunoglobulin production of activated B lymphocytes *in vitro*. *Clin Exp Dermatol*. 2006; 145(3): 528-534.
34. Andres C, Kollmar A, Mempel M, Hein R, Ring J, *et al*. Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *Br J Dermatol*. 2010; 162(2): 445-447.
35. Suck KS, Kang JS, Baek JW, Kim TK, Lee JW, *et al*. Efficacy of ultraviolet A1 phototherapy in recalcitrant skin diseases. *Ann Dermatol*. 2010; 22(1):1-8.

36. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, *et al.* A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54(3): 440-447.
37. Zane C, Leali C, Airò P, De Panfilis G, Pinton PC. "Highdose" UVA1 therapy of widespread plaque-type, nodular, and erythrodermic mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44(4): 629-633.
38. Von Kobyletzki G, Heine O, Stephan H, Pieck C, Stücker M, *et al.* UVA1 irradiation induces deoxyribonuclease dependent apoptosis in cutaneous T-cell lymphoma *in vivo*. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000; 16(6): 271-277.
39. Mang R, Krutmann J. UVA-1 Phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005; 21(2): 103-108.
40. van der Molen RG, Out-Luiting C, Claas FH, Norval M, Koerten HK, *et al.* Ultraviolet-B radiation induces modulation of antigen presentation of herpes simplex virus by human epidermal cells. *Hum Immunol.* 2001; 62(6): 589-597.
41. Tewari A, Sarkany RP, Young AR. UVA1 Induces Cyclobutane Pyrimidine Dimers but Not 6-4 Photoproducts in Human Skin *in vivo*. *J Invest Dermatol.* 2012; 132(2): 394-400.

Conceptos claves

- La radiación ultravioleta A1 tiene una longitud de onda entre los 340 nm y 400 nm.
- Su mayor longitud de onda le permite alcanzar las capas profundas de la dermis e incluso posiblemente la hipodermis. Su baja capacidad para producir eritema la hace muy útil en el tratamiento de dermatopatías crónicas.
- La radiación UVA-1 actúa en la modificación de la respuesta inflamatoria, la respuesta inmunológica y los mecanismos de reparación cutánea.
- La radiación UVA-1 activa vías apoptóticas específicas en linfocitos T, linfocitos B y en mastocitos proliferantes. Tiene un efecto supresor en la producción de citoquinas proinflamatorias y tiene múltiples efectos en las diversas células que se alojan en forma constitutiva o transitoria en la piel.
- La fototerapia con UVA-1 es efectiva para muchos trastornos severos de la piel como dermatitis atópica, morfea y linfoma de células T. Incluso, en ciertas condiciones, como en las crisis severas de dermatitis atópica, tiene un mejor resultado terapéutico que la UVB-NB.
- Efectos adversos descritos son hiperpigmentación, eritema, prurito, activación del virus herpes simple e inducción de una erupción polimorfa solar.

Preguntas EMC

1. Respecto a la longitud de onda de la radiación UVA-1 es cierto que:

- Su espectro está entre los 320 nm a 340 nm
- Penetra sólo hasta la dermis superficial
- Posee una alta capacidad de producir eritema
- Penetra hasta las capas profundas de la dermis
- Ninguna de las anteriores

2. ¿Cuál de los siguientes es un efecto biológico de la radiación UVA-1?

- Es capaz de producir un efecto apoptótico inmediato en linfocitos
- Tiene un efecto supresor de citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-12
- Al igual que la UVB aumenta la producción de IL-10
- Sólo a y b
- Todas las anteriores

3. Respecto a los efectos celulares de la radiación UVA-1 es falso que:

- a. Produce una disminución en la proliferación de queratinocitos
- b. Disminuye el infiltrado inflamatorio epidérmico
- c. Aumenta la producción de colagenasas en los fibroblastos
- d. Aumenta el número de melanocitos en la epidermis
- e. Aumenta la expresión del factor de crecimiento endotelial

4. ¿En cuáles de las siguientes patologías se ha demostrado una aplicación terapéutica de UVA-1?

- a. Urticaria Pigmentosa
- b. Morfea
- c. Dermatitis Atópica
- d. Ninguna de las anteriores
- e. Todas las anteriores

5. Con respecto a las células de Langerhans, la UVA-1:

- a. Produce un cambio morfológico sin alterar el número total
- b. Lleva a un deterioro de su capacidad presentadora de antígeno
- c. Produce un aumento de la expresión CD80/CD86
- d. Ninguna de las anteriores es correcta
- e. Todas las anteriores son correctas

6. Con respecto a la dermatitis atópica (DA) es correcto que:

- a. A dosis bajas la UVA-1 es más efectiva que la UVB-BA en las exacerbaciones severas de DA
- b. A dosis altas la UVA-1 es más efectiva que la UVB-BA en los cuadros leves de DA
- c. A dosis altas la UVA-1 es más efectiva que la UVB-BA en las exacerbaciones severas de DA
- d. Sólo la UVA-1 disminuye el número de células inflamatorias en la epidermis
- e. Ambas, UVA-1 y UVB-NB, interfieren con la función de las células de Langerhans

7. Con respecto al lupus eritematoso sistémico, es cierto que:

- a. La longitud de onda de la UVA-1 puede gatillar recaídas
- b. La dosis a usar en los pacientes debe ser baja para evitar la fotosensibilidad
- c. El tratamiento con fototerapia UVA-1 fue recientemente aprobado por la FDA
- d. Ninguna de las anteriores
- e. Todas las anteriores

8. ¿Cuál de las siguientes es/son reacciones adversas a la UVA-1?

- a. Activación del virus herpes simple
- b. Erupción polimorfa solar
- c. Prurito
- d. Eritema
- e. Todas las anteriores

9. ¿Cuál de las siguientes alternativas es falsa?

- a. La UVA-1 ha demostrado ser universalmente efectiva para el tratamiento de la mastocitosis cutánea
- b. La UVA-1 produce una disminución en el número de mastocitos cutáneos
- c. En pacientes con dermatitis atópica la UVA-1 disminuye el recuento dérmico de eosinófilos
- d. La UVA-1 produce un alivio del prurito en los pacientes con Urticaria Pigmentosa
- e. Ninguna es falsa

10. La UVA-1 ejerce su efecto terapéutico en la esclerodermia a través de:

- a. Interfiere en el desbalance del depósito de colágeno
- b. Interfiere con la disregulación inmunológica
- c. Revierte las alteraciones vasculares
- d. Sólo a y c son correctas
- e. Todas las anteriores

Respuestas en página 31

Granuloma anular: Perfil clínico en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Jorge Ramírez Ch¹, Fernando Valenzuela A², Karen Valenzuela L³.

¹Residente Dermatología; ²Dermatólogo, Servicio de Dermatología Hospital Clínico Universidad de Chile; ³Médico Cirujano, Hospital de Carabineros.

Resumen

Introducción: El granuloma anular (GA) es una dermatosis crónica benigna. Se presenta mayormente en edades tempranas con predominio en mujeres. A la fecha, no hay estudios clínicos nacionales que caractericen a los pacientes con GA. El objetivo principal de este estudio es describir el perfil clínico del GA en una muestra de pacientes atendidos en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH). **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo. Se analizaron un total de 74 fichas con diagnóstico de GA, atendidos entre enero de 1998 y noviembre de 2009. Se procedió a la recopilación de antecedentes clínicos y estudio de laboratorio complementario. **Resultados:** La muestra se conformó por 60 mujeres y 14 hombres. La edad promedio en ambos sexos fue $30,07 \pm 21,97$ años. El tiempo de evolución del GA hasta la primera consulta tuvo un promedio de $14,1 \pm 17,5$ meses. La mayor frecuencia de afectados fue entre los 0 y 9 años. La comorbilidad más frecuente fue DM2. El tratamiento más frecuente fue el corticoidal tópico. A 22 pacientes no se les solicitaron exámenes complementarios. El registro de la evolución fue hecho parcialmente en la mayoría de los pacientes.

Discusión: Nuestra casuística es acorde con lo descrito en la literatura en frecuencia por género, edad, ubicación. En DM2 no hubo mayor prevalencia que en la población general. Existe falta de sistematización del manejo y seguimiento, por lo que se requieren estudios prospectivos estandarizados, que aúnen criterios de clasificación clínica y manejo.

Palabras clave: granuloma anular, perfil clínico.

Summary

Introduction: Granuloma annulare (GA) is a benign chronic dermatoses. It occurs mostly at an early age with female preponderance. To date, there are no national clinical studies that characterize patients with GA. The main objective of this study is to describe the clinical profile of GA in a sample of patients treated at the Clinical Hospital of the University of Chile (HCUCH). **Materials and methods:** Retrospective study. We analyzed a total of 74 clinical records with diagnosis of GA, treated between January 1998 and November 2009. We proceeded to the collection of medical history and additional laboratory study. **Results:** The sample consisted of 60 women and 14 men. The average age in both sexes was 30.07 ± 21.97 years. The time evolution of the GA to the first consultation took an average of 14.1 ± 17.5 months. The highest frequency of affected was between 0 and 9 years old. The most frequent comorbidity was DM2. The most frequent treatment was topical corticosteroids. In 22 patients no additional tests were requested. The registration of evolution was made partially in most patients. **Discussion:** Our series is consistent with data described in the literature in frequency by gender, age, and location. DM2 was not at higher prevalence than in the general population. There is a lack of systematic management and monitoring. Prospective studies are required to standardize criteria combining clinical classification and management.

Key words: Granuloma annulare, clinical profile.

Correspondencia: Fernando Valenzuela A.

Correo electrónico: drvalenzuela@ciec-chile.com

Introducción

El granuloma anular es una dermatosis crónica benigna, generalmente autolimitada, de consulta frecuente en la práctica diaria por los problemas cosméticos que genera al paciente.

Clínicamente se caracteriza por pápulas únicas o múltiples, confluentes, de crecimiento extrínseco progresivo, que forman placas anulares de periferia elevada y centro deprimido, de color piel o ligeramente eritematosas o violáceas^{1,2}. Estas lesiones se localizan frecuentemente en el dorso de manos, pies, antebrazos y/o tobillos (Figura 1); sin embargo, pueden localizarse en cualquier otra región anatómica^{3,4,5}(Figura 2).

Aparece en todas las edades, aunque es más frecuente en niños y adultos jóvenes⁶. Predomina claramente en el sexo femenino, con una relación 3:1 según distintas series⁷⁻¹⁰.

El interés en reconocer esta entidad recae en que múltiples estudios han intentado determinar asociaciones de su aparición a otras enfermedades locales o sistémicas como diabetes, patología tiroidea, infecciones crónicas por virus de la hepatitis B y C, Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), traumatismos locales y procesos neoplásicos^{11,12}, entre las más recurrentes e importantes mencionadas.

Es así como la relación entre granuloma anular y diabetes mellitus se ha estudiado ampliamente, con resultados contradictorios^{13,14}. Se piensa que esta relación sería más factible en su forma generalizada^{15,16} en niños diabéticos y con la variedad tipo 1¹⁷⁻¹⁹. En otros casos no se le atribuiría relación alguna²⁰ considerándose la misma prevalencia de su aparición a la de población sana. En el caso de la relación entre enfermedad tiroidea y granuloma anular son pocos los estudios realizados a la fecha, ninguno de ellos concluyente²¹⁻²³.

El diagnóstico diferencial debe plantearse fundamentalmente con una multiplicidad de cuadros clínicos, cuyo denominador común es la forma clínica de la lesión primaria, la "placa anular".

A la fecha, no hemos hallado estudios clínicos nacionales que caractericen grupos de pacientes con diagnóstico de GA, encontrando sólo reportes de casos aislados en la literatura médica, por lo cual nos parece interesante recabar antecedentes de los pacientes atendidos con este diagnóstico en nuestro hospital.

Objetivos

1. Describir características epidemiológicas principales de la población consultante con el diagnóstico de GA.
2. Clasificar clínicamente cuadros de GA en la población consultante con este diagnóstico.
3. Describir tratamientos utilizados para manejo de GA en este servicio.
4. Describir en la muestra frecuencia de comorbilidades, destacando aquellas asociadas al diagnóstico de GA (según referencias de la literatura médica).
5. Describir la evolución clínica y respuesta al tratamiento indicado.



Figura 1

Granuloma anular perimaleolar pie izquierdo.



Figura 2

Granuloma anular muslo

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo en el cual se analizaron un total de 74 pacientes con diagnóstico de GA, atendidos en el HCUCH en el período enero de 1998 a noviembre de 2009.

Se procedió a la revisión de fichas clínicas de los pacientes confirmados con el diagnóstico de GA, incluyendo dentro de estos a aquellos con diagnóstico conocido previo o estudio histológico fuera del HCUCH.

Se recopilaron antecedentes tales como edad, sexo, ubicación de la lesión, tiempo de evolución, permanencia en controles, manejo terapéutico, respuesta terapéutica y estudio de laboratorio. Se planteó como estudio óptimo, evaluación de laboratorio con estudio general (perfil bioquímico, hemograma, función renal), estudio metabólico (glicemia, perfil lipídico, prueba de tolerancia a la glucosa oral, curva de insulinemia o Test de HOMA, TSH, T4 libre).

El análisis estadístico se realizó con programa Epi info v6.04 (Atlanta, USA).

Resultados

Este grupo estuvo conformado por 60 mujeres, correspondiendo a un 81,08% de la muestra, y 14 hombres, siendo ellos un 18,92%. La relación mujer/hombre fue de 4,1:1. La edad promedio en ambos sexos fue de $30,07 \pm 21,97$ años, con un rango de 5 a 77 años de edad en el grupo total.

El tiempo de evolución de la lesión hasta el momento de su primera consulta tuvo un promedio de 14,1 meses ($DS \pm 17,5$), con un rango que fue desde los dos hasta los 72 meses de evolución.

En la distribución por rango etario se observó una mayor prevalencia de la patología a edades tempranas de la vida, y entre los 50 y 59 años (Gráfico 1).

En cuanto a la ubicación de la lesión, las zonas más afectadas fueron el dorso de la mano y el antebrazo (Gráfico 2).

Con respecto al número de segmentos corporales afectados, 51 pacientes presentaron solo un segmento afectado, 19 pacientes presentaron dos segmentos afectados (siendo la asociación más frecuente dorso de mano-antebrazo) y sólo en tres casos se observaron tres segmentos corporales afectados.

En cuanto a la comorbilidad, del total de pacientes, 33 no presentaron antecedentes mórbidos en su primer control. En los restantes, figuraron diversos diagnósticos que se detallan más adelante (Tabla 1). Entre ellos 15 personas presentaron antecedentes de hiperinsulinismo o DM tipo 2, con claro predomi-

Gráfico 1

Distribución por rango etario de pacientes con GA.

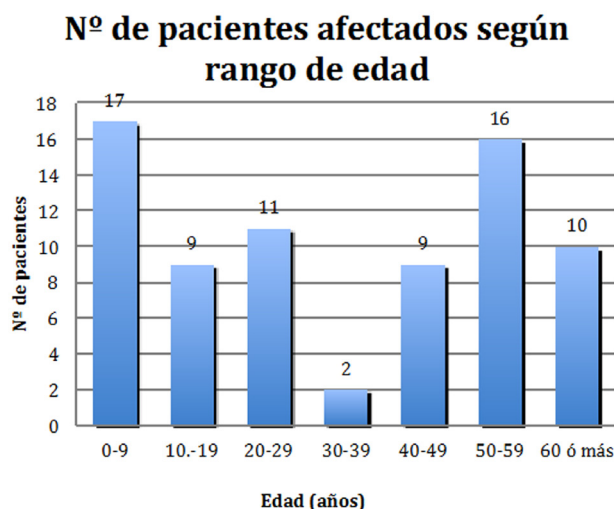


Gráfico 2

Frecuencia de distribución de GA.

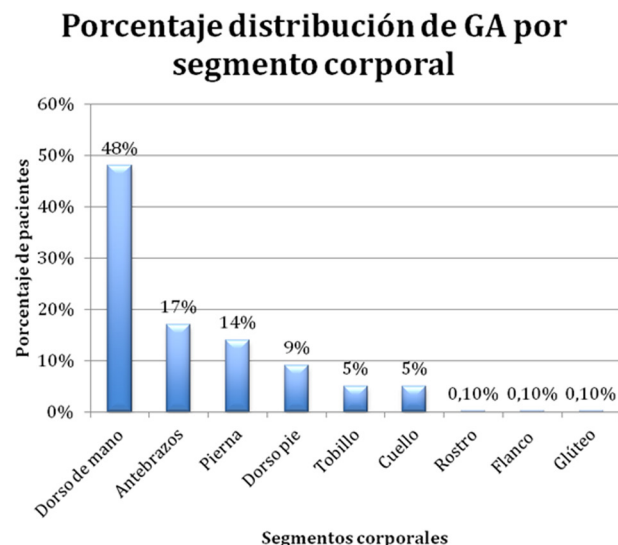


Tabla 1

Frecuencia de comorbilidades pesquisadas en la muestra.

Patología	N°
Diabetes mellitus tipo 2 (DM2)	13
Hipertensión arterial crónica	10
Dislipidemia	4
Hiperinsulinismo	2
Hipotiroidismo	2
Dermatitis de contacto a níquel	2
Asma bronquial	2
Rinitis alérgica	2
Dermatitis atópica	2
Esclerodermia	1
Mastopatía fibroquística	1
Enfermedad de Gilbert	1
Psoriasis	1

nio femenino (13 de estos casos). La hipertensión arterial fue la segunda comorbilidad más frecuente con 10 pacientes. En relación al antecedente familiar de DM, 16 fueron los pacientes que manifestaron tener un pariente en primer grado con esta patología; de ellos, sólo cuatro tenían el antecedente personal de DM. En la muestra no hubo pacientes portadores de DM tipo 1.

En cuanto a la utilización de fármacos, 28 de ellos manifestaron consumir medicamentos en forma crónica por distintas patologías.

En lo que respecta a la forma de tratamiento utilizado en cada paciente, este fue diverso, como se resume en la Tabla 2. Frente al manejo tópico, el uso de corticoides fue el más utilizado, siendo clobetasol el más usado en 28 pacientes, luego acetónido de triamcinolona en tres, mometasona en dos y fluticasona sólo en un paciente.

En cuanto a inmunomoduladores tópicos, el único indicado fue tacrolimus. Con respecto al uso de crioterapia, cuatro casos correspondieron a uso de nitrógeno líquido y en tres a nieve carbónica.

De los casos tratados con dapsona, en tres casos fue por cuadros catalogados como un cuadro sistémico y sólo uno de ellos por presencia de una lesión única.

Cabe hacer notar que de los pacientes tratados, en 15 de ellos se utilizaron dos terapias distintas durante sus controles; en los restantes sólo monoterapia. Del total de pacientes analizados, 19 no registran tratamiento alguno durante su evolución. El registro de la evolución frente a los distintos tratamientos fue

hecho sólo en forma parcial en la mayoría de los pacientes, así como tampoco se obtiene registro del motivo de opción terapéutica tomada, ni del cambio de ésta.

El rango de controles en su seguimiento varió de una consulta a 28 consultas, con un promedio de 3,8 consultas (DS ± 4.13) por paciente. Destaca que 20 pacientes sólo asistieron a un control y que 16 lo hicieron a dos controles. Tres pacientes asistieron a 14 controles y sólo un paciente asistió a 28 controles médicos.

Con respecto al estudio de laboratorio, a 22 pacientes no se les solicitó durante toda su evolución ningún tipo de examen complementario. Sí fue realizado en los restantes 52 pacientes. De éstos, a 27 de ellos se les requirió estudio hematológico general y metabólico. Al restante grupo se le solicitó estudio con criterios variables.

En 35 pacientes se realizó estudio glicémico en ayunas. De ellos, ocho presentaron alteración del metabolismo de la glucosa, teniendo seis de estos pacientes diagnóstico previo de diabetes mellitus. En todos estos pacientes la descripción clínica habla de un cuadro de GA local. Se les solicitó *test* de HOMA a nueve pacientes, resultando alterado en dos de ellos, los mismos a quienes su glicemia en ayuno resultó alterada previamente sin poseer antecedentes previos al respecto. La prueba de curva de insulina, no obstante, fue solicitada en 14 oportunidades, sólo fue realizada por tres pacientes, resultando alterada en dos de ellos, ninguno con antecedentes previos de enfermedad metabólica. Con respecto a estudio de función tiroidea, fue realizada en dieciséis pacientes. De ellos, en tres casos se pesquisó TSH alterada, ninguno de estos pacientes con antecedentes previos de patología tiroidea.

Discusión

Nuestra casuística es acorde con lo descrito en la literatura, la que señala que las mujeres son mayormente afectadas en comparación con los hombres, siendo en nuestra serie una relación 4,2:1, incluso mayor a las publicadas⁷⁻⁹.

En lo que respecta a edad, el predominio de afectación en población pediátrica coincide con datos de trabajos previos publicados, no así en la distribución de pacientes adultos, en los que vemos un predominio sobre los 50 años de edad, que difiere de la descripción clásica de afección en adultos jóvenes³.

Si bien es cierto se sabe de la asociación entre esta patología y la picadura de insectos, la asociación entre ambas no fue estudiada debido a que las respuestas obtenidas de la ficha clínica fueron de carácter más bien ambiguas, por lo cual no se consideraron en el análisis.

En lo referente a la ubicación y clasificación del cuadro clínico, nuestra serie coincide con lo publicado en cuanto a mayor frecuencia de aparición en manos y antebrazos. Se corrobora también el hecho conocido de ausencia de afectación de palmas, plantas y cuero cabelludo ya descrito en investigaciones previas.

Uno de los hechos que particularmente se deseaba establecer era la frecuencia de aparición de comorbilidad en la población estudiada, particularmente en lo que respecta a diabetes mellitus y patología tiroidea. En nuestros pacientes el antecedente de DM tanto personal como familiar, no varió de las cifras conocidas en población general, así como de hipotiroidismo. La falta de cumplimiento de los pacientes en la realización de exámenes de pesquisa dirigida, solicitada en gran parte de los casos, impidió obtener mayor información en este punto, y resultó ser una de las mayores falencias de la metodología retrospectiva utilizada para la realización de este análisis. Este hecho junto al frecuente abandono de los controles médicos pudieran tener su explicación en lo inocuo que resulta el cuadro, en general, además de la falta de respuesta clínica en el período de seguimiento a los tratamientos indicados, lo que claramente puede afectar la motivación e incentivo para continuar sus controles. Llama la atención la ausencia de casos de Diabetes mellitus tipo 1 en los pacientes evaluados, dada su mayor relación a GA descrita en trabajos previos^{24,25}.

En cuanto al tratamiento de esta patología, las principales opciones terapéuticas utilizadas en nuestros pacientes correspondieron al uso de corticoides tópicos de alta o moderada potencia, seguido luego del uso de crioterapia. Llama la atención la falta de sistematización de los tratamientos empleados, en cuanto a su iniciación, forma de evaluación de respuesta y los criterios para decidir un cambio de conducta terapéutica. Si bien se sabe que el GA tiende a la resolución espontánea en el 80% de los casos a los dos años²⁶, la mayoría de los clínicos

tratan el GA³. Muchas publicaciones y autores han reportado mejoría con un sinnúmero de tratamientos tópicos tales como estímulos traumáticos como efectuar biopsia por sacabocado, esteroides tópicos e intralesionales, criocirugía, 5-fluoracilo; o sistémicos como dapsona, cloroquina, tetraciclinas, isotretinoína, metotrexato, entre otros^{3,27,28}. Sin embargo, no se encuentra bien establecido por qué unas lesiones resuelven con tales procedimientos y otras no. El tratamiento sigue siendo motivo de controversia.

A pesar de que el GA es una entidad poco frecuente, es necesario tenerlo en cuenta en la práctica diaria al hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades con características clínicas de lesión anular. De esta manera evitaremos errores diagnósticos que puedan llevarnos a la prescripción de tratamientos inadecuados.

La falta de seguimientos en algunos de los pacientes así como también la falta de información sobre el plan de tratamiento empleado han sido unas de las piedras de toque de este estudio, el cual al tratarse de un diseño retrospectivo presenta implícito el riesgo de la falla en el registro de los antecedentes necesarios para su análisis completo. Por tanto, esta situación debería ser una instancia para motivar a mejorar el seguimiento y/o el registro en la ficha clínica a fin de favorecer investigaciones presentes y futuras.

En base a la información que se tiene de estas patologías se podría concluir que se requieren estudios prospectivos estandarizados, que aúnen criterios en cuanto a su clasificación clínica, forma de manejo, estudio (anatomopatológico y de laboratorio) y seguimiento para análisis clínicos más acabados o que busquen ahondar en su etiopatogenia. Todo ello con el fin último de determinar las mejores opciones terapéuticas para nuestros pacientes.

Referencias bibliográficas

- López Esteberanz J L. "Enfermedades granulomatosas de causa desconocida". En: Iglesias Diez L, Guerra Tapia A, Ortiz Romero PL. Tratado de Dermatología. 2a ed. España: Mc Graw-Hill-Interamericana, 2004: 583-584.
- Shapiro P E. "Granulomas no infecciosos": En Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B Lever. Histopatología de la piel. 8a ed. Buenos Aires: Intermédica; 1999: 289-308.
- Cyr PR. Diagnosis and management of granuloma annulare. *Am Fam Physician*. 2006 15;74(10):1729-1734.
- Smith MD, Downie JB, DiCostanzo D. Granuloma annulare. *Int J Dermatol*. 1997;36(5):326-33.
- Levinson E, Stonehouse A. Confluent annular lesion on the dorsum of the hand. *J Fam Pract*. 2007;56(9):713-715.
- Sahin MT, Türel-Ermertcan A, Oztürkcan S, Türkdogan P. Generalized granuloma annulare in a patient with type II diabetes mellitus: successful treatment with isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(1):111-114.
- Granuloma annulare. *Kowalzyck L. Hautarzt*. 2005;56:1071-81.
- Muhlbauer JE. Granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol*. 1980;3(3):217-230.
- Charles CR, Johnson BL, Damm SR. Granuloma annulare. *Int J Dermatol*. 1976 15(9):655-665.
- Ben Mously R, el Euch D, Chakroun R, Mokni M, Cherif F, *et al*. Granuloma annulare: a propos of 18 cases. *Tunis Med*. 2003;81(7):495-498.
- Akyol M, Kilicarslan H, Göze F, Emre S. Granuloma annulare associated with prostate carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(4):464-465.

12. Studer EM, Calza AM, Saurat JH. Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. *Dermatology*. 1996;193(4):364-368.
13. Mahajan S, Koranne RV, Sharma SK. Cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2003;69(2):105-108.
14. Stawiski MA, Voorhees JJ. Cutaneous signs of diabetes mellitus. *Cutis*. 1976;18(3): 415-421.
15. Haim S, Friedman-Birnbaum R, Shafir A. Generalized granuloma annulare: relationship to diabetes mellitus as revealed in 8 cases. *Br J Dermatol*. 1970;83(2):302-305.
16. Guardiano RA, Lee W, Norwood C, Darling T. Generalized granuloma annulare in a patient with adult onset diabetes mellitus. *J Drugs Dermatol*. 2003;2(6):666-668.
17. Tsiskarishvili NV, Tsiskarishvili Ts. Dermatoses in children with diabetes mellitus. *Georgian Med News*. 2005;129:51-54.
18. Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clin Dermatol*. 2006;24(4):237-246.
19. Fond L, Michel JL, Gentil-Perret A, Montelimard N, Perrot JL, *et al*. Granuloma annulare in the child. *Arch Pediatr*. 1999;6(9):1017-1021.
20. Nebesio CL, Lewis C, Chuang TY. Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. *Br J Dermatol*. 2002;146(1):122-124.
21. Vázquez-López F, González-López MA, Raya-Aguado C, Pérez-Oliva N. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis: a new case report. *J Am Acad Dermatol*. 2000 ;43(2):943-945.
22. Vázquez-López F, Pereiro M Jr, Manjón Haces JA, González López MA, Soler Sánchez T, *et al*. Localized granuloma annulare and autoimmune thyroiditis in adult women: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48(4):517-520.
23. Gross PR, Shelley WB. The association of generalized granuloma annulare with antithyroid antibodies. *Acta Derm Venereol*. 1971;51(1):59-62.
24. Muhlemann MF, Williams DR. Localized granuloma annulare is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Dermatol*. 1984 ;111(3):325-329.
25. Choudry K, Charles-Holmes R. Are patients with localized nodular granuloma annulare more likely to have diabetes mellitus? *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(5):451-452.
26. Well RS, Smith MA. The natural history of granuloma annulare. *Br. J. Dermatol*. 1963; 75: 199-205.
27. Sahin MT, Türel-Ermertcan A, Oztürkcan S, Türkdogan P. Generalized granuloma annulare in a patient with type II diabetes mellitus: successful treatment with isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(1):111-114.
28. Martín-Sáez E, Fernández-Guarino M, Carrillo-Gijón R, Muñoz-Zato E, Jaén-Olasolo P. Efficacy of dapsone in disseminated granuloma annulare: a case report and review of the literature. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99(1):64-68.

Láser fraccional en estrías de distensión

Verónica Catalán Z¹, Sandra Hernández², Laura Giesen F³, Claudia Ramírez B¹.

¹Dermatóloga; ²Médico Cirujano. Centro Médico Skin Med; ³Interna de 7º año de Medicina Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

Resumen

Introducción: Las estrías de distensión son frecuentes y representan un problema estético importante. Se han intentado múltiples terapias, no habiendo ninguna realmente efectiva. **Objetivo:** Evaluar respuesta al tratamiento con láser fraccional en estrías de distensión. **Método:** Estudio retrospectivo en trece pacientes con estrías. Fueron tratados con cuatro sesiones de láser fraccional Er: Glass Mosaic Lutronic®. Se consignó edad, sexo, tipo de estría (roja o blanca), causa (posembrazo, adolescencia y otras) y fototipo. Fueron evaluados con control fotográfico y una escala de satisfacción subjetiva. Para el análisis estadístico se utilizó el test exacto de Fisher. **Resultados:** Se incluyeron trece pacientes. Nueve pacientes (69,2%) consideraron una franca mejoría después del tratamiento, tres (23,1%) una mejoría parcial y un caso (7,7%), ausencia de cambios. No hubo diferencias significativas entre estrías blancas y rojas. **Discusión:** La terapia láser fraccional fue efectiva tanto para el tratamiento de estrías rojas como blancas.

Palabras claves: estrías, láser fraccional, Laser Er Glass.

Summary

Introduction: Stretch marks are common and represent a major cosmetic problem. Many therapies have been tried not being any truly effective. **Objective:** To evaluate response to treatment with fractional laser in distension stretch marks. **Methods:** A retrospective study in patients with stretch marks, who were treated with 4 sessions of fractional laser Er: Glass Mosaic Lutronic®. We recorded age, sex, type of stretch mark (red or white), cause (post pregnancy, adolescence, etc.) and phototype. Patients were evaluated with photographic control and a subjective satisfaction scale. For statistical analysis we used the Fisher test. **Results:** We included 13 patients. 9 patients (69.2%) had a marked improvement after treatment, three (23.1%) partial improvement and one case (7.7%), no change. There were no significant differences between white and red striae. **Discussion:** The fractional laser therapy was effective for the treatment of both red and white stretch marks.

Key words: stretch marks, fractional laser, Er Glass Laser.

Introducción

Las estrías de distensión son una condición muy frecuente que en general no causa morbilidad pero representa un problema estético importante. Aparecen asociadas a diversas causas: embarazo, adolescencia y desarrollo, cambios de peso y uso crónico de corticoesteroides. Inicialmente se presentan rojas y ligeramente deprimidas, pero más tarde evolucionan con una apariencia blanca y atrófica¹. La etiología de las estrías permanece aún siendo poco entendida. Se sabe que existe una disminución de las fibras colágenas y elásticas de la dermis. La histología muestra hallazgos variables de acuerdo al estadio en que se encuentran. Lesiones tempranas muestran un infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo de linfocitos

y eosinófilos, edema en la dermis y dilatación vascular. Lesiones más tardías muestran aplanamiento de la *rete ridges*, pérdida de las fibras elásticas de la dermis y pérdida y adelgazamiento de los haces de colágeno, lo que resulta en una disminución del espesor de la dermis, similar a una cicatriz^{2,3}. El manejo es difícil y las diversas opciones de tratamiento no ofrecen hasta ahora una mejoría significativa. Se han intentado múltiples alternativas de tratamiento tópico como centella asiática, alfa-tocoferol, hidrolizados de colágeno y elastina, microdermoabrasión, todos con resultados variables^{1,3-8}. Los retinoides tópicos como la tretinoína 0,1% han demostrado ser significativamente útiles en el tratamiento en estrías rojas, con

Correspondencia: Verónica Catalán Z.

Correo electrónico: verocatalan@gmail.com

variables grados de mejoría^{1,9,10}. Sin embargo, dosis menores no han mostrado efectividad. Hasta ahora el tratamiento en estrías blancas es poco exitoso.

Por su parte, distintos tipos de terapia laser, como luz pulsada, Nd YAG, diodo, dye laser, etc., se han intentado previamente en estrías con grados variables de mejoría¹¹⁻¹⁸.

La fototermólisis fraccional no ablativa ha demostrado ser útil en el tratamiento de múltiples patologías, entre ellas cicatrices dérmicas^{19,20}. Estudios han encontrado aumento del espesor de la epidermis y dermis postratamiento con láser fraccional. Se ha visto aumento de las fibras de procolágeno 1 postratamiento²¹. Por sus características, algunos reportes sugieren que sería de utilidad en el manejo de estrías^{22,23}. El reporte actual presenta nuestra experiencia en respuesta al tratamiento con láser fraccional en estrías de distensión.

Materiales y método

Se realizó un estudio retrospectivo a pacientes portadores de estrías, los cuales fueron tratados con láser fraccional durante el año 2010 en un centro privado de Santiago de Chile. Se incluyeron todos los pacientes a los cuales se les realizó la terapia completa de cuatro sesiones. Se excluyeron pacientes sometidos a otros tratamientos antiestrías. No se les realizó este tratamiento a pacientes embarazadas o que tuvieran patologías con fotosensibilidad, así como pacientes que usaron isotretinoína oral hasta seis meses previo al estudio. Se consignaron en la ficha diseñada para el estudio edad y sexo del paciente, tipo de estría (roja o blanca), causa (posembarazo, adolescencia y otras) y fototipo.

Todos ellos fueron sometidos a cuatro sesiones en forma mensual con láser fraccional Er: Glass Mosaic Lutronic®. Los parámetros usados fueron modo dinámico 18-20 joules con densidades alcanzadas entre 500 y 1.000 spots/cm². Durante el tratamiento los pacientes no usaron otra medicación tópica ni fueron sometidos a otro tipo de procedimiento.

Fueron evaluados con control fotográfico, y con una escala de satisfacción subjetiva, aplicada por el propio paciente y por el dermatólogo, en forma independiente. La escala que se usó fue deterioro (-1), sin mejoría (0), mejoría parcial (1), franca mejoría (2). Se registraron a su vez todos los posibles efectos adversos presentados durante el estudio.

Respecto del análisis estadístico se utilizó el test exacto de Fisher para la comparación entre las variables cualitativas, considerando significativo un valor $p \leq 0,05$.

Resultados

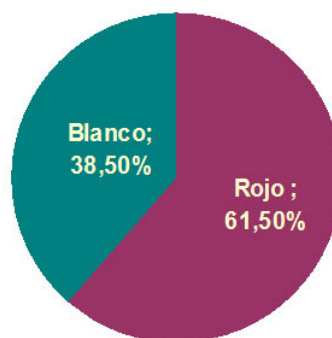
Se incluyeron en el estudio 13 pacientes. Del total de pacientes evaluados, doce (92,3%) fueron de sexo femenino y sólo 1 (7,7%) de sexo masculino. El promedio de edad fue $26,2 \pm 7,2$ años.

En cuanto al fototipo de piel, nueve pacientes (69,2%) presentaban un fototipo tipo 2 y cuatro pacientes (30,8%), tipo 3.

En cuanto al tipo de estría, ocho (61,5%) pacientes presentaron estrías de color rojo y cinco (38,5%) estrías de color blanco (Gráfico 1).

Gráfico 1

Color de las estrías.



Con respecto a la localización de las estrías, siete pacientes (53,8%) las presentaban solo en abdomen, tres (23%) solo en glúteos, una (7,7%) en muslos, caderas y abdomen, una (7,7%) en muslos y caderas y solo una (7,7%) en mamas y muslos (Gráfico 2).

Gráfico 2

Localización de las estrías.

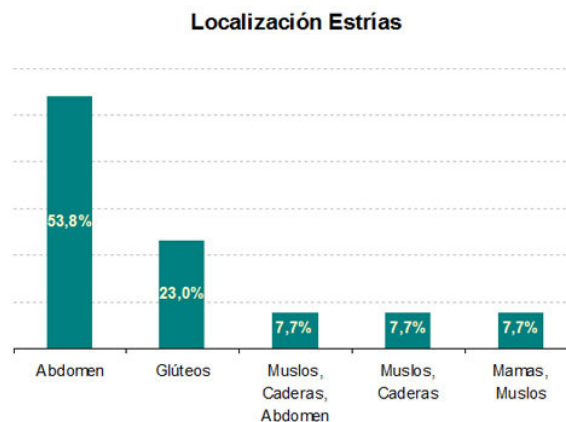
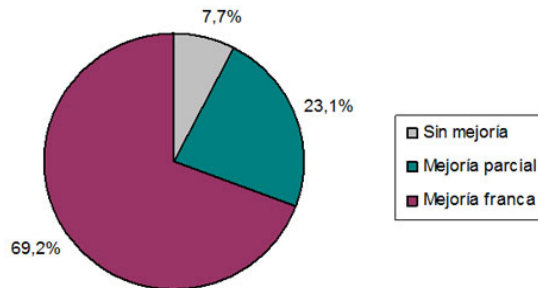
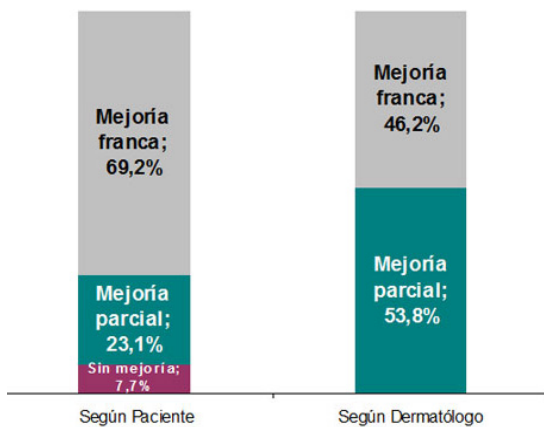


Gráfico 3

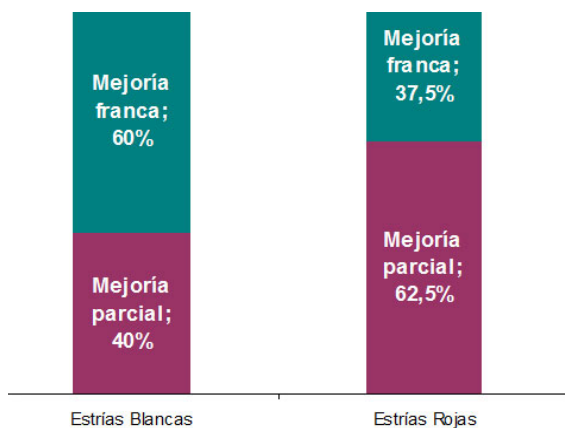
Evaluación de la respuesta al tratamiento con láser fraccional en estrías de distensión, según la percepción de los pacientes.

**Gráfico 4**

Correlación entre los resultados percibidos por los pacientes y el dermatólogo.

**Gráfico 5**

Comparación de los resultados obtenidos en el tratamiento de las estrías de color rojo y las estrías de color blanco, según la apreciación dermatológica.



En cuanto a la causa de las estrías, seis pacientes (46,1%) atribuyeron la aparición de las estrías al embarazo y siete (53,9%) a otras causas como desarrollo puberal y cambios de peso.

En relación a los resultados obtenidos, nueve pacientes (69,2%) consideraron que después de cuatro sesiones láser hubo una franca mejoría, tres pacientes (23,1%) solo una mejoría parcial y un caso (7,7%) ausencia de cambios (Gráfico 3).

En cuanto a la correlación entre los resultados percibidos por los pacientes y el dermatólogo, se observa una mejor apreciación por parte de los pacientes, al haber un 69,2% que consideraba haber tenido una mejoría franca con el tratamiento, versus un 46,2%, según el dermatólogo, habiendo una sola excepción, en donde un paciente informó una ausencia de cambios, que, según la apreciación médica, correspondía a una mejoría parcial (Gráfico 4). Sin embargo, la diferencia entre la apreciación subjetiva del paciente y el dermatólogo no fue estadísticamente significativa ($p=0,11$).

Sólo un paciente (7,7%) reportó un evento adverso con el tratamiento, presentando una hiperpigmentación postinflamatoria localizada en el sitio de la aplicación del láser, la que remitió con tratamiento despigmentante tópico con hidroquinona.

Comparando los resultados del tratamiento entre las estrías de color rojo y las de color blanco, según la apreciación dermatológica, un 37,5% (3 de 8 pacientes) de las estrías rojas tuvo una mejoría franca y un 62,5% (5 de 8 pacientes) una mejoría parcial, versus los pacientes con estrías blancas, en donde un 60% (3 de 5 pacientes) refirió una mejoría franca y un 40% (2 de 5 pacientes) una mejoría parcial, no habiendo casos con ausencia de cambios en ambos grupos (Gráfico 5). No se identifican diferencias estadísticamente significativas en la apreciación de mejoría entre las estrías blancas y rojas ($p=0,41$).

Si comparamos los resultados del tratamiento entre las estrías de color rojo y las de color blanco, según la apreciación de los pacientes, un 62,5% (5 de 8 pacientes) de las estrías rojas tuvo una mejoría franca, un 25% (2 de 8 pacientes) una mejoría parcial y un 12,5% (1 paciente de 8) no evidenció mejoría, versus los pacientes con estrías blancas, en donde un 80% (4 de 5 pacientes) refirió una mejoría franca y un 20% (1 de 5) una mejoría parcial, no habiendo diferencias significativas en la mejoría de las estrías rojas y blancas ($p=0,65$).

Las figuras 1 y 2 muestran el antes y el después del tratamiento en el caso de las estrías rojas y las figuras 3 y 4 en el caso de las estrías blancas.

Con respecto a la asociación entre el fototipo de piel y los resultados obtenidos, no se observan diferencias significativas ($p=0,65$).

Discusión

Si bien el tratamiento de las estrías es aún un gran reto, los nuevos tratamientos con láser fraxelado son una herramienta muy útil en la mejoría de estas lesiones¹⁸⁻²². El efecto adverso más frecuente descrito es la hiperpigmentación postinflamatoria en los fototipos oscuros²⁰; sin embargo, en nuestra serie, tuvimos sólo un evento adverso de hiperpigmentación, posiblemente dado el fototipo de nuestros pacientes.

Respecto al tipo de estría, destaca que la terapia láser fraxelado fue efectiva tanto en estrías rojas como en las blancas, lo que representa un gran avance en la terapia antiestrías. La mayor mejoría en estrías blancas que en rojas, aunque no significativa, puede deberse al número de pacientes reclutados.

Siendo nuestro tamaño muestral muy pequeño, los resultados varían con una gran dispersión con cada paciente, por lo cual es necesario reclutar más pacientes en el futuro. Sin embargo, cabe destacar el hecho de que todos los pacientes presentaron algún grado de mejoría, lo que además fue enfatizado por la mayoría de los pacientes, los cuales evidenciaron una mejoría importante en su autopercepción.

El láser fraxelado mostró ser una terapia segura, casi exenta de complicaciones y con una alta tasa de efectividad. Por lo cual, recomendamos su uso en el tratamiento de las estrías tanto precoces como tardías.



Figuras 1 y 2

Figuras 3 y 4

Referencias bibliográficas

1. Mc Daniel DH. Laser Therapy of Stretch Marks. *Dermatol Clin*. 2002; 20(1):67-76.
2. Tsuji T, Sawabe M. Elastic fibers in striae distensae. *J Cutan Pathol*. 1988; 15(4):215-222.
3. Singh G, Kumar LP. Striae distensae. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71: 370-372.
4. Young GL, Jewell D. Creams for preventing stretch marks in pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1996, Issue 1. Art. No.: CD000066. DOI: 10.1002/14651858.CD000066.
5. Cook KK, Cook WR Jr. Chemical peel of nonfacial skin using glycolic acid gel augmented with TCA and neutralized based on visual staging. *Dermatol Surg*. 2000; 26(11): 994-999.
6. Elsaie ML, Baumann LS, Elsaie LT. Striae Distensae (Stretch Marks) and Different Modalities of Therapy: An Update. *Dermatol Surg*. 2009; 35(4): 563-573.
7. Flynn TC, Coleman WP. Topical revitalization of body skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000; 14(4):280-284.
8. Luis-Montoya P, Pichardo-Velázquez P, Hojyo-Tomoka MT, Domínguez-Cherit J. Evaluation of subcision as a treatment for cutaneous striae. *J Drugs Dermatol*. 2005; 4(3): 346-350.
9. Kang S, Arbor A. Topical Tretinoin Therapy for Management of Early Striae. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38(3):S90-92.
10. Rangel O, Arias I, Garcia E, Lopez-Padilla S. Topical tretinoin 0.1% for pregnancy-related abdominal striae: an open-label, multicenter, prospective study. *Adv Ther*. 2001; 18(4):181-186.
11. McDaniel DH, Ash K, Zukowski M. Treatment of Stretch Marks with the 585-nm Flashlamp-pumped Pulsed Dye Laser. *Dermatol Surg*. 1996; 22(4): 332-337.
12. Hernández-Pérez E, Colombo-Charrier E, Valencia-Ibieta E. Intense Pulsed Light in the Treatment of Striae Distensae. *Dermatol Surg*. 2002; 28(12):1124-1130.
13. Alexiades-Armenakas MR, Bernstein LJ, Friedman PM, Geronemus RG. The Safety and Efficacy of the 308-nm Excimer Laser for Pigment Correction of Hypopigmented Scars and Striae Alba. *Arch Dermatol*. 2004; 140(8): 955-960.
14. Goldberg DJ, Sarradet D, Hussain M. 308-nm Excimer Laser Treatment of Mature Hypopigmented Striae. *Dermatol Surg*. 2003; 29(6):596-599.
15. Tay YK, Kwok C, Tan E. Non-Ablative 1,450-nm Diode Laser Treatment of Striae Distensae. *Lasers in Surgery and Medicine* 2006; 38(3):196-199.
16. Nehal K, Lichtenstein D, Kamino H, Levine V, Ashinoff R. Treatment of Mature Striae with the Pulsed Dye Laser. *Journal of Cutaneous Laser Therapy*. 1999;1:41-44.
17. Goldman A, Rossato F, Prati C. Stretch Marks: Treatment Using the 1,064-nm Nd:YAG Laser. *Dermatol Surg*. 2008;34:686-692
18. Nouri K, Romagosa R, Chartier T, Bowes L, Spencer JM. Comparison of the 585 Pulse Dye Laser and the Short Pulsed CO2 Laser in the Treatment of Striae Distensae in Skin Types IV and VI. *Dermatol Surg* 1999; 25(5):368-370.
19. Alster TS. Laser treatment of hypertrophic scars, keloids, and striae. *Dermatol Clin*. 1997; 15(3):419-429.
20. Sherling M, Friedman P, Adrian R, Burns J, Conn H, *et al*. Consensus Recommendations on the Use of an Erbium-Doped 1,550-nm Fractionated Laser and Its Applications in Dermatologic Laser Surgery. *Dermatol Surg*. 2010; 36(4):461-469.
21. Kim BJ, Lee DH, Kim MN, Song KY, Cho WI, *et al*. Fractional Photothermolysis for the Treatment of Striae Distensae in Asian Skin. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9(1):33-37.
22. Bak H, Kim BJ, Lee WJ, Bang JS, Lee SY, *et al*. Treatment of Striae Distensae with Fractional photothermolysis. *Dermatol Surg*. 2009; 35(8):1215-1220.
23. Lee SE, Kim JK, Lee SJ, Lee JE, Kang JM, *et al*. Treatment of Striae Distensae Using an Ablative 10,600 nm Carbon Dioxide Fractional Laser: A Retrospective Review of 27 Participants. *Dermatol Surg*. 2010;36(11):1683-1690.

Evaluación (Quiz). Educación Médica Continua

Respuestas correctas:

1.d 3.a 5.b 7.b 9.a

2.d 4.e 6.c 8.e 10.e

Antecedente de hipotiroidismo en pacientes consultantes por lipodistrofia (celulitis)

Paula Klein S¹, Rodolfo Klein G², Philippe Schlesinger M³.

¹Médico Cirujano; ²Dermatólogo de Klein y Klein Dermatólogos y de Clínica Santa María La Dehesa; ³Médico, de Unidad Médico Quirúrgica Hospital San José y Klein y Klein Dermatólogos.

Resumen

La celulitis es una entidad que afecta a la mayoría de las mujeres. Existen varias teorías sobre su fisiopatología. Sabemos que la hormona tiroidea tiene un efecto a nivel cutáneo, y en nuestro país se ha reportado una mayor prevalencia de hipotiroidismo que en otros países. **Objetivo:** Comparar la prevalencia de hipotiroidismo en mujeres que consultaron para tratamiento de celulitis y/o flacidez abdominal en un centro dermatológico de Santiago con la reportada en la literatura. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo con 122 pacientes evaluadas entre noviembre 2009 y enero 2012. Se excluyeron 25 por no contar con anamnesis completa. Los datos fueron obtenidos de la entrevista inicial, y de la ficha clínica cuando ésta estaba incompleta. **Resultados:** Se obtuvo una prevalencia de 19%, valor significativamente mayor ($p < 0,001$) a la reportada en la literatura (6,8% en Chile y entre 5% y 10% en otros países).

Palabras claves: celulitis, hipotiroidismo.

Summary

Cellulite is an entity that affects most women. There are many theories about its physiopathology. It is known that the thyroid hormone has an effect on the skin, and there are reports of a higher prevalence of hypothyroidism in our country than elsewhere. **Objective:** Compare the prevalence of hypothyroidism in women who consulted for cellulite and/or abdominal flabbiness in a dermatologic clinic in Santiago, with the data reported in the literature. **Materials and methods:** We performed a retrospective study with 122 patients who consulted between November 2009 and January 2012, of whom 25 were excluded because of incomplete data. Information was obtained from the initial interview, and, if missing some data, from the clinical records. **Results:** We found a prevalence of 19%, which is significantly higher ($p < 0,001$) than the value reported in the literature (6,8% in Chile, and between 5% and 10% elsewhere).

Key words: cellulite, hypothyroidism.

La lipodistrofia localizada, mal llamada celulitis, es una condición que aqueja a la mayoría de las mujeres pospuberales (entre un 80% a 98%); a pesar de esto, no existen muchos estudios sobre su fisiopatología, es más, la mayoría de las publicaciones sobre el tema son sobre su tratamiento^{1,2}.

Existe controversia si debería ser considerado o no una patología; quienes argumentan que no lo es, señalan que es una condición sufrida por la mayoría de las mujeres, y que no se conoce morbilidad asociada a esta condición, por tanto no debiera ser considerada una enfermedad.

A pesar de esto hoy en día son muchas las pacientes que desean eliminar o aminorar esta condición ya que les incomoda³.

Existen variadas teorías sobre su patogenia, las que se pueden categorizar en vascular, estructural e inflamatoria. **La teoría**

vascular plantea que su causa sería un deterioro en la red capilar, que lentamente llevaría a disminución de síntesis y acumulación de proteínas, con disminución de irrigación y retorno venosos, que en el tiempo llevarían al aspecto de piel de naranja; esta teoría no cuenta con evidencia suficiente. **La teoría estructural** dice que existiría un depósito de grasa mediado por hormonas, que comprimiría los lóbulos de adipocitos, afectando los capilares y comprometiendo el retorno venoso, lo cual entre otras cosas formaría el aspecto de piel de naranja. **La teoría inflamatoria** dice que es un proceso inflamatorio que comienza en la pubertad, que lleva a la destrucción de colágeno que sería a expensas de enzimas que se liberan durante la menstruación como las metaloproteinasas, entre otras. Esta destrucción de colágeno llevaría a la herniación de tejido adiposo subcutáneo y al aspecto característico de la celulitis^{3,4}.

Correspondencia: Rodolfo Klein G.

Correo electrónico: rodolfo.klein@gmail.com

Otros autores señalan que su etiología sería multifactorial, con influencia de predisposición genética, etnia (menos frecuente en asiáticos), factores hormonales (diferencia de sexo), estilo de vida (dieta alta en carbohidratos aumenta la liberación de insulina y esta aumenta la grasa total, lo que llevaría a un aumento de celulitis), sedentarismo y otros factores que disminuyen el retorno venoso^{3,4,5}.

Hoy en la era de los avances tecnológicos somos capaces de hacer diagnósticos cada vez más finos, y diagnosticar trastornos en etapas preclínicas de la enfermedad, antes de que esta tenga manifestaciones evidentes. Entre las entidades que hoy se diagnostican en etapas precoces están los trastornos tiroideos. Esto es relevante y que, como conocemos, las afecciones tiroideas tienen manifestaciones cutáneas, a la vez que existen algunas enfermedades cutáneas relacionadas con afecciones a la tiroides, particularmente las autoinmunes, por ejemplo, enfermedades ampollares (penfigoide buloso, dermatitis herpetiforme, pénfigo eritematoso, pénfigo vulgar), urticaria, angioedema y vitiligo, entre otras^{6,7}.

La prevalencia de trastornos tiroideos está en aumento. En países desarrollados el trastorno tiroideo más común es el hipotiroidismo y la causa más común de éste es una enfermedad autoinmune (Enfermedad de Hashimoto); en los países subdesarrollados aun el trastorno tiroideo más común es el bocio hipotiroideo por déficit de yodo; en nuestro país, este último es poco prevalente y nos encontramos más cercanos a la situación de los países desarrollados^{7,8}. La prevalencia de trastornos tiroideos reportada en la literatura es variada y depende de si se incluye o no el hipotiroidismo subclínico. El estudio de Framingham establece la existencia de hipotiroidismo con una TSH > 10 mUI/ml y reporta una prevalencia de 4,4% (5,9% en mujeres y 2,3% en hombres). En otros estudios que consideran hipotiroidismo subclínico la prevalencia va desde un 5%-10%. En nuestro país existen estudios que reportan prevalencia de hasta 10% de trastornos tiroideos en población con trastornos de ánimo, y otro de los mismos autores reporta una prevalencia en población supuestamente sana de 6,6% de hipotiroidismo (incluyendo hipotiroidismo subclínico), siendo aparentemente más prevalente entonces el hipotiroidismo en nuestro país que en otras regiones^{7,8}.

El hipotiroidismo subclínico es relevante, ya que se ha asociado a aumento del colesterol total y aumento de enfermedades cardiovasculares; a nivel de piel se ha asociado la disminución de la hormona tiroidea a un aumento de la pérdida de agua transepidérmica^{7,9}.

Con respecto de si debiera o no realizarse *screening* de hipotiroidismo, existe aún controversia. Hay instituciones que no la recomiendan en adultos como US Preventive Services Task Force, British Royal College of Physicians, y otras entidades

que la recomiendan pero difieren en el momento que hay que comenzar con el *screening*, tales como The American Thyroid Association, The American Association of Clinical Endocrinologists, The American College of Pathologists, The American Academy of Family Physician, The American College of Physicians and The American College of Obstetrics and Gynecology⁷.

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de hipotiroidismo en la población de pacientes que consultaron entre noviembre 2009 y enero 2012 para tratamiento de celulitis o flaccidez abdominal y compararlo con los valores reportados en la literatura.

Materiales y método

Se realizó un estudio retrospectivo, de la población que consultó entre noviembre 2009 y enero 2012, en un centro privado dermatológico, para tratamiento de celulitis y/o flaccidez abdominal. De un total de 125 pacientes, 122 fueron mujeres y tres hombres. Se excluyeron del análisis los tres hombres, por su escasa cantidad, y de las 122 mujeres se excluyeron 25 por no contar con la anamnesis completa.

De las 97 pacientes que se consideraron evaluables, se pesquisó el antecedente de hipotiroidismo en tratamiento desde la ficha clínica.

Para el análisis estadístico se utilizó el software estadístico STATA 11.

Resultados

La muestra contó con 97 pacientes de sexo femenino, con edades entre 22 y 80 años, con un promedio de 44 años y una desviación estándar de 1,2 años.

De estas pacientes, 18 tenían antecedentes de hipotiroidismo, lo que equivale a un 19% de la muestra.

Se realizó una dócima para proporciones, para establecer si esta incidencia es significativamente mayor a la reportada en la literatura, al compararla con el 6,6% reportado en población sana en nuestro país. La incidencia resultó mayor con un $p < 0,01$. Al compararla con la incidencia del 10% reportada en nuestro país en pacientes con trastornos del ánimo, resultó ser mayor con un $p = 0,0008$.

Discusión

Con estos resultados, podemos ver que en la población que consultó en un centro privado de salud, por un tratamiento estético, encontramos el antecedente de hipotiroidismo con una frecuencia casi tres veces mayor que lo reportado en pacientes supuestamente sanos en nuestro país. Encontramos que esta asociación es muy interesante ya que no existen muchos estudios sobre fisiopatología de la celulitis, además este fue un estudio retrospectivo y se consideró solo hipotiroidismo clínico en tratamiento, es posible que de haber considerado también hipotiroidismo subclínico la incidencia fuera aun mayor.

Por el tipo de estudio realizado, no podemos establecer causalidad, pero nos parece una asociación interesante para estudios futuros.

A un nivel más práctico, dada la falta de consenso con respecto al *screening* de hipotiroidismo, y por tener esta población características especiales, quizás sería prudente realizar un *screening* de hipotiroidismo a pacientes que consultan por esta causa.

Referencias bibliográficas

1. Pavicic T, Borelli C, Korting HC. Cellulite the greatest skin problem in healthy people? J Dtsch Dermatol Ges. 2006; 4(10):861-870.
2. Avram MM. Cellulite: a review of its physiology and treatment. J Cosmet Laser Ther. 2004; 6(4):181-185.
3. Draelos ZD. The disease of cellulite. J Cosmet Dermatol. 2005; 4(4):221-222.
4. Pugliese PT. The pathogenesis of cellulite: a new concept. J Cosmet Dermatol. 2007; 6(2):140-142.
5. Khan MH, Victor F, Rao B, Sadick NS. Treatment of cellulite: Part I. Pathophysiology. J Am Acad Dermatol. 2010; 62(3):361-370.
6. Ai J, Leonhardt JM, Heymann WR. Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. J Am Acad Dermatol. 2003; 48(3):641-659.
7. Bensenor I. Screening for thyroid disorders in asymptomatic adults from Brazilian populations. São Paulo Med J. 2002; 120(5):146-151.
8. Fardella C, Poggi H, Gloger S, Rojas A, Velasquez CG, *et al.* High prevalence of subclinical thyroidal disease among individuals attended in health control. Rev Med Chil. 2001; 129(2):155-160.

Dermatoscopia del poroma ecrico: a propósito de un caso clínico

Julio Magliano L¹, Lidice Dufrechou V², Virginia Barquet P², Sofia Nicoletti R¹, Miguel Martínez A³, Alejandra Larre Borges G⁴.

¹Asistente de Cátedra; ²Residente de Cátedra; ³Profesor Titular de Cátedra; ⁴Profesora Adjunta de Cátedra. Unidad de Lesiones Pigmentadas de la Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". UDELAR. Montevideo – Uruguay.

Resumen

El poroma ecrico es un tumor benigno anexial raro. Clínicamente se presenta como un nódulo solitario rosado, asintomático, topografiado comúnmente en palmas y plantas. El diagnóstico clínico diferencial más importante se plantea con el melanoma amelanótico. La dermatoscopia ayuda en algunos casos a distinguir entre ellos.

Se describe el caso de una paciente de 50 años que se presenta con un nódulo palmar derecho que a la dermatoscopia presenta estructuras vasculares solitarias, glomerulares, con áreas blanco rosadas sin estructuras y pequeñas erosiones. El diagnóstico histopatológico fue de poroma ecrico.

Palabras claves: tumor cutáneo anexial, poroma ecrico, dermatoscopia.

Summary

Eccrine poroma is a rare benign adnexal tumor. It usually, presents as an asymptomatic, solitary, pink nodule in palms and soles. Its main differential diagnosis is amelanotic melanoma. Dermoscopy can improve the differentiation between them.

We describe the case of a 50 year-old woman who presented with a nodule in the her right palm which at dermoscopy showed solitary vascular structures, glomerular vessels, pink white structureless areas and little erosions. The histopathologic diagnosis was eccrine poroma.

Key words: Adnexal skin tumor, eccrine poroma, dermoscopy.

Introducción

El poroma ecrico (PE) es un tumor benigno, raro, de glándulas sudoríparas compuesto por células que se originan de la porción intraepidérmica y/o de la porción superior intradérmica del conducto sudoríparo^{1,2}. En 1956 Pinkus, Rogin y Goldman lo denominaron con el nombre de poroma ecrico. Antes se consideraban carcinomas basocelulares no clasificables o queratosis seborreicas³.

Los tumores de las glándulas sudoríparas representan el 1% de todas las lesiones primarias de la piel, y el PE representa un 10% de éstos¹. Suele presentarse en adultos mayores de 40 años de edad⁴.

A menudo aparece como un nódulo solitario que comúnmente se desarrolla en las extremidades distales (plantas y palmas), pero también menos frecuentemente puede aparecer en otras áreas del cuerpo⁵.

A veces imita a varios tumores cutáneos benignos y malignos, debido a que las características clínicas del PE son muy variables en relación al color, la forma y la presencia o ausencia de hiperqueratosis⁶. También se describe una variante pigmentada². Debido a esta gran variabilidad clínica es que muchas veces se presentan dificultades en el diagnóstico diferencial del PE. Estas son con el melanoma amelanótico, carcinoma espinocelular, el carcinoma basocelular, entre otros⁷.

La dermatoscopia es una técnica no invasiva, *in vivo* y accesible que puede contribuir al correcto diagnóstico del PE. En la literatura existen pocos trabajos sobre las características dermatoscópicas del mismo. Presentamos un caso clínico y una revisión de la literatura.

Correspondencia: Julio Magliano L.

Correo electrónico: juliomagliano@gmail.com

Caso clínico

Se describe el caso de una paciente de 50 años, sin antecedentes personales ni familiares a destacar, que consulta en nuestro servicio por presentar una lesión cutánea en la palma de la mano derecha de un año de evolución. Clínicamente se trataba de un nódulo de aproximadamente 8 mm de diámetro, rosado, de superficie verrucosa y de bordes bien definidos, con un collarite hiperqueratósico en la base (Figura 1). Según relata la paciente, aumentó de tamaño en la última semana y presentó episodios de sangrado frente a traumatismos mínimos.



Figura 1

Lesión nodular en la palma de aproximadamente 8 mm de diámetro, rosado, de superficie verrucosa y de bordes bien definidos, con un collarite hiperqueratósico en la base.

A la dermatoscopia presenta estructuras vasculares solitarias, glomerulares, con áreas blanco rosadas sin estructuras y pequeñas erosiones (Figura 2).

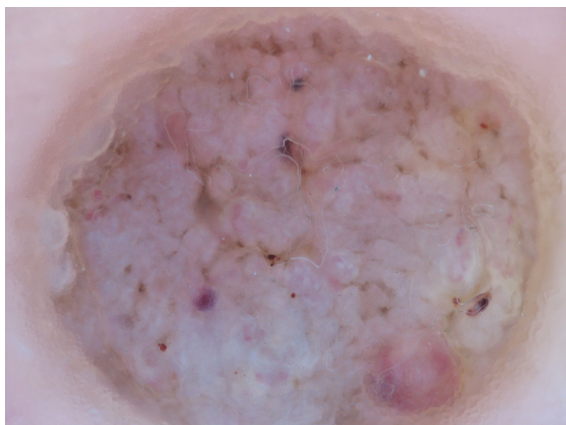


Figura 2

Dermatoscopia del PE, donde se ven estructuras vasculares solitarias, glomerulares, con áreas blanco rosadas sin estructuras y pequeñas erosiones.

Con el planteo clínico dermatoscópico de PE se realizó un afeitado de la lesión y estudio anatomopatológico. El mismo informaba la presencia de una tumoración constituida por cordones de células epiteliales extendiéndose hacia la dermis, que se anastomosan, con núcleos ovalados, sin atipias ni mitosis, lo cual confirmó el diagnóstico de PE (Figuras 3 y 4).



Figura 3

Tumoración constituida por cordones de células epiteliales extendiéndose hacia la dermis, que se anastomosan. HyE 20X.

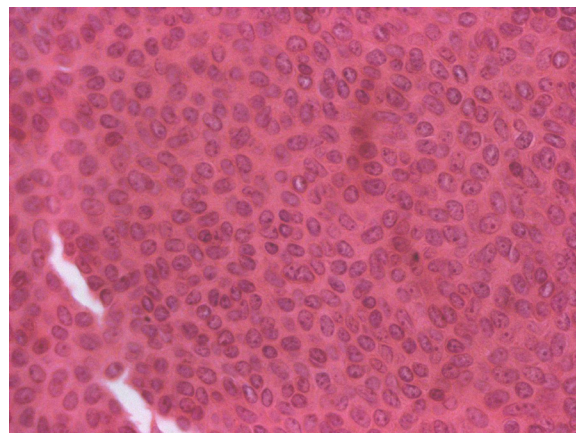


Figura 4

A mayor aumento vemos los núcleos ovalados, sin atipias ni mitosis. HyE 400X.

Discusión

El PE es un tumor aneural benigno raro de los adultos, cuya patogenia aún está por dilucidarse, aunque hay casos reportados en la literatura que lo relacionan con traumatismos, cicatrices, embarazo, inmunosupresión o radiación ionizante^{1,7-9}. Estudios concluyen que el PE emerge de células pluripotenciales inmaduras del acrosiringio adulto, ya que se encuentra marcada actividad de las enzimas amilofosforilasa, succinodeshidrogenasa y malicodeshidrogenasa como sucede en las células del acrosiringio¹⁰. No existe predisposición por raza ni sexo así como tampoco predisposición familiar. Suele diagnosticarse alrededor de la cuarta década, pero se han descrito casos en niños y adolescentes¹¹.

Clínicamente se presenta como una tumoración sésil o ligeramente pediculada, color rosado a violáceo, de consistencia firme, de superficie lisa y brillante; en ocasiones presenta telangiectasias y está rodeada por un collarite hiperqueratósico como en el caso que presentamos. El tamaño habitualmente es de 1 a 3 cm de diámetro¹². Puede ulcerarse en los puntos de presión o en las áreas de traumatismo produciendo sangrado¹². Es de crecimiento lento y asintomático. La localización habitual es palmoplantar, pudiendo encontrarse en otros sitios incluyendo el tronco y el cuero cabelludo^{4,13}.

El PE frecuentemente se presenta como un tumor único, pero existe una forma rara de presentación con más de 100 lesiones, la denominada poromatosis ecina¹⁴.

Al igual que en otros tumores existe una variante pigmentada, la que se presenta en el 25 % de los casos¹⁵. Esta variedad tiene la peculiaridad de aparecer sobre todo en las personas de piel oscura y no suele localizarse en áreas palmoplantares¹⁶. Se cree que ciertas características de la piel palmoplantar inhiben la migración de los melanocitos, su proliferación y / o supervivencia, lo que explica la supuesta falta de pigmentación de los PE en las zonas acrales¹⁷.

El diagnóstico clínico diferencial más importante es con el melanoma amelanótico, pero otros diagnósticos incluyen al granuloma piógeno, al hemangioma, la queratosis seborreica, las verrugas, los nevos melanocíticos, el queratoacantoma, el carcinoma espinocelular y el carcinoma basocelular¹⁸.

Histológicamente se describen tres variantes del PE: el hidroacantoma simple o poroma intraepidérmico; el poroma ecino, que es el poroma conectado a la epidermis que se extiende a la dermis superficial (como en el caso presentado), y el tumor de los ductos dérmicos, compuesto de células poroides y cuniculares sin ninguna conexión con la epidermis. Algunos autores describen una cuarta variante, el hidradenoma poroide, con un componente sólido y quístico localizado en la dermis y sin conexión con la epidermis⁴.

La dermatoscopia puede ayudar a distinguir entre los diagnósticos diferenciales, si bien hay pocos trabajos publicados sobre las características dermatoscópicas del PE.

Altamura *et al.*¹⁸ en el 2005 describieron la presencia de estructuras irregulares en forma y tamaño, similares a áreas rojo lechosas y lagunas rojas, así como vasos en horquilla, vasos puntiformes y algunos vasos lineales irregulares como estructuras dermatoscópicas características. En el 2007 Nicolino *et al.*¹⁹ confirman estos hallazgos, proponiendo el término de patrón vascular polimorfo. Este está conformado por la presencia dermatoscópica de más de un tipo de estructuras vasculares. Este patrón vascular polimorfo también estaba presente en los casos descritos por Avilés *et al.*⁷ en el 2009. Histológicamente se corresponde con la presencia de numerosos vasos dilatados en el estroma circundante. Ferrari *et al.*⁵ en el mismo año identifican tres patrones dermatoscópicos, los tres caracterizados por la presencia de un halo blanco a rosa rodeando los vasos, así como por la asociación de otras dos características adicionales (vasos glomerulares y múltiples áreas blanco rosadas sin estructuras, vasos glomerulares y lineales irregulares, vasos en horquilla y vasos lineales irregulares). Estos pueden representar nuevas claves dermatoscópicas para el diagnóstico del PE. También sugieren una expresión diferente de características dermatoscópicas dependiendo de la topografía del tumor, con una mayor frecuencia de presentación de vasos glomerulares con halo blanco rosado y múltiples áreas blanco rosadas sin estructuras en las lesiones situadas en plantas y vasos en horquilla y lineales irregulares en las lesiones de cara posterior de tronco. Pero debido al número pequeño de lesiones estudiadas hasta el momento, los autores sugieren que los perfiles mencionados deben ser considerados como orientadores, pero no patognomónicos del PE. Aydingoz describe en un paciente un patrón en islas color rojo-rosado, compuesto por vasos arborescentes que se ramifican con terminación redondeada, lo cual remeda la apariencia de flores²⁰.

Minagawa *et al.*⁶ en el 2010 observaron 10 pacientes con PE y las estructuras dermatoscópicas más frecuentes fueron las estructuras vasculares, que se observaron en cinco de 10 casos. Tres casos mostraron un patrón vascular polimorfo, incluyendo por lo menos dos tipos de vasos: dos casos con una combinación de vasos en horquilla y vasos puntiformes, y un caso con una combinación de vasos en horquilla, vasos puntiformes y vasos lineales irregulares. La mayoría de los vasos eran elongados y de forma irregular como telangiectasias. Ninguno mostró vasos arborescentes, en corona o en coma. Además, informan la presencia en nueve de los diez casos de estructuras bien circunscritas tipo glóbulos o lagunas, de color rosa a rojo lechoso separadas por bandas rosa blanquecinas.

Con respecto a las características dermatoscópicas de los PE pigmentados Minawaga *et al.* encuentran varios tipos de estructuras dermatoscópicas asociadas a lesiones pigmentadas no melanocíticas, debido a que estas lesiones contienen cantidades variables de melanina y esto hace que varíen en el color²¹.

En nuestro caso las características dermatoscópicas presentes fueron estructuras irregulares como áreas rojo lechosas y lagunas rojas, así como vasos glomerulares como describen varios autores.

Todavía se necesita más información para mejorar nuestra precisión diagnóstica en el PE y diferenciar este tumor de las neoplasias malignas.

Conclusión

Las características dermatoscópicas que aparecen frecuentemente en el PE no pigmentado según los estudios mencionados son las áreas blanco rosadas sin estructuras y un patrón vascular polimorfo (vasos en horquilla, glomerulares y lineales irregulares) (Figura 5).

La dermatoscopia es una herramienta que nos puede orientar al diagnóstico, pero dado que el patrón vascular polimorfo es

un signo muy conocido de malignidad enfatizamos la importancia de tomar una biopsia a todas aquellas lesiones dudosas.

Pero para mejorar nuestra precisión diagnóstica y poder diferenciar este tumor de las neoplasias malignas aún es necesaria la descripción de más casos, por lo que sigue siendo el estudio histopatológico el *gold standard*.

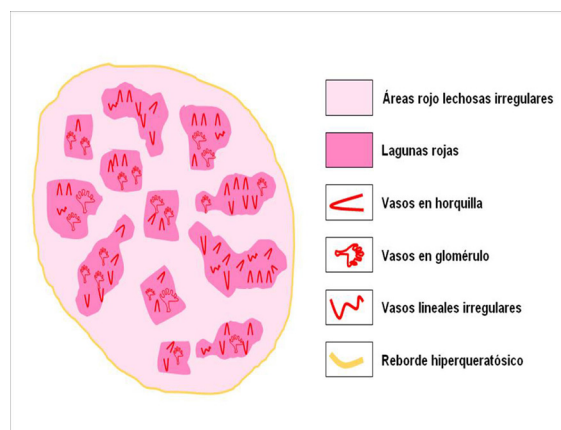


Figura 5

Esquema mostrando las características principales a la dermatoscopia del poroma eccrino no pigmentado.

Referencias bibliográficas

- Guimerá M, García M, Noda A, Sánchez R, García R. A rapidly growing eccrine poroma in a pregnant woman. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50(1):124-126.
- Allende I, Gardeazabal J, Acebo E, Díaz-Pérez J. Poroma eccrino pigmentado. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(6):496-498
- Pinkus H, Rogin JR, Goldman P. Eccrine Poroma. *Arch Dermatol.* 1956; 74(5): 511-521.
- Quiñones R, Sandoval C, Hernández M, Ramírez P. Poroma eccrino. Comportamiento clínico e histopatológico en el Instituto Dermatológico de Jalisco "Dr. José Barba Rubio" *Piel.* 2006;21(7):328-331.
- Ferrari A, Buccini P, Silipo V, De Simone P, Mariani G, Marena S, *et al.* Eccrine poroma: a clinical-dermoscopic study of seven cases. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(2):160-164.
- Minagawa A, Koga H, Takahashi M, Sano K, Okuyama R. Dermoscopic features of nonpigmented eccrine poromas in association with their histopathological features. *Br J Dermatol.* 2010;163(6):1264-1268.
- Avilés J, Velázquez D, Lecona M, Lázaro P. Características dermatoscópicas del poroma eccrino. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(2):133-136.
- Mejía F, Pérez Del Arca C. Poroma eccrino intraepidérmico de localización inusual. *Dermatol Perú.* 2007;17(2):119-122.
- Mahlberg M, McGinnis K, Draft K, Fakharzadeh S. Multiple eccrine poromas in the setting of total body irradiation and immunosuppression. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:S46-49.
- Lugo O, Mora S, Gutiérrez R, Novales J. Poroma eccrino simulando un melanoma maligno. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 1999;8(1):35-38.
- Orlandi C, Arcangeli F, Patrizi A, Neri I. Eccrine poroma in a child. *Pediatric Dermatol.* 2005;22(3):279-280.
- Sarma D, Zaman S, Santos E, Shehan J. Poroma of the hip and buttock. *Dermatol Online J.* 2009;15(5):10.
- Ohata U, Hara H, Suzuki H. Pigmented eccrine poroma occurring on the scalp: Derivation of melanocytes in the tumor. *Am J Dermatopathol.* 2006;28(2):138-141.
- Moore T, Orman H, Orman S, Helm K. Poromas of the head and neck. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(1):48-52.
- Jiménez F, Caballero A, Champet A, Ramos A. Poroma eccrino atípico. *Rev Cent Dermatol Pascua.* 2008;17(2):62-64.
- Monteagudo B, Pérez J, Cabanillas M, Suárez O, Ramírez A, Las Heras C. Poroma eccrino pediculado clínicamente pigmentado. *Piel.* 2010;25(5):283-285.
- Phelps A, Murphy M. Pigmented classic poroma: a tumor with a predilection for nonacral sites? *J Cutan Pathol.* 2010;37(10):1121-1122.
- Altamura D, Piccolo D, Lozzi G, Peris K. Eccrine poroma in an unusual site: a clinical and dermoscopic simulator of amelanotic melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(3):539-541.
- Nicolino R, Zalaudek I, Ferrara G, Annesse P, Giorgio CM, Moscarella E, *et al.* Dermoscopy of eccrine poroma. *Dermatology.* 2007;215(2):160-163.
- Aydingoz I. New dermoscopic vascular patterns in a case of eccrine poroma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(6):725-726.
- Minagawa A, Koga H. Dermoscopy of pigmented poromas. *Dermatology.* 2010;221(1):78-83.

Diagnóstico de fístula cutánea dental: a propósito de seis casos

Roland Buttinghausen S¹, Valeria Buttinghausen G².

¹Dermatólogo en consulta privada; ²Alumna Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Talca, Chile.

Resumen

La fístula cutánea dental es una patología de difícil diagnóstico. Se presenta como una lesión supurativa crónica e indolora, cuya localización no siempre guarda relación con la pieza dental afectada. Su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, que habitualmente se confirma con radiografía. Se presentan seis casos que se manifestaron con lesiones de larga evolución, con supuración intermitente y apariencia clínica variable. A todos se les realizó ecografía de partes blandas para demostrar el trayecto fistuloso. Para determinar la localización del foco osteomielítico, a dos pacientes se les solicitó además una tomografía axial computada y a otros dos una radiografía periapical. La mayoría de las fístulas tuvo su origen en la arcada dental inferior.

Palabras claves: fístula cutánea dental, ecografía de partes blandas, infección odontogénica.

Summary

Odontogenic cutaneous sinus tract is a condition difficult to diagnose. It appears as a painless, chronic suppurative lesion, with a location not always related to the affected tooth. Its diagnosis requires a high index of suspicion, usually confirmed by radiography. We report six cases, all of them presenting with long lasting lesions, with intermittent drainage and variable clinical appearance. An ultrasonography was done in every patient, in order to demonstrate the sinus tract. To determine the location of the osteomyelitic focus, in two patients a computed tomography was done, and in other two a periapical radiography. Most sinus tracts were originated in the lower dental arch.

Key words: cutaneous sinus tract, ultrasonography of soft-tissues, odontogenic infection.

Introducción

La fístula cutánea dental (FCD) corresponde al desarrollo de un trayecto fistuloso entre un foco infeccioso dental periapical y la piel de la cara o del cuello. Es una patología relativamente infrecuente y a menudo subdiagnosticada^{1,2} que se presenta con lesiones supurativas noduloquísticas de varios meses de evolución, persistentes o recidivantes, con descarga periódica de material serosanguinolento o purulento^{3,4}.

La localización de la lesión cutánea guarda relación con la pieza dental afectada, de forma que los abscesos localizados en la porción apical de los incisivos y caninos superiores drenarán a la zona intranasal, el labio superior, la pirámide nasal, el surco nasolabial o el canto interno de ojo, mientras que los procedentes de los incisivos y caninos inferiores lo harán hacia el mentón y el área submentoniana; los formados en los molares y premolares superiores hacia las mejillas, y los originados

en los molares y premolares inferiores hacia el cuello y la piel de las ramas mandibulares⁵. Hasta el 80% de los casos se origina en la arcada inferior, por lo que con mayor frecuencia se encuentran en la zona del mentón y área submandibular^{1,2}. A pesar de lo anterior, la localización no necesariamente estará en relación con la infección subyacente, pudiendo encontrarse en lugares distantes^{3,6}.

La causa más común de la FCD es la infección de la pulpa dental que lleva a la formación de un absceso periapical. La inflamación destruye el hueso esponjoso alveolar y continúa por el periostio hasta su perforación. El absceso drenará por los planos de menor resistencia, determinado por las inserciones musculares y planos faciales, pudiendo originarse una fístula intraoral o extraoral.

Correspondencia: Roland Buttinghausen S.

Correo electrónico: rrbutting@hotmail.com

Otras causas menos frecuentes son los quistes dentales, dientes no erupcionados o, en pacientes edentados, un fragmento de raíz retenido⁶.

El paciente suele consultar al médico y no al odontólogo, debido a que se presenta sin síntomas ni signos dentales^{1, 2}. A pesar de esto, hay publicaciones que indican que algunos pacientes presentarían una historia antigua, incluso de 30 años, de dolor en la pieza afectada y que éste cedió espontáneamente⁴. La falta de síntomas y signos dentales específicos lleva a que estos pacientes sean tratados infructuosamente con distintos métodos¹, entre los que se incluyen terapias con antibióticos sistémicos, que causan una remisión transitoria de la supuración y aparente mejoría, biopsias, que muestran un patrón inflamatorio inespecífico, y múltiples cirugías^{1, 2}.

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha y radiografías intraorales periapicales, de preferencia con gutapercha^{1, 2, 6}.

La radiografía de trazado con gutapercha (goma translúcida, sólida, flexible e insoluble en agua) es una técnica de diagnóstico complementario, consistente en la introducción de una punta de gutapercha a través del sinus fistuloso y la toma de radiografía para el rostro de la fístula.

Los diagnósticos diferenciales incluyen granuloma piogénico, forúnculo, reacción a cuerpo extraño y quiste sebáceo, epidermoide o tirogloso. Algunas neoplasias como carcinoma basocelular o espinocelular deben ser consideradas, así como también otras causas infecciosas incluyendo osteomielitis, actinomicosis y goma sifilítico⁷.

La terapia de la FCD está enfocada a la eliminación del foco infeccioso, siendo de primera línea el tratamiento de conducto o la extracción dental, tras lo que el trayecto fistuloso usualmente cierra entre 5 a 15 días^{3, 6}.

Caso 1

Varón de 34 años que consultó por una lesión supurativa crónica de seis meses de evolución. En una oportunidad se realizó aseo quirúrgico y se le indicó tratamiento antibiótico, con lo que la lesión remitió transitoriamente, reapareciendo 15 días después. Al examen se constató una lesión deprimida con centro ulcerado localizada en la zona mandibular izquierda. Se solicitó una ecotomografía que demostró un trayecto fistuloso desde el maxilar inferior izquierdo y una tomografía axial computada que concluyó carie penetrante y lesión hipodensa compatible con osteomielitis supurada hacia la región geniana en la pieza 29 (Figuras 1, 2).



Figura 1

Lesión ulcerada en zona mandibular izquierda y ecotomografía que muestra trayecto fistuloso.

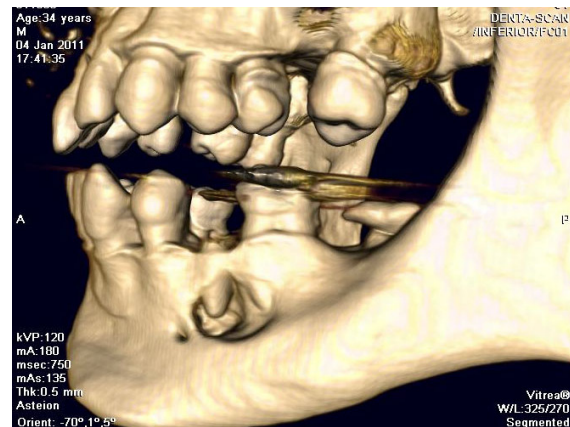


Figura 2

Tomografía axial computada mandibular que muestra imagen compatible con proceso osteomielítico supurado en pieza 29.

Caso 2

Mujer de 75 años que consultó por presentar una lesión supurativa crónica a nivel del surco nasogeniano izquierdo, que se acompañaba además de episodios esporádicos de secreción serohemática relacionados con cuadros de rinofaringitis aguda. Al examen se observó una lesión nodular ligeramente adherida a planos profundos. Se solicitó una ecotomografía de partes blandas, que demostró la existencia de una fístula desde la lesión erosionada del maxilar superior. Ante la sospecha de trayecto fistuloso desde el seno maxilar, se realizó una tomografía axial computada de maxilar superior que concluyó una osteomielitis supurada en relación con el ápice de la pieza 11, con trayecto fistuloso facial (Figura 3).

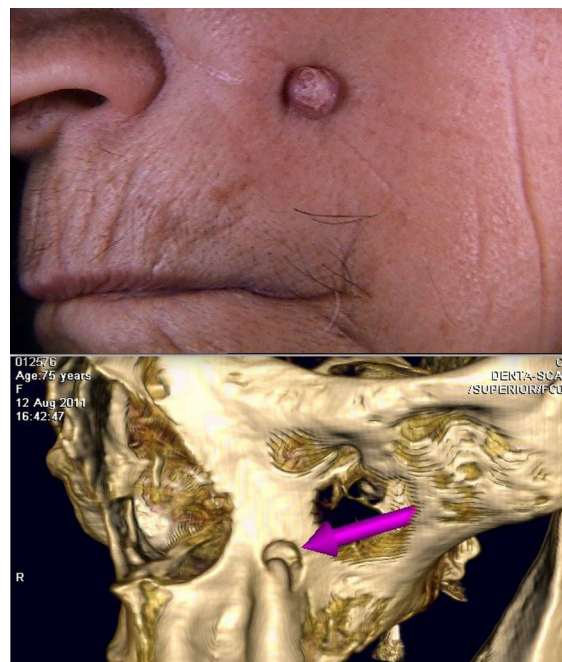


Figura 3

Lesión nodular en zona geniana izquierda y tomografía axial computada mostrando foco de osteomielitis en relación con ápice de la pieza 11.

Caso 3

Varón de 66 años que presentaba una lesión de cuatro meses de evolución localizada en el mentón, con producción de líquido seropurulento, la que había sido biopsiada anteriormente, mostrando un patrón inflamatorio inespecífico. Al examen presentaba una lesión papular ulcerada en la región mandibular izquierda, con ligera adherencia a planos profundos. Se sospechó una FCD, por lo que se solicitó ecotomografía de partes blandas que demostró un trayecto fistuloso (Figura 4).

Caso 4

Varón de 22 años que consultó por una lesión queloidea submandibular izquierda acompañada de episodios intermitentes de supuración. La ecografía no logró demostrar un trayecto fistuloso. Por tratarse de una lesión queloidea, que habitualmente no se presenta con supuración intermitente, se solicitó la opinión a odontólogo para descartar un foco de origen dental. Las radiografías dentales demostraron un proceso apical en la pieza 20. Tras tratamiento de conducto la supuración cesó (Figura 5).

Caso 5

Mujer de 80 años, sin antecedentes mórbidos conocidos, que se presentó con una lesión supurativa crónica de tres años de evolución localizada en el mentón. Consultó en reiteradas ocasiones en asistencia primaria, donde recibió tratamiento antibiótico, con lo que cesó la supuración para luego recidivar tras su suspensión. Al examen presentaba una lesión umbilicada y adherida a planos profundos. El examen intraoral no demostró focos sépticos. Se sospechó una FCD y se solicitó ecografía, la que confirmó el diagnóstico (Figura 6).



Figura 4

Lesión ulcerada en zona mandibular izquierda y ecotomografía que muestra trayecto fistuloso.



Figura 5

Lesión queiloídea en zona mandibular izquierda. Se logra apreciar en el centro pequeña zona deprimida correspondiente al lugar de drenaje.

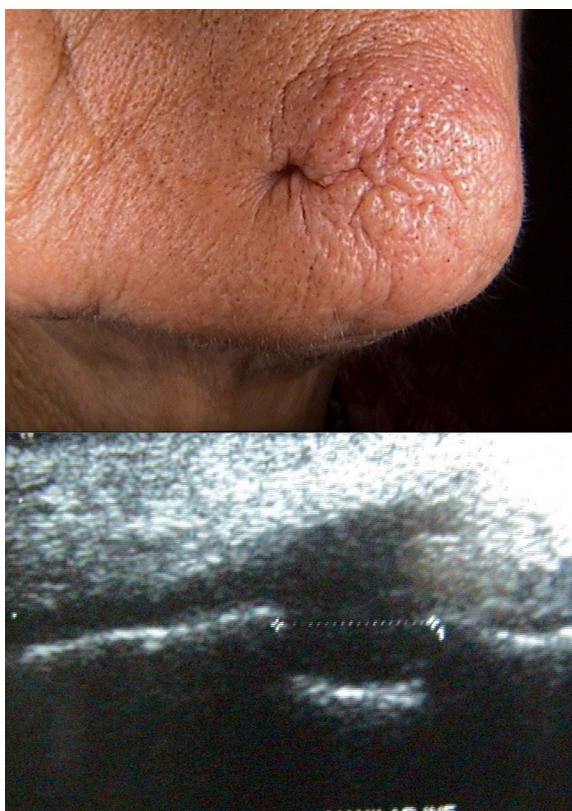


Figura 6

Lesión umbilicada en zona mentoniana y ecotomografía demostrando fístula en maxilar inferior.

Caso 6

Varón de 32 años. Consultó por presentar una lesión de aproximadamente un año de evolución localizada en la zona mentoniana, con formación de abscesos en tres ocasiones, los que fueron drenados y tratados con antibióticos, tras lo cual la lesión nuevamente se reproducía.

Al momento de la consulta se evidenció una lesión papular indolora a nivel de la rama mandibular izquierda, no adherida a planos profundos y sin supuración. Se sospechó una FCD, por lo que se solicitó ecografía que demostró un trayecto fistuloso de origen dentario. Se pidió la opinión a odontólogo, quien solicitó una radiografía dental simple que mostró una imagen periapical radiolúcida en relación a la pieza 18, compatible con absceso o granuloma periapical (Figura 7).

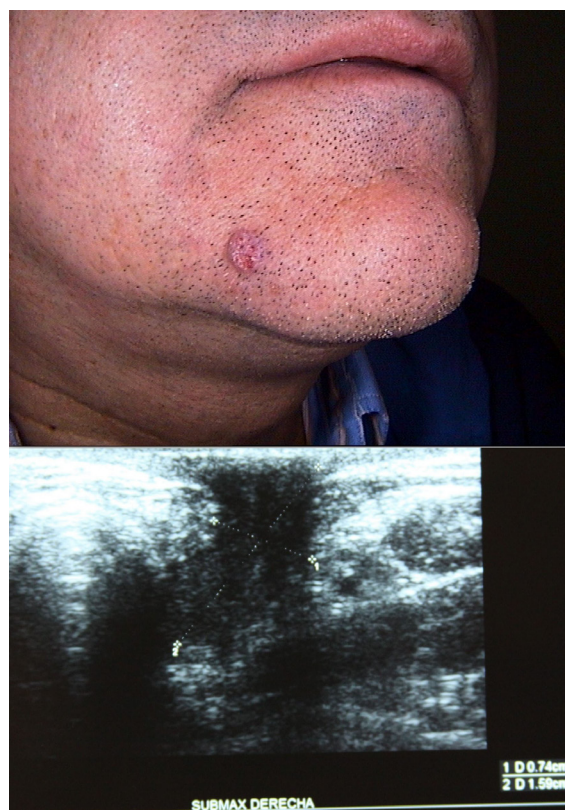


Figura 7

Lesión papular y ecotomografía que demuestra trayecto fistuloso mandibular derecho.

Discusión

En nuestra serie, y en concordancia con la literatura, la FCD se presentó en todos los casos como una lesión supurativa crónica recidivante, con características clínicas variables, mostrando lesiones umbilicadas y con retracción, nodulares, papulares, ulcerativas e incluso queloideas. En todos los pacientes apareció como una lesión indolora, que no afectaba su estado general y, en concordancia con otras publicaciones^{1,2}, en nuestra serie la mayoría de las fístulas se originó en la arcada mandibular y en todos los casos el lugar de la lesión estuvo en concordancia con los planos de drenaje según la pieza dental afectada.

La presentación con ausencia de síntomas y signos dentales en una patología eminentemente dental y con una manifestación cutánea polimorfa, hace que el diagnóstico de esta patología sea tardío, con lesiones que llevan meses e incluso años de evolución y sometidas a diversos estudios y tratamientos infructuosos. Esto demuestra que para el diagnóstico de la FCD es necesario un alto índice de sospecha, siendo una característica clave, por su constancia, la supuración crónica. Ante esto, es recomendable el estudio de cualquier lesión de cara y cuello que se presente con supuración crónica persistente o

recidivante, para evitar un manejo inapropiado, incluyendo el uso repetido de cursos de antibióticos, la toma de muestras para biopsia o la realización de aseos y drenajes quirúrgicos.

Si bien habitualmente se describe la radiografía periapical como el examen de elección para su diagnóstico, hoy la amplia disponibilidad, bajo costo y buen rendimiento nos permite plantear la solicitud de una ecotomografía de partes blandas como una opción recomendable para la confirmación diagnóstica de estas lesiones.

Tras el diagnóstico, es necesario, sin embargo, determinar el origen del trayecto fistuloso mediante radiología. Por su excelente rendimiento planteamos el uso de la tomografía axial computada como el examen de elección para este fin. No obstante, su alto costo limita su uso, siendo recomendable solicitarla sólo en aquellos pacientes en que exista la posibilidad de fístula hacia las cavidades paranasales, ya que nos permitirá demostrar el foco dentario y el proceso osteomiélico del hueso, y a la vez descartar la afectación fistulosa paranasal. Para los pacientes en que por la clínica no se sospeche afectación de senos paranasales, la radiografía dental simple sigue siendo un buen examen para objetivar el foco dental.

Referencias bibliográficas

1. Johnson BR, Remeikis NA, Van Cura JE. Diagnosis and treatment of cutaneous facial sinus tract of dental origin. *J Am Dent Assoc.* 1999;130(6):832-836.
2. Assery M, Al Shamranit S. Cutaneous facial sinus tract of dental origin: A clinical case report. *Saudi Dental Journal.* 2001; 13(1): 37-39.
3. Barrowman R, Rahimi M, Evans M, Chandu A, Parashos P. Cutaneous sinus tracts of dental origin. *Med J Aust.* 2007;186(5):264-265.
4. Varol A, Gülses A. An unusual odontogenic cutaneous sinus tract to the cervical region: a case report. *OHDMBSC* 2009; 8 (3): 43-45.
5. Tavee W, Blair M, Graham B. An unusual presentation of a cutaneous odontogenic sinus. *Arch Dermatol.* 2003;139(12):1659-1660.
6. Pérez-Pérez L, Ginarte-Val M. Lesión supurativa persistente en mentón. *Piel* 2006; 21(1):39-41.
7. Sheehan DJ, Potter BJ, Davis LS. Cutaneous draining sinus tract of odontogenic origin: unusual presentation of a challenging diagnosis. *South Med J.* 2005; 98(2):250-252.

Beneficio de los probióticos en prevención primaria de dermatitis atópica

María Magdalena Farías N¹, Juan Honeyman M².

¹Médico cirujano, Magíster en Nutrición; ²Profesor Titular de Dermatología. Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Resumen

La dermatitis atópica (DA) corresponde a la enfermedad inflamatoria crónica de la piel más frecuente en la infancia. Su aparición parece ser el resultado de la interacción entre la predisposición genética y múltiples factores ambientales. Además, la disfunción de la barrera cutánea jugaría un rol esencial en las exacerbaciones de la presentación clínica.

Los probióticos corresponden a microorganismos vivos cuya administración en la cantidad adecuada es beneficiosa para la salud del paciente. La administración oral de probióticos muestra diversos efectos positivos tanto en la homeostasis del tubo digestivo como en el sistema inmune. Recientemente, numerosos investigadores se han enfocado en el efecto de los probióticos en la supresión de la respuesta alérgica, y han evaluado su efecto profiláctico y/o terapéutico en DA, asma y alergias alimentarias. La suplementación prenatal con probióticos para la prevención primaria de DA se ha estudiado en diversos ensayos clínicos con cierta evidencia que sustenta su eficacia. Dado que los probióticos son reconocidos como un ingrediente seguro de los alimentos, éstos podrían ofrecer una alternativa para reducir la respuesta alérgica en una mujer embarazada de un niño con alto riesgo de DA.

Palabras clave: dermatitis atópica, eccema, probióticos, flora intestinal, lactancia materna.

Summary

Atopic dermatitis (AD) is the most frequent chronic inflammatory skin disease in childhood. Its onset seems to be the result of the interaction between genetic predispose and multiple environmental factors. Furthermore, barrier dysfunction of atopic skin is likely to play an essential role in the exacerbation of clinical presentation.

Probiotics are live microorganisms which when in adequate amounts confer health benefits to the patient. Orally administered probiotics exhibit many positive effects on gut homeostasis and immune system. Recently, many researchers have focused on the suppressive effect of probiotic agents on allergic responses, and have evaluated its prophylactic and/or therapeutic efficacy for AD, asthma and food allergy. Prenatal probiotic supplementation for primary prevention of pediatric AD has been studied in clinical trials with some evidence to support its efficacy. Because probiotics are recognized as safe food ingredients, they may offer an alternative to reduce allergic responses for pregnant women carrying high-risk children for AD.

Key words: Atopic dermatitis, eccema, probiotics, gut microbiota, breast feeding.

Introducción

La dermatitis atópica (DA) corresponde a la enfermedad inflamatoria crónica de la piel más frecuente en la infancia. La característica clínica más habitual es la presencia de piel seca y muy pruriginosa. Dado su carácter crónico y recurrente, esta enfermedad impacta considerablemente en la calidad de vida tanto del niño afectado como de sus familiares¹.

La prevalencia de la DA ha aumentado en forma significativa en las últimas tres décadas. Este incremento parece estar relacionado con recientes cambios de algunos estímulos ambientales. Se postula que el incremento del desarrollo socioeconómico

se asocia a un medio ambiente más aséptico, mayor empleo de antibióticos y vacunas, lo cual conlleva una menor estimulación del sistema inmune en la infancia temprana (hipótesis causal llamada "teoría de la higiene"). Esto favorece la mantención de una respuesta Th2 propia de la vida intrauterina, lo que daría lugar al desarrollo de una respuesta inmune atópica en el lactante².

Clínicamente, la presentación de la DA puede ser muy variable desde estigmas asintomáticos –pasando por síntomas leves que aparecen sólo en situaciones de demanda– hasta afecciones clínicamente identificables y potencialmente severas¹. La

Correspondencia: María Magdalena Farías N.

Correo electrónico: mmfarías@gmail.com

manifestación habitual es la disfunción de la barrera epidérmica, lo que traduce una mayor irritabilidad frente a noxas ambientales con producción exagerada y mayor penetración de mediadores epiteliales. Además, se genera una respuesta inflamatoria con mayor producción de citoquinas T2 (Ej.: IL-4, IL-5), lo cual se expresa con aumento de la IgE sérica y eosinofilia³.

Actualmente, la DA se considera como la expresión cutánea de una enfermedad sistémica de base inmunológica. Esta enfermedad corresponde a la primera manifestación de la enfermedad alérgica y constituye el primer paso de la denominada "marcha atópica", la cual se acompaña de alergia a alimentos, rinitis y asma. En este contexto, cobran especial importancia las estrategias dirigidas a su prevención⁴.

Prevención primaria de DA

La vida intrauterina de todos los mamíferos se acompaña de una desviación de la inmunidad hacia un predominio de Th2. Este patrón de inmunidad es necesario para el proceso mismo de la gestación y es mantenida por los linfocitos fetales gracias a citoquinas y hormonas placentarias. Ya en la vida postnatal este patrón cambia a un predominio de Th1, producto de la estimulación inmunológica que genera la exposición a diversos antígenos. En el individuo genéticamente susceptible, una falta de estimulación ambiental condiciona que las células de la inmunidad innata fallen en la producción de ciertas citoquinas, como IL-12 e INF- γ , esenciales para la diferenciación hacia Th1⁵.

Por tanto, la maduración de la inmunidad corresponde a la búsqueda de un balance entre la respuesta inmunológica Th1/Th2, cuya eficiencia se ve influenciada genéticamente y modificada por factores ambientales. Este proceso debe ocurrir durante un período crítico del desarrollo inmunológico, el cual abarca desde la unidad materno-fetal hasta los primeros meses de vida del lactante. Así, la aparición de DA parece ser el resultado de la interacción entre la predisposición genética y la participación activa de múltiples factores ambientales, siendo el ambiente materno el factor más importante⁶.

Para actuar de manera preventiva sobre el posible desarrollo de la enfermedad alérgica, es fundamental poder contribuir a una correcta maduración del sistema inmunológico, para lo cual se han identificado algunas estrategias, dentro de las cuales destacamos la lactancia materna y el consumo de probióticos.

Lactancia materna

Es sabido que la lactancia materna juega un rol importante en la maduración de la inmunidad del recién nacido. Se ha demostrado que la composición de la leche materna (en su contenido de citoquinas y ácidos grasos poliinsaturados) difiere entre las madres alérgicas y las no alérgicas, lo cual demuestra la influencia de la inmunidad materna en el desarrollo

de la inmunidad del lactante⁴. Además, los niños alimentados con lactancia materna difieren en la composición de su flora intestinal, favoreciendo una importante fuente de estimulación microbiana y señales primarias que conducen a la maduración postnatal del sistema inmune⁷.

Recientemente se ha enfatizado el rol de la microbiota intestinal en la salud y estimulación del sistema inmunológico. Se ha demostrado que ciertas cepas específicas de flora intestinal generan respuestas inmunes del tipo Th1 y Th3, contrarregulando la respuesta Th2, restringiendo así la memoria inmunológica del recién nacido hacia un balance saludable, y con ello se reduce el riesgo de desarrollar DA⁸. Estudios demuestran que la microbiota intestinal difiere entre los niños que desarrollan atopía y los que no la desarrollan. Los niños con DA presentan una menor concentración de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, y una mayor concentración de *Clostridium* en las deposiciones, comparado con los niños sin DA, lo cual se asocia a una mayor producción de citoquinas pro-inflamatorias en los niños alérgicos⁹.

Por tanto, consideramos que la modificación de la microbiota intestinal, hacia un predominio de ciertas cepas específicas, constituye una posible alternativa para un efecto profiláctico en la infancia temprana.

Probióticos en dermatitis atópica

Un probiótico es una preparación que contiene microorganismos definidos, viables y en cantidades suficientes, que alteran la flora en uno de los compartimientos del huésped y ejercen efectos beneficiosos sobre la salud. Estos microorganismos no colonizan de forma permanente el intestino, y tienen la capacidad de mantenerse vivos a lo largo de todo el trayecto del tubo digestivo ya que son resistentes a la acidez gástrica, enzimas intestinales y sales biliares. Éstos se encuentran principalmente en productos lácteos fermentados (yogur, leches fermentadas y quesos), así como en forma liofilizada en medicamentos y en suplementos nutricionales. Existen distintos tipos de probióticos con funciones terapéuticas específicas según su cepa, los más estudiados son los *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*¹⁰. Se plantea que el efecto que los probióticos producen a nivel de la microbiota intestinal podría modular la respuesta inmune específica y no específica hacia distintos alérgenos ambientales, mediante una menor activación de linfocitos Th2 y aumento de los linfocitos T reguladores¹¹.

El primer estudio sobre el beneficio de los probióticos en DA fue desarrollado por Majamaa *et al.* en el año 1997, en que se observó una disminución de los síntomas de la enfermedad en los niños que consumían probióticos de la cepa *Lactobacillus GG*¹². Más tarde Kalliomaki *et al.* estudiaron la administración de *Lactobacillus GG*, a 77 madres con historia de al menos un familiar directo con asma o alergia, durante las últimas dos a

cuatro semanas de gestación, además de administrar el mismo probiótico durante los primeros seis meses de vida al lactante. Los autores reportaron una disminución de la aparición de DA del orden de un 50% en los niños tratados, comparado con el grupo control (23% v/s 46%)¹³. Posteriormente, el seguimiento de niños a los cuatro y siete años de edad confirmó el efecto de los probióticos en disminuir el riesgo de desarrollar atopía^{14,15}. Cabe destacar que este beneficio clínico observado no se acompañó de cambios en los niveles plasmáticos de IgE, así como tampoco en el *prick test*, sugiriendo que el efecto beneficioso de los probióticos no estaría mediado por IgE¹⁵.

Otro estudio que se destaca por su diseño, metodología y mayor número de pacientes corresponde al estudio PandA de Niers *et al.*, en el cual se administró una mezcla de probióticos (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis* y *Lactococcus lactis*) durante las últimas seis semanas de embarazo a 156 madres con antecedentes familiares de alergia, además de continuar la suplementación a los recién nacidos durante sus primeros tres meses de vida, los cuales presentaron menor riesgo que el grupo control en desarrollar DA, manteniendo esta diferencia significativa durante los dos primeros años de vida¹⁶.

Destacamos también el reciente trabajo de Kim *et al.* quienes estudiaron el efecto de la administración de probióticos exclusivamente a las madres, durante el período transcurrido a partir de las últimas cuatro a ocho semanas de embarazo hasta los seis meses posteriores de lactancia materna, siendo esta última exclusiva para sus hijos. Los autores reportaron que con una mezcla de probióticos (similar a la del estudio antes mencionado), la prevalencia de DA en los hijos del grupo intervenido fue significativamente menor que en los hijos del grupo control, al año de seguimiento (18,2% v/s 40%, $p < 0,029$)¹⁷. La explicación a este hecho corresponde a que la leche de madres que consumen probióticos presenta mayor concentración de TGF- β 2, citoquina clave en la promoción de la tolerancia inmunológica en el lactante¹⁸.

Otros estudios han fallado en obtener resultados favorables en relación al uso de probióticos (o mezclas de ellos) en DA, por lo que —en términos generales— la evidencia ha sido catalogada por algunos autores como poco concluyente^{19,20}. En el metaanálisis de Osborn y Sinn²¹, tampoco se obtuvo beneficio en la prevención de enfermedades alérgicas o en reacciones de hipersensibilidad a alimentos. No obstante, los estudios que se compararon diferían en características importantes, como la edad de los pacientes, severidad de la DA, tipo o dosis de probiótico, etc. En el metaanálisis de Lee²², en cambio, el autor se enfocó exclusivamente en la DA, concluyendo que la evidencia es más convincente en el uso de probióticos para prevenir DA que para tratar a los pacientes con diagnóstico ya establecido de DA.

Mecanismos de acción de los probióticos

El efecto de los probióticos en la respuesta inmunológica a nivel sistémico se explica, por una parte, gracias a la interacción de estos microorganismos con las células dendríticas presentes en el epitelio intestinal, lo que desencadena el proceso de presentación de antígeno y consecuente activación de linfocitos T y una respuesta inmunológica. Esta respuesta inmunológica es predominantemente tolerígena, de otro modo no se podría manejar la alta carga de antígenos que se procesan todos los días provenientes de la dieta. En otras palabras, para desarrollar una menor tolerancia antigénica se requiere de una flora saprófita intestinal equilibrada, lo que se ve favorecido al consumir probióticos²³. Las aproximaciones a la prevención primaria de la DA se han fundamentado en la manipulación de la flora intestinal como instrumento precoz de estimulación inmunológica²⁴.

Por otra parte, el probiótico actúa directamente en el lumen del tubo digestivo mediante la modificación de la actividad enzimática, producción de sustancias bactericidas o bacteriostáticas y además compite por nutrientes y sitios de adhesión a la mucosa. Como resultado, se genera una modulación en la composición de la microbiota: disminuyen las bacterias gram-negativas y aumentan las gram-positivas (*Lactobacillus* y *Bifidobacterias*)²⁵. Este hecho es de especial importancia ya que el lipopolisacárido (LPS) es un componente de la membrana celular de las bacterias gram-negativas, el cual presenta un potente efecto inflamatorio ya que actúa como ligando del receptor toll-like 4 (TLR4) y del receptor toll-like 2 (TRL2), los cuales causan las infecciones bacterianas y estimulan la liberación de citoquinas inflamatorias endógenas, tales como el factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α) y la interleukina 6 (IL-6). De esta forma las bacterias comensales tienen la capacidad de estimular y mantener un ambiente pro-inflamatorio en el organismo^{26,27}. Al administrar probióticos a un paciente, se observa una disminución de los niveles de LPS circulante y de citoquinas inflamatorias como TNF- α y, por consiguiente, una disminución del ambiente inflamatorio a nivel sistémico²⁸, lo que podría beneficiar la evolución de afecciones cutáneas tanto alérgicas como inflamatorias¹⁰.

Seguridad

La clasificación de una cepa como “probiótico” requiere que sus efectos fisiológicos beneficiosos sean científicamente probados. No se han descrito efectos adversos importantes en el consumo de probióticos. Ocasionalmente pueden presentarse problemas leves como distensión o malestar abdominal. Una revisión sistemática con respecto al uso de *Lactobacillus rhamnosus GG* y *Bifidobacterium* reportó que el riesgo de desarrollar sepsis es prácticamente nulo en pacientes sanos. Aun cuando no existen contraindicaciones absolutas para la administración de probióticos, éstos se debieran evitar en pacientes inmunodeprimidos, sépticos y en aquellos con síndrome de intestino corto²⁴.

Discusión

La expresión del fenotipo atópico nace de la interacción entre la predisposición genética y factores ambientales, durante la vida intrauterina y el período neonatal inmediato, siendo la madre el factor ambiental más significativo.

Se postula que la DA corresponde a la primera etapa de la enfermedad alérgica y constituye el primer paso de la denominada “marcha atópica” y, en este sentido, cobran especial importancia las estrategias dirigidas a su prevención.

La lactancia materna constituye un pilar fundamental en la maduración inmunológica del recién nacido. La recomendación actual señala que ésta debe ser exclusiva durante los primeros 4-6 meses, ya que esto –junto con la evitación de ingesta de

sólidos o leche de vaca– ha demostrado ser el mejor régimen para una maduración inmunológica adecuada²⁹.

Las aproximaciones a la prevención primaria de la DA mediante el uso de probióticos se han fundamentado en la manipulación de la flora intestinal como instrumento precoz de estimulación inmunológica, lo cual podría modular la respuesta inmune específica y no específica hacia distintos alérgenos ambientales, siendo esto beneficioso para el lactante.

Si bien la evidencia ha sido discordante al respecto, la administración de probióticos parece ser una estrategia segura, accesible y libre de complicaciones, por lo que puede beneficiar la prevención primaria de la enfermedad alérgica en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar atopia.

Referencias bibliográficas

- Honeyman J. Atopia cutánea o dermatitis atópica. *Rev. Chilena Dermatol.* 2002;18(1):6-14.
- Novak K, Bieber T, Leung DY. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(6):S128-139.
- Guarda R, Gubelin W. *Dermatología esencial.* Ed. Mediterráneo, Santiago, 2010:119-120.
- Boquete M, Almuniña C. Dermatitis atópica: nuevas consideraciones. *Bol Pediatr.* 2007;47:4-14.
- Warner JA, Jones CA, Jones AC, Warner JO. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(2):S493-498.
- Herz U, Joachim R, Ahrens B, Scheffold A, Radbruch A, *et al.* Allergic sensitization and allergen exposure during pregnancy favor the development of atopy in the neonate. *Int Arch Allergy Immunol.* 2001;124(1-3):193-196.
- Benno Y, Sawada K, Mitsuoka T. The intestinal microflora of infants: composition of fecal flora in breast-fed and bottle-fed infants. *Microbiol Immunol.* 1984;28(9):975-986.
- Böttcher MF, Nordin EK, Sandin A, Midtvedt T, Björkstén B. Microflora-associated characteristics in faeces from allergic and nonallergic infants. *Clin Exp Allergy.* 2000;30(11):1590-1596.
- Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(4):516-520.
- Fariás MM, Kolbach M. Probióticos y prebióticos: ¿beneficio real en dermatología? *Piel.* 2011;26(5):227-230.
- Folster-Holst R. Probiotics in the treatment and prevention of atopic dermatitis. *Ann Nutr Metab.* 2010;57(suppl 1):16-19.
- Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99(2):179-185.
- Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, *et al.* Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;357(9262):1076-1079.
- Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9372):1869-1871.
- Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):1019-1021.
- Niers L, Martin R, Rijkers G, Sengers F, Timmerman H, *et al.* The effects of selected probiotic strains on the development of eczema (the PandA study). *Allergy.* 2009;64(9):1349-1358.
- Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, *et al.* Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2):386-393.
- Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):119-121.
- Van der Aa L, Heymans H, van Aalderen W, Sprickelman A. Probiotics and prebiotics in atopic dermatitis: review of the theoretical background and clinical evidence. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2):355-367.
- Betsi G, Papadavid E, Falagas M. Probiotics for the treatment or prevention of atopic dermatitis: a review of the evidence from randomized controlled trials. *Am J Clin Dermatol.* 2008;9(2):93-103.
- Osborn D, Sinn J. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD006475.
- Lee J, Seto D, Bielory L. Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(1):116-121.
- Calder P, Krauss-Etschmann S, de Jong E, Dupont C, Frick J, *et al.* Early nutrition and immunity – progress and perspectives. *Br J Nutr.* 2006;96(4):774-790.
- Pan SJ, Kuo CH, Lam KP, Chu YT, Wang WL, *et al.* Probiotics and allergy in children—an update review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(4):659-666.
- Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr.* 2001;73(2 Suppl):361S-364S.
- Hattori M, Taylor T. The human intestinal microbiome: A new frontier of human biology. *DNA Res.* 2009;16(1):1-12.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, *et al.* Metabolic endotoxaemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761-1772.
- Hacini-Rachinel F, Gheit H, Le Luduec J, Dif F, Nancey F, Kaiserlian D. Oral probiotic control skin inflammation by acting on both effector and regulatory T cells. *PLoS One.* 2009;4(3):4903.
- Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, *et al.* Dietary prevention of allergic disease in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15(4):291-307.

Tratamiento de morfea a propósito de tres casos

Ariel Hasson N¹, Daniela Majerson G¹.

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

Resumen

La morfea es una enfermedad cutánea crónica caracterizada por el depósito de colágeno en dermis o tejidos subcutáneos. Existen variados tratamientos, tanto tópicos como sistémicos, que han sido utilizados en pacientes con morfea. Se presentan tres casos de pacientes con escleroderma localizado que fueron manejados con terapia tópica y metotrexato con buenos resultados. Ya que la morfea es una enfermedad poco común hacen falta mayores estudios y de mejor calidad para determinar terapias que sean beneficiosas para nuestros pacientes.

Palabras clave: morfea, tratamiento, metotrexato.

Summary

Localized morphea is a chronic skin disorder characterized by the deposit of collagen in dermis or subcutaneous fat. There are numerous treatments for morphea, which can be divided in topical and systemic. We present 3 cases of patients with localized scleroderma that were treated with topical therapy and methotrexate with good results. Morphea is a rare disease and it is necessary to make bigger studies and with better quality to determine which therapies are beneficial for our patients.

Key words: morphea, treatment, methotrexate.

Introducción

La morfea, también llamada esclerodermia localizada, es una enfermedad cutánea crónica caracterizada por endurecimiento de áreas de la piel secundario al depósito de colágeno en la dermis y/o tejidos subcutáneos. Difiere de la esclerosis sistémica, ya que no afecta otros órganos internos. En etapas tempranas el área afectada puede verse eritemato-violácea para luego tornarse color marfil¹. La clasificación más usada es la de Peterson que la divide en cinco tipos: 1) Morfea en placa: lesión redonda u oval usualmente mayor a 1 cm de diámetro. 2) Morfea generalizada: confluencia de varias placas de morfea que afectan más de dos áreas del cuerpo. 3) Morfea bulosa: con ampolla sobre área indurada. 4) Morfea lineal: lesión indurada lineal que puede ser profunda y afectar músculo o hueso subyacente. 5) Morfea profunda que afecta estructuras bajo la piel, pero sin patrón lineal².

La etiopatogenia es desconocida. Se ha postulado que los responsables de la fibrosis encontrada en la morfea serían fibroblastos en la dermis que producirían exceso de colágeno. Se ha observado que en las etapas tempranas de morfea existe un gran infiltrado de monocitos en la piel y región perivascular.

Luego se presenta alteración de vasos sanguíneos en áreas afectadas con disminución de flujo sanguíneo. La infiltración por linfocitos en este tejido también produce la liberación de varias citoquinas, algunas de ellas involucradas en la síntesis de colágeno. La última etapa de la morfea es el endurecimiento de la piel³. También se ha asociado a la infección por *Borrelia burgdorferi* como posible agente causal, pero los estudios son controversiales⁴.

El curso de esta enfermedad es en general autolimitado, con una duración de dos a seis años, aunque puede durar más tiempo o recurrir. Las complicaciones de la morfea pueden ser tanto cosméticas como funcionales, por ende existe mucho interés en el tratamiento de estos pacientes.

Se han descrito varios tratamientos en pacientes con morfea, lo que se debe a que no hay un medicamento ideal, ya sea por resultados poco satisfactorios o por los efectos adversos de los tratamientos utilizados.

Otro problema importante es que la mayoría de los trabajos de morfea son reportes de casos y con número pequeño

Correspondencia: Daniela Majerson G.

Correo electrónico: dmajerson@gmail.com

de pacientes. Actualmente, los tratamientos disponibles se pueden dividir en tópicos y sistémicos. Entre los tratamientos tópicos están los análogos de Vitamina D, el tacrolimus y el imiquimod. En los tratamientos sistémicos se incluyen los corticoides, el metotrexato, la D penicilamina y el calcitriol. Otros procedimientos utilizados en pacientes con morfea son la fototerapia, laserterapia y el trasplante de grasa autólogo. También existen terapias combinadas para optimizar el resultado.

A continuación se presentan tres casos evaluados en nuestros servicios y luego una revisión de los tratamientos más frecuentemente utilizados en morfea.

Casos clínicos

Caso 1

Mujer de 24 años, sin antecedentes mórbidos de importancia, consulta por historia de placas atróficas en párpado inferior y comisura labial izquierda de siete años de evolución. Al examen físico presentaba una placa atrófica violácea de 1 x 2 cm en párpado inferior izquierdo y otra de 1 por 1 cm en la comisura labial izquierda (Figura 1). Se le realizó biopsia con hallazgos compatibles con morfea. Exámenes: ANA negativo, FR negativo, Perfil ENA negativo, PBQ normal. Se inicia metotrexato 12,5 mg semanales con estabilización de la lesión.



Figura 1

Placas atróficas en párpado inferior y comisura labial izquierda de 7 años de evolución.



Figura 2

Atrofia de mejilla derecha de 4 años de evolución.

Caso 2

Mujer 53 años, sin antecedentes mórbidos de importancia. Consultó por historia de cuatro años de evolución de atrofia de mejilla derecha (Figura 2). Exámenes: ANA negativo, perfil ENA negativo, anti-DNA negativo, complemento normal, estudio borrelia negativo, FR negativo. Se le realizó biopsia que fue compatible con morfea. Luego del diagnóstico comenzó con metotrexato 17,5 mg semanales con buena respuesta.

Caso 3

Hombre 18 años, sin antecedentes mórbidos de importancia, consulta por placa alopecica en región temporal de cuero cabelludo de cuatro años de evolución. Al examen físico presentaba una placa alopecica color marfil en región temporal de cuero cabelludo, cuyo estudio histológico fue compatible con morfea (Figura 3). Inició metotrexato hace cuatro años 7,5 mg semanales, asociado a tacrolimus 0,1% y nifedipino 2% tópico, con disminución de tamaño de la placa.



Figura 3

Placa alopecica en región temporal de cuero cabelludo de 4 años de evolución.

Discusión

Manejo de morfea

Tratamientos tópicos

Un estudio realizado por Dytcoc incluyó 12 pacientes con morfea activa a los cuales se les indicó imiquimod 5% en crema tres veces por semana por al menos cuatro semanas y fueron observados por seis meses. Se tomaron biopsias de cuatro pacientes antes y después del tratamiento. Los resultados mostraron disminución de induración, eritema y pigmentación en todos los pacientes, sin embargo las telangectasias no mejoraron. En las biopsias realizadas después del tratamiento se observó disminución de la fibrosis. No se reportaron efectos adversos significativos con el uso de imiquimod. El mecanismo de acción propuesto es que induciría la producción de citoquinas (IFN - α e IFN - γ) los cuales inhibirían la fibrosis patológica observada en la morfea⁵. Otro reporte de casos en dos pacientes también obtuvo buenos resultados usándolo cinco días por semana por 16 semanas⁶.

El tacrolimus, inhibidor de la calcineurina, también ha mostrado beneficios en reporte de casos de morfea. Los pacientes fueron tratados con tacrolimus 0,1% dos veces al día bajo oclusión, observándose disminución de eritema y ablandamiento de la lesión. Se cree que el mecanismo de acción estaría basado en la actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora de la droga⁷. Otros estudios también han mostrado mejoría de varios pacientes tratados con tacrolimus, sobre todo en placas más eritematosas, pero no muy gruesas. Los efectos adversos de esta droga son escasos, tales como prurito y sensación de quemazón^{8,9}.

También existen reportes de casos de uso de análogos de la vitamina D tópicos con buena respuesta^{10,11}. Esto sería secundario a la inhibición de la proliferación de fibroblastos, disminuyendo la fibrosis. Otro estudio que evalúa la respuesta de calcipotriol tópico asociado a betametasona también obtuvo mejorías en los pacientes sin efectos adversos reportados¹².

Tratamientos sistémicos

El calcitriol oral también tendría un efecto directo en fibroblastos y por ende en la síntesis de colágeno, ya que podría inhibir el crecimiento y diferenciación de fibroblastos, así como también acción sobre la respuesta inmune al ser inmunorregulador en la proliferación de linfocitos T y en la producción de citoquinas de monocitos y macrófagos. Un estudio realizado por Hulshofy y cols. mostró diferencia entre el uso de calcitriol (0,75 ug por seis meses y 1,25 ug por tres meses) y placebo¹³.

El metotrexato es un inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa, el cual está involucrado en la síntesis de DNA. El metotrexato ha mostrado beneficios en pacientes con esclerosis sistémica. Su mecanismo de acción sería la inhibición de varias citoquinas (IL 2, 4, 6 y 8)¹⁴.

Las terapias con corticoides en pulsos de altas dosis tienen efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores sin los efectos secundarios a largo plazo de los corticoides. En un estudio realizado por Kreuter *et al.* en pacientes con morfea localizada severa se observó una buena respuesta a la combinación de metotrexato (15 mg semanales) asociado a pulsos de corticoides en altas dosis (metilprednisolona endovenosa: 1.000 mg por tres días cada mes), con disminución de la actividad de la enfermedad y ablandamiento de lesión con mínimos efectos secundarios¹⁵. Otro estudio en adultos comparó el uso de metotrexato solo versus metotrexato asociado a prednisolona donde se observó que ambas intervenciones fueron efectivas. Es interesante mencionar que pacientes que recidivaban al suspender el metotrexato volvían a responder al comenzar un nuevo ciclo¹⁶. Un estudio realizado en niños también evaluó retrospectivamente el uso de corticoides sistémicos (metilprednisolona endovenosa y luego prednisolona oral) y metotrexato. Los resultados mostraron disminución en la progresión de la enfermedad y mejoría clínica¹⁷. A pesar de los buenos resultados encontrados, hacen falta mayores estudios y el uso de placebo para probar su verdadera efectividad¹⁸.

Otros

El trasplante autólogo de grasa es un procedimiento utilizado frecuentemente en cirugías estéticas o reconstructivas. Existen estudios donde se ha empleado esta técnica en pacientes con cicatrices atróficas lineales. En la publicación de Roh y cols., 20 pacientes fueron sometidos a trasplante autólogo de grasa de glúteos o abdomen con morfea lineal y fueron seguidos durante un año. Los resultados fueron prometedores, sobre todo en lesiones en la frente¹⁹.

El láser pulsado 585 nm ha sido utilizado en pacientes con cicatrices hipertróficas o queloides, pero se reportan resultados contradictorios en pacientes con morfea. Existe un caso reportado en la literatura del uso de laser pulsado 585 nm en una placa de morfea con mejoría en el color de la lesión. No se notificaron efectos adversos²⁰.

Reportes en la literatura muestran que la fototerapia podría ser beneficiosa en pacientes con morfea, ya que ablanda las lesiones, podría activar metaloproteinasas de la matriz celular y suprimiría la respuesta inmune cutánea. Se han utilizado PUVA y UVA banda ancha ya que la luz UVA penetra más

profundamente en los tejidos²¹. Un estudio comparativo entre dosis baja y mediana de UVA y UVB banda angosta mostró que UVA a dosis mediana mostraba mejores resultados por lo que sería un tratamiento efectivo y de bajo riesgo en morfeas²².

La importancia de elegir un tratamiento adecuado incluye discutir con nuestros pacientes la cosmética, la afectación funcional y las expectativas que éste tiene del manejo de las lesiones.

En los tres casos presentados nuestros pacientes presentaban lesiones en cara y cuero cabelludo, por lo que los resultados cosméticos eran muy importantes, por tanto el tratamiento fue sistémico, con buenos resultados y sin efectos adversos

reportados. Una reciente publicación sugiere en pacientes con morfea con compromiso de piel exclusivo el uso de corticoides tópicos asociado a PUVA en etapas tempranas, o de análogos de vitamina D en etapas más tardías de la enfermedad asociado a UVA dosis bajas o medianas. En pacientes con compromiso extracutáneo se recomienda el uso de metotrexato combinado con corticoides sistémicos por seis meses como mínimo²³. En nuestra opinión, debido a la falta de buenos estudios y las diferentes manifestaciones de morfea es necesario discutir las preferencias de nuestros pacientes y evaluar según los riesgos y beneficios cuál será la terapia más adecuada para cada uno.

Referencias bibliográficas

- Rowell NR, Goodfield MD. The connective tissue diseases. Textbook of Dermatology. 5th Edition. Oxford: Blackwell Scientific Publication. 1992:2225-2235.
- Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc.* 1995;70(11):1068-1076.
- Badea I, Taylor M, Rosenberg A, Foldvari M. Pathogenesis and therapeutic approaches for improved topical treatment in localized scleroderma and systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(3):213-221.
- Özkan S, Atabay N, Fetil E, Erkizan V, Gúnes AT. Evidence for *Borrelia burgdorferi* in morphea and lichen sclerosus. *Int J Dermatol.* 2000;39(4):278-283.
- Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L. First case series on the use of imiquimod for morphoea. *Br J Dermatol.* 2005;153(4):815-820.
- Campione E, Paternò EJ, Diluvio L, Orlandi A, Bianchi L, et al. Localized morphea treated with imiquimod 5% and dermoscopic assessment of effectiveness. *J Dermatolog Treat.* 2009;20(1):10-13.
- Mancuso G, Berdondini RM. Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol.* 2005;152(1):180-182.
- Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, Antoniou C, Stratigos A, et al. Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol.* 2008;35(11):712-718.
- Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM. Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(3):181-187.
- Elst EF, Van Suijlekom-Smit LW, Oranje AP. Treatment of linear scleroderma with oral 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) in seven children. *Pediatr Dermatol* 1999;16(1):53-58.
- Humbert PG, Dupond JL, Rochefort A, Vasselet R, Lucas A, et al. Localized scleroderma—response to 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Clin Exp Dermatol* 1990;15(5):396-398.
- Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT. First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphoea. *Br J Dermatol.* 2007;157(3):615-618.
- Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, Masclee AA, et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(6):1017-1023.
- Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol.* 1996;35(4):364-372.
- Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Rotterdam S, Freitag M, et al. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol.* 2005;141(7):847-852.
- Kroft EB, Creemers MC, van den Hoogen FH, Boezeman JB, de Jong EM. Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1075-1082.
- Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, et al. Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol.* 2006;155(5):1013-1020.
- Jessop S, Whitelaw D. Methotrexate for sclerotic skin disorders: no evidence for effectiveness. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1205.
- Roh MR, Jung JY, Chung KY. Autologous fat transplantation for depressed linear scleroderma-induced facial atrophic scars. *Dermatol Surg.* 2008;34(12):1659-1665.
- Eisen D, Alster TS. Use of a 585 nm pulsed dye laser for the treatment of morphea. *Dermatol Surg.* 2002;28(7):615-616.
- Sunderkötter C, Kuhn A, Hunzelmann N, Beissert S. Phototherapy: a promising treatment option for skin sclerosis in scleroderma? *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(Suppl 3):52-54.
- Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, et al. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3):440-447.
- Kreuter A, Altmeyer P, Gambichler T. Treatment of localized scleroderma depends on the clinical subtype. *Br J Dermatol.* 2007;156(6):1363-1365.

Aspergilosis cutánea secundaria

Ligia Aranibar D^{1,2}, Fernando Valenzuela A^{1,2}, Juan Marcelo Lefimil P¹, María Capetillo F³.

¹Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universidad de Chile; ²Servicio de Dermatología, Clínica Dávila; ³Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Dávila. Santiago – Chile.

Introducción

La aspergilosis es una enfermedad infecciosa producida por hongos del género *Aspergillus*. Son hongos saprófitos, filamentosos, tabicados, con más de 300 especies descritas. De todas estas especies, cinco son las que comúnmente producen enfermedad: *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* y *A. nidulans*. Son ubicuos y se desarrollan principalmente en el suelo, el agua y los vegetales en descomposición. Se han encontrado colonizando la mucosa de las vías respiratorias, tracto gastrointestinal y conducto auditivo externo en personas sanas. Las formas cutáneas de aspergilosis tanto primaria como secundaria son infrecuentes y se presentan por lo general en individuos inmunodeprimidos de cualquier edad, siendo en este grupo de pacientes el segundo hongo oportunista tras *Candida*. En los niños, las patologías asociadas con mayor frecuencia son las leucemias y los linfomas¹⁻⁴.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, 11 años de edad, con antecedentes de leucemia linfoblástica diagnosticada el año 2005, por lo que es sometida a trasplante de médula ósea con buena respuesta. Sin embargo, cuatro años después sufre recaída de su enfermedad de base, por lo que es hospitalizada para realizar nuevos estudios y plantear esquema terapéutico, al mismo tiempo que fue remitida a dermatología por presentar una placa necrótica de 3 por 2 cm de diámetro localizada en el flanco izquierdo, muy sensible a la palpación con dolor irradiado al hombro y hemitórax del mismo lado, asociada a fiebre (39 °C) e insuficiencia respiratoria. (Figura 1). Se practica biopsia incisional de la lesión, es enviada para estudio histopatológico y cultivo sugiriendo el diagnóstico de infección por *Aspergillus*, la que resulta compatible con el diagnóstico (Figura 2). En la tomografía axial computarizada se puede comprobar el compromiso pulmonar extenso por este germen y su diseminación. Con estos antecedentes, se continúa con voriconazol



Figura 1

Aspecto clínico de la lesión. Se aprecia la escara central con borde eritematoso.

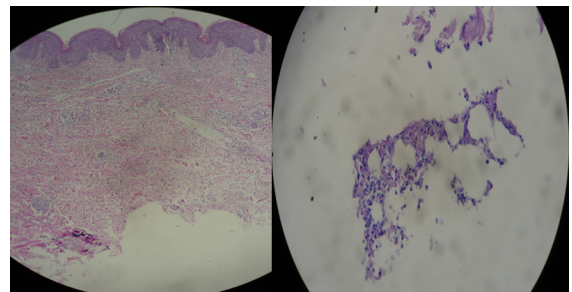


Figura 2

Con la tinción de PAS (derecha) se aprecian hifas septadas.

sistémico que se había iniciado ante la sospecha en la primera consulta, sin embargo la evolución es desfavorable, falleciendo un mes posterior al diagnóstico.

Correspondencia: Ligia Aranibar D.

Correo electrónico: liaranibar@gmail.com

Discusión

La aspergilosis cutánea puede ocurrir como infección primaria o secundaria. La primera es más rara y ocurre por inoculación directa del hongo en la piel, generalmente asociada a una lesión o agresión local (inserción de catéteres intravenosos contaminados, quemaduras, heridas quirúrgicas o piel macerada bajo apósitos), a diferencia de la forma secundaria que se produce por diseminación hematogena de la piel desde un foco a distancia, generalmente pulmonar. En la infancia se presenta más frecuentemente en niños inmunosuprimidos, por lo general portadores de leucemia o linfoma.

El *Aspergillus fumigatus* es la especie más frecuente, aislada en la aspergilosis cutánea secundaria, seguida por *A. flavus* (siendo esta última más frecuente en la aspergilosis cutánea primaria).

En la aspergilosis cutánea primaria la lesión tiene aspecto de celulitis localizada con úlcera necrótica o escara negruzca en su superficie. En la forma secundaria presenta nódulos eritematosos, petequias, pápulas, placas eritematosas, pústulas y vesículas, pueden ser únicas o múltiples y en ocasiones evolucionan a lesiones hemorrágicas y escara necrótica. Los pacientes con enfermedad diseminada frecuentemente presentan fiebre persistente que no remite a pesar del uso de terapia antibiótica. En la aspergilosis diseminada las manifestaciones cutáneas son infrecuentes, ocurriendo en el 5%-10% de los casos. El pronóstico es muy grave, debido al curso agudo; la letalidad se estima entre un 50% y 80%, ocurriendo en promedio a las dos semanas de evolución²⁻⁶.

A pesar de que continuamente estamos expuestos a los conidios e hifas del *Aspergillus*, una epidermis intacta en general no es vulnerable a la invasión por estos elementos fúngicos. Una disrupción de la barrera permite el acceso del hongo a la región subepidérmica, donde es eliminado por los neutrófilos, monocitos y macrófagos. En el caso de los inmunodeprimidos (prematuros, VIH, enfermedad granulomatosa crónica, grandes quemados, diabéticos tipo 1, corticoterapia en altas dosis, leucemia, linfomas y trasplantados en general entre otros), el hongo logra invadir la dermis profunda e hipodermis accediendo a los vasos sanguíneos, produciendo infartos en los tejidos, necrosis y diseminación hematogena. El hongo posee múltiples factores de virulencia como receptores para laminina, colágeno I y IV, fibronectina y fibrinógeno, proteasas, fosfolipasas y hemolisinas^{7,8}.

El diagnóstico se realiza con estudio histopatológico y cultivo positivo para este tipo de hongos, a partir de biopsia de piel u órganos comprometidos. La tinción de ácido periódico

de Schiff (PAS) o metamina-plata muestra la presencia de hifas septadas que forman ramificaciones en ángulos agudos y con tendencia a la invasión y trombosis de los vasos. Se debe realizar diagnóstico diferencial con otras micosis de la especie *Fusarium sp.* y *Pseudallescheria boydii*. Debe apoyarse este hallazgo con la toma de cultivos de la lesión, confirmándose el diagnóstico ante el crecimiento del hongo en medio de Sabouraud. Es trascendental además descartar la presencia de aspergilosis en otros órganos.

En relación a este último punto ningún método ha probado ser lo suficientemente sensible y específico para permitir un diagnóstico precoz. En los últimos años se han desarrollado técnicas más modernas como el ELISA para la detección de galactomanano (un antígeno fúngico circulante), reacción de polimerasa en cadena (PCR) y PCR-ELISA para la detección de *Aspergillus* en muestras séricas y de lavado bronquioalveolar^{1,3,9}.

El diagnóstico diferencial de la aspergilosis en individuos inmunocomprometidos es diverso e incluye principalmente:

1. Enfermedades infecciosas

– Infección cutánea por *Fusarium*: en inmunocomprometidos, en general esta infección afecta piel sana, presentándose como múltiples máculas de tonalidad rojo a gris, que pueden ulcerarse en el centro o presentar escara. Tienden a ser numerosas y diseminadas, y muestran varios estadios de evolución en el mismo paciente. Se desarrollan rápidamente (en días).

– Mucormicosis cutánea: también puede presentarse como úlceras necróticas con escara, las que frecuentemente tienen intenso eritema y edema perilesional. Los factores de riesgo son similares a los de la aspergilosis cutánea (malignidad hematológica, trasplante de médula ósea u órgano sólido, terapia esteroideal crónica, entre otros). La infección rinocerebral y celulitis orbitaria son más frecuentes en pacientes con Diabetes Mellitus. La diseminación hematogena es rápida.

– Ectima gangrenoso por *Pseudomonas aeruginosa*: manifestación cutánea rara de septicemia producida por pseudomonas, se presenta con mayor frecuencia en personas con inmunidad alterada. Se manifiestan con pápulas y vesículas pequeñas que progresan rápidamente a necrosis rodeadas de eritema. En niños pequeños frecuentemente se acompaña de fiebre y diarrea persistente. Afecta por lo general las axilas, ingles, glúteos y extremidades.

2. Enfermedades no infecciosas

– Pioderma gangrenoso: clínicamente se manifiesta con pústulas que evolucionan a úlceras supurativas con bordes socavados; localizado con mayor frecuencia en las piernas y áreas periostomales. Los pacientes pueden tener patologías sistémicas asociadas, principalmente enfermedad inflamatoria intestinal, poliartritis y malignidades hematológicas.

– Poliarteritis nodosa: en la piel se observan *livedo reticularis*, nódulos subcutáneos, úlceras, petequias, púrpura y necrosis muy rara vez. Afecta con mayor frecuencia las piernas (97%); las manifestaciones extracutáneas incluyen síntomas constitucionales, mialgias, artralgias y neuropatía.

– Mordeduras de araña: el loxoscelismo cutáneo se manifiesta por dolor y eritema que pueden evolucionar a una úlcera necrótica. En su forma sistémica puede acompañarse además de hemólisis intravascular y falla renal^{7,10-15}.

El **tratamiento** de la aspergilosis incluye debridamiento de las lesiones cutáneas y terapia antifúngica sistémica. Es recomendable el voriconazol sistémico como tratamiento primario y fármacos alternativos como la anfotericina B liposomal, posaconazol, itraconazol y equinocandina. La intervención quirúrgica sería útil principalmente en las formas primarias^{3,16}.

El pronóstico depende del estado inmunológico del paciente, el diagnóstico y tratamiento precoz, de ahí la importancia de una alta sospecha clínica en especial en la población de riesgo^{1,3}.

Referencias bibliográficas

1. Blanco S., Morán M., et al. Aspergilosis cutánea secundaria en paciente inmunodeprimido. *Actas Dermosifilogr* 2002; 93:511-513.
2. Abbasi S, Shenep J, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in Children with Cancer: A 34-Year Experience. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29(5):1210-1219.
3. Torrelo A, Hernández-Martín A, Scaglione C, Madero L, Colmenero I, et al. Aspergilosis Cutánea Primaria en un Niño con Leucemia. *Actas Dermosifilogr*. 2007; 98:276-278.
4. Golladay ES, Baker SB. Invasive aspergillosis in children. *J Pediatr Surg*. 1987; 22(6):504-505.
5. O'Neill JT, Blair M, Graham BS. Necrotic Ulcer on the Thumb of a Teenager With Leukemia. Diagnosis: Cutaneous and disseminated Aspergillosis. *Arch Dermatol*. 2005; 141(5): 633-638.
6. Palmero ML, Pope E., Brophy J. Sporotrichoid Aspergillosis in an Immunocompromised Child: A Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*. 2009; 26(5):592-596.
7. Walsh T. Primary Cutaneous Aspergillosis-An Emerging Infection Among Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis*. 1998; 27(3): 453-457.
8. Gavalda J, Leon O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, et al. Risk Factors for Invasive Aspergillosis in Solid-Organ Transplant Recipients: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2005; 41(1):52-59.
9. Florent M, Katsahian S, Vekhoff A, Levy V, Rio B, et al. Prospective Evaluation of a Polymerase Chain Reaction-ELISA Targeted to *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* for the Early Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Patients with Hematological Malignancies. *J Infect Dis*. 2006; 193(5):741-747.
10. Cooke NS, Feighery C, Armstrong DK, Walsh M, Dempsey S. Cutaneous *Fusarium solani* infection in childhood acute lymphoblastic Leukaemia. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34(5):117-119.
11. Burdick LM, Hamrock D, Mawhorter S, Tuthill R, Karai L. JAAD Grand Rounds quiz. Asymptomatic necrotic ulcer on leg. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61(1):172-178.
12. Goolmali SI, Fogo A, Killian L, Shaikh H, Brathwaite N, et al. Ecthyma gangrenosum: an important feature of pseudomonas sepsis in a previously well child. *Clin Exp Dermatol*. 2009; 34(5):180-182.
13. Hadi A, Leibold M. Clinical features of pyoderma gangrenosum and current diagnostic trends. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 64(5):950-954.
14. Morgan AJ, Schwartz RA. Cutaneous polyarteritis nodosa: a comprehensive review. *Int J Dermatol*. 2010; 49(7): 750-756.
15. Isbister G., Fan H. Spider bite. *Lancet*. 2011 Dec. 378(9808):2039-47.
16. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontogiannis DP, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(3):327-360.

Célula de Merkel. La célula enigmática de la piel.

Parte II. Funciones y rol en patología cutánea

Ximena Chaparro R¹, Ivo Sazunic²

¹Residente de Dermatología, ²Dermatopatólogo. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Funciones de las células de Merkel

La labor de las células de Merkel (CM) permanece controversial. Una de las funciones establecidas del complejo CM-FN es actuar como un mecanorreceptor de adaptación lenta¹. Varias líneas de evidencia sugieren que participarían en la homeostasis de la piel y en desórdenes cutáneos a través de la liberación de neuropéptidos y hormonas, pero muy pocos reportes se han centrado en las propiedades neuroendocrinas de estas células. Las CM están plenamente integradas en el sistema neuro-inmuno-endocrino cutáneo², el cual se comunica a través de vías humorales y neuronales que regulan los sistemas vascular, inmune y pigmentarios³. Asimismo tendrían un rol en la percepción de dolor⁴ y podrían constituir un nexo entre la medicina alternativa y la tradicional⁵.

CM como órgano sensorial: Mecanorreceptor

La piel es capaz de recibir una amplia gama de sensaciones del medio externo y establece una amplia comunicación con el sistema nervioso. Diferentes receptores sensoriales se encuentran en ella, incluyendo los mecanorreceptores. Los nervios cutáneos son aferentes mielinizados somáticos sensoriales y llegan a las neuronas del ganglio o pequeñas terminaciones nerviosas eferentes amielínicas del sistema nervioso autónomo. Las estructuras y funciones del sistema nervioso cutáneo se encuentran descritas^{6,7} especialmente los receptores sensoriales^{8,9}, salvo la función del corpúsculo de Krause y las CM¹⁰.

En general, las CM se consideran como un mecanorreceptor de adaptación lenta, como los receptores de Ruffini, pero que a diferencia de estos últimos no producirían una sensación consciente; sin embargo, se requiere mayor número de estudios fisiológicos, ya que los complejos CM-FN (disco de Merkel) en algunos animales son mecanorreceptores de adaptación rápida¹¹.

Su relación con las terminaciones nerviosas y su ubicación en particular han llevado a la hipótesis de su rol en la mecanorrecepción¹², detectando con sus microvellosidades las deformaciones de tejido y, posteriormente, liberando neurotransmisores en las terminaciones nerviosas¹³⁻¹⁵. Aunque el mecanismo de transducción no ha sido completamente dilucidado parece ser independiente de la exocitosis de neuropéptidos, ya que no requiere de señalización de Ca²⁺¹⁶.

Este modelo es respaldado por recientes estudios moleculares, inmunohistoquímicos y fisiológicos. Las CM son células excitables¹⁷, expresan las proteínas fundamentales de la maquinaria sináptica¹⁸, realizan contacto sinapsis-like con las neuronas sensoriales^{14,19}, el glutamato^{4,20} y Ca²⁺ serían componentes esenciales en la mecanorrecepción. Este último lo hace a través de la participación de las vías de Ca²⁺ inducida por Ca²⁺ liberado (CICL)^{16, 21-23}. Así el calcio está involucrado en la excitabilidad celular y exocitosis de neurotransmisores desde los gránulos de núcleo denso, debido a que sus membranas unen el ión²⁴. La principal fuente de calcio es un almacén interno en el retículo sarcoplásmico, pero su liberación debe ser primero gatillada por un pequeño incremento calcio citoplasmático, que es suministrado por el calcio extracelular que entra a través de canales de calcio activados por voltaje¹⁴. Se han observado en la membrana de las CM canales como TRPV4 (Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4)²⁵. Así, la excitabilidad de CM puede estar relacionada con la activación de estos canales a través de la vía CICL. En este sistema, la primera proteína sensible al tacto es desconocida, pero se ha postulado que es un canal iónico que transduce estimulación mecánica en potencial eléctrico. Uno de los candidatos es el canal de sodio degenerin/epitelial, un complejo multiproteico de canales iónicos que se abre en respuesta a la estimulación mecánica. La organización de este canal cambia dependiendo del tipo celular y las subunidades proteicas involucradas. Los distintos canales mecanosensoriales activos, en su mayoría se encuentran en neuronas que se

Correspondencia: Ximena Chaparro R.

Correo electrónico: ximenachaparro@gmail.com

proyectan en la epidermis, pero su expresión en la membrana de las CM no ha sido reportado²⁶.

Las CM *in vitro* e *in vivo* son activadas por estímulos mecánicos, incluyendo hinchazón celular inducida por hipotonía, estímulo transducido por canales de calcio^{23,27}.

CM y neuronas son células excitables, pero se desconoce si la CM directamente transduce los estímulos mecánicos a información eléctrica o si conducen el estímulo a las terminaciones nerviosas las cuales transducen el estímulo de acuerdo a su intensidad. Investigaciones electrofisiológicas con complejos MC-FN sugieren que estas estructuras pueden responder a estímulos de alta frecuencia y seguir los estímulos estáticos, lo cual es muy difícil para las sinapsis. Estas conclusiones abogan por la transducción de señales por las terminaciones nerviosas¹⁴², donde las CM modulan su sensibilidad²⁹.

CM son inervadas por neuronas de adaptación lenta tipo 1, un subconjunto de receptores del tacto A β con un valor de umbral bajo. Estas neuronas son mielinizadas, pero la vaina de mielina no ingresa a través de la unión dermoepidérmica (UDE), por lo que fibras nerviosas mielinizadas no entran en contacto con CM en el corpúsculo táctil (CT)³⁰. Inesperadamente, otras neuronas sensoriales incluyendo fibras Ad y las fibras C también se encuentran a menudo en el CT. Así, el tipo de estímulo que activa las neuronas del CT puede ir más allá de la mecanorrecepción³¹.

Para el proceso de mecanorrecepción, las sustancias neurosecretoras se liberarían de las CM y actuarían como neurotransmisores en los complejos CM-FN. En la neurotransmisión están implicados receptores específicos acoplados a proteínas G que actuarían en la activación de las neuronas^{32,33}.

Las microvellosidades de las CM se pueden caracterizar ultraestructuralmente por algunas proteínas que pertenecen a la familia de actina³⁴. Epsinas, proteínas de actina reguladoras del citoesqueleto, se detectaron en las microvellosidades y podrían mediar la transducción sensorial en varias células, dentro de ellas las CM³⁵. Otros estudios sugieren la posibilidad de que la transducción mecanosensorial no sea una función de la CM y que el elemento transductor mecanoeléctrico de este receptor sea el terminal nervioso²⁸.

Función neuroendocrina y rol regulatorio

Es ampliamente aceptado que las células neuroendocrinas participan en la homeostasis de tejidos, el crecimiento y la regeneración celular. La presencia de CM no inervadas en los folículos pilosos³⁶ y en la mucosa oral³⁷ fomenta la idea de que CM cumpliría dichas funciones³⁸.

Las CM se consideran células neuroendocrinas debido a su capacidad de producir serotonina³⁹, metaencefalina⁴⁰, VIP^{41,42},

somatostatina, cromogranina A³⁸ y CGRP^{43,44}. Durante mucho tiempo han sido consideradas un miembro del sistema APUD (amine precursor uptake and decarboxylation), por la similitud estructural de los gránulos electrodensos con los gránulos secretorios de las células endocrinas^{45,46}.

Los neuropéptidos secretados pueden actuar como neuromoduladores o neurotransmisores (NT), siendo capaces de regular la proliferación y diferenciación de los queratinocitos (Qc)⁴⁷ y jugar un papel trófico para las neuronas, mediante la producción de factor de crecimiento de nervios (NGF) y otras células no identificadas⁴⁸⁻⁵⁰.

Las CM expresan VIP que estimula la proliferación de los Qc⁵¹, induce degranulación de mastocitos⁵² y mejora la expresión de los Qc de IL-1a, IL-6, IL-8 RANTES y TNF- α ^{53,54}. Muestra actividad inmunomoduladora al disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias^{55,56}.

CM expresan el receptor de la histamina H3⁵⁷ y el osmorreceptor TRPV4 (transient receptor potential vanilloid) y ante la estimulación de ambos liberan VIP por un mecanismo independiente de la Ca²⁺. Por el contrario, Acetilcolina (ACh) inhibió la liberación de VIP, probablemente mediante la activación de los canales de Ca²⁻^{16,25,41}.

A través de la liberación de VIP cumpliría un rol regulatorio en patologías cutáneas, ya que este actuaría como inmunomodulador de Qc¹⁶.

VIP y sustancia P son capaces de promover el crecimiento celular y la diferenciación de diversas células cutáneas tales como los Qc, fibroblastos y células endoteliales^{58,59}. Por lo tanto, al menos ciertos grupos de CM podrían tener funciones paracrinas tróficas durante el desarrollo y la homeostasis, sin embargo, prueba experimental directa no existe.

La sustancia P, que activa la proliferación de fibroblastos dérmicos⁶⁰ e induce la liberación de histamina⁶¹ seguida de la extravasación de plasma⁶², también está en contacto cercano con las CL33 y sintetizan CGRP (*Calcitonin gene related peptide*), que podría regular estas células⁶³. Las CM producen metaencefalinas⁶⁴ que estimulan la adherencia, los cambios conformacionales y la actividad locomotora de los granulocitos y modulan la respuesta inmune.

La función de las CM no inervadas es todavía desconocida. Al igual que CM inervadas, sintetizan numerosos polipéptidos y sus receptores, lo cual sugiere comunicación paracrina o autocrina^{43,65,66}, regulación relacionada con el metabolismo de las células cutáneas.

Es difícil distinguir entre los aspectos endocrinos y nerviosos de las CM. Es posible que estas células puedan tener una doble función, almacenar hormonas y NT locales⁶⁷. Numerosos

NT están presentes en los gránulos neurosecretorios de las CM, sus receptores no se encuentran en la terminal del axón, sino en las membranas de las CM. Estos resultados argumentan en contra de la transmisión sináptica en el complejo MC-FN, lo que sugiere que el NT actúa sobre las CM por un mecanismo autocrino⁶⁸.

Función quimiosensitiva

La sustancia P y CGRP liberado en los complejos CM-FN son compatibles con una respuesta a una irritación física o química³². Ambos son los principales mediadores activos para la transferencia de información nociceptiva. Sin embargo, otras sustancias también participan, como el glutamato, también involucrado en la hiperalgesia asociada con la inflamación y la sensibilización de los nociceptores periféricos⁴, dinorfina A, un péptido que tiene actividad tipo opiáceos, y metaencefalinas, que pueden estar asociadas con la función nociceptiva y o quimiorreceptora⁶⁶.

Por último, las CM podrían cerrar la brecha entre la medicina ortodoxa y la medicina complementaria como la acupuntura y Reiki, ya que se les atribuyen un posible rol en la recepción magnética, formación de las huellas dactilares, comunicación bidireccional electromagnética. CM serían células multisensoriales, que recibirían todo tipo de estímulos externos, radiación ultravioleta (RUV), radiaciones electromagnéticas⁶⁹, temperatura, humedad, entre otros, induciendo modificaciones epigenéticas en los oocitos, así cambios adaptativos se transmitirían a las próximas generaciones permitiendo la adaptación geográfica, reflejada, por ejemplo, en el color del pelo y de la piel. CM ubicadas en la protuberancia (*región bulge*) podrían determinar las distintas formas del pelo (liso, ondulado, rizado) a través de secreciones paracrinas⁵.

Patologías dermatológicas y células de Merkel

Se han reportado cambio del número y distribución de las CM en diversas patologías cutáneas. La hiperplasia de CM se describen en: enfermedades inflamatorias, inmunológicas y tumorales, tales como la queratosis actínica y radiodermatitis crónica^{70,71}, neurodermatitis¹⁷⁶ y pápula fibrosa facial, entre otras⁷³, lo que sugiere que proliferan bajo ciertas condiciones y que tienen un papel en los trastornos de la piel. Se encuentran disminuidas en fotodaño agudo⁷⁴.

Existe evidencia de cambios en la expresión de neuropéptidos en distintas patologías dermatológicas, por ejemplo en psoriasis^{75,76}, dermatitis atópica⁷⁷ (con resultados contradictorios) y

aquadinia⁷⁸. El estudio de los mediadores que lleva a la liberación de VIP por las CM es de gran interés para la comprensión de estas enfermedades.

Se ha descrito destrucción fototóxica de las CM⁷⁹. En el contexto de daño epidérmico agudo por RUV existe un recambio anormal de CM, las cuales migran hacia arriba a través de la epidermis y, probablemente, se destruyen⁷⁴. Por el contrario, luego de la exposición crónica a RUV el número de CM aumenta^{74,80}.

En dermatitis de contacto aguda las CM se observan en posición basal, redondas y de mayor número⁸¹.

Se ha observado pérdida de las CM en piel con vitiligo temprano y estable⁸². Además de la pérdida de melanocitos y melarina existe daño de los Qc. Los procesos que conducen al daño de los Qc en el vitiligo afectan a otras células que expresan queratina, como las CM⁸³.

Autoanticuerpos circulantes contra CM se han descrito en Pénfigo y Enfermedad de Injerto contra Huésped⁸⁴.

Tumores cutáneos

La incidencia de las CM ha sido investigada en distintas lesiones tumorales de la piel. Se ha otorgado especial atención a los tumores con diferenciación folicular. Es posible que la aparición de CM refleje una ruta especial de diferenciación dentro de los tumores epiteliales anexiales. La presencia de CM intratumorales puede ser de alguna ayuda en el diagnóstico diferencial histopatológico de tumores anexiales cutáneos^{85,86}.

Las CM se encuentran aumentadas en número en pápula fibrosa facial, Nevus Sebáceo de Jadassohn (NSJ)⁸⁷⁻⁸⁹, Tricoblastomas, Tricoepitelioma^{85,90}, Hidradenoma Nodular, en todas las etapas de diferenciación de los tricofolículos⁹¹, siringomas⁹² y algunas condiciones con diferenciación folicular inmadura. Estos resultados sugieren que la hiperplasia de CM no está relacionada con la proliferación epidérmica, sino que más bien es específica a un número limitado de enfermedades de la piel^{86,89,93,94}.

Las CM han sido identificadas en neoplasias benignas de diferenciación folicular germinativa, pero parecen estar ausentes en Carcinoma Basocelular (CBC). El Tricoblastoma tiene CM abundantes y nos permite hacer el diagnóstico diferencial con CBC^{88,95}.

Algunos tricoblastomas pueden sufrir mutaciones, lo que resulta en el desarrollo de focos de CBC y en la pérdida de la expresión de citoqueratina (CK15), así como la desaparición de las CM⁹⁶. La identificación de CM en neoplasias esclerosantes epiteliales de la piel sugiere Tricoepitelioma Desmoplásico

como diagnóstico más probable y ayuda al diagnóstico diferencial con CBC morfeiforme^{85,97}. Así, el Tricoblastoma, Fibroepitelioma de Pinkus y Tricoepitelioma presentan un número aumentado de CM a diferencia de CBC⁹⁸.

Existe un mayor número de CM en la capa basal de la epidermis suprayacente a la vaina del nervio periférico de tumores benignos, en particular Neurilemomas en los cuales se distribuyen en forma lineal, en Neurofibromas se encuentran sólo células individuales, no se encontraron CM en epidermis sobre Leiomiomas⁹⁹.

La hiperplasia de CM se asocia con hiperplasia de las terminaciones nerviosas, como en la capa basal de la epidermis suprayacente a neurofibromas y neurilemomas⁹⁹, prúrigos nodular¹⁰⁰ y neurodermatitis⁷².

En la mucosa oral las CM no están presentes en el epitelio displásico o neoplásico, sino que proliferan en la mucosa suprayacente a los tumores¹⁰¹.

La vía bFGF (*Basic fibroblast growth factor*) podría estar implicada en la hiperplasia de CM y, posiblemente, en el carcinoma de células de Merkel (CCM)¹⁶.

Por último nos referiremos al Carcinoma de Células de Merkel (CCM), por ser la patología cutánea principal en que la CM está involucrada.

Carcinoma de células de Merkel

El CCM es un tumor neuroendocrino maligno muy agresivo¹⁰², cuya incidencia va en aumento¹⁰³. Es de crecimiento rápido y mal pronóstico¹⁰⁴. A menudo da lugar a metástasis, a linfonodos y a distancia provocando la muerte del paciente. Se presenta en zonas fotoexpuestas, principalmente en cabeza y cuello de pacientes caucásicos de edad avanzada¹⁰⁵. Es más frecuente en inmunosuprimidos, principalmente en pacientes con SIDA¹⁰⁶, trasplantados^{107,108} y portadores de leucemia linfocítica crónica¹⁰⁹, también en pacientes que recibieron Metoxaleno (8-metoxisoralen) más RUV A para manejo de la psoriasis¹¹⁰ y en exposición crónica a arsénico^{111,112}. En ocasiones es de difícil diagnóstico, ya que su apariencia clínica no es específica. Su diagnóstico definitivo se realiza con histología corriente (H&E) más inmunohistoquímica^{113,114}. El tratamiento del CCM depende del estadio tumoral e incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia¹¹⁵⁻¹²⁷.

La patogenia del CCM no es completamente comprendida¹²⁸ y su origen controvertido. Este tumor se desarrolla en la dermis,

sin conexión con la epidermis, lo que sugiere que el CCM no surge de CM epidérmicas, sino más bien a partir de sus precursores. Sin embargo, hay otras posibilidades, como la diferenciación de CBC, pero las CM están ausentes en los CBC⁸⁹, de un carcinoma neuroendocrino, a partir de células extracutáneas, o células madre epidérmicas pluripotentes. La expresión del factor 1 de transcripción tiroideo por los carcinomas de células pequeñas de pulmón, pero no por CCM sugiere un origen diferente de estas dos neoplasias¹²⁹.

Las CM y las células del CCM comparten varias propiedades, no siendo posible distinguirlas por medio de microscopía electrónica; ambas tienen similar fenotipo neuroendocrino evidente por la presencia de cromogranina A y sinaptofisina¹³⁰, enolasa neuronal específica, así como la expresión CK8, CK18, CK19 y CK 20, este último prácticamente en todos los casos de CCM^{131,133}.

A su vez presentan diferencias como la expresión de proteínas de neurofilamentos por la mayoría de los CCM y rara vez por CM. Por otro lado, las células de los CCM por lo general están dispuestas en espiral o en agregados tipo placa a diferencia de las CM que su citoesqueleto es laxo y dispuesto en forma difusa¹³⁴. Otra diferencia está relacionada con c-kit (receptor tirosina quinasa), presente en la mayoría de los CCM¹³⁵ y ausente en las CM normales de humanos¹³⁶.

Se ha propuesto una vía común en el desarrollo de los carcinomas escamosos de la piel y el CCM, lo que se sustentaría en la existencia de mutaciones producidas por RUV-B y desbalances cromosómicos producidos por daño oxidativo causado por factores medioambientales como la RUV-A¹³⁷.

El recientemente identificado poliomavirus de CM se encuentra integrado en la mayoría de los CCM. Su rol en la patogenia del CCM es materia de debate¹³⁸. El virus podría constituir el eslabón perdido entre la inmunosupresión y el desarrollo de CCM¹³⁹.

Comentario final

“El estudio de las células de Merkel es fascinante. De las referencias en la literatura surgen múltiples preguntas, las que serán resueltas en investigaciones futuras. Desgraciadamente el rol de la célula de Merkel en dermatopatología continúa inexplorado, ya que en la práctica, con las técnicas habituales, esta célula es invisible; con lo que no pensamos en ella, funcionando de esta manera la lógica ‘lo que no se ve, no existe’. Esta revisión pretende incentivar a dermatólogos y patólogos para que estudien esta enigmática célula de la piel”.

Referencias bibliográficas

1. Iggo, A, Findlater, GS. 1984. A review of Merkel cell mechanisms. En: Hamann, W., Iggo, A. (Eds.), *Sensory Receptor Mechanisms*. World Scientific Publications, Singapore, pp. 117–131.
2. Misery, L. Skin, immunity and the nervous system. *Br J Dermatol*. 1997;137(6):843-850.
3. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev*. 2000;21(5):457-487.
4. Nunzi MG, Pisarek A, Mugnaini E. Merkel cells, corpuscular nerve endings and free nerve endings in the mouse palatine mucosa express three subtypes of vesicular glutamate transporters. *J Neurocytol*. 2004;33(3):359-376.
5. Irmak MK. Multifunctional Merkel cells: their roles in electromagnetic reception, finger- print formation, Reiki, epigenetic inheritance and hair form. *Med Hypotheses*. 2010;75(2):162-168.
6. Murger BL, Ide C. The structure and function of cutaneous sensory receptors. *Arch Histol Cytol*. 1988;51(1):1-34.
7. Reznik M. Structure and functions of the cutaneous nervous system. *Pathol Biol*. 1996;44(10): 831-837.
8. Birder LA, Perl ER. Cutaneous sensory receptors. *J Clin Neurophysiol*. 1994;11(6):534-552.
9. Watanabe S. 2004. Ultrastructures of mechanoreceptors in the oral mucosa. *Anat Sci Int*. 2004;79: 55-61.
10. Lucarz A, Brand G. Current considerations about Merkel cells. *Eur J Cell Biol*. 2007;86(5):243-251.
11. Diamond J, Holmes M, Nurse CA. Are Merkel cell-neurite reciprocal synapses involved in the initiation of tactile responses in salamander skin? *J Physiol*. 1986;376:101-120.
12. Ogawa H. The Merkel cell as a possible mechanoreceptor cell. *Prog Neurobiol* 1996;49: 317-34. 132.
13. Takahashi-Iwanaga H, Abe K. Scanning electron microscopic observation of Merkel cells in the lamprey epidermis. *J Anat*. 2001;76(4): 375-380.
14. Yamashita Y, Akaike N, Wakamori M, Ikeda I, Ogawa H. Voltage-dependent currents in isolated single Merkel cells of rats. *J Physiol*. 1992; 450:143–162.
15. English K, Wang Z, Stayner N, Stensaas L, Martin H, *et al*. Serotonin-like immunoreactivity in Merkel cells and their afferent neurons in touch domes from the hairy skin of rats. *Anat Rec*. 1992;232(1):112–120.
16. Nicholas Boulais. Merkel Cells as Putative Regulatory Cells in Skin Disorders: An In Vitro Study. *PLoS One*. 2009;4(8):e6528.
17. Chateau Y, Dorange G, Clement JF, Pennec JP, Gobin E, *et al*. In Vitro reconstruction of neuro-epidermal connections. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):979–981.
18. Haeberle H, Fujiwara M, Chuang J, Medina MM, Panditrao MV, *et al*. Molecular profiling reveals synaptic release machinery in Merkel cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(4):14503-14508.
19. Shimohira-Yamasaki M, Toda S, Narisawa Y, Sugihara H. Merkel cell-nerve cell interaction undergoes formation of a synapse-like structure in a primary culture. *Cell Struct Funct*. 2006;31(1):39-45.
20. Fagan BM, Cahusac PM. Evidence for glutamate receptor mediated transmission at mechanoreceptors in the skin. *Neuroreport*. 2001;12(2):341-347.
21. Senok SS, Baumann KI. Functional evidence for calcium-induced calcium release in isolated rat vibrissal Merkel cell mechanoreceptors. *J Physiol*. 1997;500(1):29-37.
22. Piskorowski R, Haeberle H, Panditrao MV, Lumpkin EA. Voltage-activated ion channels and Ca(2+)-induced Ca (2+) release shape Ca (2+) signaling in Merkel cells. *Pflugers Arch*. 2008;457(1):197-209.
23. Haeberle H, Bryan LA, Vadakkan TJ, Dickinson ME, Lumpkin EA. Swelling-activated Ca²⁺ channels trigger Ca²⁺ signals in Merkel cells. *PLoS One*. 2008;12(3):e1750.
24. Nindl M, Nakagawa H, Ishibashi Y. Detection of calcium binding sites in Merkel cell granules of fetal rat skin. *J Dermatol*. 1989;16(6):464-468.
25. Liedtke W, Choe Y, Marti-Renom MA, Bell AM, Denis CS, *et al*. Vanilloid receptor-related osmotically activated channel (VR-OAC), a candidate vertebrate osmoreceptor. *Cell*. 2000;103(3):525-535.
26. Welsh MJ, Price MP, Xie J. Biochemical basis of touch perception: mechanosensory function of degenerin/epithelial Na¹ channels. *J Biol Chem*. 2002;277(4):2369-2372.
27. Tazaki M, Suzuki T. Calcium inflow of hamster Merkel cells in response to hyposmotic stimulation indicate a stretch activated ion channel. *Neurosci Lett*. 1998;243(1-3):69-72.
28. Gottschaldt KM, Vahle-Hinz C. Merkel cell receptors: structure and transducer function. *Science*. 1981;214(4517):183-136.
29. Sidhu GS, Chandra P, Cassai ND. Merkel cells, normal and neoplastic: an update. *Ultrastruct Pathol*. 2005;29(3-4):287-294.
30. Halata Z, Grim M, Bauman KI. Friedrich Sigmund Merkel and his "Merkel cell", morphology, development, and physiology: review and new results. *Anat Rec*. 2003;271(1):225-239.
31. Reinisch CM, Tschachler E. The touch dome in human skin is supplied by different types of nerve fibers. *Ann Neurol*. 2005;58(1):88-95.
32. Tachibana T, Endoh M, Nawa T. Immunohisto- chemical expression of G-protein alpha- subunit isoforms in rat and monkey. Merkel cell–neurite complexes. *Histo- chem. Cell Biol*. 2001; 116(3):205–213.
33. Taira K, Narisawa Y, Nakafusa J, Misago N, Tanaka T. Spatial relationship between Merkel cells and Langerhans cells in human hair follicles. *J Dermatol Sci*. 2002;30(3):195-204.
34. Toyoshima K, Seta T, Takeda S, Harada H. Identification of Merkel cells by an antibody to villin. *J Histochem Cytochem*. 1998;46(11): 1329-1334.
35. Sekerková G, Zheng L, Loomis P, Changyaleket B, Whitlon D, *et al*. Epsins are multifunctional actin cytoskeletal regulatory proteins in the microvilli of chemosensory and mechanosensory cells. *J Neurosci*. 2004;24(23): 5445-5456.
36. Narisawa Y, Hashimoto K, Kohda H. Merkel cells of the terminal hair follicle of the adult human scalp. *J Invest Dermatol*. 1994;102(4):506–510.
37. Tachibana T, Yamamoto H, Takahashi N, Kamegai T, Shibanaï S, *et al*. Polymorphism of Merkel cells in the rodent palatine mucosa: immunohistochemical and ultrastructural studies. *Arch Histol Cytol*. 1997;60(4):379-389.
38. Hartschuh W, Weihe E, Yanaihara N. Immunohistochemical analysis of chromogranin A and multiple peptides in the mammalian Merkel cell: further evidence for its paraneuronal function? *Arch Histol Cytol*. 1989;52 Suppl:423-431.

39. Hansson SR, Hoffman BJ. Transient expression of a functional serotonin transporter in Merkel cells during late gestation and early postnatal rat development. *Exp Brain Res*. 2000;130(3):401-409.
40. Cheng SB, Leung PY. Immunocytochemical evidence of a met-enkephalin-like substance in the dense-core granules of mouse Merkel cells. *Cell Tissue Res*. 1991;265(3):611-614.
41. Hartschuh W, Weihe E, Yanaihara N, Reinecke M. Immunohistochemical localization of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in Merkel cells of various mammals: evidence for a neuromodulator function of the Merkel cell. *J Invest Dermatol*. 1983;81(4):361-364.
42. Hartschuh W, Reinecke M, Weihe E, Yanaihara N. VIP-immunoreactivity in the skin of various mammals: immunohistochemical, radioimmunological and experimental evidence for a dual localization in cutaneous nerves and Merkel cells. *Peptides*. 1984;5(2): 239-245.
43. Cheng-Chew SB, Leung PY. Localisation of VIP- and CGRP-like substances in the skin and sinus hair follicles of various mammalian species. *Histochem Cell Biol*. 1996;105(6):443-452.
44. Alvarez FJ, Cervantes C, Villalba R, Blasco I, Martínez-Murillo R, *et al*. Immunocytochemical analysis of calcitonin gene-related peptide and vasoactive intestinal polypeptide in Merkel cells and cutaneous free nerve endings of cats. *Cell Tissue Res*. 1988;254(2):429-437.
45. Gaudillère A, Misery L. Merkel cell. *Ann Dermatol Venerol*. 1994;121(12):909-917.
46. Hartschuh W, Grube D. The Merkel cell: a member of the APUD cell system. Fluorescence and electron microscopic contribution to the neurotransmitter function of the Merkel cell granules. *Arch Dermatol Res*. 1979;265(2):115-122.
47. Werner S, Smola H. Paracrine regulation of keratinocyte proliferation and differentiation. *Trends Cell Biol*. 2001;11(4):143-146.
48. Tachibana T. The Merkel cell: recent findings and unresolved problems. *Arch Histol Cytol*. 1995;58(4): 379-396.
49. Moll I, Paus R, Moll R. Merkel cells in mouse skin: intermediate filament pattern, localization, and hair cycle-dependent density. *J Invest Dermatol*. 1996;106(2):281-286.
50. Vos P, Stark F, Pittman RN. Merkel cells *in vitro*: production of nerve growth factor and selective interactions with sensory neurons. *Dev Biol*. 1991;144(2):281-300.
51. Granoth R, Fridkin M, Gozes I. VIP and the potent analog, stearyl-Nle(17)-VIP, induce proliferation of keratinocytes. *FEBS Lett*. 2000 16;475(2):78-83.
52. Kulka M, Sheen CH, Tancowny BP, Grammer LC, Schleimer RP. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production. *Immunology*. 2008;123(3):398-410.
53. Dallos A, Kiss M, Polyánka H, Dobozy A, Kemény L, *et al*. Effects of the neuropeptides substance P, calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal polypeptide and galanin on the production of nerve growth factor and inflammatory cytokines in cultured human keratinocytes. *Neuropeptides*. 2006;40(4):251-263.
54. Kakurai M, Fujita N, Murata S, Furukawa Y, Demitsu T, *et al*. Vasoactive intestinal peptide regulates its receptor expression and functions of human keratinocytes via type I vasoactive intestinal peptide receptors. *J Invest Dermatol*. 2001;116(5):743-749.
55. Fernandez-Martin A, Gonzalez-Rey E, Chorny A, Martin J, Pozo D, *et al*. VIP prevents experimental multiple sclerosis by downregulating both inflammatory and autoimmune components of the disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1070: 276-281.
56. Delgado M, Muñoz-Elias EJ, Gomariz RP, Ganea D. Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide prevent inducible nitric oxide synthase transcription in macrophages by inhibiting NF- κ B and IFN regulatory factor 1 activation. *J Immunol*. 1999;162(8):4685-4696.
57. Cannon KE, Chazot PL, Hann V, Shenton F, Hough LB, *et al*. Immunohistochemical localization of histamine H(3) receptors in rodent skin, dorsal root ganglia, superior cervical ganglia, and spinal cord: Potential antinociceptive targets. *Pain*. 2007;129(1-2):76-92.
58. Nilsson J, von Euler AM, Dalsgaard C. Stimulation of connective tissue cell growth by substance P and substance K. *Nature*. 1985;315(6014):61-63.
59. Haegerstrand A, Jonzon B, Dalsgaard C, Nilsson J. Vasoactive intestinal polypeptide stimulates cell proliferation and adenylate cyclase activity of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989;86(15):5993-5996.
60. Katayama I, Nishioka K. Substance P augments fibrogenic cytokine-induced fibroblast proliferation: possible involvement of neuropeptide in tissue fibrosis. *J Dermatol Sci*. 1997;15(3):201-206.
61. Petersen LJ, Poulsen LK, Sondergaard J, Skov PS. The use of cutaneous microdialysis to measure substance P-induced histamine release in intact human skin *in vivo*. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;94(4):773-783.
62. Vass Z, Dai CF, Steyger PS, Jancso G, Trune DR. Co-localization of the vanilloid capsaicin receptor and substance P in sensory nerve fibers innervating cochlear and vertebro-basilar arteries. *Neuroscience*. 2004;124(4):919-927.
63. Hosoi J, Murphy GF, Egan CL, Lerner EA, Grabbe S, *et al*. Regulation of Langerhans cell function by nerves containing calcitonin gene-related peptide. *Nature*. 1993;363(6425):159-163.
64. Cheng Chew SB, Leung PY. Ultrastructural study of the Merkel cell and its expression of met-enkephalin immunoreactivity during fetal and postnatal development in mice. *J Anat*. 1994;185(3):511-520.
65. Beiras-Fernández A, Gallego R, Blanco M, García-Caballero T, Dieguez C, *et al*. Merkel cells, a new localization of prepro-orexin and orexin receptors. *J Anat*. 2004;204(2):117-122.
66. Weihe E, Hartschuh W, Schafer MK, Romeo H, Eiden LE. Cutaneous Merkel cells of the rat contain both dynorphin A and vesicular monoamine transporter type 1 (VMAT1) immunoreactivity. *Can J Physiol Pharmacol*. 1998;76(3):334-339.
67. Toyoshima K. Chemoreceptive and mechanoreceptive paraneurons in the tongue. *Arch Histol Cytol*. 1989;52 Suppl:383-388.
68. Tachibana T, Nawa T. Immunohistochemical reactions of receptors to met-enkephalin, VIP, substance P, and CGRP located on Merkel cells in the rat sinus hair follicle. *Arch Histol Cytol*. 2005;68(5):383-391.
69. Irmak MK, Oztas E, Yagmurca M, Fadilioglu E, Bakir B. Effects of electromagnetic radiation from a cellular telephone on epidermal Merkel cells. *J Cutan Pathol*. 2003;30(2):135-138.
70. Merot Y, Mooy A. Merkel cell hyperplasia in hypertrophic varieties of actinic keratoses. *Dermatologica*. 1989;178(4):189-193.
71. Gould VE, Moll R, Moll I, Lee I, Franke WW. Neuroendocrine (Merkel) cells of the skin: hyperplasias, dysplasias, and neoplasms. *Lab Invest*. 1985;52(4):334-353.
72. Regazzini R, De Filippi C. Merkel cell hyperplasia in circumscribed neurodermatitis: a quantitative study. *Eur J Dermatol* 1995;5:326-329.

73. Kanitakis J, Bouchany D, Faure M, Claudy A. Merkel cells in hyperplastic and neoplastic lesions of the skin. An immunohistochemical study using an antibody to keratin 20. *Dermatology*. 1998;196(2):208-212.
74. Moll I, Bladt U, Jung EG. Distribution of Merkel cells in acute UVB erythema. *Arch Dermatol Res*. 1992;284(5):271-274.
75. Reich A, Szepletowski JC. Vasoactive peptides in the pathogenesis of psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2008;143(5):289-298.
76. Wollina U, Mahrle G. Epidermal Merkel cells in psoriatic lesions: immunohistochemical investigations on neuroendocrine antigen expression. *J Dermatol Sci*. 1992;3(3):145-150.
77. Fantini F, Pincelli C, Romualdi P, Donatini A, Giannetti A. Substance P levels are decreased in lesional skin of atopic dermatitis. *Exp Dermatol*. 1992;1(3):127-128.
78. Misery L, Meyronet D, Pichon M, Brutin JL, Pestre P, *et al*. [Aquadrynia: a role for VIP?]. *Ann Dermatol Venereol*. 2003;130(1):195-198.
79. Senok SS, Baumann KI, Halata Z. Selective phototoxic destruction of quinacrine-loaded Merkel cells is neither selective nor complete. *Exp Brain Res*. 1996;110(3):325-334.
80. Moll I, Bladt U, Jung EG. Presence of Merkel cells in sunexposed and not sunexposed skin: a quantitative study. *Arch Dermatol Res*. 1990;282(4):213-216.
81. Bayerl C, Lauk J, Moll I, Jung EG. Immunohistochemical characterization of HSP, alpha-MSH, Merkel cells and neuronal markers in acute UV dermatitis and acute contact dermatitis *in vivo*. *Inflamm Res*. 1997;46(10):409-411.
82. Bose SK. Absence of Merkel cells in lesional skin of vitiligo [corrected]. *Int J Dermatol* 1994;33:481-3.
83. Bose SK. Probable mechanisms of loss of Merkel cells in completely depigmented skin of stable vitiligo. *J Dermatol*. 1994;21(10):725-728.
84. Mérot Y, Didierjean L, Faucher F, Chavaz P, Saurat JH. Antibodies to Merkel cells in human sera. Incidence and significance. *J Am Acad Dermatol*. 1984;11(1):568-575.
85. Hartschuh W, Schulz T. Merkel cells are integral constituents of desmoplastic trichoepithelioma: an immunohistochemical and electron microscopic study. *J Cutan Pathol*. 1995;22(5):413-421.
86. Hartschuh W, Schulz T. Merkel cell hyperplasia in chronic radiation-damaged skin: it's possible relationship to fibroepithelioma of Pinkus. *J Cutan Pathol*. 1997;24(8):477-483.
87. Ohnishi T, Watanabe S. Incidence of cytokeratin 20 expressed cells in primitive follicular structure and secondary neoplastic proliferations of nevus sebaceus. *J Dermatol Sci*. 2003;33(1):17-21.
88. Schulz T, Hartschuh W. Merkel cells in nevus sebaceus. An immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol*. 1995;17(6):570-579.
89. Schulz T, Hartschuh W. Merkel cells are absent in basal cell carcinomas but frequently found in trichoblastomas. An immunohistochemical study. *J Cutan. Pathol*. 1997;24:14-24.
90. Collina G, Eusebi V, Capella C, Rosai J. Merkel cell differentiation in trichoblastoma. *Virchows Arch*. 1998;433(4):291-296.
91. Hartschuh W, Schulz T. Immunohistochemical investigation of the different developmental stages of trichofolliculoma with special reference to the Merkel cell. *Am J Dermatopathol*. 1999;21(1):8-15.
92. Salama ME, Azam M, Ma CK, Ormsby A, Zarbo RJ, *et al*. Chondroid syringoma. Cytokeratin 20 immunolocalization of Merkel cells and reappraisal of apocrine folliculo-sebaceous differentiation. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(9):986-990.
93. Kanitakis J, Bouchany D, Faure M, Claudy A. Merkel cells in hyperplastic and neoplastic lesions of the skin. An immunohistochemical study using an antibody to keratin 20. *Dermatology*. 1998;196(2):208-212.
94. Demirkenes C, Hoede N, Moll R. Epithelial markers and differentiation in adnexal neoplasms of the skin: an immunohistochemical study including individual cytokeratins. *J Cutan Pathol*. 1995;22(6):518-535.
95. Wiedemeyer K, Hartschuh W. Trichoblastomas with Merkel cell proliferation in nevi sebacei in Schimmelpenning-Feuerstein-Mims syndrome--histological differentiation between trichoblastomas and basal cell carcinomas. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(7):612-615.
96. Misago N, Satoh T, Miura Y, Nagase K, Narisawa Y. Merkel cell-poor trichoblastoma with basal cell carcinoma-like foci. *Am J Dermatopathol*. 2007;29(3):249-255.
97. Abesamis-Cubillan E, El-Shabrawi-Caelen L, LeBoit PE. Merkel cells and sclerosing epithelial neoplasms. *Am J Dermatopathol*. 2000;22(4):311-315.
98. Katona TM, Ravis SM, Perkins SM, Moores WB, Billings SD. Expression of androgen receptor by fibroepithelioma of Pinkus: evidence supporting classification as a basal cell carcinoma variant?. *Am J Dermatopathol*. 2007;29(1):7-12.
99. Nahass GT, Penneys NS. Merkel cells in neurofibromas and neurilemmomas. *Br J Dermatol* 1994;131(5):664-666.
100. Nahass GT, Penneys NS. Merkel cells and prurigo nodularis. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(1):86-88.
101. Righi A, Betts CM, Marchetti C, Marucci G, Montebugnoli L, *et al*. Merkel cells in the oral mucosa. *Int J Surg Pathol*. 2006;14(3):206-211.
102. Houben R, Schrama D, Becker JC. Molecular pathogenesis of Merkel cell carcinoma. *Exp Dermatol*. 2009;18(3):193-198.
103. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol*. 2005;89(1):1-4.
104. Poulsen M. Merkel cell carcinoma of skin: diagnosis and management strategies. *Drugs aging*. 2005;22(3):219-229.
105. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, *et al*. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. *J Cutan Pathol*. 2010;37(1):20-27.
106. Engel EA, Frisch M, Goedert JJ, Biggar RJ, Miller RW. Merkel cell carcinoma and HIV infection. *Lancet*. 2002;359(9305):497-498.
107. Bensaleh H, Perney P, Dereure O, Guilhou JJ, Guillot B. Merkel cell carcinoma in a liver transplant patient. *Am J Clin Dermatol*. 2007;8(4):239-241.
108. Kanitakis J, Joly MO, Chouvet B, Euvrard S, Claudy A. Merkel cell carcinoma in immunocompetent and organ-transplant recipients do not harbor HPV. *Eur J Dermatol*. 2006;16(4):445-446.
109. Viallard A, Mathon N, Kanitakis J, Thomas X, Misery L, Faure M, *et al*. Carcinome neuro-endocrine cutané et leucoma lymphoïde chronique. *Nouv Dermatol* 1999;18:511-3.
110. Lunder EJ, Stern RS. Merkel-cell carcinoma in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Engl J Med*. 1998;339(17):1247-1248.
111. Lien HC, Tsai TF, Lee YY, Hsiao CH. Merkel cell carcinoma and chronic arsenicism. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(4):641-643.
112. Tsuruta D, Hamada T, Mochida K, Nakagawa K, Kobayashi H, *et al*. Merkel cell carcinoma, Bowen's disease and chronic occupational arsenic poisoning. *Br J Dermatol*. 1998;139(2):291-294.

113. Meyer-Pannwitz U, Kummerfeldt K, Boubaris P, Caselitz J. Merkel cell tumor or neuroendocrine skin carcinoma. *Langenbecks Arch Chir.* 1997;382(6):349-358.
114. Bickle K, Glass LF, Messina JL, Fenske NA, Siegrist K. Merkel cell carcinoma: a clinical, histopathologic, and immunohistochemical review. *Semin Cutan Med Surg.* 2004; 23(1): 46-53.
115. Bichakjian CK, Lowe L, Lao CD, Sandler HM, Bradford CR, *et al.* Merkel cell carcinoma: critical review with guidelines for multidisciplinary management. *Cancer.* 2007; 110(1): 1-12.
116. Dancey AL, Rayatt SS, Soon C, Ilchshyn A, Brown I, *et al.* Merkel cell carcinoma: a report of 34 cases and literature review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2006; 59(12): 1294-1299.
117. Decker RH, Wilson LD. Role of radiotherapy in the management of Merkel cell carcinoma of the skin. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006; 4(7): 713-718.
118. Becker G, Bottke D. Potential of radiation therapy in the multimodal management of Merkel cell carcinoma. *Front Radiat Ther Oncol.* 2006;39:87-95.
119. Poulsen M, Rischin D, Walpole E, Harvey J, Mackintosh J, *et al.* High-risk Merkel cell carcinoma of the skin treated with synchronous carboplatin/etoposide and radiation: a Trans-Tasman Radiation Oncology Group Study – TROG96:07. *J Clin Oncol.* 2003; 21(23): 4371-4376.
120. Fang LC, Lemos B, Douglas J *et al.* Radiation monotherapy as regional treatment for lymph node-positive Merkel cell carcinoma. *Cancer* 2010; 116(7): 1783-1790.
121. Mojica P, Smith D, Ellenhorn JD. Adjuvant radiation therapy is associated with improved survival in Merkel cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol.* 2007; 25(9):1043-1047.
122. Pectasides D, Pectasides M, Psyrri A, Koumariou A, Xiros N, *et al.* Cisplatin-based chemotherapy for Merkel cell carcinoma of the skin. *Cancer Invest.* 2006;24(8):780-785.
123. Eng TY, Boersma MG, Fuller CD, Goytia V, Jones WE 3rd, *et al.* A comprehensive review of the treatment of Merkel cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2007; 30(6): 624-636.
124. Samlowski WE, Moon J, Tuthill RJ, Heinrich MC, Balzer-Hass NS, *et al.* A phase II trial of imatinib mesylate in Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin): a Southwest Oncology Group Study (S0331). *Am J Clin Oncol.* 2010;33(5):495-499.
125. Meier G, Waldherr C, Herrmann R, Maecke H, Mueller-Brand J, *et al.* Successful targeted radiotherapy with 90Y- DOTATOC in a patient with Merkel cell carcinoma. A case report. *Oncology.* 2004; 66(2): 160-163.
126. di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, Mariani L, Carnaghi C, *et al.* Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian Trials in Medical Oncology Group. *Cancer.* 1996;77(2):402-408.
127. Ben Shlomo A, Melmed S. Pasireotide – a somatostatin analog for the potential treatment of acromegaly, neuroendocrine tumors and Cushing's disease. *Drugs.* 2007; 10(12):885-895.
128. Lemos B, Nghiem P. Merkel cell carcinoma: more deaths but still no pathway to blame. *J Invest Dermatol.* 2007; 127(9):2100-2103.
129. Bobos M, Hytiroglou P, Kostopoulos I, Karkavelas G, Papadimitriou CS. Immunohistochemical distinction between Merkel cell carcinoma and small cell carcinoma of the lung. *Am J Dermatopathol.* 2006;28(2):99-104.
130. Kurokawa M, Nabeshima K, Akiyama Y, Maeda S, Nishida T, *et al.* CD56: a useful marker for diagnosing Merkel cell carcinoma. *J Dermatol Sci.* 2003;31(3):219-224.
131. Moll R, Osborn M, Hartschuh W, Moll I, Mahrle G, *et al.* Variability of expression and arrangement of cytokeratin and neurofilaments in cutaneous neuroendocrine carcinomas (Merkel cell tumors): immunocytochemical and biochemical analysis of twelve cases. *Ultrastruct Pathol.* 1986;10(6):473-495.
132. Scott MO, Helm KF. Citokeratin 20: a marker for diagnosis Merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 1999; 21(1): 16-20.
133. Merot Y. Is the neuroendocrine carcinoma of the skin a Merkel cell tumor? What we can learn from immunohistochemical and ultrastructural studies. *Int J Dermatol.* 1990;29(2):102-104.
134. Moll I, Roessler M, Brandner JM, Eisbert AC, Houdek P, *et al.* Human Merkel cells— aspects of cell biology, distribution and functions. *Eur J Cell Biol* 2005;84(2-3):259-271.
135. Su LD, Fullen DR, Lowe L, Uherova P, Schnitzer B, *et al.* CD117 (KIT receptor) expression in Merkel cell carcinoma. *Am J Dermatopathol.* 2002;24(4):289-293.
136. Moll I, Roessler M, Brandner JM, Eisbert AC, Houdek P, *et al.* Human Merkel cells—aspects of cell biology, distribution and functions. *Eur J Cell Biol.* 2005;84(2-3):259-271.
137. Popp S, Waltering S, Herbst C, Moll I, Boukamp P. UV-B-type mutations and chromosomal imbalances indicate common pathways for the development of Merkel and skin squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002. 20;99(3):352-360.
138. Feng H, Shuda M, Chang Y, Moore PS. Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma. *Science.*
139. Tadmor T, Aviv A, Polliack A. Merkel cell carcinoma, chronic lymphocytic leukemia and other lymphoproliferative disorders: an old bond with possible new viral ties. *Ann Oncol* 2011;22(2):250-256.

Alternativa de tratamiento de larva migrans cutánea

Rodolfo Klein K¹, Paula Klein S².

¹Dermatólogo, Clínica Santa María; ² Médico Cirujano, U. de Chile.

La larva migrante cutánea es un nematodo perteneciente a la familia *Ancylostomidae*, de la cual existen subfamilias. El humano es un huésped accidental en el ciclo de este tipo de larva, siendo los huéspedes definitivos perros o gatos dependiendo de la subespecie, es por esto que la larva realiza un ciclo incompleto y termina ubicada en el estrato mucoso de la epidermis, efectuando migraciones (que son las que se observan como lesión típica) sin penetrar más allá de la capa basal.

Consulta paciente de 22 años, quien una semana previa a la consulta retorna del norte de Brasil, se presenta con varias lesiones solevantadas reptantes eritematosas, muy pruriginosas en el pie derecho. Se realiza el diagnóstico de larva migrante cutánea.

Se decide tratamiento con nitrógeno líquido, loratadina y control a los 15 días.

Al control se observa lesión con costra melicérica, por lo cual se indica tratamiento con cloxacilina y se aplica nuevamente nitrógeno líquido en dos lesiones sospechosas. Se controla nuevamente en 15 días, sin indicios clínicos de larva migrans.

Si bien es cierto la criocirugía no es el tratamiento habitual para la larva migrans cutánea, siendo su tratamiento más adecuado albendazol o ivermectina, su mala tolerancia recomienda en algunos casos intentar su tratamiento con nitrógeno líquido en manos expertas.

En este caso se aplicó nitrógeno líquido desde una distancia de alrededor de 1 cm más allá del límite de crecimiento proximal hasta la mitad del recorrido, en tres ciclos de 15 segundos cada uno, obteniéndose los resultados que se observan en la fotografía. Al control telefónico al mes de tratamiento la paciente refiere estar sin lesiones.



Figura 1

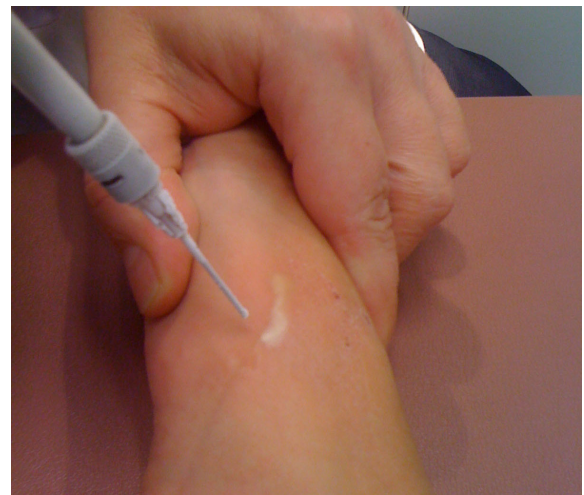


Figura 2

Referencias bibliográficas

- Parasitol. día; 13(1):34-6, ene.-mar. 1989, Pérez C, Gabor M, Klein R, Mullins E, Santiago Chile, Biblioteca virtual (BIREME/IOPAS/OMS).
- Durango Ruiz A, Vargas Montiel H. Albendazol en el tratamiento de Larva Migrans Cutánea. Dermatología venezolana. 1990;28(3). Maracaibo, Venezuela.

Correspondencia: Rodolfo Klein K.

Correo electrónico: rodolfo.klein@gmail.com

Hidrocistoma ecrino

Patricio Llancapi V¹, Ivonne Pradenas R².

¹Dermatólogo; ²Enfermera Universitaria. Hospital Regional Concepción. Chile.

Paciente de sexo masculino de 47 años de edad, sin antecedentes mórbidos de interés. Presenta lesión única, asintomática, en oreja izquierda de tres años de evolución.

No registra antecedentes traumáticos en dicha área. Al examen clínico se observa a nivel de hélix lesión nodular de aproximadamente 2 x 1 cm de diámetro, de color negro azulado, fijo, no doloroso a la palpación, de consistencia renitente (Figura 1). No se encuentran otras lesiones cutáneas de interés al resto del examen.

Bajo anestesia local se realiza extirpación en bloque de dicha lesión, informándose la histopatología como lesión quística ubicada a nivel de dermis, mostrando en su pared dos capas de células epiteliales cuboidales (Figura 2).

El hidrocistoma ecrino es considerado una neoplasia benigna con diferenciación ecrina de incidencia poco frecuente; la mayoría se describe en mujeres con antecedentes de exposición solar o con excesiva exposición al agua caliente; la edad promedio de ocurrencia es de 50 años. Su forma más común de presentación es la de una estructura quística única, asintomática, de pequeño tamaño, translúcida, aunque a veces como en nuestro caso algo azulado. Los sitios anatómicos en que preferentemente se ubica son la frente, el área periorbitaria, malar o zonas laterales del cuello. Cuando se presenta en párpados superiores e inferiores de manera bilateral son un marcador del síndrome de Schopf (variante de displasia ectodérmica).

Desde el punto de vista clínico el diagnóstico diferencial se debe realizar con el carcinoma basocelular quístico pigmentado, siringomas, esteatocistoma, quistes epidérmicos y mucoides. Su histología revela una estructura quística dérmica con un epitelio en dos capas de tipo cuboidal, ocasionalmente se pueden observar proyecciones papilares; estas células presentan función secretora ecrina.

El hidrocistoma ocurriría por un fenómeno de retención de la porción ductal de la glándula ecrina. Su tratamiento es de preferencia la extirpación, aunque si son pequeños podría emplearse la electrocoagulación, láser de erbio o CO₂.

Correspondencia: Patricio Llancapi V.
Correo electrónico: cllan@ctcinternet.cl

El interés en presentar este caso es el conocer que este tipo de lesiones también puede ubicarse en lugares poco habituales y de igual modo realizar la discusión diagnóstica diferencial previa a su extirpación.



Figura 1

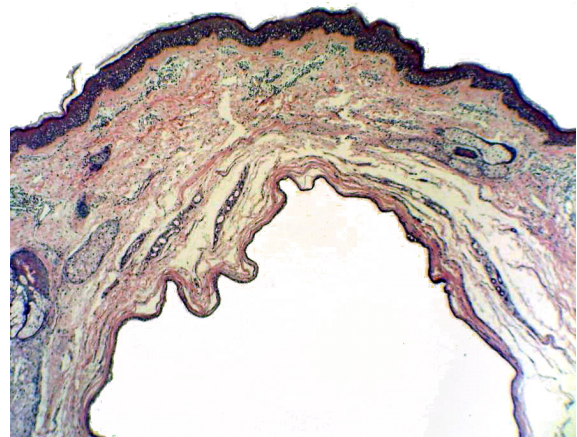


Figura 2

Referencias bibliográficas

- Smith JD, Chernosky ME. Hidrocystoma. Arch Dermatol. 1973;108(5):676-679.
- Sperling LC, Sakas EL. Eccrine hidrocystoma. J Am Acad Dermatol. 1982;7(6):763-770.

Linfangioma circunscrito

Javier Arellano L¹, Danae Álvarez J², Yamilé Corredoira S³.

¹Becado de Dermatología, Universidad de Chile; ²Departamento Dermatología; ³Departamento Anatomía Patológica. Complejo de Salud San Borja Arriarán.

Paciente de 18 años sexo masculino que consulta por aparición de lesión en pared torácica derecha asintomática; al examen destacan múltiples lesiones noduloquísticas agrupadas, de color piel, la mayoría con contenido seroso y algunas con contenido hemorrágico (Figura 1). Se realiza biopsia de la lesión que informa linfangioma, compatible con el diagnóstico clínico.

El linfangioma circunscrito es una malformación benigna del sistema linfático que compromete piel y tejido subcutáneo caracterizado por dilataciones superficiales de los vasos linfáticos comunicados con cisternas linfáticas en el tejido. Descrita en el año 1879 por Fox y Fox y en 1889 Morris la nombra con el término actual.

Clínicamente se manifiesta como vesículas en la superficie cutánea, que habitualmente se encuentran en forma agrupada, de aspecto quístico y que asemejan huevos de rana, miden aproximadamente entre 2-4 mm, son translúcidas y de color anaranjado o violáceo dependiendo del contenido de los quistes.

Principalmente compromete la región del cuello, pliegues axilares, los hombros, flancos y partes proximales de las extremidades. Puede presentarse a cualquier edad, pero usualmente es detectado al nacimiento o dentro de los primeros dos años de vida.

Una complicación frecuente es la linforrea recurrente, que corresponde a la secreción de linfa a la piel. Otras complicaciones son menos frecuentes e incluyen: ulceración, sangrado y sobreinfección.

El diagnóstico es histológico, donde se observa dilatación de vasos linfáticos que se extienden en la dermis papilar, revestidos de endotelio, pudiendo contener hematíes y leucocitos.

La ecografía con doppler color permite distinguir entre lesiones macro y microquísticas, y además excluir algún componente vascular asociado. La resonancia nuclear magnética es la mejor técnica imagenológica para delimitar la extensión de la lesión.

Correspondencia: Javier Arellano L.

Correo electrónico: javier_al20@hotmail.com

El patrón lacunar de la dermatoscopia es característico. Los diagnósticos diferenciales principales son: verrugas vulgares, moluscos contagiosos, herpes zóster, dermatitis herpetiforme y linfangiectasia adquirida.

La primera línea terapéutica es la excisión quirúrgica, aunque otros tratamientos se han utilizado con buenos resultados como la escleroterapia y la terapia con láser.



Figura 1

Referencias bibliográficas

- Patel GA, Schwartz RA. Cutaneous lymphangioma circunscriptum: frog spawn on the skin. *Int J Dermatol.* 2009;48(12):1290-1295.
- Patel GA, Siperstein RD, Ragi G, Schwartz RA. Zosteriform lymphangioma circunscriptum. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2009;18(4):179-182.

Hiperpigmentación secundaria a Venlafaxina

Josue Leiva V^{1,2}, Mónica Ross M¹.

¹Departamento de Dermatología. Clínica Orlandi; ²Docente, Facultad de Medicina. Universidad Diego Portales. Santiago, Chile..

Paciente de sexo femenino de 44 años de edad, en tratamiento antidepresivo con Venlafaxina desde hace 12 años. Presenta, desde hace 10 años, hiperpigmentación difusa de rostro, cuello y tronco superior (Figura 1). Durante los últimos años, y repetidos en varias ocasiones, se solicitaron exámenes de función renal, hepática, ovárica, tiroidea, suprarrenal e inmunológicos, que no mostraron alteraciones endógenas de ningún tipo. Se solicitó una biopsia de piel que mostró epidermis delgada, alteración vacuolar de la interfase dermoepidérmica y en la dermis, abundantes melanófagos en distribución en banda. Se realizaron técnicas de inmunoperoxidasa amiloide A y B, siendo ambas negativas. El diagnóstico histopatológico corresponde a una melanosia dérmica postinflamatoria. Con el diagnóstico presuntivo de hiperpigmentación secundaria a Venlafaxina se indica reemplazo del fármaco y tratamiento despigmentante, con buenos resultados.

La Venlafaxina es un inhibidor de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina, que se usa desde hace 18 años en trastornos depresivos. El tratamiento es generalmente bien tolerado y los efectos adversos graves se presentan en muy raras ocasiones; sin embargo, se ha informado que es potencialmente responsable de muchos efectos mucocutáneos: xerostomía, prurito y sudoración, alopecia, alteraciones ungueales y reacciones de hipersensibilidad. Luego de una extensa revisión en Pubmed, solo se reportan algunos escasos pacientes que presentaron fotosensibilidad.

El mecanismo de hiperpigmentación es desconocido, pero en otros fármacos antidepresivos para los que se ha reportado este trastorno cutáneo, tales como imipramina, sertralina, desipramina y clorpromazina, se conocen varios mecanismos posibles, como acumulación directa de la droga o sus metabolitos en la dermis; una mayor cantidad de depósito de melanina en el estrato basal, debido a estimulación de su producción

por la medicación o indirectamente por una hiperpigmentación postinflamación cutánea inespecífica relacionada con la droga. En el caso clínico presentado, creemos que es este último mecanismo el responsable de la hiperpigmentación como evidencia la histopatología.

El tratamiento implica siempre la suspensión del fármaco, y se ha usado con éxito laser alexandrita y rubí en casos de hiperpigmentación secundaria a imipramina y desipramina, aunque no se ha reportado su uso en Venlafaxina.



Figura 1

Referencias bibliográficas

- Gutiérrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxine: a 2003 update. Clin Ther. 2003; 25(8):2138-2154.
- Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antidepressants. Am J Clin Dermatol. 2002; 3(5):329-339.

Correspondencia: Josue Leiva V.
Correo electrónico: aoatapit@gmail.com

Tricoblastoma plano con diferenciación sebácea: presentación atípica

Rodrigo Cárdenas V¹, Christian Bórquez S², Pamela Carrasco T³.

¹Dermatólogo, Clínica Los Andes; ²Interno Medicina Universidad San Sebastián. Puerto Montt; ³Interna Medicina Universidad Austral de Chile.

El tricoblastoma (tricoepitelioma) es un raro tumor benigno del epitelio folicular germinativo, el cual puede tener desde pobre diferenciación hasta una estructura anexial madura. Raramente se maligniza.

Afecta entre la tercera y novena década, siendo común en adultos. No existe predominio de género o de raza.

Se caracteriza por pápulas y nódulos solitarios, de crecimiento lento y bien definido, ubicados preferentemente en cabeza, especialmente el cuero cabelludo y cuello. La forma clínica más frecuente es la nodular; se presenta como una lesión solitaria de 1 cm a 3 cm de diámetro, dérmico o subcutáneo, de consistencia dura. La piel suprayacente es de aspecto normal, blanquecino o grisáceo. La forma en placa es rara, única, mal delimitada, amarillenta o eritematosa, de 1 cm a 2,5 cm de diámetro ubicada en la región centro-facial. Existe una forma múltiple o enfermedad de Brooke (gen 9p21) en la cual no se describe asociación con otras patologías. También se describe el tricoblastoma desmoplástico, lesión papular única en mejilla de mujeres, que además de su importancia estética se puede confundir con carcinoma basocelular. La forma plana es rarísima y parece muy poco descrita en la literatura, puede simular otras enfermedades y retardar considerablemente el tratamiento.

Histopatológicamente presenta nódulos de cordones y nidos formados por células epiteliales germinativas basaloides que exhiben empalizada periférica y alta actividad mitótica.

En la diferenciación sebácea tiene un patrón de grandes nódulos, con sebocitos y estructuras sebáceas en forma de conducto que se observan en las agregaciones basaloides. A menudo se extiende hasta la dermis profunda y tejido subcutáneo. No hay conexión epidérmica.

Se presenta el caso de una mujer de 19 años, fototipo II, que consulta por una lesión macular eritematosa rosado pálida del ápex nasal, de \pm 2 cm de diámetro, asintomática, de cinco meses de evolución, que no ha cedido con tratamientos convencionales apuntando a patología inflamatoria (Figura 1).

Correspondencia: Rodrigo Cárdenas V.
Correo electrónico: rocarde1@yahoo.com

Histológicamente existe epidermis ortoqueratótica y dermis con estructuras mal formadas, focos de proliferación de células basaloides (similares a las de placoda embrional) con células sebocíticas. En la dermis fibrosis y discretos infiltrados linfoides. Diagnóstico: lesión tricoblástica plana con diferenciación sebácea.

El tratamiento de este grupo de patologías es quirúrgico.

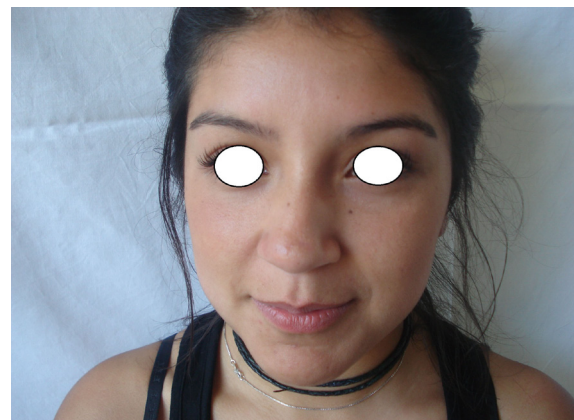


Figura 1

Referencias bibliográficas

- McKee PH, Calonje E, Granter SR, editors. Pathology of the skin: with clinical correlations. 3rd edn. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby, 2005.
- Djotni H, Cotten H, Martin de Lasalle E, Delaporte E. Plaques of trichoblastoma. Ann Dermatol Venereol. 2004, 131(4):420-421.

Tricofoliculoma

Francisco Lama D¹, María Soledad Bertoló P².

¹Residente de Dermatología, Universidad de Chile; ²Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital San Juan de Dios.

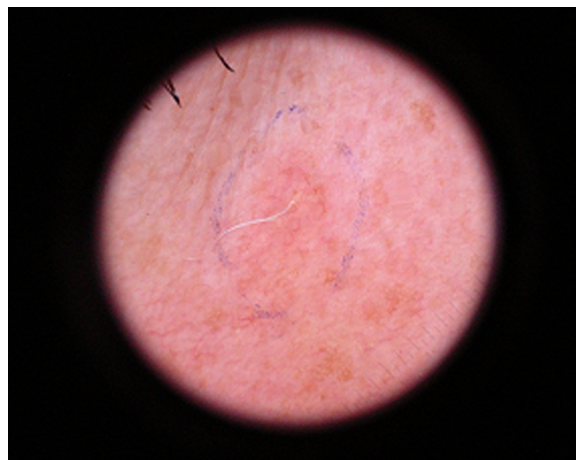
Paciente de 59 años, sin antecedentes mórbidos. Desde los 18 años con lesión papular pequeña en mejilla derecha contigua a nariz, con un poro central, del cual emergen “pelusas blancas” que la paciente tracciona cada dos meses. Sin prurito ni dolor asociado. Al examen físico destaca pápula de 5 mm x 3 mm de diámetro, superficie cupuliforme, color piel, en mejilla derecha contigua a nariz, con un poro central a través del cual nacen tres vellos blanquecinos finos. A la dermatoscopia se observa un ramillete de vellos blanquecinos que nacen de un poro central. Se plantea el diagnóstico clínico de tricofoliculoma (Figuras 1,2).

El tricofoliculoma, descrito por primera vez en 1944 por Miescher, es un tumor aneural benigno infrecuente. Normalmente se localiza en cara, cuello o cuero cabelludo. Clínicamente se presenta como una pápula cupuliforme entre 0,2 cm y 0,5 cm de diámetro, único, de color piel, con un pequeño orificio central desde el cual puede protruir un mechón de pelos blancos algodonosos. Los tricofoliculomas no están asociados a historia familiar o con otras anomalías, sugiriendo que son adquiridos y no son parte de un síndrome.

Los hallazgos histológicos consisten en una dilatación infundibular que puede adoptar un aspecto quístico; su pared muestra una capa granulosa similar a la del infundíbulo folicular normal, que contiene material ortoqueratótico en láminas. A partir de esta dilatación brotan o emergen folículos secundarios y terciarios de los que surgen pequeños vellos dirigidos de manera centrípeta hacia la epidermis. Toda esta estructura, que incluye la cavidad quística central y los folículos que emergen de ella en sentido radial, está rodeada por un estroma muy vascularizado de tipo fibrótico.

El diagnóstico diferencial clínico incluye queratoacantoma, carcinoma basocelular, molusco contagioso, tricoepitelioma, poro dilatado de Winer y siringoma.

No requiere tratamiento. Por motivos estéticos o duda diagnóstica la extirpación quirúrgica con cierre primario resulta de elección.



Figuras 1 y 2

Referencias bibliográficas

- Schulz T, Hartschuh W. The trichofolliculoma undergoes changes corresponding to the regressing normal hair follicle in its cycle. *J Cutan Pathol.* 1998; 25(7):341-353.
- Peterdy G, Huettner P, Rajaram V, Lind A. Trichofolliculoma of the vulva associated with vulvar intraepithelial neoplasia: Report of three cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2002; (3)21:224-230.

Correspondencia: Francisco Lama D.

Correo electrónico: franciscolama@gmail.com

Tumor en primer oratejo

Mauricio Sandoval O¹, Constanza del Puerto T².

¹Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina; ²Alumna de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Paciente de 56 años, con antecedente de haber sufrido hace dos años trauma en primer oratejo izquierdo con avulsión de la lámina ungueal. En ese momento se realiza radiografía del pie que resulta normal, lámina se regenera y cura sin incidentes.

Un año después, comienza con dolor en zona la base de la lámina del mismo oratejo, con episodios de dolor hiperagudo transitorios. Fue evaluada por traumatología y neurocirugía, las que indicaron AINES y gabapentina. Sin embargo, el dolor no responde al tratamiento, motivo por el que vuelve a consultar.

Al examen físico se observa (Figura 1) leve solevantamiento y cambio de color a modo de una estría longitudinal desde la base de la cutícula, en borde medial de la uña, que es sensible al tacto. Se solicita ecografía de partes blandas y radiografía del pie para determinar conducta. Si bien a la radiografía no se aprecian hallazgos, en la ecografía se destaca (Figura 2) en el tercio proximal del borde medial del lecho ungueal una formación nodular hipocogénica, de aspecto sólido, vascularizada, que compromete la matriz, de un tamaño de 6,4 mm x 5,5 mm x 3,6 mm. Se sospecha tumor glómico, por lo que se realiza onicectomía parcial, con extirpación de tumor y estudio histopatológico que reveló angiofibroma. Paciente evoluciona favorablemente, sin dolor ni molestias.

Los tumores periungueales generalmente son diagnosticados tardíamente, debido a que la uña puede esconder al tumor o porque estas lesiones muchas veces son diagnosticadas erradamente como dermatosis inflamatorias de la uña. El estudio imagenológico en estos casos cobra especial importancia, sobre todo en aquellos casos refractarios a tratamiento. Dentro de éstos, la resonancia nuclear magnética (RNM) es la que tiene mejor precisión diagnóstica (80%). La ecografía doppler es una técnica económica y disponible, y en manos entrenadas puede ser una excelente alternativa, como lo fue en nuestro caso. Dentro de los diagnósticos diferenciales de tumores pe-

riungueales benignos destacan las verrugas vulgares, granuloma piogénico, tumor glómico, fibroqueratoma, neurofibroma, hemangiomas, exostosis, osteocondroma y onicomatricoma. Las neoplasias malignas son mucho menos frecuentes, siendo el melanoma y el carcinoma espinocelular las más frecuentes.



Figura 1

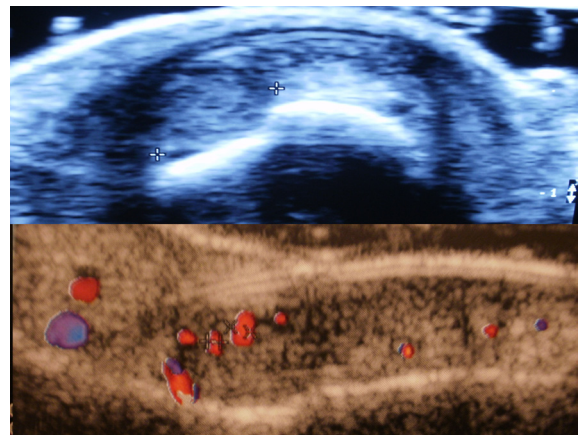


Figura 2

Correspondencia: Mauricio Sandoval O.
Correo electrónico: msandovalosses@yahoo.com

Referencias bibliográficas

- Horcajadas AB, Lafuente JL, de la Cruz Burgos R, Muñiz SH, Roca SA, et al. Ultrasound and MR findings in tumor and tumor-like lesions of the fingers. *Eur Radiol.* 2003; 13(4):672-685. Epub 2002 Jun 15.
- Salasche SJ, Orenge IF. Tumors of the nail unit. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992; 18 (8):691-700.

Urticaria pigmentosa: Presentación en la adultez

Elba Moncayo S¹, Daniela Jara A², Patricio Madrid S³.

¹Servicio Dermatología; ²Médico Cirujano; ³Patólogo. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

Paciente femenina, de 63 años, presenta lesiones eritematosas de un año y medio de evolución, no pruriginosas, sin otra sintomatología. Antecedentes mórbidos: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia y depresión, en tratamiento con losartan, aspirina, metformina, atorvastatina y sertralina.

Al examen físico presenta máculas eritematosas de 5 mm a 7 mm de diámetro, rojo oscuro en brazos, abdomen y escasas en muslos, signo de Darier negativo (Figura 1). Se plantearon como diagnósticos reacción adversa a medicamentos, sífilis, urticaria pigmentosa. Hemograma, VDRL, perfil bioquímico normal. Se decide tomar biopsia cutánea.

La histología revela piel con ortoqueratosis y focos aislados de hiperqueratosis, sin cambios significativos de la dermis a bajo aumento. Con aumento mediano, es posible reconocer algunos linfocitos y abundantes mastocitos de disposición perivascular superficial. Estos últimos de mayor tamaño, núcleo levemente excéntrico y abundante citoplasma granular. Con tinción Giemsa, se observa la granulación citoplasmática y la disposición perivascular de mastocitos. Por los hallazgos clínicos e histológicos se diagnostica mastocitosis tipo urticaria pigmentosa (UP).

La UP es la forma más común de mastocitosis cutánea. Se clasifica mastocitosis cutánea cuando existe un exceso de mastocitos en piel, y sistémica al comprometer órganos, médula ósea, hígado, bazo, linfonodos y tracto gastrointestinal. UP se inicia principalmente en la infancia (65%), menos frecuente en adultos (generalmente tercera y cuarta década). Se manifiesta como pápulas rojizomarrón localizadas simétricamente, de distribución aleatoria, encontrándose mayor densidad en el tronco; por el contrario, palmas, plantas, rostro y cuero cabelludo generalmente sin lesiones. El signo de Darier positivo es característico, pero puede ser negativo.

El 30% de adultos con UP tiene compromiso sistémico, por lo que deben estudiarse, siendo el 90% de estos leves, con buen pronóstico. Síntomas asociados como prurito, *flushing*, palpitaciones, diarrea, dolor abdominal pueden ocurrir. En la mastocitosis sistémica pueden existir síntomas neuropsiquiátricos o constitucionales como baja de peso, fiebre, sudoración, en estos últimos se debe sospechar leucemia.

Correspondencia: Elba Moncayo S.
Correo electrónico: dr-jeam@yahoo.com

La triptasa sérica, mediador preformado de mastocitos, cuyos niveles se correlacionan directamente con el número de mastocitos, > 20 ng/ml, sugieren compromiso sistémico. Se requiere descartar compromiso de órganos con estudio serológico e imágenes, el cual se realizó en la paciente resultando negativo. Mielograma, es necesario en enfermedad cutánea extensa, síntomas severos o frente a anomalía de exámenes que sospeche enfermedad sistémica.

El tratamiento consiste en aliviar los síntomas y evitar desencadenantes de degranulación de mastocitos; cambios de temperatura, irritación mecánica, picaduras de insecto, alcohol, drogas (morfina, medios de contraste, Aines), alimentos, entre otros.



Figura 1

Referencias bibliográficas

- Brockow K. Urticaria Pigmentosa. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004; 24(2):287-316.
- Müller UR. Elevated baseline serum tryptase, mastocytosis and anaphylaxis. *Clinical Experimental Allergy.* 2009; 39(5): 620-622.

Tratamiento exitoso del Hidrocistoma Apocrino múltiple con láser profractional: Presentación de un caso y revisión de la literatura.

Jaime Pérez W¹, Karen Valenzuela L², Leticia Bórquez H³, Alex Castro M⁴.

¹Dermatólogo, Servicio de Dermatología Clínica Alemana de Santiago; ²Médico cirujano, Hospital de Carabineros; ³Residente Dermatología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile; ⁴Anatomopatólogo, Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Alemana de Santiago.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 45 años de edad, que consultó por cuadro de cuatro años de evolución caracterizado por pápulas blanquecinas, translúcidas y/o azuladas de 1 a 3 mm de diámetro, asintomáticas, localizadas en mejillas y regiones periorbitarias (Figuras 1, 2).

Por las características anteriormente mencionadas se planteó como diagnóstico un posible tumor anexial y se solicitó un estudio histológico. La biopsia de la lesión con tinción H.E. demostró paredes quísticas con células columnares con secreción en decapitación, lo que es característico de las glándulas apocrinas (Figuras 3, 4). La conclusión histológica fue compatible con hidrocistoma apocrino múltiple.

El paciente fue tratado previamente con una sesión de láser de colorantes Vbeam (Candela®) con dosis subpurpúricas, sin respuesta. Posteriormente fue sometido a tratamiento con Láser Profractional (Sciton®), previo consentimiento informado, con resultado francamente exitoso, observándose aproximadamente un 80% de mejoría (Figuras 5, 6, 7, 8) con sólo una sesión.

Discusión

El hidrocistoma apocrino múltiple es un tumor glandular apocrino poco frecuente, del cual a la fecha se tienen muy pocos reportes en la literatura internacional y nacional. Si bien su variante única ha sido más descrita, la presentación múltiple de esta patología es muy poco usual de ver en la práctica clínica. Dada la baja frecuencia es que no se cuenta con datos epidemiológicos de este tumor, sino que más bien la información proporcionada es por medio del reporte de casos únicos o de serie de casos, con una breve revisión correspondiente.



Figura 1

Múltiples pápulas blanquecinas en mejilla izquierda.



Figura 2

Pápulas azuladas y translúcidas mejilla derecha.

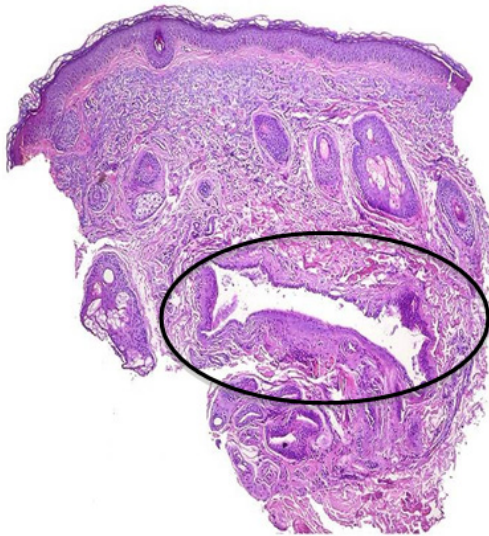


Figura 3

Imagen histológica de biopsia de lesión. En destacado se observa lumen glandular. (HE 20 X).

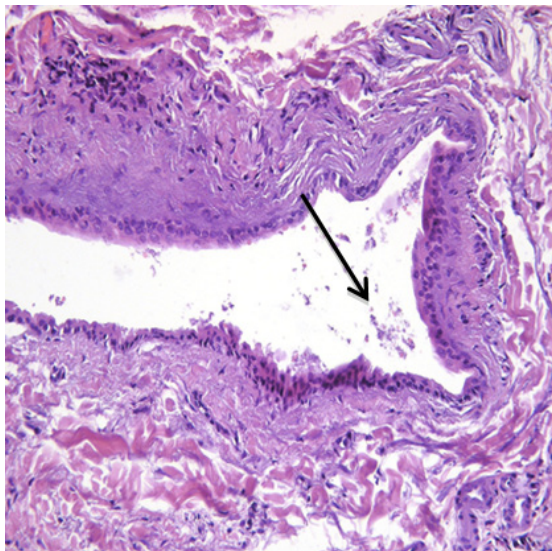


Figura 4

Imagen histológica en aumento de cavidad quística; se observa secreción en decapitación (flecha). (HE 200X).

De los pocos casos publicados en la literatura, no se tiene registro previo de manejo del hidrocistoma apocrino múltiple con láser profocional.

Clínica. El hidrocistoma apocrino se describe como un tumor de las glándulas sudoríparas apocrinas, cuya presentación más común es la forma solitaria en ubicación periorcular¹, aunque se han descrito otras ubicaciones como dedo², hombro³, pene⁴, intraorbitario⁵ y nasolabial⁶. Clínicamente se presenta como una lesión nodular o quística, única, asintomática, de color translúcido, azulada o hiperpigmentada de entre 0,5 mm a 1 cm de diámetro, aunque en casos excepcionales se han descrito hasta 7 cm de diámetro^{7,8}.

La presentación múltiple de esta neoplasia es una forma muy poco frecuente de ver en la práctica clínica, por lo cual esta presentación se ha descrito escasamente en la literatura internacional, siendo reportados aproximadamente 25 casos a la fecha. Clínicamente presenta las mismas características que su versión única, salvo en el número de lesiones observadas. Al igual que en la presentación solitaria se trata de tumores asintomáticos, afecta por igual a hombres y mujeres en edades entre los 30 y 75 años, el tamaño de lesiones bordea el centímetro y la coloración va desde el color azul oscuro a color piel o translúcido⁹.

Histología: La biopsia de la lesión juega un rol fundamental en el diagnóstico. Histológicamente este tumor se presenta como espacios quísticos uni o multiloculares ubicados en la dermis cuyas paredes están recubiertas por células de forma cuboidal o columnar de citoplasma eosinofílico con el núcleo situado en su base. La cavidad del quiste muestra secreción por decapitación, lo cual es característico de esta patología¹⁰. Aproximadamente en la mitad de las lesiones se observan proyecciones papilares creciendo hacia la cavidad central¹. Por fuera se identifican células mioepiteliales elongadas.

En el citoplasma de las células de revestimiento interno se observan gránulos PAS positivos¹. Los gránulos contienen pigmento a los cuales se les ha atribuido el color café del líquido quístico¹¹.

Es importante destacar que esta patología no es un quiste de retención como en algún momento fue descrito¹².

Histoquímicamente el hidrocistoma apocrino es negativo para la proteína S-100, a diferencia de uno de sus diagnósticos diferenciales, el hidrocistoma ecrino, que es positivo para S-100⁹.

A la microscopía electrónica se observan células secretoras y células mioepiteliales. En la luz del quiste se aprecian fragmentos de citoplasma que parecieran desprenderse de la parte apical de las células secretoras, imagen compatible con la secreción en decapitación¹³.



Figura 5

Imagen de la región malar izquierda pre tratamiento con láser profraccional.



Figura 6

Imagen de región malar izquierda post tratamiento con una sesión de laser profaccional. Se aprecia una franca disminución del número y tamaño de las lesiones postterapia.



Figura 7

Imagen de la región malar derecha pre tratamiento con una sesión de láser profraccional.



Figura 8

Imagen de la región malar derecha post tratamiento con una sesión de láser profraccional. Se aprecia una franca disminución del número y tamaño de la lesión postterapia.

Diagnósticos diferenciales. Escasos son los diagnósticos diferenciales descritos para esta patología. Dentro de ellos el más importante es el hidrocistoma ecrino con presentación clínica similar de pápulas asintomáticas de 2 a 5 mm de diámetro; la distinción se realiza al examinar el tejido comprometido en el microscopio⁹ donde no se observan células secretoras ni secreción en decapitación, ni gránulos PAS positivos¹⁴. A diferencia del hidrocistoma apocrino, este tumor es positivo para la proteína S-100⁹. Se ha documentado además que las células de los ductos no expresan la proteína HMFG (*human milk fat globulin 1*), como sí ocurre en su contraparte apocrina¹⁵.

Otro diagnóstico diferencial descrito son los quistes del rafe medio del pene, de apariencia similar, pero en este caso la pared revela epitelio cilíndrico pseudoestratificado, sin signos de secreción por decapitación, ni células mioepiteliales¹⁶.

Para la variante única del hidrocistoma, dentro de los diagnósticos diferenciales se ha descrito el carcinoma basocelular pigmentado, melanoma maligno nodular, los cuales en apariencia podrían asemejarse a un hidrocistoma cuando éste se presenta con pigmento, lo mismo el nevo azul, por lo cual resulta importante determinar su histología dado el carácter maligno del primero y la posibilidad de presentar atipias celulares en el segundo¹⁷.

Tratamiento. Existen diversas formas de tratamiento para esta patología, entre las cuales se han descrito tratamientos como la punción, excisión, la electrodisección, cremas anticolinérgicas, ácido tricloroacético, láser CO₂ y láser de diodo de 1.450 mm, entre otros.

La punción con aguja simple es un método de baja complejidad, sin embargo no se ha observado buena respuesta con recurrencia posterior^{1,7}.

La excisión simple, si bien es el tratamiento de elección en tumores únicos, es impracticable cuando se tiene un gran número de tumores¹⁹, además de ser insatisfactorio y puede terminar desfigurando al paciente⁷.

La electrocirugía también se ha descrito entre los tratamientos, la cual puede realizarse en forma única o de manera complementaria al manejo quirúrgico. Gupta *et al.*, reportan buenos resultados, sin recurrencia de la patología hasta nueve meses postratamiento, siendo de especial utilidad en zonas de abordaje quirúrgico complejo (región periorbitaria)¹⁸.

El tratamiento con ácido tricloroacético al 20% también ha demostrado buenos resultados sin recurrencia al año de seguimiento¹⁹.

El abordaje con terapia láser es un método no invasivo que ha resultado ser útil en el manejo del hidrocistoma apocrino en su forma múltiple. El tratamiento realizado con láser CO₂ se reportó por primera vez en 1989, con resultados satisfactorios²⁰. Posteriormente Del Pozo y cols. también informan buenos resultados, sin recurrencia al año postterapia, informando como principal inconveniente alteraciones estéticas las cuales posteriormente fueron manejadas sin secuelas²¹. El uso de láser de diodo de 1.450 nm reporta buenos resultados por sí mismo y comparado con otras terapias tópicas según el reporte de un caso complejo publicado por Echagüe *et al.*, aunque con secuelas de hiperpigmentación, las cuales fueron manejadas en forma satisfactoria²². Sin embargo, según nuestro conocimiento, este es el primer caso de hidrocistoma apocrino múltiple tratado exitosamente con láser profraccional. Cabe destacar que la mejoría obtenida en nuestro caso fue evaluada tanto por el paciente como por el médico tratante como superior al 80% y que no dejó secuelas cicatriciales ni pigmentarias como efecto adverso.

Referencias bibliográficas

1. Verma SB. Multiple apocrine hidrocistomas: a confusing clinical diagnosis. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):260-263.
2. Santos-Juanes J, Galache Osuna C, Sánchez Del Río J, Soto de Delás J, Requena L. Apocrine hidrocistoma on the tip of a finger. *Br J Dermatol*. 2005;152(2):379-380.
3. Benisch B, Peison B. Apocrine hidrocistoma of the shoulder. *Arch Dermatol*. 1977;113(1):71-72.
4. Mataix J, Bañuls J, Blanes M, Pastor N, Betlloch I. Translucent nodular lesion of the penis. Apocrine hidrocistoma of the penis. *Arch Dermatol*. 2006;142(9):1221-1226.
5. Vignes JR, Franco-Vidal V, Eimer S, Liguoro D. Intraorbital apocrine hidrocistoma. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(7):631-633.
6. Armstrong AP, Lavery KM, Hollingsworth T. Apocrine hidrocistoma: report of a case. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1996;34(4):335-337.
7. Fariñ MC, Pique K, Olivares M, Escalonilla P, Martín L, *et al.* Multiple hidrocistoma of the face: three cases. *Clin Exp Dermatol*. 1995; 20(4): 323-327.
8. Holder WR, Smith JD, Mocega EE. Giant apocrine hidrocistoma. *Arch Dermatol*. 1971;104(5):522-523.
9. Sarabi K, Khachemoune A. Hidrocistomas--a brief review. *Dermatol Nurs*. 2007;19(6):525-529.
10. Anandasabapathy N, Soldano AC. Multiple apocrine hidrocistomas. *Dermatol Online J*. 2008;14(5):12.
11. Milum EA. A solitary pigmented tumor of the face. Apocrine hidrocistoma. *Arch Dermatol*. 1991;127(4):572-575.
12. Sugiyama A, Sugiura M, Piris A, Tomita Y, Mihm MC. Apocrine cystadenoma and apocrine hidrocistoma: examination of 21 cases with emphasis on nomenclature according to proliferative features. *J Cutan Pathol*. 2007;34(12):912-917.
13. Petter C. Y, Humphreys, T, Goldberg, L. Hidrocistoma apocrino: diagnóstico diferencial con otras lesiones pigmentadas de piel. *Derm Venez* 1995; 33:131-134.
14. Alfadley A, Al Aboud K, Tulba A, Mourad MM. Multiple eccrine hidrocistomas of the face. *Int J Dermatol*. 2001;40(2):125-129.
15. De Viragh PA, Szeimies RM, Eckert F. Apocrine cystadenoma, apocrine hidrocistoma, and eccrine hidrocistoma: three distinct tumors defined by expression of keratins and human milk fat globulin 1. *J Cutan Pathol*. 1997;24(4):249-255.
16. Walter F. Lever. Tumores con diferenciación apocrina. *Histopatología de la Piel*. Editorial Intermedica, Buenos Aires, 1991:562-563.
17. Edwards SL, Blessing K. Problematic pigmented lesions: approach to diagnosis. *J Clin Pathol*. 2000;53(6):409-418.
18. Gupta S, Handa U, Handa S, Mohan H. The efficacy of electrosurgery and excision in treating patients with multiple apocrine hidrocistomas. *Dermatol Surg*. 2001;27(4):382-384.
19. Dailey RA, Saulny SM, Tower RN. Treatment of multiple apocrine hidrocistomas with trichloroacetic acid. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2005;21(2):148-150.
20. Bickley LK, Goldberg DJ, Imaeda S, Lambert WC, Schwartz RA. Treatment of multiple apocrine hidrocistomas with the carbon dioxide (CO₂) laser. *J Dermatol Surg Oncol*. 1989;15(6):599-602.
21. del Pozo J, García-Silva J, Peña-Penabaz C, Fonseca E. Multiple apocrine hidrocistomas: treatment with carbon dioxide laser vaporization. *J Dermatolog Treat*. 2001;12(2):97-100.
22. Echague AV, Astner S, Chen AA, Anderson RR. Multiple apocrine hidrocistoma of the face treated with a 1.450-nm diode laser. *Arch Dermatol*. 2005;141(11):1365-1367.

Glosario semiológico en Dermatología (IV)

Ester Avayú H¹, Francisco Urbina G², Emilio Sudy M², Margarita Enberg³.

¹Dermatóloga CRS Cordillera Oriente Peñalolén, Clínica Indisa, Docente Universidad de Chile, Sede Oriente, ²Dermatólogo en práctica privada, ³Médico Internista, centro médico MEDNOR, Antofagasta.

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



Bolsa de marinero: múltiples pliegues radiales, especialmente en el labio superior, que se producen en la esclerodermia sistémica.

Fenómeno de Koebner inverso: un traumatismo puede provocar la regresión de una lesión previa.

Fenómeno de Koebner reverso distante: descrito en pacientes con vitiligo, en los que se ha observado repigmentación espontánea en zonas lejanas a las sometidas a trasplante de piel autóloga.



Granos de pimienta de Cayena: son lesiones puntiformes y purpúricas, localizadas en el dorso de los pies, tobillos y piernas. Se producen en la enfermedad de Schamberg. Su nombre deriva de la ciudad de Cayena de la Guyana francesa. En realidad corresponde a una variedad de ají, que Colón confundió y erróneamente denominó "pimiento en vainas".

Hombre naranja: pápulas y placas céreas o anaranjadas que se presentan en la amiloidosis difusa sistémica primaria. Se acompaña de macroglosia y lesiones purpúricas diseminadas, especialmente frecuentes a nivel de párpados, donde se producen ante situaciones de esfuerzo.

Leucemia aleucémica: previamente a la aparición de blastos en la sangre, aparecen múltiples pápulas y placas eritematosas en la piel durante una leucemia.



Liquen de mucosa oral: el liquen resulta de la asociación simbiótica entre hongos con algas unicelulares, originando la formación de elementos costrosos de diversos colores, que crecen adheridos a la corteza de árboles o rocas. A nivel de la mucosa oral de las mejillas el proceso adquiere una morfología reticulada blanquecina.



Nariz de Cyrano: infiltración de los cartílagos nasales por un hemangioma, con aspecto globular en la punta nasal. Su denominación deriva de un soldado y poeta francés (Cyrano de Bergerac), que poseía una desmesurada nariz y que ha sido motivo de diversas obras de teatro y películas.



Patrón en moras: pápulas asintomáticas en glúteos, espalda, abdomen y extremidades; son de color amarillento y se agrupan. Se producen en el xantoma eruptivo.

Picor de coolie: se presenta en trabajadores de plantaciones de té en India, con formación de heridas en los pies producidas por picaduras del ácaro *Rhizoglyphus parasiticus*. El término *coolie* se aplicaba a los asiáticos que realizaban labores agrícolas en condiciones cercanas a la esclavitud.

Piel abollonada o capitoné: induración profunda que determina una apariencia en empedrado de la piel. Ésta se palpa con un aumento en su consistencia y con una sensación de estar adherida a estructuras vecinas profundas. Se observa en la fascitis eosinofílica. Predomina en las extremidades de varones, apareciendo generalmente tras un esfuerzo extenuante. Su nombre deriva del verbo francés *capitoné*, que significa tapizar o acolchar, dado que el aspecto de las lesiones cutáneas se asemeja a los respaldos de sillones sujetos con botones.

Pseudosigno de Darier: induración transitoria al rascar la zona afectada. Se produce en el hamartoma de músculo liso y en los leiomiomas.



Rocío en pétalo de rosa: vesículas de 1 a 3 mm de diámetro que están rodeadas de un estrecho halo rojo en la varicela.



Signo del acantilado: borde abrupto que se produce en la transición entre piel normal y alterada; se produce en la atrofodermia de Pasini y Pierini.

Signo del surco: demarcación lineal de grupos musculares, en forma de depresiones lineales. Se produce en la fascitis eosinofílica y en la esclerodermia.

Lo que debemos saber sobre rosácea.

Ana María Kutz E¹, Tirza Saavedra U².

^{1,2} Servicio de Dermatología Hospital Clínico Universidad de Chile.

Rosácea es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, muy frecuente en nuestro medio y en el mundo, constituyendo uno de los principales motivos de consulta que se observan en la práctica clínica diaria. Dado que la piel del rostro es el principal sitio comprometido, afecta a los pacientes no solo desde el punto de vista médico, sino que también afecta su vida social y profesional. Por lo tanto, es importante conocer su definición, subtipos y patogenia, para tener una comprensión global de esta patología y poder realizar mejores intervenciones terapéuticas.

Definición

La rosácea se define como una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que se caracteriza por la presencia de eritema persistente de al menos tres meses de evolución, de predominio centro facial, afectando con mayor frecuencia las áreas convexas de la cara (mejillas, nariz, frente y mentón). Se acompaña de varios signos clínicos muy sugerentes pero no necesarios para el diagnóstico, como *flushing* (eritema transitorio), telangiectasias, pápulas y pústulas¹. Hallazgos secundarios incluyen la presencia de edema, placas, ardor, xerosis, *flushing* periférico, cambios fimatosos y manifestaciones oculares. Cuando están presentes, estos signos nos ayudan a definir el subtipo de rosácea que el paciente manifiesta¹. Es importante excluir otros diagnósticos y enfermedades que se pueden presentar con eritema facial, pero que no cumplen las características específicas de la rosácea.

Epidemiología

La prevalencia exacta de la rosácea en nuestro medio es desconocida. Es más común en las poblaciones caucásicas, pero afecta a personas de todas las razas.

Se observa tanto en mujeres como en hombres, siendo más prevalente en el sexo femenino. Sin embargo, los hombres desarrollan con mayor frecuencia cambios fimatosos. La edad de presentación más frecuente es entre los 30 y 50 años, siendo

un 57% de los casos diagnosticados antes de los 50 años². También puede afectar a niños y ancianos.

La prevalencia estimada en Estados Unidos es de aproximadamente 5%, afectando entre 13 a 14 millones de personas. Estudios en países de Europa del norte estiman una prevalencia de entre 1,5% a 10%².

Patogenia

Actualmente la etiopatogenia exacta de la rosácea se desconoce. La mayoría de los autores concuerdan en que se trata de una patología primariamente inflamatoria.

Existen muchas teorías que tratan de explicar la gran diversidad de signos y síntomas que presentan los pacientes, entre ellos, anormalidades vasculares, degeneración de la matriz dérmica, microorganismos como *Demodex folliculorum* y *Helicobacter pylori*, anormalidades de la unidad pilosebácea, factores ambientales y un rol de la inmunidad innata^{1,2}.

- Anormalidades vasculares.

La zona facial se ve afectada con mayor frecuencia, debido a que existe un mayor flujo sanguíneo al rostro en comparación con otros sitios, y la vasculatura facial es más superficial y está compuesta de vasos más grandes y numerosos. En estos pacientes se postula que existe una desregulación en los mecanismos normales de termorregulación, siendo estos más propensos al *flushing* que sujetos normales¹.

El aumento de la vasodilatación se asocia con un aumento en los niveles de mediadores inflamatorios como la histamina y prostaglandinas. Además, las especies reactivas del oxígeno (ROS) y las proteasas liberadas por los neutrófilos pueden alterar la angiogénesis y producir daño en el tejido conectivo que soporta los vasos sanguíneos. Todo esto favorece la aparición de eritema y telangiectasias. En general, en estos pacientes se puede observar mayor eritema facial concomitante con mayor frialdad distal.

Correspondencia: Tirza Saavedra U.

Correo electrónico: tirzasaavedrau@gmail.com

- Degeneración de la matriz dérmica.

Estudios histológicos han demostrado la presencia de daño endotelial y degeneración de la matriz en piel de pacientes con rosácea. Se postula que esto puede tener un origen primario vascular o en la matriz extracelular.

La alteración de la homeostasis vascular y la presencia de vasos dilatados y tortuosos impiden un adecuado *clearance* de proteínas plasmáticas, mediadores inflamatorios y desechos celulares y metabólicos, lo que llevaría a una inflamación crónica de la matriz, con la consecuente degradación y destrucción¹.

A su vez, la radiación ultravioleta puede alterar la adecuada función de los vasos sanguíneos y linfáticos, dañando la red de fibras elásticas y de colágeno que soportan estos vasos (elastosis solar). Este daño en el tejido conectivo de la matriz extracelular, con la consiguiente pérdida de soporte de los vasos sanguíneos y linfáticos, sería responsable en parte de la presencia de eritema, telangiectasias, *flushing* y edema. La presencia de linfedema centro facial puede resultar en el desarrollo de hipertrofia y fibroplasia de los tejidos, dando origen a la aparición de fimas, que caracterizan a un subgrupo de pacientes.

- Microorganismos.

Demodex: es un habitante común de la piel de los seres humanos. Su rol patogénico en rosácea es motivo de controversia. Su asociación con la enfermedad se basa en la observación de que el *Demodex* asienta de preferencia en zonas afectadas por rosácea como la nariz y mejillas. Además, la edad de aparición de las lesiones se correlaciona con el hecho de que existe un aumento en la densidad de este parásito con la edad².

Sin embargo, la simple presencia del parásito no se correlaciona con la patología, es su densidad y presencia en sitios extrafoliiculares de mayor trascendencia. Se ha encontrado un aumento en el número de *Demodex* en pacientes con rosácea papulopustular versus controles sanos. Finalmente existe una correlación positiva entre el uso de metronidazol y tetraciclinas y la disminución de *Demodex* en las lesiones de pacientes con rosácea papulopustular.

Helicobacter pylori: es la infección más común en los seres humanos. Su papel en la patogenia de la rosácea es controversial. Estudios concluyen que esa asociación se basa en el hecho de que *H. pylori* es comúnmente encontrado en pacientes con rosácea, y que los tratamientos dirigidos a erradicar el microorganismo, en casos sintomáticos, pueden influir positivamente en el pronóstico de la rosácea.

Bacillus oleronius: es una bacteria gram negativa, comensal de ácaros *Demodex*. Produce antígenos capaces de estimular

respuesta inmune celular y humoral en rosácea papulopustular (RPP)².

- Factores ambientales.

Existen una serie de factores gatillantes ampliamente conocidos, que desencadenan o exacerban los episodios de eritema y *flushing* en los pacientes con rosácea^{1,2}. Estos factores gatillantes son específicos para cada paciente, y los gatillantes comunes no afectan necesariamente a todos los pacientes. Ellos son exposición a luz solar, temperaturas muy calientes o muy frías, viento, duchas calientes y prolongadas, bebidas calientes, alcohol, alimentos condimentados y picantes, mantequilla, quesos maduros, chocolate, embutidos, exceso de palta, maní, nueces, almendras y castañas, alimentos con níquel en pacientes con alergia demostrada, ejercicio extremo, emociones intensas, cosméticos, irritantes tópicos y algunos medicamentos que inducen *flushing*.

- Rol de la inmunidad innata.

En los últimos años nueva evidencia sugiere que la rosácea puede estar asociada con una exacerbación de la respuesta inmune innata. Esto se debería a la liberación de péptidos antimicrobianos llamados catelicidinas.

Las catelicidinas pertenecen a una familia de péptidos multifuncionales que actúan como efectores de la respuesta inmune innata, a través de su participación en la primera línea de defensa de la piel, modificando la respuesta inflamatoria, ejerciendo acción angiogénica directa a través de la estimulación de las células endoteliales y activando la inmunidad adaptativa.

Los pacientes con rosácea muestran niveles 10 veces más elevados de catelicidinas en la piel y también de proteasas que activan estas catelicidinas, jugando de esta manera un rol importante en el desarrollo de la enfermedad².

Clasificación

Antiguamente la rosácea era clasificada en etapas, que incluían una prerrosácea, seguida de tres etapas clínicas definidas, con progresión de la enfermedad de una a otra etapa. En el año 2002 la **National Rosacea Society** (NRS) (USA) propuso un nuevo sistema de clasificación, que es el que se utiliza actualmente³. Este clasifica a la rosácea en cuatro subtipos y se basa en las características morfológicas de las lesiones principales y los síntomas acompañantes en cada paciente. Los pacientes pueden presentar características de más de un subtipo, y puede o no existir progresión de un subtipo a otro. Estos subtipos son: eritemato telangiectásico, papulopustular, fimatoso y ocular. No se incluye la pre-rosácea como parte de la clasificación^{2,3}.

Clínica

La rosácea presenta rasgos primarios y secundarios que nos ayudan a definir la enfermedad y establecer los diferentes subtipos. Los rasgos primarios consisten en eritema persistente, eritema transitorio, pápulas, pústulas y telangiectasias. Los rasgos secundarios consisten en ardor o escozor especialmente de la piel malar, apariencia seca, edema facial blando o sólido, manifestaciones oculares y alteraciones fimatosas^{1,4,5}.

- Rosácea Eritematotelangiectásica (RET)

Este subtipo de rosácea se caracteriza por la presencia de eritema persistente de predominio centrofacial, que respeta la zona periocular, pudiendo afectar otros sitios como las zonas periféricas de la cara, las orejas, el cuello y la parte alta del pecho. Clásicamente se acompaña de episodios de *flushing*, definido como la aparición de eritema facial transitorio, de más de 10 minutos de duración. Esto permite distinguirlo del *flushing* fisiológico.

El eritema además se acompaña de telangiectasias, sensación de ardor, sequedad de la piel y gran sensibilidad a productos tópicos, que irritan la piel con mucha facilidad. Se observa un paciente de piel fina, muy sensible, seca, con el eritema característico^{1,2,4,5}.

- Rosácea Papulopustular (RPP)

Este subtipo de rosácea se caracteriza por la presencia de intenso eritema de predominio centro facial, que se acompaña de brotes intermitentes o persistentes de múltiples lesiones inflamatorias, tipo pápulas y pústulas que afectan las áreas convexas de la cara, con mayor frecuencia de forma asimétrica. Un edema leve puede estar presente. La irritación y descamación son poco frecuentes. Existe un claro respeto de la zona periocular al igual que en la RET. Estos pacientes también presentan historia de *flushing*, pero en forma más leve que los pacientes con RET. Los episodios de inflamación recurrentes pueden llevar a un edema crónico y eventuales cambios fimatosos^{1,2,4,5}.

- Rosácea fimatosa

Fima se define como la presencia de una piel marcadamente gruesa, con orificios foliculares grandes y con irregularidades nodulares en su superficie, secundario al crecimiento de las glándulas sebáceas con posterior fibrosis. Puede afectar la nariz (rinofima), mentón (gnatofima), frente (metofima), una o ambas orejas (otofima) y los párpados (blefarofima).

Existen cuatro variantes de rinofima, que se pueden distinguir clínica e histológicamente. Estas son: rinofima glandular, fibrosa, fibroangiomasitosa y actínica.

Este subtipo de rosácea afecta característicamente a los hombres. Se piensa que las mujeres se ven menos afectadas por influencia hormonal, diagnóstico más precoz, terapias oportunas y factores desconocidos^{1,2,4,5}.

- Rosácea ocular

La rosácea ocular tiene una frecuencia de 58%. Puede aparecer antes, junto con, o después de la rosácea cutánea. En la mayoría de los pacientes, 50%, los síntomas oculares aparecen después, sin embargo, hasta en un 20% de los afectados las manifestaciones oculares preceden a las cutáneas, y en un porcentaje menor estas aparecen en forma simultánea. La severidad de los síntomas oculares no se correlaciona con la severidad de los síntomas cutáneos⁶.

Las manifestaciones oculares incluyen: blefaritis, conjuntivitis, iritis, escleritis, hipopion, queratitis, fotofobia, dolor, prurito, sensación de cuerpo extraño y ojo seco por defecto o mala calidad de la lágrima.

La blefaritis y la conjuntivitis son las más frecuentes. En casos muy severos, la queratitis puede llevar a una pérdida de la visión^{1,6}.

- Rosácea granulomatosa

Es considerada la única verdadera variante de la rosácea. Es más frecuente en hombres. Histológicamente se caracteriza por la presencia de granulomas. Clínicamente se caracteriza por presencia de pápulas amarillentas, rojas o marrones de apariencia monoforma, y nódulos, localizados en las mejillas o en la piel periorificial. Pueden evolucionar dejando cicatrices. El resto de la piel del rostro es de apariencia normal. Otros síntomas y signos de rosácea no son necesarios para hacer el diagnóstico en esta variedad^{1,4,5}.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la rosácea incluye múltiples patologías que pueden cursar con eritema facial y lesiones inflamatorias papulopustulares. Entre ellas destacan enfermedades sistémicas como policitemia vera, enfermedades del tejido conectivo, síndrome carcinoide, mastocitosis y causas neurológicas de *flushing*; medicamentos que inducen *flushing* como vasodilatadores (ej., ácido nicotínico), bloqueadores de los canales de calcio, morfina, tamoxifeno, corticoides sistémicos, ciclosporina, amiodarona; patologías cutáneas como acné vulgar, otras dermatosis acneiformes, dermatitis periorificial, dermatitis seborreica, corticoestropeo, fotodaño, dermatitis de contacto y otras. Algunas pueden aparecer en forma concomitante^{1,4,5}.

Tratamiento

La rosácea se considera una enfermedad tratable y controlable. Existen múltiples modalidades de tratamiento dirigidas al manejo de los signos y síntomas de la enfermedad.

Los principales objetivos terapéuticos son:

- Alivio de los síntomas y signos.
- Prevenir o retrasar la aparición de formas más severas de la enfermedad.
- Facilitar la remisión y evitar las recaídas.
- Mantener la piel en las mejores condiciones posibles.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes con rosácea.

El tratamiento incluye el manejo general de los pacientes, tratamientos tópicos, sistémicos y cirugía^{2,4,5,7}.

1. Medidas generales

Consiste en la instrucción minuciosa de los pacientes acerca de la cronicidad de su enfermedad, la naturaleza intermitente de las exacerbaciones, las prácticas generales del cuidado de su piel, fotoprotección, modificación de los factores precipitantes, las expectativas del tratamiento, la adherencia y el cumplimiento de éste.

- Cuidados generales de la piel. Es importante que los pacientes sean informados sobre el tipo de productos de uso facial que pueden usar y los que deben evitar. Los productos de limpieza general deberían ser utilizados suavemente, sin frotar. Es preferible evitar los limpiadores a base de alcohol o acetona y los astringentes, dado que con frecuencia producen irritación y eritema. De igual modo no se recomiendan las formulaciones abrasivas o aquellas que contienen agentes exfoliantes, como el ácido glicólico o el ácido salicílico, al menos en la etapa inicial de tratamiento. Pueden usarse *limpiadores libres de jabones*, generalmente en forma de detergente sintético suave en barra o líquido. Luego de la aplicación de algunos productos medicados se puede utilizar un *humectante* si se observa resecaimiento. Es preferible evitar los humectantes que contienen aditivos especiales, como el retinol, en especial al inicio. En pacientes con eritema facial pronunciado, puede ser útil el uso de maquillaje para cubrir las zonas más eritematosas. Se prefieren los maquillajes suaves, líquidos o en polvo. También, el uso de productos calmantes que disminuyen el eritema, como manzanilla, vitamina K y timolol⁷.

- Fotoprotección. La protección diaria contra los rayos ultravioleta es un componente fundamental del tratamiento. Esto se realiza evitando la exposición solar del mediodía, permanencia en áreas de sombra, empleo de sombreros, evitar el bronceado natural o artificial y uso de pantallas solares. Se sugiere la

utilización de una pantalla solar capaz de filtrar rayos UVB y UVA junto con un factor de protección solar.

- Evitar factores desencadenantes. Evitar comidas que desencadenen *flushing*, aliños, alcohol, comidas o bebidas calientes, áreas cerradas, calurosas, saunas, vapor de la ducha, horno de la cocina, plancha, etc.

2. Tratamientos tópicos

Múltiples medicamentos tópicos se utilizan para el manejo de pacientes con rosácea; sin embargo, solo tres medicamentos tópicos han sido aprobados por la FDA para uso en estos pacientes. Todos están indicados para el manejo de las pápulas, pústulas y el eritema. Todos pueden irritar el rostro en la etapa aguda. Estos incluyen: Metronidazol al 0,75% y 1%, ácido azelaico 15% gel, sulfacetamida sódica 10% con sulfuro 5%^{2,7}.

- Metronidazol

Es un antibiótico imidazólico utilizado para el tratamiento de pápulas, pústulas y en menor medida eritema en pacientes con rosácea. No produce cambios en las telangiectasias. Se postula que ejerce su acción al inhibir la formación de especies reactivas del oxígeno y por tener otras propiedades antiinflamatorias. Su eficacia en rosácea no estaría relacionada con sus propiedades antimicrobianas².

Existen múltiples estudios doble ciego, randomizados, con placebo, que han demostrado la efectividad y perfil de seguridad de este medicamento⁷.

En un estudio doble ciego, controlado de 174 pacientes comparando el uso de metronidazol tópico con excipientes, se demostró una reducción en las lesiones inflamatorias de 48% a 65% con metronidazol vs. 20% a 50% con el excipiente.

Existen formulaciones en crema, gel y loción, con concentraciones de 0,75% a 1%. No se han descrito diferencias significativas con la aplicación una o dos veces al día, o con las diferentes concentraciones, por lo tanto se recomienda su uso solo una vez al día, en la concentración mejor tolerada por el paciente, por un promedio de tres a cuatro meses. Se evidencia mejoría clínica a las tres semanas de tratamiento, con inducción de remisión prolongada tras el uso continuo.

El producto está contraindicado en aquellos pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al metronidazol, a los parabenos, o a cualquiera de los componentes de la fórmula, y en casos de rosácea muy irritada y sensible.

Los eventos adversos señalados con mayor frecuencia fueron prurito, sequedad o sensación urente, en menos del 2% de los pacientes. Los efectos sistémicos no fueron significativos debido a que presenta escasa absorción de este tipo. Los estudios de toxicidad cutánea indican que no induce fototoxicidad,

alergia por contacto o sensibilidad por contacto. Se considera categoría B en el embarazo. No se recomienda su uso en el periodo de lactancia⁷.

- Sulfacetamida sódica 10%-sulfuro 5%

La loción de sulfacetamida-sulfuro se utilizó inicialmente para el tratamiento del acné vulgar y luego para la dermatitis seborreica y la rosácea. La sulfacetamida tiene propiedades antibacterianas y el componente sulfuro otorga propiedades antifúngicas, antidemodex y efectos queratolíticos. Es útil para el tratamiento de pápulas, pústulas y eritema en pacientes con rosácea. En un estudio doble ciego y controlado de 94 pacientes comparando el uso de sulfacetamida-sulfuro versus el excipiente, la loción de sulfacetamida-sulfuro aplicada dos veces al día redujo significativamente el recuento de lesiones inflamatorias y eritema a las cuatro semanas; en la octava semana de tratamiento los valores de reducción fueron del 78% vs. 83%, respectivamente⁷. Otros estudios han demostrado que existe una eficacia comparable entre la loción de sulfacetamida-sulfuro y el gel de metronidazol al 0,75%⁷.

Las formulaciones con sulfacetamida-sulfuro son especialmente útiles en pacientes que presentan en forma simultánea rosácea y dermatitis seborreica.

Las formulaciones actualmente disponibles son loción, crema, gel o limpiador, y están asociadas con perfiles favorables de seguridad y tolerabilidad. Los pacientes ocasionalmente pueden presentar reacciones locales en el sitio de la aplicación, como sequedad facial, eritema o prurito, pero son en general leves, transitorias y tienden a desaparecer con el tiempo.

Es preferible evitar este agente en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad o alergia a las sulfonamidas o al azufre. La combinación se considera categoría C en el embarazo^{2,7}.

- Ácido azelaico

Es un ácido dicarboxílico con propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y queratolíticas. Su efecto antiinflamatorio ejercido a través de la reducción de las especies reactivas de oxígeno es lo que otorga su mayor efectividad en el tratamiento de la rosácea.

El ácido azelaico ha sido utilizado para el tratamiento del acné como una formulación en crema al 20%. Investigaciones adicionales han permitido el desarrollo de una formulación en gel al 15%, que mostró una mayor penetración percutánea *in vitro* a pesar de su menor concentración.

Dos ensayos paralelos, doble ciego y controlados con excipientes, de 12 semanas de duración, evaluaron la aplicación del gel de ácido azelaico al 15% dos veces al día para el tratamiento de pacientes adultos con rosácea papulopustu-

losa moderada. En ambos estudios se pudo demostrar una superioridad del gel estadísticamente significativa sobre el excipiente solo, con reducciones en el recuento de lesiones inflamatorias (58% vs. 40% y 51% vs. 39% en ambos ensayos) y en el eritema (44% vs. 29% y 46% vs. 28%). La mejoría en los parámetros de eficacia se evidenció dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y continuó a lo largo de las 12 semanas del estudio.

El ácido azelaico tiene un adecuado perfil de seguridad y tolerabilidad y no promueve la resistencia bacteriana. Reacciones adversas locales en el sitio de aplicación como prurito, quemazón y ardor, son en general leves y transitorias. Está considerado categoría B en el embarazo^{2,7,8}.

Otros tratamientos tópicos

- Clindamicina (loción y gel 1%).

Antibiótico semisintético efectivo en rosácea papulopustular leve a moderada. Se han visto mejores resultados al compararla con tetraciclina vía oral en algunos estudios en la erradicación de pústulas. Categoría B en embarazo^{2,7}.

- Eritromicina (loción y gel 2%-4%)

Se utiliza en rosácea papulopustular. Tiene efecto antimicrobiano y antiinflamatorio. Estudios demuestran su utilidad después de cuatro semanas de tratamiento, aplicada dos veces al día, con reducción significativa del eritema, pápulas y pústulas. Efectos secundarios reportados son prurito y sequedad transitoria. Categoría B en embarazo⁷.

- Tretinoína (crema 0,025%, 0,05% y 0,1%; gel 0,01% y 0,025%; loción 0,05%).

Su uso se considera controvertido en pacientes con rosácea. La tretinoína tópica promueve el remodelamiento del tejido conectivo en la dermis papilar y reticular y minimiza la inflamación dérmica con el uso a largo plazo. Puede ser útil en rosácea rebelde a tratamiento habitual, pero la recurrencia es común. Debido a su potencial efecto irritante, debe ser utilizada con mucho cuidado en pacientes con rosácea. Además, se ha asociado con la estimulación de la angiogénesis; sin embargo, no se ha demostrado aumento de telangiectasias. Se debe comenzar con una concentración baja y aumentar según tolerancia. Puede existir toxicidad al administrar vitamina A sistémica conjuntamente. La irritación se incrementa cuando es coadministrada con sulfuro, peróxido de benzoilo y resorcinol.

La fototoxicidad aumenta cuando se administra con tetraciclinas, fluoroquinolonas o tiazidas. Es categoría C en el embarazo⁷.

- Peróxido de benzoilo (gel, crema, loción 1%-10%).

El peróxido de benzoilo tiene acción antibacteriana y queratolítica, provoca una reducción del contenido de lípidos y ácidos grasos de la piel y una ligera descamación. Es absorbido por la piel y luego metabolizado en ácido benzoico. Cerca del 5% de la droga metabolizada es absorbida sistémicamente y excretada sin alteración por la orina. El compuesto puede provocar sequedad e irritación marcadas, además de dermatitis de contacto alérgica. En algunos pacientes puede producir disminución de pápulas y pústulas. Es categoría C en embarazo⁷.

- Inhibidores de la calcineurina

Tacrolimus (ungüento 0,03%-0,1%). Inmunomodulador tópico, que induce una inmunosupresión al inhibir la primera fase de activación de las células T. Útil en el tratamiento de pacientes con rosácea inducida por esteroides. La absorción de tacrolimus es mínima, pero se excreta por la leche⁷.

Pimecrolimus (ungüento 1%). Al igual que tacrolimus su utilidad está demostrada para el tratamiento de pacientes con rosácea inducida por corticoides. Pacientes tratados con pimecrolimus 1% dos veces al día durante cuatro a ocho semanas no mostraron mejores resultados que el vehículo utilizado. No usar en embarazo ni en lactancia.

3. Tratamientos sistémicos

- Tetraciclinas

Son antibióticos bacteriostáticos, que inhiben la síntesis proteica bacteriana uniéndose a la subunidad 30-S de los ribosomas. Tienen además una acción antiinflamatoria ya que disminuyen la activación del complemento, la liberación de lisosomas de los polimorfonucleares por su unión a calcio alteran la quimiotaxis y reducen la adherencia de los leucocitos a las paredes vasculares, producen desregulación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y TNF α y reducen la producción de especies reactivas del oxígeno. Por otra parte, su uso se ha vinculado a una disminución de la cantidad de ácidos grasos en la piel. Por todo lo anterior son de gran utilidad en el tratamiento de la rosácea y del acné vulgar.

Los antibióticos pertenecientes a la familia de las tetraciclinas generalmente son utilizados por vía oral. Su absorción por vía gastrointestinal es incompleta, variable y se ve afectada por la presencia de alimentos. No deben administrarse con productos lácteos, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, sales de calcio o magnesio o preparados con hierro, ya que forman quelatos con estos iones dificultando la absorción. La resistencia se establece en forma lenta, y generalmente es cruzada con respecto a las otras tetraciclinas.

Hoy en día, los derivados de segunda generación, limeciclina, doxiciclina y minociclina, presentan una buena absorción, incluso en presencia de comida. Se distribuyen en todos los tejidos y líquidos del organismo, debido a su liposolubilidad. Por ser lipofílicas, todas las tetraciclinas cruzan la placenta pudiendo causar graves efectos en el desarrollo fetal, como alteración en la formación ósea, llegando incluso al 40% y alteraciones dentarias, por lo que está contraindicado su uso en el embarazo y lactancia^{2,7}.

Se unen a proteínas plasmáticas en grado variable, 85% a 95% para minociclina y doxiciclina, y hasta 20% para la oxite-traciclina. Minociclina y doxiciclina tienen una vida media prolongada, de 16-18 horas versus 6 a 11 horas de la tetraciclina y ocho horas de limeciclina.

Pueden inducir fotosensibilidad, más vista en climas cálidos. Se depositan en tejidos calcificados como dientes y huesos, pudiendo inducir cambios en la coloración de éstos. La minociclina puede desencadenar reacciones tipo vértigo, inestabilidad y tinitus.

Las dosis más utilizadas en nuestro medio son:

Tetraciclina: Tratamiento inicial con 500 mg dos a tres veces al día por diez días para corregir y luego 500 mg una vez al día por dos a tres meses.

Minociclina: 50-100 mg/día

Doxiciclina: 40-100 mg/día. Se puede iniciar con 100 mg dos veces al día por diez días y luego dosis de mantención de 40 mg al día por seis semanas hasta tres meses.

Debido al eventual desarrollo de resistencia bacteriana, se prefiere el uso de doxiciclina en dosis antiinflamatorias de 40 mg/día en períodos de mantención (no disponible en Chile).

- Macrólidos

La eritromicina es utilizada como tratamiento sistémico en pacientes con rosácea cuando existe intolerancia, alergia o resistencia al uso de tetraciclinas, o frente a contraindicaciones como embarazo, lactancia y niños menores de 12 años. También es utilizada en el tratamiento de la rosácea ocular. La dosis recomendada es de 500 mg/día. Categoría B en el embarazo.

La claritromicina, macrólido de segunda generación, es útil para el tratamiento de pacientes con rosácea papulopustular, provocando disminución de lesiones inflamatorias y eritema a las seis semanas de tratamiento. Se utiliza en dosis de 250 mg/día. Categoría C en el embarazo.

La azitromicina, también macrólido de segunda generación, sería efectiva en pacientes con rosácea por sus propiedades

antioxidantes. Se utiliza en dosis de 500 mg/día por tres días, descansar cuatro días y volver a repetir por cuatro ciclos. Categoría B en el embarazo.

La ventaja de los macrólidos de segunda generación estaría dada por su mejor biodisponibilidad y menos índice de efectos adversos gastrointestinales. Aún se necesitan ensayos clínicos controlados para demostrar la efectividad de estos antibióticos en el tratamiento de pacientes con rosácea⁷.

- Metronidazol

Terapia de segunda línea. Es un antibiótico imidazólico con actividad contra varios agentes anaerobios y protozoos. La terapia oral ha demostrado ser útil en el tratamiento de pápulas y pústulas en la rosácea y como tratamiento de mantención cuando las otras terapias han fallado o están contraindicadas. Dosis: 250 a 500 mg/día. Categoría B en el embarazo.

Puede incrementar la toxicidad de anticoagulantes, litio y fenitoína. La cimetidina puede incrementar la toxicidad del metronidazol. Se puede presentar reacción disulfiram con la ingesta de etanol. Es necesario ajustar dosis en enfermedad hepática⁷.

- Isotretinoína

La isotretinoína es un eteroisómero sintético del ácido holo-trans-retinoico (tretinoína). El mecanismo de acción no se conoce aún en detalle, pero se ha observado que la mejoría clínica del acné grave va asociada a una reducción dosis-dependiente de la actividad de las glándulas sebáceas y una disminución, histológicamente demostrable, de su tamaño. La isotretinoína oral ejerce asimismo un efecto antiinflamatorio sobre la piel. Debido a este efecto reduce el eritema, pápulas y pústulas en pacientes con RPP. Generalmente se indica cuando la rosácea no ha respondido a otros tratamientos. También ha demostrado disminuir el volumen nasal en rinofima. En este grupo, los mejores resultados se han visto en pacientes jóvenes con enfermedad poco avanzada⁷.

La dosis puede fluctuar entre 0,5-1 mg/kg, pero algunos autores prefieren dosis baja (10 mg/día) durante uno a tres meses. Está contraindicada en el embarazo, lactancia, insuficiencia renal o hepática, hipervitaminosis A, y en pacientes con hiperlipidemia o hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del preparado.

4. Láser

Es de utilidad para disminuir telangiectasias, eritema y cambios fimosos. El láser vascular, como el laser de colorante pulsado, emite una luz que es absorbida selectivamente por la oxihemoglobina, permitiendo la destrucción del vaso sin provocar daño del tejido adyacente. Es de elección para el tratamiento de eritema persistente y vasos superficiales. Para vasos más

profundos se pueden utilizar mayores longitudes de onda, como Er:Yag y Nd:Yag. La rinofima puede ser tratada con una variedad de métodos quirúrgicos, incluyendo láser *resurfacing* ablativos como láser de CO₂. Los resultados cosméticos son comparables a una resección parcial con electrocirugía o radiofrecuencia. No se ve aumentado el riesgo de infección ni de cicatrices. La eficacia a largo plazo no ha sido estudiada, pero la terapia de mantención puede ser necesaria para el control de las manifestaciones vasculares de la enfermedad, ya que las telangiectasias y el eritema tienden a recidivar⁷.

5. Terapia de luz pulsada

La luz pulsada penetra la piel más profundamente que el láser vascular y actúa sobre múltiples cromóforos como hemoglobina y melanina. Se usa para tratar lesiones vasculares, lesiones pigmentarias y fotoenvejecimiento. Permite el tratamiento de áreas grandes y vasos profundos. Se han reportado tratamientos exitosos en muchos pacientes con baja incidencia de efectos adversos⁷.

6. Otros tratamientos

- Fitoterapia

Debido a que en muchas ocasiones el tratamiento es insatisfactorio, los pacientes recurren al uso tópico de hierbas. Entre éstas podemos mencionar té verde, manzanilla, lavanda, licorice, aceite del árbol de té y harina de avena, entre otras. La utilidad de la mayoría de estas hierbas está basada en su capacidad antiinflamatoria^{2,7}.

Antihistamínicos

En pacientes que refieren prurito también es útil el uso de anti-histamínicos, que además de su efecto antipruriginoso otorgan un efecto antiinflamatorio^{2,7}.

Rosácea ocular

Siempre se debe preguntar dirigidamente por la presencia de síntomas oculares, y realizar una derivación oportuna al oftalmólogo si estuviesen presentes. El tratamiento de la rosácea ocular está orientado a prevenir la irritación ocular con lubricación (lágrimas artificiales) y limpieza de párpados y a controlar la inflamación con drogas tópicas y sistémicas. Las tetraciclinas son de elección, provocando distintos efectos, como disminución de la flora bacteriana y de la expresión de metaloproteinasas, alteran la secreción de las glándulas de Meibomio, inhiben las lipasas bacterianas e inducen un efecto inmunomodulador. Se recomienda el uso de doxicilina en dosis de 100 mg/día por 12 semanas. Protección ocular con lentes solares^{6,7}.

Rinofima

La isotretinoína oral en bajas dosis es el tratamiento de elección para rinofima leve a moderada de corta evolución. En pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad se requiere de intervenciones quirúrgicas solas o en combinación con tratamiento sistémico. Alternativas quirúrgicas incluyen remodelación con bisturí, electrocoagulación y radiofrecuencia, dermabrasión, ablación con láser o una combinación de técnicas⁷.

Referencias bibliográficas

1. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(3):327-341.
2. Elewski BE, Draelos Z, Dréno B, Jansen T, Layton A, *et al*. Rosacea-global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;25(2):188-200.
3. Wilkin J, Dahl M, Detmar M, Drake L, Feinstein A, *et al*. Standard classification of rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(4):584-587.
4. Guy F Webster. Rosácea y enfermedades relacionadas. Bologna J, Jorizzo J., Rapini R. *Dermatología*. Primera edición. Editorial Elsevier Madrid, España, 2004; 39:545-552.
5. Michelle T. Pelle. Rosacea. Fitzpatrick's. *Dermatology in General Medicine*. Séptima edición. Editorial McGraw Hill Medical USA, 2008; 79:741-747.
6. Lobos MC, Saavedra T, Bello MP. Estudio de Compromiso Ocular en Pacientes con Rosácea. *Rev Chilena Dermatol* 2008; 24(3):212-217.
7. Pelle MT, Crawford GH, James WD. Rosacea: II. Therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):499-512.
8. Thiboutot D, Thieroff-Ekerdt R, Graupe K. Efficacy and safety of azelaic acid (15%) gel as a new treatment for papulopustular rosacea: Results from two vehicle-controlled, randomized phase III studies. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48(6):836-845.

Hidratación y Limpieza **natural**
en **equilibrio** con la piel

dermotivin Original
Líquido

dermotivin Original
Solo para uso facial
limpia tu piel

La versatilidad del limpiador

97% de los pacientes sintió la piel más hidratada

dermotivin Original

La armonía del limpiador hidratante
Satisfacción cosmética superior

Aloe Vera y Calendula

GALDERMA
Committed to the future of dermatology

¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Mercedes Cano¹, Verónica Gallerano², Gustavo Ponssa², Susana Pereyra², Mónica Herrero³.

¹Residente 3er año de Dermatología; ²Dermatólogos Servicio de Dermatología Hospital Córdoba; ³Anatomopatólogo, Servicio de Dermatología Hospital Córdoba, Córdoba, Argentina.

Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 47 años de edad, oriundo de Córdoba, Argentina, con antecedentes personales patológicos de trasplante renal por insuficiencia renal crónica secundaria a nefroangioesclerosis, realizado hace dos años. Actualmente medicado con ácido micofenólico 720 mg cada 12 horas, prednisona 8 mg día, ciclosporina 180 mg cada 12 horas, aciclovir 200 mg día, ácido fólico 5 mg día y ranitidina 300 mg día.

Se presenta a la consulta por lesiones ulceradas en ambos miembros inferiores con costra necrótica, de bordes socavados, dolorosos, rodeados por áreas eritemato violáceas, de 45 días de evolución aproximadamente (Figura 1).

Se realiza biopsia e histopatología donde se observa lesión ulcerada con numerosas hifas anchas no tabicadas con ramificaciones irregulares. En epidermis adyacente se observa hiperplasia pseudoepiteliomatosa y moderado infiltrado perivascular en dermis subyacente (Figura 2).

Diagnóstico

Mucormicosis cutánea primaria

La mucormicosis es una enfermedad infecciosa causada por hongos del orden de mucorales, siendo los más frecuentemente involucrados *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor*, *Absidia* y *Cunninghamella*. Estos son hongos ubicuos que habitan en la tierra y se alimentan de materiales orgánicos en descomposición, encontrándose en los mismos en forma de mohos y en los tejidos en forma de hifas.

Por su bajo potencial virulento solo produce la enfermedad en individuos inmunocomprometidos, donde pueden causar infecciones graves e incluso mortales. Lo más habitual es que el hongo penetre a través de las vías respiratorias, aunque en la mucormicosis cutánea primaria las esporas se introducen de forma directa a través de la piel excoriada, tras lo que proliferan y pueden generalizar la invasión. Los neutrófilos son la principal defensa del huésped contra los mucorales y las deficiencias funcionales o numéricas de



Figura 1

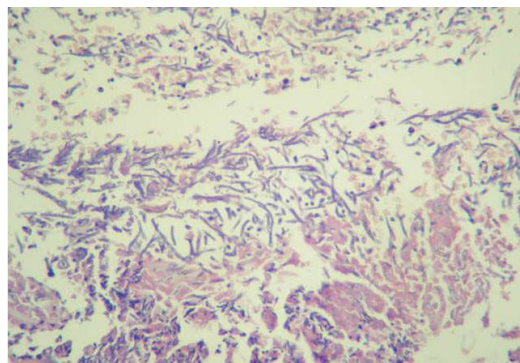


Figura 2

los macrófagos, neutrófilos o monocitos pueden resultar en una enfermedad invasora¹. Se asocia frecuentemente a diabetes mellitus descompensada, leucemias, trasplante de órganos, neutropenia, grandes quemados, tratamientos quimioterápicos y aplicación de deferoxamina². Hay seis formas clínicas descritas: rinocerebral, cutánea, gastrointestinal, pulmonar, diseminada y misceláneas (corazón, huesos, riñón, vejiga, mediastino, tráquea)³.

La forma cutánea constituye menos del 10% de los casos reportados⁴. Afecta sobre todo a la epidermis y dermis y la necrosis se produce de forma secundaria a la invasión vascular. Puede ser primaria con una puerta de entrada cutánea o secundaria por afecta-

Correspondencia: Mercedes Cano.

Correo electrónico: mercano1@yahoo.com.ar

ción metastásica donde el compromiso de la piel se produce por fungemia, que es muy difícil de demostrar en los hemocultivos. Se han descrito además casos de epidemias por vendajes elásticos contaminados^{5,6} y casos aislados relacionados con traumatismos menores, quemaduras y abrasiones, picaduras de insectos y tras aplicación de inyecciones intramusculares.

La mucormicosis cutánea primaria se puede presentar en tres formas clínicas: superficial, nodular y gangrenosa. El tipo superficial se presenta como úlceras que no sanan, poco sintomáticas. El tipo gangrenoso se caracteriza por la extensión de la infección hacia tejido celular subcutáneo y fascias, generalmente en la periferia de las lesiones hay áreas de celulitis muy dolorosas, aunque algunas pueden tener la sensibilidad abolida por la necrosis. La variedad aquí expuesta correspondería a la forma gangrenosa. La forma nodular se ha reportado aun en personas sanas o de forma rara como diseminación en pacientes debilitados⁷.

El diagnóstico clínico requiere la confirmación histológica con la demostración del microorganismo. Con las coloraciones convencionales se pueden observar las hifas anchas de 10-20 micrómetros de diámetro, no tabicadas, con ramificaciones en ángulo recto; además es constante el infiltrado neutrofilico (excepto en pacientes neutropénicos) y vasculitis inflamatoria que afecta arterias y venas³. Solo se requiere el cultivo para la identificación del género y especie⁸, ya que no tiene valor diagnóstico aislado porque podría corresponderse a contaminación. Se realiza en medio de cultivo de agar dextrosa Sabouraud simple y con antibiótico, desarrollando en 2-5 días colonias blancas, grises o parduscas.

La mucormicosis cutánea primaria debe distinguirse con otras enfermedades infecciosas como las producidas por *Aspergillus*, ya que ambas producen lesiones necróticas por la naturaleza angiocéntrica de estos hongos. La aspergilosis cutánea primaria es una entidad rara que se caracteriza por la presencia de ampollas hemorrágicas que progresan hasta úlceras necróticas. Histológicamente se observan hifas delgadas, tabicadas y con ramificaciones en ángulo agudo.

Otro diagnóstico diferencial a considerar es el ectima gangrenoso producido por *Pseudomonas aeruginosa* que comienza como una lesión infartada de color gris metálico con eritema circundante y rápidamente evoluciona a una escara necrótica negra. En la histología se observa una vasculitis séptica distintiva y en la coloración de gram se observan las bacterias gramnegativas delgadas y muy abundantes. En pacientes trasplantados, por la alteración del metabolismo fósforo-cálcico, ante lesiones ulceradas, dolorosas, también se debe diferenciar de la arteriopatía urémica calcificante (calcifilaxis); histológicamente se observan en las paredes vasculares de la dermis e hipodermis depósitos cálcicos.

Al ser considerada una enfermedad oportunista es fundamental como primera medida terapéutica la corrección de la enfermedad de base o factor predisponente en caso de que sea posible. El tratamiento para las formas diseminadas se realiza con anfotericina B desoxicolato endovenosa a dosis altas 1-1,5 mg/kg/día, llegando a una dosis acumulada de 2-4 gramos; además de realizar el debridamiento quirúrgico amplio de los tejidos necrosados. También se usa anfotericina en complejos liposomales con buena repuesta terapéutica. Ninguno de los azoles (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, fluconazol) ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de las mucormicosis. La tasa de mortalidad para las formas cutáneas varía entre 5%-20%, siendo en otras formas de mucormicosis la mortalidad altísima del 67%-100%⁹.

En nuestro paciente se realizó tratamiento con Anfotericina 1 mg/kg/día y debridación quirúrgica de las lesiones, pero el paciente fallece a los siete días de su internación por insuficiencia respiratoria aguda secundaria a la diseminación de su mucormicosis cutánea.

Comentario final

Debe sospecharse de esta enfermedad en pacientes con alteraciones inmunitarias que presenten lesiones ulceradas con costra necrótica acompañante, requiriendo la confirmación histológica para no retrasar el tratamiento ya que presenta alta tasa de mortalidad.

Referencias bibliográficas

- Gonzalez C, Rinaldi M, Sugar A. Zygomycosis. Infectious disease clinics of North America 2002; 125:952-956.
- Van Custsem J, Boelaert JR. Effects of deferoxamine, feroxamine and iron on experimental mucormycosis (zygomycosis). Kidney Inter. 1989 Dec; 36(6): 1061-1068.
- Sugar A. Microorganismos causantes de mucormicosis y especies relacionadas. En: Mandell, Benet y Dollin, Enfermedades infecciosas. Principios y práctica 2005. Elsevier, Madrid. Pág: 2973-2980.
- Wall S, Lee KH, Alvarez JD, Bigelow DC. Cutaneous mucormycosis of the external ear. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 Feb; 126(2): 236-239.
- Gartenberg G, Bottone EJ, Keusch GT, Weitzman I. Hospital-acquired mucormycosis of skin and subcutaneous tissue: epidemiology, mycology and treatment. N Engl J Med. 1978; 299: 1115-1117.
- Mead JH, Lupton GP, Dillavou CL, Odom RB. Cutaneous Rhizopus infection: occurrence as a postoperative complication associated with an elasticized adhesive dressing. JAMA, 1979 Jul 20; 242(3):272-274.
- Sanchez M, Ponge - Wilson I, Moy JA, Rosenthal S. Zygomycosis and HIV infection. J Am Acad Dermatol 1994 May; 30(5Pt 2): 904-908.
- Aguad L, Quezada L, Rahal M. Mucormicosis rinosinusal en un paciente infectado por HIV. Rev Chil Infec 2004; 21 (4): 345-350.
- Adam RD, Hunter G, DiTomasso J, Comerci G Jr. Mucormycosis: emerging prominence of cutaneous infection. Clin Infec Dis. 1994 Jul;19(1): 67-76.

¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

Ana Batalla C¹, Elena Rosón L¹, Paula Dávila S¹, Carlos de la Torre F¹.

¹Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario de Pontevedra, España

Caso clínico

Una niña de un año, con adecuado desarrollo psicomotriz y sin antecedentes personales o familiares de interés, presentaba lesiones pigmentadas lineales y asintomáticas en tronco y extremidades, de inicio a las pocas semanas de vida. Las lesiones aparecían progresivamente sobre piel sana, y no habían estado precedidas de eritema, edema o lesiones de contenido líquido. Los padres de la paciente negaban la aplicación de productos tópicos o administración de fármacos que pudiesen inducir alteraciones pigmentarias. En la exploración física se observaron máculas hiperpigmentadas de color marrón claro, que se disponían de modo lineal o espiral siguiendo las líneas de Blaschko, afectando a tronco y extremidades (Figura 1). Las uñas eran normales. No existían otras lesiones cutaneomucosas, y tampoco se presentaron alteraciones en la dentición ni en la sudoración. En el estudio histológico de las lesiones pigmentadas se observó hiperpigmentación de la capa basal de la epidermis y muy discreto infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular en dermis superficial. No existían macrófagos melanófagos en dermis ni otros datos de incontinencia pigmentaria (Figura 2).



Figura 1

Máculas pigmentadas de color marrón claro, lineales y arremolinadas en la espalda de la paciente.

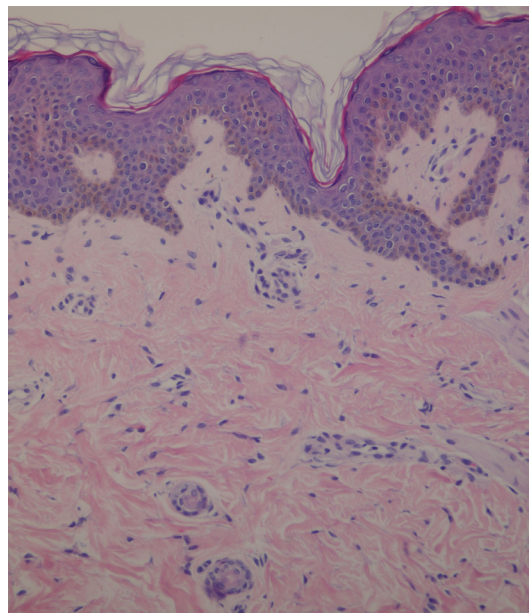


Figura 2

Hiperpigmentación de la capa basal de la epidermis. [Hematoxilina-eosina, x200].

Correspondencia: Ana Batalla C.
Correo electrónico: anacebey@yahoo.es

Diagnóstico

Hipermelanosis nevoide lineal y espiral

Tratamiento y evolución

Se decidió actitud conservadora con revisiones periódicas de la paciente. Tras dos años de seguimiento, las lesiones se han mantenido estables, aunque con crecimiento progresivo y armónico en relación con el desarrollo pondoestatural. Tampoco se han presentado otros signos o síntomas por aparatos y sistemas.

Comentarios

La hipermelanosis nevoide lineal y espiral (HNLE) fue inicialmente descrita por Kalter *et al.* en 1988¹, habiendo recibido diversos nombres en la literatura (nevus lentiginoso zosteriforme, hiperpigmentación semejante a una cebra, hiperpigmentación reticulada de lijima e hiperpigmentación progresiva cribiforme y zosteriforme)^{2,3}.

Generalmente es una alteración benigna, aunque puede asociarse con anomalías cromosómicas^{1,4}. Suele ocurrir como un trastorno esporádico y no muestra predilección por el sexo^{2,5-7}.

Se caracteriza por la presencia de máculas asintomáticas, heterogéneamente pigmentadas, reticuladas y espirales, que siguen las líneas de Blaschko y que no presentan atrofia ni están precedidas de una fase inflamatoria¹. Las lesiones se localizan en tronco, extremidades, cuello y cara⁶. Las mucosas y la superficie palmoplantar no suelen estar afectas^{1,6}. Ocasionalmente puede haber zonas de hipopigmentación. Puede asociarse a alteraciones esqueléticas, anomalías del sistema nervioso central, defectos cardíacos congénitos, retraso psicomotor, sordera, alteraciones oculares, braquidactilia, sindactilia, asimetría facial y corporal y pseudohermafroditismo^{2-4,6,7}.

La HNLE suele presentarse a las pocas semanas del nacimiento, con extensión de la pigmentación de manera progresiva hasta los 2-3 años, y posterior estabilización. Persiste durante toda la vida aunque la pigmentación puede atenuarse^{1,4,8}. Al igual que las lesiones pigmentadas, la afectación extracutánea de la HNLE es también de aparición temprana².

Histológicamente se caracteriza por hiperpigmentación de la capa basal de la epidermis, con melanocitos prominentes pero sin proliferación de los mismos ni incontinencia pigmentaria, hallazgos observados en nuestra paciente⁵. Puede en ocasiones haber una elongación lentiginosa de las crestas epidérmicas y discreto aumento en el número de melanocitos⁶.

Existen homologías llamativas entre la hipomelanosis de Ito (HI) (hipopigmentación a lo largo de las líneas de Blaschko) y la HNLE. Varios pacientes han presentado bandas de hipo e hiperpigmentación, haciendo muy difícil la diferenciación entre ambas

entidades². Además, la HI se ha asociado también con alteraciones neurológicas, epilepsia y anomalías en otros órganos^{8,9}.

En los últimos años ha habido una evidencia creciente de que las hipo e hiperpigmentaciones a lo largo de las líneas de Blaschko son el resultado de un mosaicismo o quimerismo⁹. Los individuos en mosaico están compuestos de dos o más poblaciones celulares genéticamente diferentes, una normal y otra anormal⁷. Una quimera está compuesta por células que se derivan de diferentes cigotos. Las lesiones cutáneas que siguen las líneas de Blaschko reflejan el crecimiento dorsoventral de estos diferentes clones celulares que se originan de células precursoras desde la cresta neural durante la embriogénesis. Así, una opinión emergente es que se debe agrupar bajo la misma nomenclatura a la HI y a la HNLE, como una entidad única, en la cual las alteraciones cutáneas difieren en un mayor o menor número de melanosomas en la línea celular alterada, lo que se traduce clínicamente en la coexistencia de áreas de piel más claras y más oscuras. El término de mosaicismo pigmentario se ha sugerido para definir mejor a estas alteraciones^{2,8}.

Se han determinado casos de HNLE asociados a mosaicismo somático, trisomías en mosaico de los cromosomas 7, 14, 18 y 20, mosaicismo del cromosoma X e inversión pericéntrica del cromosoma 92^{4,7}. La presencia de mosaicismo se relaciona con la aparición de anomalías extracutáneas, lo que ocurre en un bajo porcentaje de los pacientes con estas alteraciones pigmentarias^{4,7}.

Los principales diagnósticos diferenciales de la HNLE (o del mosaicismo pigmentario según lo expuesto previamente) incluyen la incontinencia pigmentaria y el estadio temprano del nevus epidérmico verrucoso inflamatorio lineal (NEVIL)^{7,8}. También se deben considerar el síndrome de Goltz y la atrofo-dermia de Moulin^{6,7}.

La incontinencia pigmentaria es un trastorno hereditario dominante ligado a X generalmente letal en varones, aunque se han descrito casos en varones con síndrome de Klinefelter^{3,4,7,9}. Las manifestaciones cutáneas pasan por cuatro estadios sucesivos: vesiculoso, verrucoso, hiperpigmentación lineal o arremolinada, y cicatrices hipopigmentadas⁹. Sin embargo, hasta en el 14% de los casos los pacientes pueden comenzar en la tercera etapa sin evidencia de los estadios previos³. Los anejos cutáneos incluyendo el pelo y los dientes están comúnmente afectados, con alopecia cicatricial y dientes "en estaca". Histológicamente se observa ausencia de pigmentación de la capa basal, incontinencia pigmentaria, infiltrado eosinofílico y macrófagos en la dermis⁸.

El NEVIL se presenta como hiperpigmentación lineal a lo largo de las líneas de Blaschko, evolucionando posteriormente

a una forma papilomatosa e hiperqueratósica. La afectación cutánea extensa se asocia a menudo con anomalías esqueléticas, oculares y del sistema nervioso. Histológicamente muestra hiperqueratosis, acantosis, elongación de las crestas epidérmicas y papilomatosis⁸.

El síndrome de Goltz o hipoplasia dérmica focal es una genodermatosis de herencia dominante ligada a X que se presenta con máculas atróficas y telangiectasias con disposición reticular o lineal siguiendo las líneas de Blaschko, herniación del tejido celular subcutáneo, papilomas aframbuesados, y asociación con anomalías extracutáneas, generalmente esqueléticas, oculares y dentales. El hallazgo histológico distintivo es la hipoplasia dérmica, siendo también característica la presencia de adipocitos en dermis⁴.

La atrofodermia de Moulin aparece en la infancia tardía y se caracteriza por bandas hiperpigmentadas lineales y ligeramente deprimidas o atróficas, siguiendo las líneas de Blaschko, sin episodios de inflamación previos ni esclerosis o induración. Su distribución es unilateral. A excepción de una hiperpigmentación de la capa basal de la epidermis, no existen alteraciones histológicas⁶.

No hay un tratamiento efectivo para la HNLE, pero el tratamiento con láser o el camuflaje cosmético pueden ser de ayuda. Tampoco se han descrito buenos resultados con despigmentantes tópicos como hidroxicloroquina, ácido glicólico o ácido tricloroacético^{4,6}. Debido a las escasas posibilidades terapéuticas, en lo que a la clínica cutánea se refiere, la actitud conservadora es una opción adecuada; pero debido a la posibilidad de manifestaciones sistémicas o extracutáneas, los pacientes diagnosticados de HNLE deben realizar revisiones periódicas para descartar posibles anomalías asociadas⁶.

Comentario final

La hipermelanosis nevoide lineal y espiral debe considerarse, junto con la hipomelanosis de Ito, como un mosaicismo pigmentario. Es de esencial importancia un estudio y seguimiento de los pacientes para descartar anomalías extracutáneas asociadas.

Referencias bibliográficas

1. Kalter DC, Griffiths WA, Atherton DJ. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(6):1037-1044.
2. Di Lernia V. Linear and whorled hypermelanosis. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(3):205-210.
3. Alrobaee AA, Alsaif F. Linear and whorled nevoid hypermelanosis associated with developmental delay and generalized convulsions. *Int J Dermatol*. 2004;43(2):145-147.
4. Hong SP, Ahn SY, Lee WS. Linear and whorled nevoid hypermelanosis: unique clinical presentations and their possible association with chromosomal abnormality. *Arch Dermatol*. 2008;144(3):415-416.
5. Akiyama M, Aranami A, Sasaki Y, Ebihara T, Sugiura M. Familial linear and whorled nevoid hypermelanosis. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(5):831-833.
6. Yuksek J, Sezer E, Erbil AH, Arca E, Tastan HB, *et al*. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. *Dermatol Online J*. 2007;13(3):23.
7. Hartmann A, Hofmann UB, Hoehn H, Broecker EB, Hamm H. Postnatal confirmation of prenatally diagnosed trisomy 20 mosaicism in a patient with linear and whorled nevoid hypermelanosis. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(6):636-641.
8. Brar BK, Mahajan BB, Puri N. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74(5):512-513.
9. Alvarez J, Peteiro C, Toribio J. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. *Pediatr Dermatol*. 1993;10(2):156-158.

Use of topical antibiotics as prophylaxis in clean dermatologic procedures

Levender MM, Davis SA, Kwatra SG, Williford PM, Feldman SR.
J Am Acad Dermatol. 2012;66(3):445-451.

Introducción: Diversos estudios han demostrado que procedimientos dermatológicos limpios no tienen indicación de profilaxis con antibióticos tópicos. Los antibióticos orales podrían tener un rol en la prevención de infección del sitio operatorio en pacientes con diabetes mal controlada, inmunosupresión y procedimientos en áreas sucias.

Las cirugías dermatológicas limpias muestran, en la mayoría de los estudios actuales, un bajo porcentaje de infección (1%-3%). En un estudio se comparó el uso postoperatorio de bacitracina y vaselina, sin diferencias significativas en las tasas de infección en ambos grupos (0,9% en bacitracina y 2,0% en vaselina). Otro estudio analizó el uso de gentamicina tópica y vaselina en pacientes sometidos a cirugía micrográfica de Mohs, sin diferencias significativas.

Objetivo: Describir el uso de antibióticos tópicos en cirugías dermatológicas limpias en Estados Unidos.

Material y método: Se consultó la base de datos de la Encuesta Nacional de Cuidado Médico Ambulatorio, desde el año

1993 hasta el 2007. Se analizaron la especialidad del profesional, los diagnósticos asociados y uso de antibióticos tópicos. Este último se analizó mediante regresión lineal.

Resultados: Se estimó que 212 millones de procedimientos dermatológicos limpios se efectuaron entre los años 1993 y 2007; se registró el uso de antibióticos tópicos en 10,6 millones (5,0%) de los procedimientos. Los dermatólogos realizaron un 63,3% de los procedimientos quirúrgicos, utilizaron antibióticos tópicos en forma profiláctica en 8,0 millones (6,0%) y fueron más proclives a utilizar la profilaxis antibiótica tópica que los no dermatólogos (6,0% frente a 3,5%). En el análisis temporal de uso de profilaxis antibiótica tópica se mostró una disminución en el tiempo.

Como limitación del estudio, los autores supusieron que el registro del uso de antibiótico tópico correspondía a una indicación profiláctica, pero es llamativa la baja tasa de infección tan solo con usar vaselina, lo que abarataría costos para el paciente y disminuiría riesgo de resistencia bacteriana y reacciones alérgicas medicamentosas (JR).

Hidradenitis suppurativa: the role of deficient cutaneous innate immunity

Dréno B, Khammari A, Brocard A, Moysé D, Blouin E, Guillet G, Léonard F, Knol AC.
Arch Dermatol. 2012;148(2):182-186.

Objetivo: Evaluar la expresión de marcadores de inmunidad innata en el sitio de lesiones nodulares de hidrosadenitis supurativa.

Método: Análisis prospectivo de 12 pacientes con hidrosadenitis supurativa

Pacientes: Doce pacientes (etapas Hurley I o II) en los cuales la enfermedad había progresado por al menos seis meses y que tenían un mínimo de dos nódulos cerrados en áreas típicas. Se realizaron dos biopsias al inicio: una en un nódulo inflamatorio cerrado y una en piel sana adyacente. Los pacientes fueron tratados por tres meses con gluconato de zinc a dosis de 90 mg/día. Una nueva biopsia se repitió en el mismo nódulo. Se realizó un análisis con inmunohistoquímica de los marcadores de inmunidad innata (receptores toll-like 2, 3, 4, 7, y 9; molécula de adhesión intercelular 1; interleuquina 6 y 10; factor de necrosis tumoral; hormona estimulante de melanocitos

α ; factor transformador de crecimiento β ; β -defensina 2 y 4, y factor de crecimiento insulina-like 1).

Resultados: Se observó una disminución de la expresión significativa ($p < 0,001$) de todos los marcadores de inmunidad innata estudiados excepto de IL-10 en el nódulo de hidrosadenitis supurativa y en piel no lesional. La disminución de los marcadores de inmunidad innata fue significativamente mayor en piel lesional comparado con piel normal excepto para el factor de necrosis tumoral. Tres meses de tratamiento con gluconato de zinc indujeron un aumento significativo en la expresión de todos los marcadores involucrados en la inmunidad innata.

Conclusión: Este estudio demostró por primera vez que una deficiencia de los marcadores principales de la inmunidad innata en sitios típicos de hidrosadenitis supurativa podría explicar el desarrollo de nódulos crónicos inflamatorios en esta enfermedad (JA).

Imatinib mesylate as a preoperative therapy in dermatofibrosarcoma: results of a multi-center phase II study on 25 patients

Kérob D, Porcher R, Vérola O, Dalle S, Maubec E, Aubin F, D'Incan M, Bodokh I, Boulinguez S, Madelaine-Chambrin I, Mathieu-Boue A, Servant JM, de Kerviler E, Janin A, Calvo F, Pedeutour F, Lebbe C.

Clin Cancer Res. 2010; 16(12):3288-3295.

Introducción: El tratamiento del dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) consiste en la resección local amplia y cirugía reconstructiva. Más del 95% de los casos presenta una translocación t (17; 22), que resulta en el gen de fusión COL1A1-PDGFB. PDGFB actúa como mitógeno, con activación del receptor de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). Trabajos publicados sugieren que el Imatinib mesilato, un inhibidor de la familia de las tirosina kinasas, tiene potencial clínico en el DFSP al inhibir PDGFR.

Objetivo: Se realizó un estudio multicéntrico de fase II, cuyo objetivo principal fue definir el porcentaje de respondedores clínicos según los "Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos" a la administración preoperatoria de Imatinib mesilato. Los objetivos secundarios fueron determinar la respuesta objetiva a la ecografía y resonancia nuclear magnética, correlacionar la respuesta clínica con la presencia de gen COL1A-PDGFB por FISH y estudio citogenético, evaluación histológica pre y postratamiento y determinar tolerancia y calidad de vida.

Pacientes y métodos: 25 adultos que presentaban DFSP primaria o recurrente fueron incluidos entre 2004-2006. Se ad-

ministró Imatinib mesilato preoperatorio durante dos meses en dosis de 600 mg diarios. Se definió como respuesta clínica una disminución tumoral de al menos 30%. Constituyó un estudio flexible en dos fases, la primera incluyó seis pacientes y la segunda 19. Se utilizó el Test de Fisher con un valor significativo de $P < 0,05$.

Resultados: La respuesta clínica se logró en nueve pacientes (36%). El promedio de reducción tumoral clínica fue de 20%. El gen de fusión COL1A1-PDGFB se detectó en 21 de 25 pacientes. De ellos ocho (38%) con respuesta parcial o completa y 12 (57%) sin respuesta. Hubo pobre concordancia clínico-imagenológica con sobrestimación de la ecografía. A la histología hubo correlación significativa entre la disminución de la densidad celular y respuesta clínica, disminución de la densidad celular y fibrosis. Los efectos adversos se observaron en 22 pacientes (88%) y en tres casos (dos exantemas y un neutropenia) esto requirió suspensión del tratamiento.

Conclusión: El Mesilato de Imatinib ha sido aprobado para el DFSP en casos no resecables y para enfermedad metastásica. Podría ser utilizado como una terapia adyuvante en tumores localmente avanzados y cuando la cirugía es difícil (CR).

Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial

Papp K, Cather JC, Rosoph L, Sofen H, Langley RG, Matheson RT, Hu C, Day RM.

Lancet 2012;6736(12): 60642-60644.

Introducción: Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 no biológico, cuyo mecanismo de acción es modular la producción de mediadores proinflamatorios incluyendo interleuquina 2 (IL-2), IL-12 y TNF-alfa. Su uso en dosis de 20 mg dos veces al día vía oral ha demostrado eficacia en el tratamiento de psoriasis vulgar moderada a severa en estudios preliminares.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad clínica de dosis diferentes de apremilast en el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a severa en 24 semanas.

Pacientes y métodos: Estudio fase 2b, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, donde los participantes fueron asignados al azar (en una proporción 1:1:1:1) para recibir placebo oral o apremilast 10, 20, o 30 mg dos

veces al día. En la semana 16, los pacientes en el grupo de placebo fueron asignados a apremilast 20 ó 30 mg dos veces. Por ende, entre las semanas 16 a 24, investigadores y participantes sabían que el tratamiento no era placebo, pero la dosis era ciega. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que alcanzaron al menos el 75% de reducción del área de la psoriasis (PASI-75) y de la línea de base del índice de gravedad (PGA) en la semana 16.

Resultados: 352 pacientes fueron incluidos, asignados al azar a las cuatro ramas ya descritas sin diferencias significativas de sexo, edad, PASI o PGA al inicio del estudio. En la semana 16, PASI-75 se logró en el 6% de los pacientes asignados a placebo, 11% de los asignados a 10 mg, 29% de los asignados a 20 mg y 41% de los asignados a 30 mg de apremilast. No hubo diferencias entre uso de placebo y apremilast 10 mg

(odds ratio 2,10, IC 95%: 0,69 • 42 -6), pero sí en apremilast 20 mg (6,69; 2,43 -18 • 5, p <0,0001) y apremilast 30 mg (11,5; 4,24 -31 • 2, p<0,0001) comparadas con placebo.

La mayoría de los eventos adversos (96%) fueron de intensidad leve o moderada, incluyendo dispepsia, infección del tracto respiratorio y diarrea. Hubo ocho eventos adversos graves (equilibrados en las cuatro ramas), ninguno de ellos se juzgó relacionado con apremilast.

Conclusión: La administración por vía oral de 20 o 30 mg de apremilast dos veces al día parece ser eficaz, segura y tolerable para los pacientes con psoriasis de placa moderada a severa. Se complementará este estudio con ensayos a largo plazo (FV).

Epiluminescence microscopy (dermoscopy) versus visual inspection during mohs microscopical surgery of infiltrative basal cell carcinoma

Gurgen J, Gatti M.

Dermatol Surg. 2012;38(7):1066-1069.

Introducción: La etapa inicial de la cirugía micrográfica de Mohs (MMS) suele ser determinada mediante la inspección visual. Varios modelos no invasivos están disponibles para determinar los márgenes iniciales antes de MMS (curetaje, dermatoscopia, microscopia confocal, ultrasonido).

Objetivo: Comparar el número final de las etapas de MMS utilizando la dermatoscopia e inspección visual previo a MMS para determinar los bordes del carcinoma basocelular infiltrante (CBC).

Métodos: Cuarenta pacientes fueron asignados aleatoriamente en dos grupos. Se realizó dermatoscopia e inspección visual

antes de MMS para CBC infiltrante, por el mismo cirujano de Mohs. El número final de etapas realizadas en MMS se registró por cada grupo.

Resultados: No hubo diferencias estadísticamente significativas en el número final de etapas al comparar los grupos donde se utilizó dermatoscopia e inspección visual previa a MMS.

Conclusiones: No hubo diferencia en el número final de las etapas de MMS entre dermatoscopia e inspección visual para determinar los márgenes de CBC infiltrante previo a la cirugía. El estudio presenta limitaciones como pequeño tamaño de la muestra, comparación de lesiones en diferentes regiones de cabeza y cuello y un solo cirujano de Mohs (CP).

Treatment of pustular psoriasis: From the medical board of the National Psoriasis Foundation

Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF Jr, Kalb RE.

J Am Acad Dermatol. 2012;67(2):279-287.

Objetivo: Recomendar opciones de tratamiento de la psoriasis pustular (PP) localizada y generalizada.

Método: Revisión de la literatura relativa a tratamientos para la PP y evaluar la fuerza de la evidencia para cada opción terapéutica.

Resultados: La calidad de los estudios publicados es débil. En PP del adulto el tratamiento de primera línea es acitretin siendo el más usado con mejor eficacia y mayor incidencia de efectos adversos, luego, ciclosporina o metotrexato. En pacien-

tes con enfermedad extensa y aguda se prefiere ciclosporina e infliximab por su rápido inicio de acción. Como segunda línea adalimumab, etanercept o fototerapia en combinación con otros. En PP de la infancia, acitretin, acitretin en combinación con prednisona, metotrexato y ciclosporina. En PP y embarazo: ciclosporina más prednisona y agentes tópicos, hay reporte aislado de uso de infliximab. Para PP localizada: corticoides tópicos, calcipotrieno solos o combinados, también PUVA local u oral. Todos los trabajos son con bajo nivel de evidencia.

Conclusión: El tratamiento a elegir depende de la extensión y la patología concomitante (PV).

Treatment of burn scars with the 1,550 nm nonablative fractional Erbium Laser

Waibel J, Wulkan AJ, Lupo M, Beer K, Anderson RR.
Lasers Surg Med. 2012;44(6):441-446.

Objetivo: Evaluar la eficacia del laser fraccional no ablativo como opción terapéutica en cicatrices extensas de quemaduras cutáneas.

Método: Se realizó un estudio piloto prospectivo, de una rama. Diez pacientes con quemaduras de segundo y tercer grado se trataron con cinco tratamientos cada cuatro semanas con este laser no ablativo de resurfacing. La evaluación se realizó por tres investigadores independientes a los tres meses después de terminado el tratamiento y los pacientes además evaluaron subjetivamente su grado de mejoría.

Resultados: Este laser demostró una mejoría del 90%, según evaluación de investigadores independientes. Las mejorías se calificaron de moderadas a excelentes en el 60%. 90% mejoró la textura cutánea, 80% mejoró la discromía y 80% mejoró la hipertrofia/atrofia. La evaluación autorreportada de los pacientes fue de moderada a excelente en las zonas quemadas en promedio.

Conclusiones: Este tipo de laser podría ser una modalidad promisoriosa de tratamiento en cicatrices por quemaduras. El bajo número de pacientes y la falta de grupo de control limitan el valor del estudio, que es interesante como estudio pionero (PC).

The value of systematic wound biopsies: A prospective, multicenter, cross-sectional study

Senet P, Combemale P, Debure C, Baudot N, Machet L, Aout M, Vicaut E, Lok C, Angio-Dermatology Group of The French Society of Dermatology.
Arch Dermatol. 2012;148(6):704-708.

Objetivo: Determinar la frecuencia de cáncer de piel alojado en úlceras de etiología vascular que no curan después de tres meses de tratamiento apropiado.

Método: Estudio prospectivo. 114 pacientes de 17 centros dermatológicos, enrolados entre 2006 y 2008, consultaron por úlceras crónicas de causa venosa o arterial, cuyo diámetro o profundidad habían aumentado a pesar de tratamiento apropiado por al menos tres meses. Se tomó al menos 2 punch biopsias de 6 mm en la úlcera, en las áreas más sospechosas.

Resultados: En 144 pacientes había 154 úlceras crónicas. La frecuencia total de cáncer fue de 10,4%; nueve carcinomas espinocelulares y cinco carcinomas basocelulares, un melanoma y un leiomiomasarcoma. 56,3% había persistido por más de tres años. Dentro de los factores de riesgo más frecuentes para

desarrollo de cáncer destacaron: mayor edad, tejido granulatorio anormalmente excesivo en los bordes de la úlcera, alta sospecha clínica de cáncer y número de biopsias.

El área o duración no fueron significativamente asociadas a la aparición de cáncer.

Conclusiones: La frecuencia de cáncer es suficientemente elevada en úlceras crónicas como para considerar la realización de biopsias en toda herida refractaria a tratamiento apropiado por más de tres meses. Este trabajo es muy importante para tomar conductas más activas en búsqueda de cáncer, considerando el elevado número de pacientes con úlceras vasculares crónicas que existen en nuestro medio y ameritaría la realización de estudios locales (PC).

Timolol maleate 0,5% or 0,1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study

Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, Siegfried E, Lara-Corrales I, Lam J, Bergmann J, Bekhor P, Poorsattar S, Pope E.
Pediatr Dermatol. 2012;29(1):28-31.

Introducción: Las opciones terapéuticas para los hemangiomas infantiles superficiales (HIS) son limitadas. Recientemente, gel de timolol maleato, un selectivo beta bloqueante tópico, ha sido reportado como un tratamiento potencialmente efectivo para HIS.

Objetivo: Este estudio es una extensión de otro estudio piloto publicado previamente diseñado para investigar más a fondo la

eficacia, seguridad y para identificar los predictores de buena respuesta del tratamiento con timolol gel 0,5% o 0,1%.

Pacientes y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo en pacientes que participaron en cinco centros. Se incluyeron los pacientes que fueron tratados con gel timolol maleato al 0,1% y 0,5%. Se realizó seguimiento fotográfico. Los pacientes con otro tratamiento concomitante fueron excluidos. El criterio

principal de valoración fue el cambio en la apariencia de HIS utilizando una escala visual análoga (EAV).

Resultados: 73 pacientes completaron el estudio. El timolol maleato gel 0,5% se utilizó en el 85% (62/73) de los pacientes, el resto se trató con timolol 0,1%. Ambas formulaciones se aplicaron dos veces al día sin oclusión. La mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 4,27 meses y los pacientes fueron tratados durante una media de $3,4 \pm 2,7$ meses. Todos los pacientes excepto uno mejoraron, con una mejora media de $45 \pm 29,5\%$. Los predictores de mejor respuesta fueron hemangioma superficial ($p = 0,01$), timolol al 0,5% ($p = 0,01$), y la duración del tratamiento de más de tres meses ($p = 0,04$). Trastornos del sueño se observaron en un paciente.

Conclusiones: Este estudio demuestra la eficacia y la tolerabilidad de timolol maleato tópico y la mejora gradual, con un tratamiento más prolongado en pacientes con HIS.

Las principales ventajas de timolol tópico son disponibilidad, costo, facilidad de administración y un mínimo riesgo. Las limitaciones del estudio además de su diseño retrospectivo son: la fotografía digital no fue estandarizada, los investigadores no estaban cegados a la duración del tratamiento, y la principal medida de resultado se basó en un único indicador (EVA).

A pesar de sus limitaciones, este estudio apoya la evidencia de otro ensayo clínico sobre la eficacia y la tolerabilidad de timolol tópico gel aplicado dos veces al día en pacientes con HIS (CP).

Effects of isotretinoin treatment on sleep in patients with severe acne: a pilot study

Ismailogullari S, Ferahbas A, Aksu M, Baydermir R, Utas S.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(6):778-781.

Introducción: Existen pocos casos reportados en la literatura sobre alteración de la arquitectura del sueño por isotretinoína. Estudios en ratones sugieren la acción de retinoides en las oscilaciones de ondas delta del electroencefalograma durante el sueño.

Objetivos: El objetivo del estudio fue investigar el efecto del tratamiento con isotretinoína en la arquitectura del sueño usando polisomnografía (PSG).

Pacientes y métodos: Se aplicó en 20 pacientes con acné severo, sin ningún tipo de trastornos psiquiátricos y del sueño. Se administró isotretinoína 0.5-mg/kg/día dividida en dos tomas durante 24 semanas. Las evaluaciones clínicas y registros de PSG se llevaron a cabo después del primer mes de tratamiento. Se les practicó escala de somnolencia de Epworth y PSG.

Resultados: 12 (60%) de los 20 pacientes completaron el estudio. Seis (50%) fueron de sexo masculino y las edades oscilaron entre 17 y 37 años (media \pm DE, $23,8 \pm 5,5$ años). Ningún paciente tenía síntomas clínicos de depresión al inicio del estudio y tras el primer mes de tratamiento con isotretinoína. Se produjo un aumento significativo de la eficiencia del sueño y una disminución significativa en la latencia del sueño. No hubo cambios significativos en otros parámetros del sueño en la PSG y puntuaciones de la escala de somnolencia de Epworth.

Conclusiones: El tratamiento de un mes con isotretinoína se asoció con un aumento en la eficiencia del sueño y una disminución en la latencia del sueño. No hubo cambios significativos en las etapas del sueño ni somnolencia durante el día. El cerebro expresa receptores de ácido retinoico, interviniendo en la regulación de funciones neuronales, posiblemente a través de su efecto sobre receptores dopaminérgicos, colinérgicos y la neurotransmisión serotoninérgica.

La principal fortaleza de este estudio es que la PSG se utilizó por primera vez para investigar los efectos de la isotretinoína en el sueño en seres humanos.

Otros estudios con un grupo placebo y un mayor número de pacientes son necesarios para una mejor comprensión de los efectos de la isotretinoína en la regulación del sueño (CP).

Colaboradores: Javier Arellano (JA), Perla Calderón (PC), Carlo Pez (CP), Constanza Ramírez (CR), Jorge Riquelme (JR), Fernando Valenzuela (FV), Pilar Valdés (PV).

Publicaciones científicas chilenas en la literatura mundial

Arellano J, Antoniazzi C, Wortsman X.
Early diagnosis of a caliber persistent labial artery in a child: Usefulness of ultrasonography.
Australas J Dermatol. 2012;53(2):e18-19.

Herane MI, Alarcón R.
Hidrosadenitis supurativa y procesos afines.
Monogr Dermatol 2012;25: 91-102

Wortsman X.
Ultrasound imaging of the nails.[Ultrassonografia da unha].In: Nakamura R., Baran R. eds. Doenças da Unha Diagnóstico ao Tratamento. Elsevier 2011. p 201 (portuguese)

Wortsman X.
Sonography of the primary cutaneous melanoma: a review.
Radiol Res Pract. 2012;2012:814396. Epub 2012 Mar 1.

Wortsman X, Wortsman J, Matsuoka L, Saavedra T, Mardones F, Saavedra D, Guerrero R, Corredoira Y.
Sonography in pathologies of scalp and hair.
Br J Radiol. 2012 May;85(1013):647-655.

Wortsman X, Jemec GBE.
Ultrasound Imaging of the Nail.

Thomas L, Vaudaine M, Wortsman X, Jemec GBE. Drapé JL.
Imaging the Nail Unit. En: Baran R, de Berker D, Holzberg M, Thomas L (eds). Baran & Dawber's Diseases of the Nails and their Management, Fourth Edition. Wiley. Published : 23 MAY 2012. DOI: 10.1002/9781118286715.ch3: pp 132-153.

Fé de Erratas

En la **Rev. Chilena Dermatol. Vol. 27 N°4/2011**, se volvió a publicar el artículo "Melanoma Maligno en población pública de Santiago, Chile. Correlación entre localización anatómica, género y edad, de los autores Viviana Zemelman D, Irene Araya B, Carlos Valenzuela Y, Mariluz Medina P, Natalia Orrego M, Catalina Maturana A.
Este artículo ya había sido publicado en la **Rev. Chilena Dermatol. 2009;25(4):333-338**.

• **En el artículo "Tabaco y Piel", de la Rev. Chilena de Dermatología. 2011; 27(3):286-299, en el párrafo: Respecto de la producción de radicales libres dice:** El humo del tabaco es la mayor exógena de ellos. Se estima que por cada bocanada de humo ingresan al organismo aproximadamente 10^{15} radicales libres principalmente de tipo peróxilos, alquilos y óxido nítrico.
debe decir: Respecto de la producción de radicales libres dice: El humo del tabaco es la mayor exógena de ellos. Se estima que por cada bocanada de humo ingresan al organismo aproximadamente 10^3 radicales libres principalmente de tipo peróxilos, alquilos y óxido nítrico.

INFLADER®

Una nueva **LUZ** en el tratamiento del **ACNE**

- Eficaz en el tratamiento del Acné.
- Bioequivalencia Demostrada.
- Acceso a más pacientes;
La mejor relación Precio – Calidad.
- Compromiso Royal Pharma con la Dermatología.



Royal Pharma, en **ACNE** un Universo de Soluciones Terapéuticas

Prof. Dr. Juan Honeyman M.

NOTICIAS

a. Actividades científicas programadas para el año 2012

NOVIEMBRE: Jueves 22 al sábado 24: Jornadas Anuales Prof. Dr. Hernán Hevia P.
Lugar: Puerto Varas

b. Actividades académicas y societarias

1.- Con gran éxito se desarrolló el XXV Simposium Internacional de Actualización y Avances en Medicina Interna y Piel, organizado por el Departamento de Dermatología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre el viernes 15 y sábado 16 de junio del 2012.

Los destacados invitados internacionales, los Dres. Carlos Fernando Gatti (Argentina), Jan Dutz (Canadá) y Richard Sontheimer (USA), compartieron con los docentes chilenos en un interesante Simposium.

El evento fue todo un éxito con asistencia y participación de la mayoría de los dermatólogos nacionales. Muchas felicitaciones a los organizadores.

2.- Una ardua e interesante labor están desarrollando las nuevas autoridades de la Sociedad Chilena de Dermatología dirigida por los Dres. José Hono, Presidente y Eliana Faúndez, Secretaria General. Diversas nuevas comisiones se están organizando, lo cual abre interesantes expectativas para mantener y potenciar el papel de la sociedad en el ambiente nacional e internacional.

COMENTARIOS CIENTÍFICOS

REVISIONES

1. Melanoniquia por hongos.
Finch J, Arenas R, Baran R. Fungal melanonychia. *J Am Acad Dermatol.* 2012. (En prensa).
2. Anestesia tópica en procedimientos dermatológicos.
Sobanko JF, Miller CJ, Alster TS. Topical Anesthetics for Dermatologic Procedures: A Review. *Dermatol Surg.* 2012 (En prensa).
3. Hidrosadenitis supurativa.
Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med.* 2012 ;366(2):158-164.
4. Tumores de los nervios periféricos. Neurofibromas.
July J, Guha A. Peripheral nerve tumors. *Handb Clin Neurol.* 2012;105:655-674.
5. Uso de corticoides en niños.
Morley KW, Dinulos JG. Update on topical glucocorticoid use in children. *Curr Opin Pediatr.* 2012;24(1):121-128.
6. Asociación de Psoriasis y síndrome metabólico.
Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol.* 2012;39(3):212-218.
7. Manejo de la Psoriasis según la Medicina Basada en la Evidencia.
De Mozzi P, Johnston GA, Alexandroff AB. Psoriasis: an evidence-based update. Report of the 9th Evidenced Based Update Meeting. *Br J Dermatol.* 2012;166(2):252-260.
8. Manifestaciones cutáneas de la infección por virus papiloma.
Cardoso JC, Calonje E. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: a review. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2011;20(3):145-154.
9. Cirugía dermatológica.
Olson JM, Alam M, Asgari MM. Needs assessment for general dermatologic surgery. *Dermatol Clin.* 2012;30(1):153-166.
10. Técnicas para detectar la dismorfofobia en cirugía cosmética.
Picabet V, Gabriëls L, Jorissen M, Hellings PW. Screening tools for body dysmorphic disorder in a cosmetic surgery setting. *Laryngoscope.* 2011;121(12):2535-25341. Review.
11. Trasplante facial.
Siemionow M, Ozturk C. An update on facial transplantation cases performed between 2005 and 2010. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(6):707e-20e. Review.

12. Bilastina. Nuevo antihistamínico.

Jáuregui I, Bartra J, del Cuvillo A, Dávila I, Ferrer M, Montoro J, Mullol J, Saste J, Valero A. Bilastine and quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21 Suppl 3:16-23. Review.

13. Inhibidores del TNF alfa en psoriasis.

Vergou T, Moustou AE, Sfikakis PP, Antoniou C, Stratigos AJ. Pharmacodynamics of TNF- α inhibitors in psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(4):515-523.

B. CONCLUSIONES DE PUBLICACIONES RECIENTES

1. Los índices de evaluación de la severidad del cuadro son importantes para decidir el uso de biológicos en la psoriasis en placa severa.

Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):369-375.

2. La colchicina es eficaz y bien tolerada en el tratamiento de la urticaria crónica que no responde a los antihistamínicos.

Pho LN, Eliason MJ, Regruto M, Hull CM, Powell DL. Treatment of chronic urticaria with colchicine. *J Drugs Dermatol*. 2011;10(12):1423-1428.

3. El índice de severidad de la onicomycosis se puede determinar multiplicando el área comprometida (rango 1 a 5) por la proximidad de la lesión a la matriz (rango de 1 a 5). Se agregan 10 puntos si hay presencia de lesión lineal, una lesión en forma de parche (Dermatofitoma) o una hiperqueratosis sub ungueal mayor de 2 mm. La onicomycosis leve tiene un score de 1 a 5; moderada de 6 a 15 y la severa de 16 a 35.

Carney C, Tosti A, Daniel R, Scher R, Rich P, DeCoster J, Elewski B. A new classification system for grading the severity of onychomycosis: Onychomycosis Severity Index. *Arch Dermatol*. 2011 Nov;147(11):1277-12782.

COMENTARIOS SOBRE CONCLUSIONES DE PUBLICACIONES RECIENTES

1. Omalizumab en dermatosis mediadas por IgE.

Según algunos autores, este biológico mejora la urticaria crónica resistente a los otros tratamientos y previene la anafilaxis idiopática^{a,b,c}. Aunque otros autores establecen que aún no hay evidencias que respalden la utilidad del empleo de Omalizumab en otras enfermedades mediadas por IgE que no sea el asma bronquial. Se está evaluando su utilidad en dermatitis atópica, urticaria, y trastornos gastrointestinales eosinofílicos^d.

a. Büyüköztürk S, Gelincik A, Demirtürk M, Kocaturk E, Colakoğlu B, Dal M.

Omalizumab markedly improves urticaria activity scores and quality of life scores in chronic spontaneous urticaria patients: A real life survey. *J Dermatol*. 2012 (En prensa).

b. Demirtürk M, Gelincik A, Colakoğlu B, Dal M, Büyüköztürk S. Promising option in the prevention of idiopathic anaphylaxis: Omalizumab. *J Dermatol*. 2012 (En prensa).

c. <http://www.europapress.es/salud/investigacion-00669/noticia-farmaco-asma-podria-eliminar-sintomas-urticaria-cronica-20120306112803.html>

d. Sanchez J, Ramirez R, Diez S, Sus S, Echenique A, Olivarez M, Cardona R. Omalizumab beyond asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012 Jan 18. (En prensa).

2. Futura cura de la amiloidosis y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La amiloidosis es una afección de etiología desconocida. Se caracteriza por el depósito patológico extracelular de una sustancia fibrilar de origen proteico y estructura beta plegada insoluble (amiloide) en distintos tejidos, con el resultado de atrofia y necrosis, con pérdida de la estructura normal del tejido, lo que lleva a disfunción en mayor o menor grado según la cuantía del depósito.

Las amiloidosis se pueden clasificar como sistémicas o limitadas y pueden ser hereditarias o adquiridas. Existen diferentes formas clínicas, entre las cuales figuran: Amiloidosis cutánea primaria (Amiloidosis liquenoidea, Amiloidosis macular), cutánea secundaria, sistémica primaria, sistémica secundaria y hereditaria.

Los depósitos de amiloide pueden producir variados cuadros clínicos. Algunos de los órganos afectados pueden ser cerebro (demencia), corazón (insuficiencia cardíaca, arritmias, corazón dilatado), riñones (insuficiencia renal), sistema nervioso periférico (entumecimiento, cosquilleo o debilidad), sistema digestivo (sangrado intestinal, obstrucción intestinal, mala absorción

de nutrientes), sangre (recuento sanguíneo bajo, hematomas o sangrado fácil), páncreas (diabetes), etc.

Recientes estudios experimentales en ratas abren nuevas expectativas en el manejo de la amiloidosis especialmente la cerebro vascular.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por depósitos de amiloide en los vasos, lo cual provoca infartos cerebrales hemorrágicos. El depósito de amiloide en el cerebro se asocia a un incremento del factor de crecimiento y transformación TGF- β 1.

La administración intranasal de un medicamento que se emplea para el tratamiento de la gripe disminuye la producción de TGF- β 1 y el depósito de amiloide en el cerebro. Se trata de un derivado de un proteosoma que es un inmunomodulador de los macrófagos que reduce el amiloide cerebro vascular, previene las microhemorragias y mejora el conocimiento.

Investigadores de la Universidad de Tel Aviv (Israel) están trabajando en una vacuna de administración nasal, con este derivado que activa los macrófagos. Cuando la vacuna activa un gran número de estos macrófagos, elimina el daño que provoca la proteína amiloide en el sistema vascular del cerebro. En los primeros estudios preclínicos, se ha visto que esta vacuna puede prevenir el daño de los tejidos cerebrales y restablecer el daño cognitivo.

Esta futura vacuna podría administrarse a pacientes de riesgo, con síntomas tempranos o a los pacientes que hayan sufrido un ictus, para reparar cualquier daño vascular. Además, se considera que podría curar, o al menos ser un tratamiento efectivo, para la demencia vascular, presente en el 80% de los casos de Alzheimer¹.

Otro interesante aporte especialmente para manejar la enfermedad de Alzheimer es el descubrimiento que un extracto de canela, el CEppt, inhibe la formación de los oligómeros tóxicos A β de 56 kDa y previene de la toxicidad de éstos en las neuronas de las ratas. Estos resultados representarían una nueva terapia profiláctica del daño cerebral por la amiloidosis. El aumentar el consumo de canela en la dieta de los humanos puede constituirse en una excelente medida de prevención de la amiloidosis y especialmente de la que afecta el cerebro causando la enfermedad de Alzheimer².

1. Lifshitz V, Weiss R, Benromano T, Kfir E, Blumenfeld-Katzir T, Tempel-Brami C, Assaf Y, Xia W, Wyss-Coray T, Weiner

HL, Frenkel D. Immunotherapy of cerebrovascular amyloidosis in a transgenic mouse model. *Neurobiol Aging*. 2012 Feb;33(2):432.e1-432.

2. Frydman-Marom A, Levin A, Farfara D, Benromano T, Scherzer-Attali R, Peled S, Vassar R, Segal D, Gazit E, Frenkel D, Ovadia M. Source Orally administrated cinnamon extract reduces β -amyloid oligomerization and corrects cognitive impairment in Alzheimer's disease animal models. *PLoS One*. 2011 Jan 28;6(1):e16564.

D. TEMAS DE REVISIÓN

Tratamiento del Lupus eritematoso sistémico

¿Qué hay de nuevo?

El lupus eritematoso sistémico es una de las enfermedades autoinmunes más complejas. Tantas alteraciones de la inmunidad innata como la adaptativa participan en su patogenia.

En el tratamiento se emplean medidas generales y tratamientos con medicamentos antiinflamatorios, antimaláricos, esteroides, inmunosupresores y nuevas opciones terapéuticas se basan en tratar de inhibir los mecanismos de inducción de la enfermedad especialmente.

Analizaremos las terapias utilizadas en la actualidad y las que aún están por aprobarse en un futuro próximo¹.

ANTIMALÁRICOS

Diversos antimaláricos se han empleado tradicionalmente en el tratamiento del LES. Entre estos figura la cloroquina, quinacrina y especialmente la hidroxicloroquina. La cloroquina existe en comprimidos de 100 mg. El sulfato de cloroquina en tabletas de 200 mg (equivalente a 150 mg de cloroquina base) y se indican dosis de 3,5 mg/kg/día. La quinacrina se indica en una dosis de 100 mg/día. La hidroxicloroquina se utiliza en dosis de 6,5 mg/kg./día.

Los antimaláricos necesitan seis semanas para iniciar su efecto terapéutico^{1,2}.

1. Efectos adversos de los antimaláricos
2. Elevación transitoria de las transaminasas, discromías, exacerbación o inducción de psoriasis.
3. Citopenias, hemólisis en deficiencia de Glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.
4. Categoría C embarazo.
5. Efectos oculares: depósitos en córnea, pérdida de la acomodación, retinopatías. Se aconseja interconsulta oftalmológica.

lógica: fondo de ojo, campo visual, con objeto rojo y agudeza visual.

Riesgo ocular con la hidroxycloquina

- Bajo riesgo: Dosis menores de 6,5 mg/kg o menores de 3 mg/kg con examen oftalmológico basal normal. Se recomienda control a los cinco años de tratamiento.
- Mayor riesgo: Más de cinco años de tratamiento. Cloroquina, dosis no conocidas o mayores de las recomendadas. Pacientes mayores de 60 años. Pacientes obesos, con enfermedad hepática, alteración de la función renal.

La hidroxycloquina y la aspirina fueron por más de 50 años los únicos fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de LES.

En el LES poco severo la hidroxycloquina y los antiinflamatorios no esteroideos siguen siendo de primera elección, no ocurriendo lo mismo en casos severos. Los antimaláricos inhiben la activación de los receptores Toll, reducen la expresión del IFN- γ y disminuyen el procesamiento de los autoantígenos^{3,4}.

Beneficios por la asociación de hidroxycloquina en el tratamiento del LES.

Efecto hipocolesterolemizante y antitrombótico, mejoran la fatiga, fiebre, artritis, pleuritis y pericarditis⁴.

- a. Efecto hipocolesterolemizante y antitrombótico, mejoran la fatiga, fiebre, artritis, pleuritis y pericarditis⁴.
- b. En los pacientes con LES, el uso de hidroxycloquina disminuye los siguientes riesgos:

1. Desarrollo de nefropatía o encefalopatía^{5,6}.
2. Complicaciones cardiovasculares. Tiene efectos protectores para la trombosis⁷.
3. Desarrollo de cáncer como complicación del LES⁸.

Dados los numerosos efectos benéficos de la hidroxycloquina en el tratamiento del LES y su seguridad, la droga debería ser empleada durante todo el curso de la enfermedad independientemente de la severidad del cuadro y puede ser mantenida durante el embarazo^{9,10}.

CORTICOSTEROIDES

Los glucocorticoides están indicados especialmente al comienzo de un brote. Son antiinflamatorios potentes que inhiben las repuestas de los linfocitos T y B y las funciones de los monocitos y los neutrófilos al inhibir la actividad del factor nuclear NF- κ B¹¹.

Según la severidad del cuadro, pueden administrarse por vía oral o en casos muy activos se recomienda terapia de pulso por vía intravenosa de metilprednisolona. A nivel experimental se ha demostrado en cepas murinas que se puede ahorrar corticoides, administrando inhibidores de la transmisión de señales de los receptores Toll TLR7 y TLR9¹².

CITOSTÁTICOS - INMUNOSUPRESORES

Diversos fármacos como Metotrexato, Ciclofosfamida, Mofetil Micofenolato y Azatioprina se utilizan en el tratamiento del LES.

El Metotrexato se puede utilizar como ahorrador de esteroides y beneficia a las manifestaciones articulares y cutáneas del LES. Se indica en dosis de 5-15 mg/semana. Se deben hacer exámenes de laboratorios previos antes de su indicación. En especial pruebas hepáticas, creatinina, radiografía de tórax y PPD, entre otros¹³.

La Ciclofosfamida se indica habitualmente en pulsos asociada a los esteroides, para el tratamiento de la nefritis lúpica. La Ciclofosfamida también se utiliza con corticoesteroides en pacientes con compromiso neuropsiquiátrico grave¹⁴.

Otros inmunosupresores como la azatioprina y el mofetil micofenolato son preferidos para mantener la remisión, dado que tienen menos efectos adversos. El mofetil micofenolato es más eficaz que la ciclofosfamida en el tratamiento de la nefritis lúpica¹⁵.

La Azatioprina, es un agente economizador de corticoesteroides en el tratamiento del LES. Aunque tiene mayor eficacia que los corticoesteroides en el tratamiento de la nefritis lúpica proliferativa difusa, es menos eficaz que la ciclofosfamida. Por otra parte, el mofetil micofenolato es más seguro que la Azatioprina en tratamientos de mantención prolongados de la nefropatía del LES¹⁶.

El Mofetil Micofenolato se recomienda en dosis que oscilan entre 1 a 3 gr diarios (cápsulas de 250 mg o 500 mg). Entre sus efectos colaterales destacan la toxicidad gastrointestinal, mialgias, infección y linfopenia^{17,18}.

Otros inmunosupresores son las lactonas de los macrólidos o inhibidores de la Calcineurina. Entre estos figuran Ciclosporina, Tacrolimus, Pimecrolimus y Sirolimus. Estos fármacos actúan como inmunomoduladores selectivos a través de su unión a proteínas en el citoplasma, formando un complejo que

inhibe la actividad de la enzima fosfatasa de calcineurina, en diferentes niveles, permitiendo por esta vía modificar la activación de las células T e inhibiendo la liberación de interleuquina IL-2 por ellas¹⁹.

La Ciclosporina A es la primera droga descubierta con capacidad de bloquear la calcineurina a través de su receptor ciclofilina. Posteriormente aparecen el Tacrolimus o FK 506 y el Pimecrolimus las cuales se ligan al receptor de la calcineurina, FKBP 12 (FK proteína ligadora tipo 12) para ejercer su actividad. Tanto el Tacrolimus como el Sirolimus se unen a la proteína 1A (también denominada cis-trans peptidil proil isomerasa o FKBP1A) que pertenece a la familia de las inmunofilinas, las cuales juegan un importante papel en inmunorregulación desarrollando una actividad inmunosupresora^{20,21}.

El Sirolimus es un antibiótico macrólido, inicialmente denominado Rapamicina por su origen en Islandia con propiedades antifúngicas y luego conocido por su actividad inmunosupresora; también se liga al receptor FKBP 12, pero bloquea a otra enzima denominada mTOR. Otros efectos de la Rapamicina incluyen apoptosis, inhibición de la activación de las células-T, inhibición de la migración celular, y cambios en el tráfico de membranas^{22,23}.

Hay pocos estudios empleando Ciclosporina en el tratamiento del LES, aunque su uso parece razonable en pacientes con nefropatía membranosa lúpica, ya que hasta el 75% de estos pacientes muestra una respuesta²⁴. El Tacrolimus también ha sido utilizado en el tratamiento de la nefritis lúpica siendo igual de eficaz que la Ciclofosfamida y el Mofetil micofenolato^{24,25}.

La Rapamicina puede prevenir el desarrollo experimental del LES en modelos animales (ratas NZB/W y MRL-lpr/lpr). En escasos estudios en humanos con LES la droga ha demostrado ser eficaz y segura en pacientes que no mejoran con tratamientos convencionales. En la actualidad existe un estudio conducido por el laboratorio Wyeth Pharmaceuticals (Madison, WI, USA) para evaluar la eficacia y el mecanismo de acción de la droga en pacientes con LES²⁶.

Dos nuevos inmunosupresores que se están evaluando para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como el LES, son el Tresperimus (LF08-0299) y el Gusperimus (15-deoxyspergualina). Estas drogas interactúan contra la proteína de shock HSC70/hsp73, la cual se expresa intracelularmente y en la membrana, originando una inhibición de la traslocación nuclear NF- κ B. El Gusperimus tiene menos efectos adversos que el Tresperimus. En ratas propensas al lupus MRL-lpr/lpr actúa suprimiendo la activación policlonal de los linfocitos B en la nefropatía lúpica²⁷.

Estudios controlados con pocos casos, en fase I/II demuestran que el Gusperimus es beneficioso en el tratamiento de

la nefritis lúpica mejorando la proteinuria. Se emplean dosis de 0,5 mg diarios, vía subcutánea por 14 días, seguidos por un descanso de una semana. Los ciclos se repiten hasta un máximo de 9 ciclos. La droga tiene efectos adversos de diverso grado, entre los cuales destacan candidiasis oral, herpes zoster o neumonía que puede asociarse a fiebre y leucopenia^{28,29}.

OTROS FÁRMACOS QUE SE EMPLEAN OCASIONALMENTE

Son de segunda o tercera línea en el tratamiento del LES. En casos moderados.

Talidomida

Se utiliza en pulsos cortos de dosis bajas 50-100 mg por la noche. Las dosis de mantención son entre 25-100 mg. Se ha utilizado como monoterapia, en pulsos en brotes estacionales o por exposición al sol. En casos moderados se puede lograr una respuesta positiva entre el 25%-60% de los casos. El máximo beneficio se observa a los tres meses de tratamiento. El 68% de los casos recidiva al discontinuar el tratamiento. Asociado a hidroxicloroquina evita recaídas.

Entre los efectos adversos destacan la neuropatía sensitiva y motora, que tiene una incidencia del 13%. Es generalmente reversible; se recomienda un estudio basal con dosis mayores a 25 mg por día. Otros efectos adversos son tromboembolismo, constipación, somnolencia, amenorrea, aumento de peso. También se debe prevenir el embarazo, por su efecto teratogénico, asociado a medidas anticonceptivas³⁰.

Dapsona

Se ha utilizado en dosis entre 25 - 200 mg/día. Es útil en vasculitis asociadas a LE, urticaria vasculitis, LECSA, Lupus sistémico ampollar y en úlceras orales. Los resultados son excelentes en el 25% de los pacientes.

Se requiere *test* de Glucosa 6- fosfato deshidrogenasa y evaluación de complicaciones neurológicas, laboratorio de control de la función renal y hepática.

En algunos casos que no se puede emplear Dapsona se ha utilizado la Sulfapiridina³¹.

Retinoides orales: Isotretinoína y acitretin

Se han utilizado junto a antimaláricos en casos con lesiones cutáneas asociadas, especialmente las hipertróficas. Las dosis de Isotretinoína 1 mg/kg/día y de Etretinato 0,5-1 mg/kg/día.

Se deben considerar sus efectos adversos como teratogenicidad, efectos hepatotóxicos y metabólicos. (Control basal de lipidograma, triglicéridos y colesterol)³².

ANTIINFLAMATORIOS

Los linfocitos T lúpicos son resistentes a la apoptosis. Esta resistencia se relaciona con una mayor actividad de la ciclooxigenasa-2, una enzima que participa en la formación de prostanoides que son eicosanoides (ácidos grasos de 20 carbonos). Pertenecen a este grupo las prostaglandinas y el tromboxano. Existen tres series de prostanoides y cada una deriva de un ácido graso distinto. La serie 1 deriva del dihomo- γ -linoléico, la serie 2 del araquidónico y la serie 3 del eicosapentaenoico.

Los prostanoides tienen una función fundamental como mediadores en varios procesos, entre ellos la inflamación, la agregación plaquetaria, la vasoconstricción y vasodilatación así como en la regulación del transporte de iones y agua, la motilidad gastrointestinal y la actividad neuronal^{33,34}.

a. Antiinflamatorios no esteroideos

La inducción de apoptosis selectiva en poblaciones celulares específicas como los linfocitos T lúpicos, es potencialmente una medida de apoyo terapéutico para manejar la enfermedad. En el caso del LES, estos linfocitos son resistentes a la anergia y la apoptosis a raíz de una notoria actividad de la ciclooxigenasa-2 (COX-2). La inhibición de esta enzima causa apoptosis en los linfocitos T lúpicos. Es interesante saber que el gen que codifica la enzima COX-2 se localiza en la región de susceptibilidad del lupus en el cromosoma 1. Algunos inhibidores de la COX-2 son capaces de suprimir la producción de autoanticuerpos anti ADN al inducir la apoptosis de los linfocitos T lúpicos. Este efecto es independiente de la prostaglandina E2³⁵.

Estudios en cultivos celulares de linfocitos T lúpicos tratados con Celecoxib (Celebra®, Celebrex®, Pfizer), un inhibidor de la COX-2, muestran que este fármaco inhibe la producción de autoanticuerpos anti ADN por los linfocitos. Se han realizado algunos estudios clínicos con este fármaco observándose que mejora la inflamación generalizada en los pacientes lúpicos, disminuyendo el *score* de severidad del cuadro en forma notoria y con escasos efectos secundarios^{36,37}.

b. Pentoxifilina

Las isoenzimas fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (FD) hidrolizan al AMP cíclico y el GMP cíclico inhibiendo sus funciones reguladoras en diversos procesos biológicos. Existen

11 familias de estos nucleótidos siendo las fosfodiesterasas FD4 y FD7 selectivas para el c-AMP. La FD3 puede hidrolizar ambos nucleótidos, aunque es más específico para el c-AMP. Los FD5 y FD6 para el c-GMP, mientras que las FD1 FD2 hidrolizan a ambos nucleótidos³⁸.

Las fosfodiesterasas FD4 son las más importantes en la regulación de los procesos inflamatorios. Los inhibidores de las FD4 se emplean en el tratamiento de diversas patologías especialmente respiratorias.

La pentoxifilina, un inhibidor de la familia FD4, derivado de las xantinas, es capaz de inhibir la producción de TNF-alpha, IL-2, IFN-gamma, entre otros, inhibiendo la respuesta inflamatoria. Ha sido evaluado en el tratamiento del lupus murino en ratas MRL-lpr mejorando los parámetros clínicos de la enfermedad. Reduce el título de anticuerpos anti ADN y disminuye la proteinuria y prolonga la vida de las ratas^{39,40}.

En humanos la pentoxifilina ha sido empleada en el tratamiento del síndrome nefrótico refractario secundario a la nefritis lúpica en dosis de 800-1.600 mg diarios logrando mejorar la proteinuria⁴¹.

Un estudio abierto en 11 pacientes lúpicos con compromiso renal reduce la proteinuria con dosis de 800 a 1.600 mgrs de teofilina diarios, logrando mejorar la proteinuria y el síndrome nefrótico secundario a la nefritis lúpica³⁵.

c. Teofilina

Es un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa. Inhibe diversas funciones de células inflamatorias tanto del sistema inmune como de la inmunidad innata. Es capaz de frenar la liberación de mediadores pro-inflamatorios, y citoquinas como el TNF-alpha, TGF-beta y la interleuquina IL1. También inhibe los leucotrienos y reduce la producción de IL-2 por linfocitos T. También inhibe la proliferación de linfocitos T dependiente de IL-2^{42,43}. Al igual que la pentoxifilina, se le considera un anti TNF-alpha de bajo costo⁴⁴.

Su acción antifosfodiesterasa se obtiene con dosis mayores de 10 μ g/ml, en cambio su efecto antiinflamatorio se obtiene con dosis menores^{45,46}.

En modelos de lupus murino en ratas NZB/W F-1 la teofilina aminora la severidad del lupus murino, disminuye el daño renal y prolonga la supervivencia de la rata⁴⁷.

Existen algunos estudios que avalan el posible beneficio que la teofilina tendría en el LES. En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica se ha demostrado que la droga reduce los neutrófilos, la IL-8 y el TNF alfa⁴⁸. La teofilina también se ha recomendado para prevenir daño renal en lactantes

con distrés respiratorio⁴⁹. En un paciente con LES y compromiso pulmonar severo se ha reportado que se logró mejoría significativa del cuadro pulmonar con dosis de 750 mg diarios de teofilina⁵⁰.

Las dietas ricas en proteínas o lípidos pueden alterar la velocidad de absorción, produciendo concentraciones elevadas de teofilina. Mientras que las ricas en glúcidos parecen disminuirla.

La cafeína y los compuestos relacionados son ingredientes naturales del chocolate, café, té y bebidas de cola; la ingestión diaria de estas bebidas prolonga la actividad de la teofilina al inhibir su biotransformación⁵¹.

OTRAS MEDIDAS DE APOYO TERAPÉUTICO

Estatinas

Inhiben la producción de mediadores inflamatorios por los linfocitos T y células presentadoras de antígeno. Entre estos destacan TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, RANTES, proteína quimio-táctica de los monocitos, IL-17, ciclooxigenasa-2, óxido nítrico, etc. También reducen la expresión de moléculas de adhesión y coestimuladoras. Estudios tanto *in vitro* como *in vivo* sugieren que las estatinas promueven la secreción de citoquinas TH2, como IL-4, IL-5, IL-10, y TGF- β . Las estatinas pueden suprimir las vías de transducción del IFN y la expresión del MHC clase II inducido por IFN en diversos tipos celulares. También disminuyen la expresión de moléculas coestimuladoras y de adhesión⁵².

Por sus efectos en la supresión de la síntesis del colesterol, las estatinas tienen un efecto directo sobre el endotelio, la formación de placa, y la síntesis de tromboxano. Además tienen efectos antitrombóticos/antiinflamatorios en los pacientes con síndrome de antifosfolípidos. Todo lo cual sugiere que las estatinas podrían ser importantes en la prevención de complicaciones renales y cardiovasculares en los pacientes con LES⁵³.

El uso de la Atorvastatina reduce la sintomatología del LES. Un año de tratamiento disminuye la proteinuria y la progresión de la enfermedad renal crónica en pacientes con nefritis lúpica. Otra publicación demuestra una reducción en la actividad del LES, además de una mejoría de la vasodilatación dependiente del endotelio, después de ocho semanas de terapia⁵⁴⁻⁵⁶.

Otra estatina, la Simvastatina (Zocor[®]), un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa, inhibe la síntesis de IL-6 y IL-8 después de la estimulación con TNF- α . Esta estatina es beneficiosa en el manejo del lupus murino⁵⁸. También se ha sugerido que reduciría la actividad de la enfermedad en mujeres⁵⁹.

El uso de estatinas como terapia asociada en pacientes con LES puede constituirse en una medida aconsejable. Por otra parte, se han detectado algunos raros casos en los cuales tanto la Fluvastatina como la Simvastatina pueden inducir un síndrome tipo lupus. Son necesarios más estudios para evaluar las ventajas de asociar estatinas en el manejo de los pacientes con LES⁶⁰⁻⁶².

Antioxidantes y dieta

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) como el anión superóxido, los radicales hidroxilo y el peróxido de hidrógeno son moléculas oxidantes liberadas por neutrófilos y macrófagos en las afecciones inmunológicas.

Estas sustancias dañan el endotelio, produciendo permeabilidad vascular y edema. También oxidan los lípidos de la membrana celular induciendo la apoptosis y activan las células inmunitarias, a través de efectos en los sistemas intracelulares. El empleo de antioxidantes como terapia asociada en el manejo del LES puede ser beneficioso⁶³.

Modelos murinos lúpicos se benefician con tratamientos con antioxidantes como la N-acetilcisteína y la Cisteamina. Se observa supresión de la formación de autoanticuerpos, inhibición del desarrollo de insuficiencia renal y mejoría en la supervivencia. Se está evaluando la posibilidad de emplear estos fármacos en un ensayo clínico⁶⁴.

El LES es una enfermedad que es exacerbada por la dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial y el síndrome metabólico. Se recomienda un apoyo dietético en los pacientes, con lo cual se puede disminuir el riesgo cardiovascular. Una dieta moderada en proteínas y contenido energético, rica en vitaminas, minerales especialmente antioxidantes y ácidos grasos no saturados puede proteger del daño tisular y aminorar la actividad inflamatoria. La dieta adecuada es útil para mejorar la calidad de vida de los pacientes lúpicos⁶⁵.

INHIBICIÓN ENZIMÁTICA: Quinasas

Inhibición de las Tirosinquinasas del bazo: (Spleen tyrosine kinase o Syk)

Son enzimas citoplasmáticas miembros de la familia Src de las tirosin quinasas, sin función receptora. Comparten un dominio doble SH2 separados por un dominio de unión.

Las Tirosinquinasas Syk y Zap-70 se encuentran en varios tejidos, especialmente en los tejidos hematopoyéticos. Trasmiten señales desde los receptores de los linfocitos B y T. Syk, y también trasmiten señales a través de diversos receptores de

superficie celular tales como CD74, receptor Fc y las integrinas. La Syk tiene una expresión aumentada en las células T de pacientes con LES⁶⁶.

Un fármaco Syk oral, el fostamatinib disódico (R788), ha sido evaluado en ratones NZB/W F1 propensos al lupus. Esta droga invierte la transmisión aberrante de señales de las células T, inhibe la progresión de la enfermedad renal⁶⁷. En ratones MRL/lpr mejora las manifestaciones cutáneas de la enfermedad. El fármaco R788 reduce el tamaño del bazo, ganglios linfáticos y suprime el desarrollo de nefropatía lúpica en las ratas. Al suspender el tratamiento los beneficios se mantienen por cuatro semanas para la enfermedad renal y por ocho semanas para las lesiones cutáneas⁶⁸.

Un estudio fase II empleando un tratamiento con fostamatinib disódico oral en dosis de 100 a 150 mg dos veces al día en pacientes con artritis reumatoidea, resultó en una mejoría clínica rápida de los pacientes⁶⁹. Otros ensayos clínicos han demostrado la eficacia de fármaco en el tratamiento de la trombocitopenia idiopática⁷⁰.

Se abre una nueva e interesante posibilidad de tratamiento del LES, empleando fármacos que producen inhibición de Syk.

Inhibición de las quinasas Janus

Las quinasas Janus (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2), proteínas no receptoras de las tirosinquininas. Estas enzimas participan en diversos procesos de desarrollo en una gran variedad de células. Son especialmente importantes para las células inmunes y las células hematopoyéticas y regulan la transmisión de señales en el sistema inmune innato y adaptativo. Estas quinasas actúan como inmunosupresores⁷¹.

Es necesario determinar si los antagonistas de Jak3 actúan sobre las células T, las células B, o ambas. El Jak3 es importante para la transmisión de señales de IL-21. Se postula que los antagonistas de Jak3 bloquean a las células, la diferenciación patogénica de los linfocitos Th1 y TH17 así como las señales de la inmunidad innata⁷².

Existen varios ensayos clínicos con tofacitinib (CP690550), un inhibidor de Jak3 en pacientes con psoriasis, artritis reumatoide y trasplante de riñón. Se han realizado evaluaciones de eficacia en comparación con el placebo en combinación con metotrexato y en comparación con un bloqueador del TNF⁷³ el R348, otro inhibidor de Jak3, es un estudio fase I en pacientes con AR⁷⁴.

Entre los efectos adversos se observan neutropenia y anemia dependientes de la dosis. Hay estudios en curso que evalúan la seguridad. Es fundamental evaluar la toxicidad de estos agentes.

Estos fármacos representan un gran potencial para el tratamiento de enfermedades autoinmunes.

HORMONAS

Tanto las hormonas sexuales, esteroides y hormonas de la pituitaria como la prolactina modulan la respuesta inmune y juegan un rol en el LES. La participación de las hormonas en la patogenia de la enfermedad se basa en diversas observaciones⁷⁵:

- La enfermedad predomina en el sexo femenino.
- Se inicia frecuentemente en mujeres jóvenes premenopáusicas.
- Los varones con LES tienen niveles bajos de testosterona.
- Los tratamientos con testosterona disminuyen la producción de anticuerpos anti ADN.

Diversos estudios sobre la regulación con hormonas del LES se han realizado tanto en modelos animales como en humanos.

Analizaremos algunos de ellos.

Ratas lúpicas MRL lpr/lpr, tratadas con un modulador del receptor selectivo de estrógenos (SERM) LY139478 en dosis de 4 mg/kg o con 17alpha-etinil estradiol (EE2, 1 mg/kg). Las ratas tratadas con SERM tuvieron mejor sobrevida (70% a los 7 meses) que las tratadas con etinil estradiol (32% a los 7 meses). Ambos grupos demostraron una menor tendencia a desarrollar nefropatía o no desarrollaron nefropatía lúpica. El estudio del timo en ambos grupos demostró una normalización del fenotipo tímico (predominio de células T CD4+/CD+) solo en las que fueron tratadas con SERM.

En ratas NZB/W femeninas lúpicas, el tratamiento con tamoxifeno, un antagonista de estrógenos, disminuye la severidad del cuadro, reduce los anticuerpos anti ADN, y reduce el avance de la glomerulonefritis⁷⁷. Sin embargo, un estudio abierto en 11 pacientes con LES no mostró beneficios con el Tamoxifeno⁷⁸.

Por otra parte, el lupus en modelos animales mejora con la administración del andrógeno dehidroepiandrosterona. Esta hormona tiene efectos tanto endocrinos como inmunomoduladores. Es interesante considerar que los niveles séricos de DHEA están disminuidos en el LES⁷⁹.

Estudios clínicos evaluando el efecto de la DHEA (G-701, prestarta, prestone) se han realizado en pacientes con lupus. Estos trabajos muestran que el tratamiento con DHEA mejora la calidad de vida y disminuye los requerimientos de glucocorticoides, pero el impacto en la actividad de la enfermedad es inconsistente⁸⁰.

Un estudio doble ciego en mujeres con LES tratadas con Fulvestrant (Faslodex®, desarrollado por Astra Zeneca Pharmaceuticals, London, UK) demuestra que las pacientes logran una notoria mejoría clínica y permite que el tratamiento convencional fuera reducido. El Fulvestrant es un inhibidor de un

receptor selectivo de los estrógenos. Las pacientes recibieron 250 mg por vía intramuscular durante 12 meses⁸¹.

Otra hormona que se eleva en el LES y se correlaciona con la severidad del cuadro, es la prolactina⁸².

En modelos animales la prolactina acelera el agravamiento del lupus murino. Lo cual sugiere que la disminución de la producción de esta hormona puede convertirse en un interesante método de tratamiento del LES⁸³.

La secreción de prolactina es inhibida por la dopamina secretada en el hipotálamo. La bromocriptina, un agonista de la dopamina, ha sido evaluada como tratamiento del LES en un estudio abierto en siete pacientes; se demostró que dosis entre 3,75 y 7,5 mgrs diarios, durante seis meses, suprime los niveles de prolactina en todos los sujetos observándose mejoría clínica en seis de ellos⁸⁴. Un estudio doble ciego con dosis bajas de 2,5 mgrs diarios de bromocriptina también muestra disminución de los niveles de prolactina y una notoria mejoría clínica⁸⁵.

Finalmente, un estudio piloto para evaluar el efecto de la bromocriptina durante el embarazo demuestra que la droga tiene un efecto protector en mujeres con LES embarazadas, evitando complicaciones en la madre y el feto⁸⁶.

Al parecer la inhibición de la prolactinemia constituye una muy interesante medida de manejo en los pacientes con LES.

Comentario

La hidroxycloquina y la aspirina fueron por más de 50 años los únicos fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de LES. La mejoría significativa en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes es el resultado de varios hitos terapéuticos en la segunda mitad del siglo pasado, incluyendo el descubrimiento y uso de los corticosteroides en la década del 50, la diálisis renal en los años 60, la ciclofosfamida y otros citostáticos en los años 70.

Durante las últimas décadas, las drogas más importantes en el tratamiento de LES han sido los corticoides, la azatioprina, el metotrexato y la ciclofosfamida.

El uso de Azatioprina, Mofetil Micofenolato, Ciclofosfamida, Metotrexato, leflunomida y ciclosporina es indicado frecuentemente en casos de LES severo o como agentes ahorradores de esteroides. Sin embargo, a raíz de que estos fármacos tienen una toxicidad importante, se están ensayando nuevas estrategias terapéuticas más específicas, orientadas a lograr mayor eficacia con menor toxicidad y una menor supresión de la inmunidad.

En la última década se han desarrollado varias terapias novedosas, que se encuentran en diferentes fases de investigación clínica. En el próximo comentario se analizarán los avances en el manejo inmunológico del LES.

Referencias bibliográficas

1. Yildirim – Toruner C, Diamond B. Current and novel therapeutics in the treatment of systemic lupus erythematosus. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):303-312.
2. Wallace DJ. Antimalarials – the “real” advance in lupus. *Lupus*. 2001;10(6):385-387.
3. Doria A, Briani C. Lupus: improving long-term prognosis. *Lupus*. 2008;17(3):166-170.
4. Borba EF, Bonfá E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol*. 2001;28(4):780-785.
5. Fessler BJ, Alarcón GS, McGwin G Jr, Roseman J, Bastian HM, Friedman AW, Baethge BA, Vilá L, Reveille JD. LUMINA Study Group. *Arthritis Rheum*. 2005;52(5):1472-1480.
6. Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M. Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus*. 2006;15(6):366-370.
7. Ruiz-Iratorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villa I, Martínez-Berrioxoa A, Erdozain JG, Aguirre C. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577-583.
8. Ruiz-Iratorza G, Ugarte A, Egurbide MV, Garmendia M, Pijoan JI, Martínez-Berrioxoa A, Aguirre C. Antimalarials may influence the risk of malignancy in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):815-817.
9. Ruiz-Iratorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:20-28.
10. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DL, Sebbough D, Wechsler B, Vauthier D, Denjoy I, Lupoglazoff JM, Piette JC. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum*. 2003;48:3207-3211.
11. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmsberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science*. 1995;270:286-290.
12. Guiducci C, Gong M, Xu Z, Gill M, Chaussabel D, Meeker T, Chan JH, Wright T, Purano M, Bolland S, Soumelis V, Banchereau J, Coffman RL, Pascual V, Barrat FJ. TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature*. 2006;443:937-941.
13. Carneiro JR, Sato EI. Double blind, randomized, placebo controlled clinical trial of methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1999;26:1275-1279.
14. Houssiau FA, Vasconcelos C, D’Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*; 69:61–64.

15. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D. Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20 (5):1103-1112.
16. Bertsias G, Boumpas DT. Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Sep; 4(9): 464 - 472.
17. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005; 353 :2219-2228.
18. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2004; 350:971-980.
19. Ballona R. Inhibidores de la Calcineurina: Una alternativa en el tratamiento inmunosupresor *Dermatol Perú*. 2003; 13 (2) : 121-123.
20. Jorgensen KA, Koefoed-Nielsen PE, Karamperis N. Calcineurin Phosphatase Activity and Immunosuppression. A review on the role of Calcineurin Phosphatase Activity and the Immunosuppressive effect of Ciclosporin A and Tacrolimus. *Scand J Immunol* 2003; 57:93-98.
21. Lui J, Farmer JD, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin, cyclosporine A and FKBP-FK506. *Cell*. 1991;66:807-8015.
22. Shi Y, Frankel A, radmayi Lg, Penn LZ, Miller RG, Mills GB. Rapamycin enhances apoptosis and increase sensitivity to cisplatin in vitro. *Cancer Res*. 1995; 55: 1982-1988.
23. Noguera A, Masso J, Soy D, Codina C, Ribas J. Sirolimus: una alternativa en el tratamiento inmunosupresor. *Farmacia Hospitalaria* 2002;26: 96-105.
24. Moroni G, Doria A, Ponticelli C. Cyclosporine A in lupus nephritis: assessing the evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(1):15-20.
25. Li X, Ren H, Zhang Q, Zhang W, Wu X, Xu Y, Shen P, Chen N. Mycophenolate mofetil or tacrolimus compared with intravenous cyclophosphamide in the induction treatment for active lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27(4):1467-1472.
26. Fernández D, Bonilla E, Mirza N, Niland B, Perl A. Rapamycin reduces disease activity and normalizes T cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006;54 (9):2983-2988.
27. Ito S, Ueno M, Arakawa M, Saito T, Aoyagi T, Fujiwara M. Therapeutic effect of 15-deoxyspergualin on the progression of lupus nephritis in MRL mice. I. Immunopathological analyses. *Clin Exp Immunol*. 1990; 81:446-453.
28. Lorenz HM, Grunke M, Wendler J, Heinzel PA, Kalden JR. Safety of 15-deoxyspergualin in the treatment of glomerulonephritis associated with active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:1517-1519.
29. Lorenz HM, Schmitt WH, Tesar V, Müller-Ladner U, Tärner I, Hauser IA, Hiepe F, Alexander T, Woehling H, Nemoto K, Heinzel PA. Treatment of active lupus nephritis with the novel immunosuppressant 15-deoxyspergualin: an open-label dose escalation study *Arthritis Res Ther*. 2011 Mar 1;13(2):R36.
30. Doherty SD, Hsu S. A case series of 48 patients treated with thalidomide. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7(8):769-773.
31. Sebaratnam DF, Murrell DF. *Dermatol Bullous systemic lupus erythematosus*. *Clin* 2011;29 (4):649-653.
32. Wenzel J, Bieber T, Uerlich M, Tüting T. Systemic treatment of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2003;1 (9):694-704.
33. Palmantier R y Borgeat P. Transcellular metabolism of arachidonic acid in platelets and polymorphonuclear leukocytes activated by physiological agonists: enhancement of leukotriene B4 synthesis. *Adv Exp Med Biol* 1991; 314:73-89.
34. Karim S, Habib A, Levy-Toledano S y Jacques Maclouf J. Cyclooxygenases-1 and -2 of Endothelial Cells Utilize Exogenous or Endogenous Arachidonic Acid for Transcellular Production of Thromboxane. *J Biol Chem*. 1996; 271(20): 12042-12048.
35. Xu L, Zhang L, Yi Y, Kang HK, Datta SK. Human lupus T cells resist inactivation and escape death by up-regulating COX-2. *Nat Med*. 2004;10: 411-415.
36. Lander SA, Wallace DJ, Weisman MH. Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. *Lupus* 2002; 11:340-347.
37. Wallace DJ. Celecoxib for lupus. *Arthritis Rheum*. 2008, 58:2923-292433.
38. Conti M, Richter W, Mehats C, Livera G, Park JY, Jin C. Cyclic AMP-specific PDE4 phosphodiesterases as critical components of cyclic AMP signaling. *J Biol Chem*. 2003 Feb 21; 278(8):5493-5496.
39. Hecht M, Müller M, Lohmann-Matthes ML, Emmendorffer A. In vitro and in vivo effects of pentoxifylline on macrophages and lymphocytes derived from autoimmune MRL-lpr/lpr mice. *J Leuk Biol*. 1995, 57:242-249.
40. Keravis T, Monneaux F, Yougbaré I, Gazi L, Bourguignon JJ, Muller S, Lugnier C. Disease progression in MRL/lpr lupus-prone mice is reduced by NCS 613, a specific cyclic nucleotide phosphodiesterase type 4 (PDE4) inhibitor. *PLoS One*. 2012;7(1):e28899. En prensa
41. Galindo-Rodríguez G, Bustamante R, Esquivel-Nava G, Salazar-Exaire D, Vela-Ojeda J, Vadiello-Buenfil M, Aviña-Zubieta JA. Pentoxifylline in the treatment of refractory nephrotic syndrome secondary to lupus nephritis. *J Rheumatol*. 2003;30 (11):2382-2384.
42. Essayan DM. Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov;108 (5):671-680.
43. Peters-Golden M, Canetti C, Mancuso P, Coffey MJ. Leukotrienes: underappreciated mediators of innate immune responses. *J Immunol*. 2005 Jan 15;174(2): 589-594.
44. Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, Guzman J, Costabel U. Pentoxifylline inhibits TNF-alpha production from human alveolar Macrophages. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):508-511.
45. Barnes PJ. Theophylline. New perspectives for an old drug. *Am J Respir Critical Care Med*. 2003 ; 167:813-818.
46. Boswell-Smith V, Cazzola M, Page C. Are phosphodiesterase 4 inhibitors just more theophylline?. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:1237-1243.
47. Gelber M, Sidi Y, Ben-Bassat M, Shohat B, Pinkhas J, Weinberger A. Theophylline prolongs survival and decreases renal damage in female NZB/W F-1 mice. *Thymus*. 1988;11 (4):231-241.
48. Iiboshi H, Ashitani J, Katoh S, Sano A, Matsumoto N, Mukae H, Nakazato M. Long-term treatment with theophylline reduces neutrophils, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the sputum of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007; 20 (1):46-51.
49. Huet F, Semana D, Grimaldi M, et al. Effects of theophylline on renal insufficiency in neonates with respiratory distress syndrome. *Intens Care Med*. 1995;21:511-514.
50. Van Veen S, Peeters AJ, Sterk PJ, Breedveld FC. The "shrinking lung syndrome" in SLE, treatment with theophylline. *Clin Rheumatol*. 1993;12 (4):462-465.
51. Jonkman JH. Food interactions with sustained-release theophylline preparations. A review. *Clin Pharmacokinet*. 1989;16(3):162-179.
52. Dunn SE, Youssef S, Goldstein MJ, Prod'homme T, Weber MS, Zamvil SS, et al. Isoprenoids determine Th1/Th2 fate in pathogenic T cells, providing a mechanism of modulation of autoimmunity by atorvastatin. *J Exp Med*. 2006 Feb 20;203(2):401-412.
53. López-Pradera C, Ruiz-Limón P, Aguirre MÁ, Barbarroja N, Pérez-Sánchez C, Buendía P, Rodríguez-García IC, Rodríguez-Ariza A, Collantes-Estevez E, Velasco F, Khasmahta M, Cuadrado MJ. Global effects of fluvastatin on the prothrombotic status of patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(4):675-682.
54. Ferreira GA, Navarro TP, Telles RW, Andrade LE, Sato EI. Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an 8 weeks controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1560-1565.

55. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41:565-570.
56. Kotyla PJ. Comment on: Atorvastatin therapy improves endothelial-dependent vasodilation in patients with systemic lupus erythematosus: an week controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(3):381-382; autor reply 382-383.
57. Yokota K, Miyazaki T, Hirano M, Akiyama Y, Mitura T. Simvastatin inhibits production of interleukin 6 (IL-6) and IL-8 and cell proliferation induced by tumor necrosis factor alpha in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 463-471.
58. Aprahamian T, Bonegio R, Rizzo J, Perlman H, Lefer DJ, Rifkin IR, Walsh K. Simvastatin treatment ameliorates autoimmune disease associated with accelerated atherosclerosis in a murine lupus model. *J Immunol*. 2006 Sep 1; 177(5):3028-3034.
59. Aprahamian T, Bonegio R, Rizzo J, Perlman H, Lefer DJ, Rifkin IR, Walsh K. Simvastatin treatment ameliorates autoimmune disease associated with accelerated atherosclerosis in a murine lupus model. *J Immunol*. 2006 Sep 1; 177(5):3028-3034.
60. Aprahamian T, Bonegio R, Rizzo J, Perlman H, Lefer DJ, Rifkin IR, Walsh K. Simvastatin treatment ameliorates autoimmune disease associated with accelerated atherosclerosis in a murine lupus model. *J Immunol*. 2006 Sep 1;177(5):3028-3034.
61. Bielinska A, Glusko P. Statins--are they potentially useful in rheumatology? *Pol Arch Med Wewn*. 2007; 117 (9):420-425.
62. Ahmad A, Fletcher MT, Roy TM. Simvastatin-induced lupus-like syndrome. *Tenn Med*. 2000 Jan; 93(1):21-22.
63. Ahmad A, Fletcher MT, Roy TM. Simvastatin-induced lupus-like syndrome. *Tenn Med*. 2000 Jan; 93(1):21-22.
64. Khosla R, Butman AN, Hammer DF. Simvastatin-induced lupus erythematosus. *South Med J*. 1998 Sep;91(9):873-874.
65. Sridhar MK, Abdulla A. Fatal lupus-like syndrome and ARDS induced by fluvastatin. *Lancet*. 1998 Jul 11; 352 (9122):114.
66. Hassan SZ, Gheita TA, Kenawy SA, Fahim AT, El-Sorougy IM, Abdou MS. Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients: relationship to disease manifestations and activity. *Int J Rheum Dis*. 2011 Oct;14 (4):325-331.
67. Suwannaroj S, Lagoo A, Keisler D, McMurray RW. Antioxidants suppress mortality in the female NZB x NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus (SLE) *Lupus*. 2001; 10:258-265.
68. Klack K, Bonfa E, Borba Neto EF. Diet and nutritional aspects in systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Jun; 52 (3):395-408.
69. Ku G, Malissen B, Mattei MG. "Chromosomal location of the Syk and ZAP-0 tyrosine kinase genes in mice and humans". *Immunogenetics* 1994; 40(4):300-302.
70. Bahjat FR, Pine PR, Reitsma A, Cassafer G, Baluom M, Grillo S, Chang B, Zhao FF, Payan DG, Grossbard EB, Daikh DI. An orally bioavailable spleen tyrosine kinase inhibitor delays disease progression and prolongs survival in murine lupus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1433-1444.
71. Deng GM, Liu L, Bahjat FR, Pine PR, Tsokos GC. Suppression of skin and kidney disease by inhibition of spleen tyrosine kinase in lupus-prone mice. *Arthritis Rheum*. 62:2086-2092. [PMC free article] [PubMed]
72. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Burgos-Vargas R, Dikranian AH, Medrano-Ramirez G, Morales-Torres JL, Murphy FT, Musser TK, Straniero N, Vicente-Gonzales AV, Grossbard E. Treatment of rheumatoid arthritis with Syk kinase inhibitor: a twelve-week, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2008 58: 3309-3318.
73. Gao C, Boylan B, Bougie D, Gill JC, Birenbaum J, Newman DK, Aster RH, Newman PJ. Eptifibatide-induced thrombocytopenia and thrombosis in humans require FcgammaRIIIa and the integrin beta3 cytoplasmic domain. *J Clin Invest*. 2009;119 :504 - 511.
74. Tagoe C, Putterman C. JAK2 inhibition in murine systemic lupus erythematosus. *Immunotherapy*. 2012 Apr;4(4):369-372.
75. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW, Warner JD, Tanaka M, Steward-Tharp SM, Gadina M, Thomas CJ, Minnerly JC, Storer CE, LaBranche TP, Radi ZA, Dowty ME, Head RD, Meyer DM, Kishore N, Shea JJ. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol*. 2011 Apr 1;186 (7):4234-4243.
76. West K. CP-690550, a JAK3 inhibitor as an immunosuppressant for the treatment of rheumatoid arthritis, transplant rejection, psoriasis and other immune-mediated disorders. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009 May;10 (5): 491-504.
77. Velotta JB, Deuse T, Haddad M, Masuda E, Park G, Carroll D, Taylor V, Robbins RC, Schrepfer S. A novel JAK3 inhibitor, R348, attenuates chronic airway allograft rejection. *Transplantation*. 2009 Mar 15;87(5):653-659.
78. Wu WM, Suen JL, Lin BF, Chiang BL. Tamoxifen alleviates disease severity and decreases double negative T cells in autoimmune MRL-lpr/lpr mice. *Immunology* 2000, 100:110-118.
79. Apeltgren LD, Bailey DL, Fouts RL, Short L, Bryan N, Evans GF, Sandusky GE, Zuckerman SH, Glasebrook A, Bumol TF. The effect of a selective estrogen receptor modulator on the progression of spontaneous autoimmune disease in MRL lpr/lpr mice. *Cell Immunol* 1996, 173:55-63.
80. Wu WM, Suen JL, Lin BF, Chiang BL. Tamoxifen alleviates disease severity and decreases double negative T cells in autoimmune MRL-lpr/lpr mice. *Immunology* 2000, 100:110-118.
81. Sturgess AD, Evans DT, Mackay IR, Riglar A. Effects of the oestrogen antagonist tamoxifen on disease indices in systemic lupus erythematosus. *J Clin Lab Immunol* 1984, 13:11-14.
82. Suzuki T, Suzuki N, Engleman EG, Mizushima Y, Sakane T. Low serum levels of dehydroepiandrosterone may cause deficient IL-2 production by lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1995, 99:251-255.
83. Crosbie D, Black C, McIntyre L, Royle PL, Thomas S. Dehydroepiandrosterone for systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, 4:CD005114.
84. Abdou NI, Rider V, Greenwell C, Li X, Kimler BF. Fulvestrant (Faslodex), an estrogen selective receptor downmodulator, in therapy of women with systemic lupus erythematosus. Clinical, serologic, bone density, and cell activation marker studies: a double-blind placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2008, 5 :797.
85. Moszkorzowa L, Lacinova Z, Marek J, Musilova L, Dohnalova A, Dostal C. Hyperprolactinaemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2002, 20:807-812.
86. Grimaldi CM. Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B cells. *Curr Opin Rheumatol* 2006, 18:456-461.
87. McMurray RW, Weidensaul D, Allen SH, Walker SE. Efficacy of bromocriptine in an open label therapeutic trial for systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995, 22:2084-2091.
88. Alvarez-Nemegyei J, Cobarrubias-Cobos A, Escalante-Triay F, Sosa-Munoz, Miranda JM, Jara LJ. Bromocriptine in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lupus* 1998;7:414-419.
89. Jara LJ, Cruz-Cruz P, Saavedra MA, Medina G, Garca-Flores A, Angeles U, Miranda-Limon JM. Bromocriptine during pregnancy in systemic lupus erythematosus: a pilot clinical trial. *Ann NY Acad Sci* 2007, 1110:297-304.

CALENDARIO DE ACTIVIDADES CIENTÍFICAS SOCHIDERM

Año 2012

■ MES DE OCTUBRE

Viernes 5

4ª REUNIÓN CIENTÍFICA

Coordina: SOCHIDERM

11.00 hrs.

Lugar: Hotel Plaza El Bosque

Patrocina: Laboratorio Allergan

Jueves 18 y Viernes 19

XVIII JORNADAS DERMATOLÓGICAS DE CLÍNICA ALEMANA

Organiza: Departamento de Dermatología – Clínica Alemana

Director: Dr. Raúl Cabrera

Coordinador: Dra. Ximena Fajre

Lugar: Centro de Eventos Manquehue

■ MES DE NOVIEMBRE

Jueves 22 al Sábado 24

JORNADAS ANUALES PROF. DR. HERNÁN HEVIA P.

Lugar: Termas de Puyehue



LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

ANTHELIOS DERMO-PEDIATRICS

Con agua termal de La Roche-Posay

La más alta protección para las
pieles sensibles de los niños*.

Máxima protección

> UVB FPS 50+

> (UVA) Ultra (PPD 25)

> Nueva fórmula con Mexoplex®.

Adaptado a las necesidades de los niños

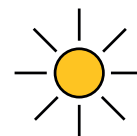
> Fotoestable.

> Muy resistente al agua.

Máxima tolerancia

> Testeado bajo control pediátrico y dermatológico.

Spray 200 ml.



0% FRAGANCIA
PARABENOS
FÓRMULA REDUCIDA
EN FILTROS
QUÍMICOS**.



De La Roche-Posay.
** Versus fórmulas anteriores.

LA ROCHE-POSAY. LA EXIGENCIA DERMATOLÓGICA.

EVENTOS INTERNACIONALES

Año 2012

- **Dermoscopy 2012: Intermediate Course Memorial Sloan-Kettering Cancer Center**
5 al 6 de Octubre, 2012
New York
Website: www.mskcc.org/dermoscopycourse2012
Email: cruzi1@mskcc.org
- **3rd Continental Congress of Dermatology of the International Society of Dermatology CCD2012**
24 al 27 de Octubre, 2012
Website: www.ccd2012.co.za
Email: info@ccd2012.co.za
- **European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) Skin Allergy Meeting**
29 de Noviembre al 01 de Diciembre, 2012
Website: www.eaaci-wao2013.com
- **Primer Congreso Latinoamericano de Psoriasis**
30 de Noviembre al 02 de Diciembre, 2012
Buenos Aires, Argentina
Website: www.congreso2012.solapso.org
Webmail: congreso2012@solapso.org

Año 2013

- **XXXI RADLA**
27 al 30 de Abril, 2013
Punta del Este, Uruguay
www.radla2013.com
- **8th World Congress of Melanoma**
17 al 20 de Julio, 2013
Hamburgo, Alemania
www.worldmelanoma2013.com

CUPÓN DE SUSCRIPCIÓN



Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA



Deseo suscribirme a la Revista de la SOCIEDAD CHILENA DE DERMATOLOGÍA Y VENEREOLOGÍA por un año.

Nombre Completo _____

Fecha _____

Dirección _____

Comuna _____ Ciudad _____

Fono _____

Firma

Valor de la suscripción anual (cuatro ediciones)

Nacional \$19.000

Internacional US \$38

Enviar el cupón a:

Soc. Chilena de Dermatología y Venereología

Av. Vitacura 5250, Of. 202, Vitacura, Santiago, Chile

Cheque cruzado y nominativo a nombre de; SOCHIDERM

Información a nuestros colaboradores para el envío de trabajos.

La Revista Chilena de Dermatología acepta trabajos para su publicación en idioma castellano, siempre y cuando reúnan los requisitos que se mencionan a continuación y sean aprobados por el Comité Editorial. El contenido del artículo será de exclusiva responsabilidad del autor.

Las contribuciones deben referirse a alguna de las áreas de la Dermatología y salud pública en Dermatología, con referencia a aspectos de investigación básica, investigación clínica, experiencia clínica, revisiones y actualizaciones diagnósticas y terapéuticas, comentarios bibliográficos, entre otros.

Los trabajos deben enviarse directamente a Sociedad Chilena de Dermatología y Venerología, Av. Vitacura 5250, Of. 202, Vitacura, Santiago o vía e-mail a revista@sochiderm.cl

Instrucciones Generales

1. Los trabajos enviados deberán ser originales e inéditos y no podrán ser sometidos a consideración de otras publicaciones hasta que el Comité Editorial haga saber al autor que el artículo no ha sido aceptado. Todos los artículos deberán acompañarse de una declaración simple, firmada por el autor responsable, que indique que el trabajo es inédito y original.

2. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar total o parcialmente los artículos o de sugerir al autor las correcciones pertinentes antes de su publicación.

3. Los artículos deben estar escritos en procesador de texto Windows 2003 o superior.

4. En la primera página deben anotarse: El título del trabajo, que debe ser breve y representativo del contenido del artículo; Nombre y título del autor(es), identificándolo con su nombre de pila, apellido paterno e inicial del materno, al término de cada nombre de autor debe identificarse con número de "superíndice"; Nombre de la(s) Secciones, Departamentos, Servicios e Instituciones a las que perteneció dicho autor durante la ejecución del trabajo; Nombre, dirección, correo electrónico y número de fax del autor principal con quien establecer correspondencia; Fuente de apoyo financiero si lo hubo; Señale con letras minúsculas en "superíndice" a los autores que no sean médicos y use dicho superíndice para identificar su título profesional o su calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.

5. En la segunda página repita el título y comience con el texto que no debe exceder de 10 páginas o 5.000 palabras. Debe incluirse un resumen en castellano e inglés con un máximo de 150 palabras cada uno y tres palabras claves en castellano e inglés que orienten sobre el contenido del artículo.

6. Las referencias bibliográficas deben escribirse al final del artículo, ordenándolas numéricamente de acuerdo con la secuencia en que aparecen en el texto, en el cual han de señalarse solamente con el número arábigo progresivo correspondiente, entre paréntesis y a nivel de la línea. Su formato debe ser el siguiente: A) Para artículos en revistas: Apellido e inicial del nombre del o los autores. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Sigue el título completo del artículo, en su idioma original. Luego, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el Index Medicus, año de publicación; volumen de la revista: página inicial y final del artículo. B) Para capítulos en libros. Ejemplo: I Anderson L Human Parvovirus B19. Richman D, Whitley R, Hayden F. Clinical Virology. Ed. Churchill Livington Inc. 1997. Chapter 28, pgs. 613-631. C) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y Revista de origen tal como para su publicación en papel indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej: Rev Méd Chile 2003; 131:473-782. Disponible en: www.scielol.cl (consultado el 14 de julio de 2003).

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

7. Los cuadros y tablas se deben entregar por separado, acompañados de su título y explicación.

8. Las fotografías, ilustraciones, gráficos, dibujos y reproducciones fotográficas deben entregarse en imágenes digitales indicando posición correcta de publicación. Las ilustraciones, gráficos y dibujos deben ser claras y legibles e indicar la referencia cuando corresponda. Las fotografías digitales deben enviarse de preferencia no pegadas no en el texto, deben tener una resolución de 8 x 5,5 cm o bien 72 dpi si el tamaño es sobre 50 x 34,5 cm.

Toda foto clínica que incluya la cara de un paciente deberá ser alterada o modificada con la finalidad de que la persona no sea reconocida y se resguarde su prioridad y deberá ir acompañada de una autorización escrita del paciente para su publicación ya sea en revista, formato papel o revista electrónica.

Las fotos deberán ser de primera fuente, sin haber sido trucadas ni retocadas; si necesita hacer cualquier modificación, agregar flechas o tapar ojos, envíe una copia modificada que acompañe a la foto original. Los trabajos deben acompañarse de una declaración simple afirmando la autoría de las fotos y que éstas no han sido alteradas ni modificadas, salvo en el caso de las fotos en que aparezca la cara del paciente, en cuyo caso ésta debe ser alterada o modificada en original a efectos de que no sea reconocida su identidad, resguardar su privacidad y dar cumplimiento a la autorización escrita del paciente. Si las fotos han sido tomadas de otra fuente, deben acompañarse de una autorización para su publicación del autor original. La publicación de figuras en colores debe ser consultada con la revista; su costo es fijado por los impresores y deberá ser financiado por los autores, excepto secciones: Sección Educación Médica Continua, Casos clínicos, Cuál es su diagnóstico y Sección Quirúrgica.

9. Los editores de la Revista Chilena de Dermatología se reservan el derecho a realizar en todos los trabajos sometidos a su consideración y aprobados para su publicación, las correcciones ortográficas y gramaticales que pudiesen resultar necesarias y las adecuadas requeridas para uniformar el estilo y forma de la revista, siempre que estos cambios no signifiquen una modificación de la materia expuesta.

10. La autorización de reimpresos debe ser solicitada directamente a los autores, quienes informarán a la Sociedad Chilena de Dermatología para que ésta resuelva las condiciones de comercialización.

11. Todos los aspectos no previstos en esta información deberán ser consultados directamente con el editor de la Revista.

Condiciones especiales para la Sección ¿Cuál es su diagnóstico?

1. Las contribuciones deben referirse a casos clínicos de interés.

2. No debe mencionarse hospital o clínica o lugar de trabajo del autor donde fue visto el paciente ni datos que permitan su localización.

3. En la primera página debe anotarse:

a. ¿Cuál es su diagnóstico?

b. Nombre y título del(os) autor(es), especialidad, lugar de trabajo, mail de contacto, teléfono y fax del autor responsable.

La primera parte, donde se expone el cuadro clínico, debe tener un máximo de 370 palabras y las páginas siguientes deben tener una extensión máxima de 1.500 palabras.

4. Deben incluirse dos fotos a color; una de tipo clínica y otra del estudio histopatológico; las fotos deben cumplir los requisitos indicados en el punto 8.

5. Con la discusión del caso, debe hacerse una revisión del cuadro clínico, que incluya diagnóstico diferencial, tratamientos, etc. Debe incluirse también un comentario final.

6. Las referencias bibliográficas (mínimo 10) deben cumplir con los requisitos generales indicados en el punto 6.

Condiciones especiales para la Sección Casos Clínicos

1. Se publicarán casos clínicos de interés particular para la especialidad, ya sea por su baja incidencia en nuestro medio o por su forma clínica poco habitual.

2. No debe mencionarse hospital o clínica o lugar de trabajo del autor donde fue visto el paciente ni datos que permitan su localización.

3. Los casos enviados no deben contener más de 350 palabras en total. Los nombres de los autores y sus lugares de trabajo no se consideran para esta cifra.

4. El título debe ser claro, breve y debe incluir el nombre del autor o autores (no más de cuatro) y su(s) lugar(es) de trabajo. También agregar dirección de E-mail y número de fax del autor responsable.

5. Se debe incluir una sola foto que ilustre el caso clínico o la histología del mismo, que cumpla con las condiciones indicadas en el punto 8.

6. En la redacción del caso clínico debe agregarse un breve comentario sobre el mismo.

7. Deben incluirse dos referencias bibliográficas.

8. Los autores se comprometen, por el solo acto de enviarlo para su publicación, a referir siempre cada publicación, agregando a su título la palabra "Caso clínico" encerrada entre paréntesis.

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

Revista Chilena de
DERMATOLOGÍA

