

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Editora

Ana Francisca Ramírez

Esp. en Dermatología Oncológica. Hospital Universitario del Valle, Fundación Valle del Lili, Santiago de Cali, Colombia.

Comité Editorial

Gloria Sanclemente

Esp. en Dermatología, MSc en Virología.
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Margarita Velásquez

Esp. en Dermatología, PhD en Inmunología.
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Andrés Jaramillo

Ph.D. Departamento de Microbiología e Inmunología
University of Louisville. Louisville, Kentucky
Postdoctorado en Inmunología. Departamento de
Investigación Médica "Banting & Best". University of Toronto,
Toronto, Canada

Juan Guillermo Chalela

Esp. en Medicina Interna, Esp. en Dermatología.
Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia.

María Teresa Ochoa

Esp. en Dermatología, MSc en Inmunología. UCLA, USA.

Anilza Bonelo

MSc en Microbiología, Ph.D. en Ciencias Biomédicas.
Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

Gerzaín Rodríguez

Esp. en Dermatopatología. Universidad de La Sabana.
Chía, Colombia.

Rodrigo Restrepo

Esp. en Dermatopatología, Universidad Pontificia
Bolivariana. Medellín, Colombia.

Paul Laissue

MSc en Genética, Ph.D. en Genética. Universidad del Rosario.
Bogotá, D.C., Colombia.

María Dulfary

Ph.D. en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en
Inmunología. Universidad de Antioquia, Colombia.

Diseño Editorial

María Fernanda Ramírez

Diseñadora Gráfica, Universidad del Valle. Santiago de Cali,
Colombia.

Directores Comerciales

Monica Elena Rivera

Esp. en Dermatología, Universidad El Bosque, Bogotá D.C.,
Colombia.

Elkin Omar Peñaranda

Esp. en Dermatología Oncológica, Universidad Nacional de
Colombia, Bogotá D.C., Colombia.

Comité Científico

Carlos Serrano

Esp. en Medicina Interna, Esp. de Alergología.
Fundación Valle del Lili, Santiago de Cali, Colombia.

Lucy García

Esp. en Dermatología, MSc en Microbiología. Universidad
del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

Felipe Jaramillo

Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatopatología.
Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Beatriz Orozco

Esp. en Dermatología, Esp. en Epidemiología. Universidad
Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Álvaro Acosta

Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Oncológica.
Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de
Colombia, Bogotá D.C., Colombia.

César González

Dermatólogo. Clínica de Psoriasis Hospital Militar Central,
Bogotá, D.C., Colombia.

Luis Antonio Castro

Esp. en Dermatología, Esp. en Inmunodermatología.
Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá DC.

Omar Lupi

MSc, PhD en Dermatología. Federal University of Rio de
Janeiro, Brasil.

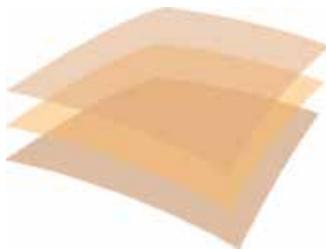
María Isabel Barona

Esp. en Dermatología. Universidad del Valle, Santiago de
Cali, Colombia.

Corrector de Estilo

Carlos Arturo Hernández

Especialista en Salud Pública, Bogotá, D.C., Colombia.



AsoColDerma

Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica

Directivas de Asocolderma 2012-2014

Presidente Nacional

César Augusto Burgos (Bogotá D.C.)

Vicepresidenta

Amparo Ochoa (Medellín)

Presidente Honorario

Evelyne Halpert (Bogotá D.C.)

Presidenta del Congreso

Adriana Arrunátegui (Santiago de Cali)

Secretaria general

Beatriz Ofelia Armand (Bogotá D.C.)

Tesorera

Mónica Elena Rivera (Bogotá D.C.)

Vocales

Sabrina María Delgado (Bogotá D.C.)

Elkin Omar Peñaranda (Bogotá D.C.)

Ramiro Quintero (Barranquilla)

Ximena Yolanda Sánchez (Bogotá D.C.)

Constanza García (Villavicencio)

Germán Santocoloma (Manizales)

La Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica está indizada en:



Esta revista está disponible en formato digital en la dirección electrónica www.revistasocolderma.com

INFORMACIÓN GENERAL: Los editores y la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica no asumen ninguna responsabilidad por cualquier daño o injuria a personas u objetos resultantes de la utilización o aplicación de cualquier producto, procedimiento, cirugías, instrucciones o ideas contenidos en el material publicado en esta revista. Ningún procedimiento, prueba o terapia debe ser llevado a cabo a menos que a juicio del lector se justifique el riesgo. Debido a los constantes cambios y adelantos en la ciencia médica, se recomienda que se haga una verificación independiente de diagnósticos y dosificaciones de medicamentos. Los productos mencionados y sus dosis no son responsabilidad de sus autores. Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son propias de ellos

y no necesariamente compartidas por los editores o la Sociedad Colombiana de Dermatología, quienes declinan toda responsabilidad por tal material, así como no garantizan, apoyan ni autorizan ningún producto o servicio anunciado en esta publicación ni garantizan ninguna oferta hecha por el fabricante de dicho producto o servicio.

Aunque todo el material publicitario se espera que esté conforme con la ética médica y los estándares actuales, su inclusión en esta publicación no es una garantía o apoyo de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica o de los editores, a la calidad de cualquier producto anunciado.

©2012 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.
Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

Reglamento de publicaciones

La *Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, sus sociedades filiales y los capítulos regionales. Se publica de forma continua desde 1991, y desde 2003 se hace trimestralmente, previo sometimiento al arbitraje por pares científicos seleccionados por el Comité Editorial. Se encarga de divulgar artículos originales e inéditos de investigación en Dermatología, artículos de revisión y de reflexión, y reportes de casos dermatológicos. Su contenido es esencialmente de tipo científico, aun cuando eventualmente puede haber contribuciones de carácter gremial o informativo cuando sean de particular importancia. Uno de sus objetivos más claros es lograr una mejor educación dermatológica continua y, por consiguiente, son bienvenidos todos aquellos trabajos que cumplan con esta meta.

El título abreviado de la *Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* es Rev Asoc Colomb Dermatol. que debe ser usado en las notas al pie de página, leyendas de figuras y referencias bibliográficas.

Los manuscritos deben ser enviados al editor de la *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*, al correo electrónico revistaacd@gmail.com o a la institución editora, es decir, a la Asociación Colombiana de Dermatología, Calle 104 N° 14-A-45, oficina 603, Bogotá, D.C., Colombia, telefax: (571) 634-6601, teléfono (571) 618-1455.

Información para los autores

La revista observa las normas publicadas por el *International Committee of Medical Journal Editors* (www.icmje.org) en sus requisitos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas y las ha incorporado en el proceso de revisión y publicación.

Tipo de artículos publicados en la revista

1. Artículo de investigación

Debe ser un trabajo original derivado de una investigación que contribuya a construir conocimiento científico

al registrar información relevante sobre nuevos datos disponibles. Debe contener las siguientes secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y referencias. Debe contar con un resumen estructurado de máximo 250 palabras, en español e inglés, y se deben indicar de tres a seis palabras clave en español, que estén incluidas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), y en inglés, que aparezcan en el listado del *Medical Subject Headings* (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Los trabajos presentados deben haber observado las normas éticas del comité encargado de supervisar los estudios de investigación de la institución en donde se realizó el estudio, además de acatar los enunciados de la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en Seúl, Corea, en 2008, <http://www.wma.net/en/3opublications/10policies/b3>, y los contenidos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y en la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. Se debe adjuntar al manuscrito la aprobación del comité institucional de ética en investigación.

2. Artículo de revisión

Es un trabajo didáctico de actualización sobre un campo particular de la Dermatología; se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de, por lo menos, 50 referencias. Se sugiere no incluir más de setenta referencias y el resumen, en español y en inglés, no debe ser de más de 150 palabras. Se deben indicar de tres a seis palabras clave en español y en inglés.

3. Artículo de reflexión

Es un manuscrito que presenta resultados de investigación desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico, recurriendo a fuentes originales.

4. Reporte de caso

Es la sección dedicada a la comunicación de experiencias clínico-terapéuticas o histopatológicas. Su objetivo es contribuir al conocimiento médico al describir una enfermedad nueva o poco frecuente, una aplicación clínica relevante, contribuir a esclarecer la patogénesis de

una enfermedad, describir alguna complicación inusual o aportar aspectos novedosos en cuanto a diagnóstico o tratamiento. El resumen, en español y en inglés, no debe ser mayor de 150 palabras. Deben indicarse de tres a seis palabras clave.

Debe contener la descripción del caso clínico, un corto comentario y una conclusión final.

Se sugiere un máximo de diez referencias, relacionadas con el tema, y tres fotografías clínicas o histológicas. Si los autores consideran que deben incluirse más fotografías, deben explicar la importancia de la inclusión de las imágenes para la comprensión del artículo.

A juicio del Comité Editorial, los autores de un reporte de caso no deben ser más de cuatro (Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011;19:260-1); si los autores exceden ese número, debe sustentarse con claridad la participación de cada uno en la elaboración del artículo.

5. Haga usted el diagnóstico

Esta modalidad de artículo de educación continua tiene el propósito de estimular la habilidad diagnóstica de los lectores. Tiene dos partes, la primera hace la presentación del caso utilizando fotografías clínicas o imágenes histológicas; la segunda aparece al final de la revista y revela el diagnóstico correcto junto con un comentario sobre la entidad correspondiente.

6. Revisión de tema

Es un documento que resulta de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular.

7. Revisión de la literatura

Son resúmenes cortos de artículos de importancia publicados en revistas internacionales.

8 Noticias y eventos

Esta sección publica comunicaciones de informes, obituarios, reuniones de la Asociación o eventos nacionales o extranjeros de importancia para el dermatólogo.

9. Cartas al editor

Son los comentarios, opiniones o informaciones relacionados con publicaciones previas e inquietudes sobre la revista o la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. La correspondencia publicada puede ser editada por razones de extensión, corrección gramatical o de estilo, y de ello se informará al autor antes de su publicación.

Evaluación de los artículos por pares científicos

Cada manuscrito es presentado al Comité Editorial, que decide si el manuscrito es relevante y pertinente para la revista. Si lo es, el manuscrito es evaluado por dos árbitros que pueden ser miembros de la institución editora o no serlo; estos árbitros se seleccionan entre expertos en el tema tratado en cada manuscrito. El proceso de revisión por pares es anónimo y doble ciego; ni los revisores conocen el nombre de los autores ni los autores saben quienes aceptan o rechazan su manuscrito, con el fin de garantizar la mayor objetividad posible en la evaluación.

Los pares deciden la conveniencia de su publicación y pueden sugerir correcciones en caso de que lo estimen necesario, las cuales se transmiten a los autores por correo electrónico; si fuere necesario, el artículo se envía de nuevo a los pares revisores para que coroboren si se realizaron los ajustes solicitados.

Si existen opiniones encontradas entre los árbitros con respecto a la publicación del manuscrito, el caso se lleva a discusión por parte del Comité Editorial con el fin de tomar la decisión final sobre la publicación o no del mismo.

Esta decisión se basa en la calidad del manuscrito, su importancia y claridad y, además, del número de manuscritos aprobados para determinado número de la revista y del espacio disponible en ella. Todos los manuscritos rechazados se devuelven a los autores.

Cuando un manuscrito es aceptado para publicación, se le envía al autor la diagramación final en un archivo en formato pdf (*Portable Document Format*) para su revisión y aprobación; en el caso de requerirse alguna corrección, se debe informar a la revista en los siguientes tres días.

Presentación del trabajo

Los trabajos se deben enviar junto con una carta de presentación que incluya el título del trabajo y la sección en la que se solicita publicación, con una declaración que precise que el artículo es original e inédito. Se debe declarar que todos los autores han leído y aprobado el contenido del trabajo y que éste o parte del mismo no han sido publicados con anterioridad ni han sido enviados a otro sitio para publicarse; que fue conducido bajo las reglas éticas antes mencionadas, y que se transfieren los derechos de reproducción (*copyright*) del artículo a la revista. A juicio del Comité Editorial, puede haber excepciones para aceptar material que haya sido publicado previamente (tablas o figuras), en cuyo caso

se debe adjuntar el permiso de la publicación que posea el derecho de reproducción. El autor debe adelantar los trámites necesarios para la obtención de tales permisos.

Conflictos de interés

Todos los autores deben declarar si tienen algún conflicto de interés relacionado con el manuscrito que están enviando. Estos conflictos de interés incluyen los apoyos económicos recibidos para la realización del trabajo, los pagos recibidos de una entidad comercial y los pagos por conducir un estudio o por ser consultor de alguna compañía farmacéutica. Igualmente, todo apoyo económico o de cualquier otro tipo para asistir a eventos sociales o académicos relacionados con la compañía farmacéutica involucrada en el estudio. La no declaración de los conflictos de interés puede llevar a sanciones como el rechazo de la publicación o, en caso de ya haber sido publicado el manuscrito, la publicación posterior del conflicto no declarado.

Consentimiento informado

Si la fotografía de un paciente enviada para publicación permite reconocer la identidad del sujeto, se debe obtener por escrito el consentimiento informado del paciente. La custodia del documento de aceptación es responsabilidad de los autores, quienes firmarán en el momento de enviar el artículo un certificado de que se cuenta con la autorización escrita del paciente para la publicación de su caso. No se debe incluir ningún tipo de información que permita identificar al paciente, como nombres, iniciales o números de historia clínica.

En la actualidad, debido al acceso de los pacientes a las revistas clínicas en medios electrónicos, el consentimiento a la publicación de fotografías cobra gran importancia. No se debe publicar una imagen en la que el paciente pueda reconocerse o ser reconocido, sin el consentimiento por escrito ya que constituye una violación de su privacidad. Esto incluye no solamente la cara, sino cualquier parte del cuerpo que el paciente pueda identificar como propia. En la edición de la fotografía se deben omitir datos que puedan permitir la identificación del paciente, pero esto no obvia la necesidad de obtener el consentimiento informado.

Envío del artículo

Todo trabajo debe ser enviado a la dirección electrónica de la revista (revistaacd@gmail.com). Los manuscritos deben escribirse en hojas tamaño carta, a doble espacio, preferiblemente en letra Arial de 12 puntos; las tablas y

figuras no deben incluirse dentro del texto, deben ir al final del mismo, después de las referencias. La revista tiene el español como idioma oficial, aunque puede aceptar colaboraciones en inglés.

La primera página debe incluir lo siguiente:

- Título del trabajo en español.
- Título del trabajo en inglés.
- Subtítulo, si lo amerita.
- Primer apellido y nombres completos de los autores.
- Cargo y categoría académica de los mismos.
- Nombre de la institución donde se realizó el trabajo.
- Nombre, dirección, número de teléfono, fax y dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.
- Fuentes de financiación, equipo, medicamentos o todos estos.
- Conteo de palabras del texto, excluyendo el resumen, los agradecimientos, los pies de figuras y las referencias, y conteo de las palabras del resumen.
- Número de figuras y cuadros.
- Título corto para los encabezamientos de página.

En la segunda página debe aparecer el resumen en español y su traducción al inglés, y las palabras clave en los dos idiomas.

Debe evitarse el uso de abreviaturas que no sean universalmente reconocidas, sino que hayan sido acuñadas por los autores. Siempre se deben usar los nombres genéricos de los medicamentos. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá citar una vez, entre paréntesis, luego de su primera mención. Toda medida se debe expresar según el sistema internacional de unidades. Las referencias se deben identificar en el texto con números arábigos entre paréntesis, en su orden de aparición.

La lista secuencial de referencias también debe ser escrita a doble espacio, y debe aparecer en nueva página al final del texto. La forma de citarlas debe ajustarse a lo recomendado en los requisitos uniformes para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas, o normas de Vancouver (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). La abreviatura de los títulos de las revistas debe ser tal y como aparece en la lista de revistas indexadas en el Index Medicus, que puede obtenerse en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Las comunicaciones personales no constituyen una referencia bibliográfica reconocida, como tampoco lo son los resúmenes de congresos; si se considera necesaria su inclusión, deben aparecer entre paréntesis en el texto. Por favor, asegúrese de que todas las referencias citadas en el texto hayan sido listadas en las referencias.

Ejemplos de referencias

Se deben listar los primeros seis autores seguidos por *et al.*

- **Artículos de revistas:** Autores. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen: página inicial y final del artículo.
- **Libros:** Autores. Título del libro. Número de la edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- **Capítulos de libros:** Autores del capítulo. Título del capítulo. En: editores del libro. Título del libro. Número de la edición. Lugar de publicación: editorial; año; página inicial y final del capítulo.
- **Medio electrónico:** Autores. Título [sede web]. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación. Fecha de consulta. URL electrónica exacta.

Ilustraciones y cuadros

Cada una de las ilustraciones y cuadros se debe enviar en un archivo adicional al texto del artículo. Son complementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo puede llevar un número razonable de fotos; para los minicasos, el máximo es de tres. El número de fotos puede aumentarse cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del Comité Editorial.

Fotografías

Las fotografías deben enviarse en un archivo anexo al artículo, de preferencia en formato TIFF (*Tagged Image File Format*); el formato JPEG (*Joint Photographic Experts Group*) no permite una óptima impresión dado que es un archivo comprimido en el que se han eliminado un número indeterminado de píxeles para lograr su compresión. Si la foto es a color debe enviarse en alta resolución, es decir, por lo menos a 300 dpi (*dots per inch*); si es en blanco y negro, la resolución óptima para impresión es de 600 dpi.

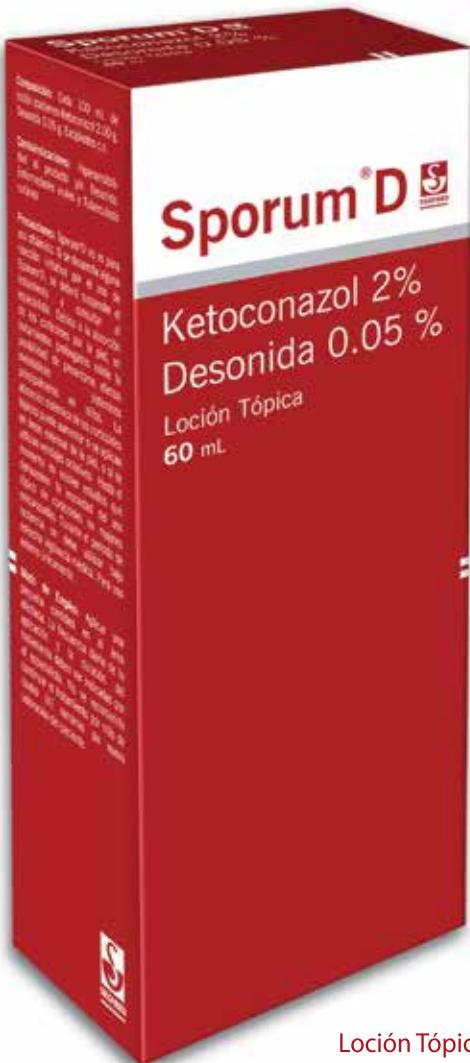
Se deben numerar con cifras arábigas, tener un título breve y ser autoexplicativas. Las fotografías de histopatología deben indicar el tipo de tinción y los aumentos a los que se fotografió la imagen enviada.

Si han sido publicadas previamente, debe anotarse la referencia completa y exacta del sitio en el que fue publicada y adjuntar el permiso por escrito de la publicación que posea el derecho de reproducción (*copyright*).

Los gráficos y las tablas deben enviarse en sus archivos de origen (Excel, Power Point) y no enviarlos escaneados ya que impide su corrección y diagramación apropiada. Al igual que las figuras, deben ser numeradas, aparecer citadas en el texto y deben contar con una leyenda ilustrativa y ser autoexplicativas; asimismo, deben aparecer las unidades que se hayan utilizado para las diferentes variables listadas.

Sporum®D

Ketoconazol 2% + Desonida 0.05%



SINERGIA
que hace
la DIFERENCIA



Loción Tópica x 60 mL

Sporum®D
le ofrece:

- ▷ Alta Eficacia ²
- ▷ Alta Seguridad ³
- ▷ Rapidez en el control de los síntomas
- ▷ Comodidad para su paciente ¹

SPORUM®D Loción Tópica (Ketoconazol 2%, Desonida 0.05 %) **COMPOSICIÓN:** Cada 100 mL de loción contienen Ketoconazol 2.00 g, Desonida 0.05 g, Excipientes c.s. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al producto y/o Desonida. Enfermedades virales y tuberculosis cutánea. **PRECAUCIONES:** Sporum®D no es para uso oftálmico. Si se desarrolla alguna reacción irritativa por el uso de Sporum®D, se deberá suspender el tratamiento y consultar al especialista. Debido a la absorción de los corticoides en la piel, estos deben usarse con extrema precaución evitando la posibilidad de presentarse efectos metabólicos sistémicos principalmente en niños. La absorción sistémica de los corticoides tópicos puede aumentar si se aplican en áreas extensas de la piel o en sitios inflamados o quejidos. Hasta el momento no existen estudios que demuestren la seguridad del uso topical de corticoides en mujeres embarazadas. Durante el período de lactancia se debe utilizar bajo estricta vigilancia médica. Para uso externo únicamente. **MODO DE EMPLEO:** Aplicar una pequeña cantidad en el área afectada. La frecuencia diaria de la aplicación y la duración del tratamiento deben ser indicadas por el especialista. No se recomienda continuar el tratamiento por más de cuatro (4) semanas sin nueva valoración del paciente. Venta con fórmula médica. **Almacenar a temperatura no mayor de 30°C.** (Reg. San. INVIMA No. 2011M-0011791). Fabricado por **Severiano Fernández M y Cia Ltda.**, Bogotá, D.C., Colombia.

BIBLIOGRAFÍA 1. Pierard-Franchimont C, Pierard GE. A double-blind placebo-controlled study of ketoconazole + desonide gel combination in the treatment of facial seborrheic dermatitis. Source: Department of Dermatopathology, University Medical Center of Liege, Belgium. Dermatology. 2002;204(4):344-7. 2. Apasrawirote W, Udompatakul M, Rattananamongkolgul S. Topical antifungal agents for seborrheic dermatitis: systematic review and meta-analysis. Source:Skin Center, Faculty of Medicine, SirirajKhaninwong University, Bangkok, Thailand. J Med Assoc Thai. 2011 Jun;94(6):756-63. 3. Elevski B. An investigator-blinded, randomized, 4-week, parallel-group, multicenter pilot study to compare the safety and efficacy of a nonsteroidal cream (Promisec Topical Cream) and desonide cream 0.05% in the twice-daily treatment of mild to moderate seborrheic dermatitis of the face. Source:Department of Dermatology, University of Alabama at Birmingham School of Medicine. Clin Dermatol. 2009 Nov-Dec;27(6 Suppl):S48-53.



LÍNEA DERMATOLÓGICA
Respaldo en terapias efectivas

Umbrella®

El protector solar que está por encima de todos

- Asociación de filtros químicos, Tinosorb M y Vitamina E, que protegen el ADN celular



- Alto SPF
- Amplio espectro de cubrimiento frente a la radiación UVA y UVB
- Previene el envejecimiento prematuro
- Efecto cosmético inmejorable



Instructions for authors

The *Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* is the official publication of the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, its affiliate societies and regional chapters. It has been published continuously since 1991, and it became a quarterly journal since 2003, after scientific peer reviewing by scientists selected by the Editorial Committee. It publishes original research articles related to Dermatology, review and reflective articles, and case reports.

Its content is essentially scientific, even though there may eventually be union or informational contributions, when they are particularly relevant. One of its clearest aims is to achieve a better continuous education in Dermatology, and thus, all those papers which comply with this goal are welcome.

The abbreviated title of the *Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* is Rev Asoc Colomb Dermatol. which must be used in footnotes, figure captions and bibliographical references.

Manuscripts must be sent to the *Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* editor's email (revistaacd@gmail.com) or to the editing institution, in this case, to the Asociación Colombiana de Dermatología, Calle 104 N° 14A-45, office 603, Bogotá, D.C., Colombia, telefax: (571) 634-6601, phone number: (571) 619-1455.

Information for authors

The journal complies with the guidelines published by the *International Committee of Medical Journal Editors* (www.icmje.org) in its "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" and has incorporated them in the review and publication process.

Type of articles published in the journal

Research article

It must be an original paper derived from an investigation which contributes to the construction of scientific knowledge by registering relevant information about new available data. It must contain the following sections: introduction, materials and methods, results,

discussion and references. It must have a structured abstract with a maximum of 250 words, in Spanish and English, and 3-6 keywords must be suggested; for Spanish, these keywords must be included in the Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), and for English, they must be included in the Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

The presented articles must comply with the ethical guidelines of the committee in charge of supervising the investigation studies of the institution where the study was conducted in addition to complying with the 1975 World Medical Association Declaration of Helsinki (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects), modified in Seoul, South Korea, in 2008 (<http://www.wma.net/en/3opublications/10policies/b3>), and those in the Resolución 8430 de 1993 of the Ministerio de Salud, and the Resolución 2378 de 2008 of the Ministerio de la Protección Social. The approval of the institutional research ethics committee must be attached to the paper.

Review article

It is an educational paper relevant to the update of a particular area of dermatology, characterized by presenting a thorough bibliographic review of at least 50 references. We suggest not to add more than 70 references, and that the abstracts, both in Spanish and English, not to exceed 150 words. Three to six keywords in Spanish and English must be listed.

Reflective article

It is a paper which presents the results of an investigation from the analytical, interpretative or critical perspective of the author, regarding a specific topic, and using original sources.

Case report

It is the section dedicated to the communication of experiences, both clinical and therapeutic or histopathological. Its objective is to contribute to medical knowledge by describing a new or not frequent disease, a relevant clinical application, contributing to the elucidation of

the pathogenesis of a disease, describing an unusual complication or adding novel aspects regarding diagnostics and treatment.

The abstract, in Spanish and English, must be no longer than 150 words, and three to six keywords must be listed. It must contain the description of a clinical case, a short commentary, and a final conclusion maximum of ten references related to the topic, and three clinical or histological photographs are suggested. If the authors consider more photographs should be included, they have to explain the importance of their inclusion for understanding the article.

By decision of the editorial committee, the authors of a case report should not be more than four (Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011;19:260-1); if there are more participants, their involvement in the article must be argued clearly.

Make your own diagnosis

The purpose of this type of continuous education article is to stimulate the diagnostic ability of the readers. It is divided in two parts: the first one presents the case by means of clinical photographs or histological images, and the second part is shown at the end of the journal and it reveals the correct diagnosis, along with a commentary about the corresponding entity.

Topic review

It is a manuscript that results from the critical review of the literature regarding a peculiar topic.

Literature review

They are short abstracts of important articles published in international journals.

News and events

This section publishes reports, obituaries, association meetings or national or foreign events which may be important for the dermatologist.

Letters to the editor

They are the comments, opinions or information related to previous issues or questions about the journal or the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. The published mail may be edited due to length, grammar or style; the author will be informed before the publication.

Scientific peer review of the manuscripts

Each paper is presented before the editorial committee,

which decides if the paper is relevant and pertinent to the journal. If it is, the paper is reviewed by two referees who might be members of the editing institution or not. These referees are selected among experts on the topic of the paper. The review process by the peers is anonymous and double-blinded. Neither the reviewers nor the authors know the names of each other, so the authors have no knowledge of who accepts or rejects the papers, thus guaranteeing the maximum possible objectivity in the evaluation.

The peer reviewers decide on the convenience of its publication and, if deemed necessary, may suggest corrections, which are sent via email. If it were necessary, the article is sent again to the reviewing peers to corroborate if the authors made the requested changes.

If the referees disagree on the publication of the article, the case is discussed by the Editorial Committee for the final decision regarding whether it is published or not.

This decision is based on the quality of the paper, its importance and clarity, and the number of approved papers for a specific number of the journal and the available space on it. All rejected papers are returned to the authors.

When a paper is accepted for publishing, the final layout is sent to the author in a pdf file (Portable Document Format) for its review and approval. In case a correction is necessary, this must be informed to the journal within the next three days.

Presentation of the paper

Papers must be sent along with a presentation letter including the title of the paper and the section in which they wish to be published, with a statement that specifies that the article is original and unpublished. It must specify that: all the authors have read and approved the content of the paper, and that it or any part of it has not been previously published or sent to another place for publishing; that it was conducted following the ethical rules mentioned above; and that the copyright of the article is transferred to the journal. The Editorial Committee decides if there may be exceptions to accept material that has been previously published (tables or figures) in which case the copyright permit must be attached. The author must arrange the proceedings for obtaining the permits.

Conflict of interest

All the authors must declare if they have any conflict of interest related to the paper they are submitting. These conflicts of interest include financial support for the

developing of the paper, payments from a commercial entity and payments for conducting a study or being a consultant for any pharmaceutical company. Likewise, all financial support of any other kind for assisting to social or academic events related to the pharmaceutical company involved in the study. Not declaring these conflicts of interest may end up in penalties like rejection of the publishing or, in case it has already been published, the subsequent publication of the undeclared conflict of interest.

Informed consent

If the submitted photograph of a patient allows the recognition of the subject's identity, a written informed consent of the patient must be obtained. The custody of the document of acceptance is responsibility of the authors, who will sign a certificate stating they have the written authorization of the patient for the publication of their case the moment they send the article. No identifying information should be included, such as names, initials or medical history numbers.

Nowadays, due to the electronic access of patients to clinical journals, consent for the publication of photographs is of utmost importance. An image in which patients might recognize themselves or be recognized should not be published without their written consent because it constitutes a violation of their privacy. This includes not only the face, but any part of the body patients might recognize as theirs. In the photograph editing any data that may allow for the identification of the patient must be omitted, but this does not avoid the need to obtain the informed consent.

Manuscript submission

All papers must be sent to the journal's email address (revistaacd@gmail.com). The papers must be written in letter size, double line spacing, preferably using Arial size 12; the tables and figures are not to be included inside the text, they must be at its end, after the references. The journal's official language is Spanish, but it may accept collaborations in English.

- The first page must include the following:
- Title of the paper in Spanish.
- Title of the paper in English.
- Subtitle, in case it deserves it.
- Last name and first and middle names of the authors.
- Position and category of the authors.

- Name of the institution where the paper was developed.
- Name, address, telephone number, fax and email of the corresponding author.
- Financial sources, equipment and/or drugs.
- Word count, excluding the abstract, acknowledgements, figure captions, references and the abstract word count.
- Number of figures and charts.
- Short title for the headers.

The abstract in Spanish and its translation into English, along with the keywords in both languages must be on the second page.

The use of abbreviations that are not internationally recognized, but coined by the authors must be avoided. The generic names of the drugs must be used. If a registered trademark is included, it can only be cited once in brackets after its first mention. All measurements must be expressed according to the International System of Units. References must be identified with an Arabic number in brackets, in order of appearance.

The consecutive list of references must be written using double line spacing and appear on a new page at the end of the article. Citing style must conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals or Vancouver System (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). The abbreviation of the journal titles must comply with the indexed journal list in the Index Medicus which can be found here: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Personal communications do not constitute a recognized bibliographical reference nor do congress summaries; if their inclusion is deemed necessary, they must appear in brackets in the text. Please, make sure all the cited references are listed in the references.

Examples of references

The first six authors must be cited followed by *et al.*

- Journal articles: Authors. Title of the article. International abbreviation of the magazine. Year; volume: pages.
- Books: Authors. Title of the book. Number of the edition. Place of publication: publisher; year.
- Chapters in a book: Authors of the chapter. Title of the chapter. In: editors of the book. Title of the book. Number of the edition. Place of publication: publisher; year. Pages.
- Electronic media: Authors. Title [web site]. Place of publication: editor; date of publication. Date of access. Exact URL.

Figures and tables

Each one of the figures and tables must be sent in an additional file along with the article text. They are supplementing and not duplicating the text. Each article may have a reasonable number of photographs; for mini-cases, the maximum is three. The number of photographs may increase when the didactic characteristics of the article deserve it, subject to the decision of the Editorial Committee.

Photographs

The photographs must be sent in an additional file along with the article, preferably in TIFF format (Tagged Image File Format); JPEG format (Joint Photographic Experts Group) does not allow an optimal printing due to the fact that an indeterminate number of pixels have

been deleted to support compression. If it is a color photograph, it must have a high resolution of at least 300 dpi (dots per inch); if it is black and white, the optimal resolution for printing is 600 dpi.

They must be numbered using Arabic numbers, have a short title, and be self-explanatory. Histopathological photographs must include the type of stain and the amplification used.

If they have been previously published, the complete and exact reference of where it was published must be noted, and the written copyright permit attached.

Figures and tables must be sent in their original file formats (Excel, PowerPoint) not scanned because that does not allow for corrections and the appropriate diagramming. Just as figures, they must be numbered, appear cited in the text, have an illustrative caption, and be self-explanatory. Similarly, the units used for the different variables must be listed.

prot-cell®

Hidratante y Reestructurante

Porque tu piel exige más
que hidratación



Ahora con
VENUCEANE
y ALISTIN

Coadyuvante en:

- Terapias con retinoides tópicos y/o orales.
- Eczema solar.
- Dermatitis atópica y psoriasis.
- Resequedad de la piel.

• Usos:

- Prevención del envejecimiento prematuro y fotoenvejecimiento.
- Antes y después de procedimientos dermoestéticos.

Gel fluido 150 ml y 250 ml

JUVENTUS

Salud y juventud para tu piel

PROT-CELL® es una asociación de activos biotecnológicos estandarizados, sintéticos y naturales. Gel fluido en frasco por 150 ml y 250 ml. Reg. INV. NSC 2006CO21715.
Línea de atención: 018000 111851. www.juventus.com.co



GALDERMA

Committed to the future
of dermatology



ELLOS
QUIEREN
RESULTADOS
RÁPIDOS

usted
necesita
que duren

Epiduo Gel tiene
un mecanismo de
acción sinergico
único, para combatir
3 factores^{1,2}

- 1 Comedolítico/
Anti -Comedogénico
- 2 Anti-Inflamatorio
e Inmunoregulador
- 3 Antimicrobiano

Epiduo™ 0.1% / 2.5% Gel
adapalene / benzoyl peroxide

EPIDUO GEL combina Adapaleno 0,1g, peróxido de benzoilo 2,5g en 100g de GEL. Excipientes c.s.p 100g
EPIDUO GEL está indicado en el tratamiento tópico del acné vulgar en donde los comedones, pústulas y papulas son predominantes.
Presentación:Tubo contenido 30g. Registro Sanitario N° INVIMA 2009M-0009335

1. Galderma Epiduo Gel. EU Summary of Product Characteristics. October 2010.
2. Tan JS, Golnick H, Loesche C, et al. Synergistic efficacy of adapalene 0,1%-benzoyl peroxide 2,5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients.
Dermatol Treat. 2010; Early Online, 1-9.



Editorial

16

Terapias dirigidas en cáncer de piel, una larga historia para contar

Ana Francisca Ramírez

Artículos de investigación

21

Características epidemiológicas y clínicas de las onicomicosis causadas por *Fusarium spp.* en un centro de referencia de Bogotá, Colombia, 2001-2010

Camilo Andrés Morales, Andrea Solórzano, Aída Paola Rojas

21

Perfil epidemiológico de la onicomicosis en un servicio de dermatología de un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia

Janeth del Pilar Villanueva, Claudia Juliana Díaz, Johanna Luna

31

Artículos de revisión

38

Conceptos actuales de medicina basada en la evidencia sobre el uso de fototerapia en pacientes con psoriasis. Primera parte: Fotoquimioterapia (PUVA) en psoriasis

Manuela Cadavid, Catalina Santa, Sol Beatriz Jiménez

38

Conceptos actuales de medicina basada en la evidencia sobre el uso de fototerapia en psoriasis. Segunda parte. Fototerapia con luz ultravioleta B de banda estrecha en psoriasis

Catalina Santa, Manuela Cadavid, Sol Beatriz Jiménez

48

Manifestaciones cutáneas en pacientes con síndrome de Down

Catalina Restrepo, Luis Alfonso Correa, Margarita María Velásquez

57

Revisión de tema

69

Profilaxis con tetraciclinas para la prevención del exantema pápulo-pustular en pacientes oncológicos que van a recibir inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Claudia Liliana Montoya, Andrés Vidal, Magda Cepeda

Reportes de caso

76

Enfermedad de Darier segmentaria de tipo 1 en una mujer de 43 años

Rolando Rojas, Raquel Eraso, Héctor Castellanos

76

Goma tuberculosa como manifestación cutánea de tuberculosis diseminada

Nathalie Morales, Diego Espinosa, Juliana Calle, Ana Cristina Ruiz

80

Nevo comedogénico gigante

Jessica Inés Vergara, Xiomara Ríos, Claudia Liliana Medina, Argemiro Pallares, Hernando Mosquera

84

Metástasis cutánea en patrón zosteriforme de un adenocarcinoma de colon

María Alejandra Zuluaga, Diego Espinosa, Juliana Calle, Ana Cristina Ruiz

89

¿Onicomicosis con reacción negativa a la tinción con ácido periódico de Schiff?

Iván Mojica, Viviana Arias y Gerzaín Rodríguez

92

Perniosis lúpica

Juan Pablo Restrepo, Vanessa López, Diana Marcela Echeverri, Juan Guillermo Buitrago

96

Herpes simple crónico ulcerativo en un paciente con virus de la inmunodeficiencia humana

Franchesca Zapata, Ana Cristina Ruiz

100

Terapias dirigidas en cáncer de piel, una larga historia para contar

En años recientes nos hemos asombrado con el surgimiento de los tratamientos basados en la interrupción de las vías específicas de señalización para muchas enfermedades. En la pasada década, los dermatólogos encontraron la utilidad de estos medicamentos en los pacientes con psoriasis que no habían mejorado con los tratamientos convencionales, mejorando así su calidad de vida. En los últimos dos años, el momento de la innovación le ha correspondido al tratamiento de dos tumores que hasta ahora habían presentado poca mejoría con los esquemas convencionales de quimioterapia: el carcinoma basocelular y el melanoma maligno.

El propósito de este editorial es hacer un recuento breve del camino que ha recorrido la medicina en el tratamiento médico del cáncer. Para ello, nos remontaremos a los años 40, cuando en Boston, en *Harvard University*, Sydney Farber, médico patólogo obsesionado por las leucemias infantiles, leía los trabajos en los que se mejoraba la médula ósea en la anemia perniciosa con la administración de ácido fólico. Pensó que si se les administraba ácido fólico a los

pacientes con leucemia se podrían obtener los mismos resultados. Al administrarles el medicamento a niños con leucemia, observó que el número de glóbulos blancos aumentaba, por lo cual decidió suspender su estudio. Farber no se rindió y, años después, lo intentó de nuevo, esta vez con un antifolato: la aminopterina. Logró producir las primeras remisiones documentadas de esta enfermedad y, de paso, dio lugar al nacimiento de la oncología clínica, de la cual se le considera el padre.

Después de la segunda guerra mundial, los farmacólogos Louis Goodman y Alfred Gilman, al observar el efecto de aplasia del gas mostaza, extrapolaron su uso y les administraron mostaza nitrogena-

da a los pacientes con linfomas y encontraron una disminución del volumen tumoral.

Otros medicamentos, como la vincristina, serían obtenidos de extractos de plantas que se probaban en animales buscando sus posibles usos terapéuticos; en este caso, fue el extracto de una planta trepadora, de flores violeta, que tenía un posible uso como hipoglucemiente y conducía a la muerte de las ratas del experimento debido a su efecto antimitótico que las llevaba a sepsis por aplasia de la médula ósea. Ya en los años 60, con varios antineoplásicos en el arsenal terapéutico, los médicos observaron que los tumores volvían a aparecer después de remitir, y estas recaídas no eran sensibles

"El propósito de esta editorial es el de hacer un recuento breve del camino que ha recorrido la medicina en el tratamiento médico del cáncer."

a los medicamentos previos. Al analizar los modelos animales, se descubrió que los tumores tenían varios clones y que, para combatirlos y lograr remisiones prolongadas, debían usarse varios fármacos de forma simultánea. Entonces, cuando en el *National Cancer Institute* de los Estados Unidos, los médicos Emil Freich y Emil Freireich hicieron sus primeras pruebas con el esquema VAMP (vincristina, aminopterina, mercaptopurina y prednisona) y, asustados, observaron que los pacientes sucumbían a aplasias prolongadas y a efectos secundarios importantes. Ante la mirada escrutadora de sus colegas, meses después obtuvieron las primeras remisiones completas en varios pacientes, algunos de los cuales lograron ser los primeros en ser curados de la leucemia.

Min Chiu Li, ginecólogo chino del *National Cancer Institute*, había leído sobre los antifolatos en el tratamiento de los tumores líquidos y decidió usarlos en una de sus pacientes con diagnóstico de coriocarcinoma; con este tratamiento mejoraron sus metástasis. Li fue más lejos: decidió administrar el medicamento hasta que los niveles de coriogonadotropina β humana (*Beta Human Chorionic Gonadotrophin*, BHCG) hubieran disminuido. Esto es muy importante, pues siempre se busca un marcador que permita medir la actividad del cáncer y el efecto del tratamiento, y este fue el primer caso en que se usó esta herramienta y, además, en el cual se dieron varios ciclos de quimioterapia hasta que los marcadores se tornaron negativos. Este médico innovador perdió su trabajo, pues la junta del hospital consideró que su conducta ponía en riesgo la vida de sus pacientes; posteriormente, se documentó que algunos de sus pacientes fueron los primeros adultos curados del cáncer con quimioterapia.

En los años 60, un químico de Chi-

cago, Henry Jensen, descubrió los receptores de estrógeno del cáncer de mama, con lo cual se abrió una puerta a los tratamientos dirigidos específicamente contra el tumor. En 1962, en la búsqueda de medicamentos anticonceptivos se encontró una molécula que resultó ser un antiestrógeno. La oncóloga y radiooncóloga de Manchester, Mary Cole, decidió utilizar este fármaco en un grupo de pacientes con carcinoma avanzado de mama, y encontró una disminución en la carga tumoral, sin efectos secundarios comparables a los de las quimioterapias previas; esto se debe a que está dirigido específicamente contra las células neoplásicas.

Los años 80 y los principios de los 90 fueron de estudio para entender los mecanismos de la tumorogénesis. Se describieron los protooncogenes y los genes supresores de tumores; se estudiaron los mecanismos secuenciales que llevaban a una célula a mutar hasta el desarrollo de una neoplasia y se pensó que, estudiando a profundidad un tumor y sus vías específicas, se podrían desarrollar medicamentos específicos para destruir el tumor mediante su genética.

En los años 90, en Oregon, Brian Druker, oncólogo y apasionado por el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, ensayó un medicamento que inhibía de forma específica la cinasa de Bcr-Abl. En su primera cohorte de pacientes en 1998 logró resultados sorprendentes, sin los efectos tóxicos de la quimioterapia, en una enfermedad que hasta ese momento conducía a la muerte después de tres a seis años. Así surgió el gleevec, medicamento que transformó la visión de la humanidad sobre la leucemia mieloide crónica y, de paso, abrió esperanzas en el tratamiento del cáncer, ya que estos pacientes se comportan como enfermos crónicos, con supervivencias prolongadas y con el control de su enfermedad me-

dante un medicamento que bloquea únicamente la vía que está activada en este tumor.

A principios de este siglo se empezó a estudiar la posibilidad de usar tratamientos contra el cáncer basados en mecanismos epigenéticos, es decir, con mecanismos que no se relacionan con cambios del ADN, sino que se deben a procesos que alteran la expresión de los genes, sin cambiar su secuencia. En el campo de la Dermatología, en el 2006 la *Food and Drug Administration* aprobó el uso de vorinostat para el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T; este medicamento inhibe la actividad de un grupo de enzimas que se llaman deacetilasas de histonas (*histone deacetylases*, HDAC), las cuales extraen grupos pequeños de compuestos químicos, llamados grupos acetilo, de muchas proteínas, como las que regulan la expresión de los genes. Al alterar la acetilación de estas proteínas, los inhibidores de la deacetilasa de histonas pueden inducir la diferenciación celular de los tumores, el cese del ciclo celular y la apoptosis. Posteriormente, se aprobó otro fármaco de este grupo, llamado romidepsin. Estos medicamentos están indicados en linfomas cutáneos avanzados que no hayan mejorado con otras modalidades terapéuticas. Al ser tratamientos dirigidos, no producen inmunosupresión y, si bien las remisiones que producen pocas veces son prolongadas, en algunos pacientes sí lo son. La historia de los medicamentos oncológicos nos ayuda a entender que, así como el desarrollo de la quimioterapia convencional fue largo y pasaron muchos años antes de que los médicos aprendieran cómo administrarla, cómo combinarla y en qué pacientes utilizarla, este camino de los tratamientos dirigidos es nuevo y debe, de igual forma, madurar progresivamente para que nuestros

pacientes se beneficien plenamente. También, estamos viendo que en algunos casos hay un mayor beneficio con el uso combinado de tratamientos dirigidos.

La inmunoterapia también ha cambiado el panorama del melanoma. El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea el receptor CTLA-4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen-4*) de la célula T. Le quita el freno al sistema inmunitario del paciente; en otras palabras, produce un estado de autoinmunidad que le permite al organismo reconocer y atacar al tumor. Por supuesto, también produce algunos efectos inmunitarios adversos que pueden ser graves y, por consiguiente, debe ser manejado por grupos multidisciplinarios expertos. Algunos de los pacientes mejoran y tienen remisiones duraderas, de meses a años, lo cual nos muestra una luz al final del túnel para los casos de melanoma.

El otro medicamento aprobado para el melanoma metastásico es el vemurafenib. Está dirigido a los pacientes que tienen una mutación en la proteína BRAFV600, que se encuentra en el 50 % de aquellos con melanoma maligno. Posiblemente, en Colombia este porcentaje sea menor, ya que la mutación se presenta, en especial, en los casos de melanoma relacionados con la exposición solar intermitente, y no en los de melanoma lentiginoso acral ni en los de lentigo maligno, los cuales son los más frecuentes en nuestro país. Con este medicamento hay una mejoría clínica en más de la mitad de los pacientes y la mediana de la supervivencia global es de 16 meses. Así como muchos de los tratamientos dirigidos contra el cáncer, su administración es por vía oral. Sus mayores efectos secundarios son dermatológicos, ya que es frecuente la aparición de lesiones epiteliales de tipo queratoacantoma, queratosis actínica y carcinoma escamocelular, además de fotosensibilidad. Una quimioterapia oral, con efectos secundarios principalmente dermatológicos, nos abre otro interrogante y es el del inicio de una era en la cual, posiblemente, los dermatólogos que manejen el melanoma sean partícipes más activos del tratamiento de melanomas avanzados al formular estas nuevas quimioterapias.

En los años en los cuales me formé como dermatóloga oncóloga, aprendí uno de los grandes principios de la quimioterapia de ese momento y era aquel postulado que afirmaba que los tumores que mejoraban con la quimioterapia eran aquellos más indiferenciados y con mayores índices mitóticos, pues los medicamentos actuaban en su mayoría en la fase mitótica de las células malignas. Con las tratamientos dirigidos este gran mito

se ha derrumbado y uno de los hallazgos que nos ha sorprendido es la llegada de un fármaco que se une a la proteína transmembrana *smoothened* y, con ello, bloquea la vía del *sonic hedgehog*, que es la vía que conduce a la aparición de carcinomas basocelulares. En el estudio publicado por el *New England Journal of Medicine*, en el que se evaluaron 96 pacientes con carcinomas basocelulares localmente avanzados (considerados inoperables) o metastásicos, se encontró que el medicamento llamado vismodegib producía tasas de remisión para carcinomas basocelulares avanzados en 43 a 60 % de los casos, y en los basocelulares metastásicos, en 30 a 45 %. La reacción que más se observó fue la disminución del volumen del tumor (que debía ser mayor del 30 % para considerarse positiva), aunque 13 (21 %) de los 63 pacientes del grupo de carcinomas localmente avanzados tuvieron una remisión completa.

Este fármaco también es de administración oral y sus efectos secundarios más comunes son la disgeusia y los calambres; al ser un medicamento dirigido, no produce inmunosupresión y, por lo tanto, también puede ser administrado por dermatólogos. La importancia del vismodegib radica en que, hasta el momento, los pacientes con carcinomas basocelulares que por su tamaño eran imposibles de operar no tenían ninguna buena opción terapéutica.

Estamos ante una nueva era, de una puerta que se abre; el futuro es enorme. Todos estos 70 años de estudio se están viendo reflejados en una mejor calidad de vida para el paciente con cáncer.

ANA FRANCISCA RAMÍREZ

Dermatóloga Oncóloga

CONFLICTOS DE INTERÉS: he recibido patrocinio de los laboratorios Merck Sharp & Dohme y Roche para asistir a diversos congresos.

Lecturas recomendadas

Mukherjee S. El emperador de todos los males. Una biografía del cáncer. Bogotá: Aguilar, Altea, Taurus, Alfaguara, S.A; 2012.

Acosta AE. La nueva cara de la dermatología oncológica. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2012;20:218-20.

Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hauschild A, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2012;366:2171-9.



Teléfono: 8776410 - 8776408
contactenos@epithelium.com

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

ANTHELIOS XL

La más alta protección solar
para las pieles sensibles



[**0%** FRAGANCIA
PARABENOS
REDUCIDO EN FILTROS
QUÍMICOS]

Para mejorar la vida de las pieles sensibles.

Características epidemiológicas y clínicas de las onicomicosis causadas por *Fusarium spp.* en un centro de referencia de Bogotá, Colombia, 2001-2010

Epidemiological and clinical features of onychomycosis caused by *Fusarium spp.* in a reference center from Bogotá, Colombia, 2001-2010

Camilo Andrés Morales¹, Andrea Solórzano², Aída Paola Rojas³

1. Médico dermatólogo, Oficina de Docencia e Investigación, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia; instructor, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia
2. Médica, residente de tercer año de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia; Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia
3. Médica epidemióloga, Oficina de Docencia e Investigación, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia; instructora, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

Resumen

INTRODUCCIÓN. *Fusarium spp.* es uno de los agentes etiológicos de onicomicosis por mohos no dermatofitos aislados con mayor frecuencia en todo el mundo. Sin embargo, la información disponible sobre el tema es limitada y algunas veces contradictoria, probablemente debido al escaso número de casos informados. El objetivo del estudio fue describir las características epidemiológicas y clínicas de un grupo de pacientes con diagnóstico confirmado de onicomicosis por *Fusarium spp.* en un centro de referencia de Bogotá, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS. Se llevó a cabo un estudio descriptivo de tipo corte transversal, en el que se describieron las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico confirmado de onicomicosis por *Fusarium spp.* que consultaron entre el 1º de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2010.

RESULTADOS. Se confirmaron 95 casos de onicomicosis por *Fusarium spp.* en 72 mujeres (76 %) y 23 hombres (24 %), con una edad promedio de 40 años. Ocho (8,4 %) tenían insuficiencia vascular, seis (6,3 %) hipotiroidismo, y dos (2,1 %) diabetes. Las presentaciones clínicas más frecuentes fueron la onicomicosis subungular distal y lateral en 71 pacientes (74,7 %) y la distrófica total en 10 pacientes (10,5 %). Se presentó un caso de infección mixta con *Neoscytalidium dimidiatum*.

CONCLUSIONES. La presentación clínica más frecuente de las onicomicosis por *Fusarium spp.* es la subungular distal y lateral, con cromoniquia de tonos blanco y amarillo, que puede ser indistinguible de las onicomicosis causadas por dermatofitos o por otros mohos. No se encontró relación con factores de riesgo que pueden predisponer a la infección.

PALABRAS CLAVE: onicomicosis, mohos, *Fusarium*, epidemiología.

Summary

INTRODUCTION: *Fusarium spp.* is one of the etiological agents of onychomycosis by non dermatophytic molds most frequently isolated worldwide. However, the available information on the subject is limited and sometimes contradictory,

Correspondencia:

Camilo Andrés Morales

Email:

camiderm@yahoo.com

Recibido: 20 de octubre de 2012.

Aceptado: 15 de diciembre de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

probably due to the small number of reported cases. The aim of the study was to describe the epidemiological and clinical features of a group of patients with confirmed onychomycosis due to *Fusarium* spp. in a referral center from Bogotá, Colombia.

METHODS: A cross-sectional descriptive study type was conducted on patients with confirmed diagnosis of onychomycosis by *Fusarium* spp. who consulted between January 1st, 2001, and December 31st, 2010, to describe its epidemiological and clinical features.

RESULTS: We confirmed 95 cases of onychomycosis by *Fusarium* spp. in 72 women (76 %) and 23 men (24 %), with an average age of 40 years. Eight (8.4 %) had vascular insufficiency, six (6.3 %) hypothyroidism, and two (2.1 %) diabetes. The most frequent clinical presentations were distal and lateral subungual onychomycosis in 71 patients (74.7 %) and total dystrophic onychomycosis in 10 patients (10.5 %). One case of mixed infection with *Neoscytalidium dimidiatum* was observed.

CONCLUSION: The most common clinical presentation of onychomycosis by *Fusarium* spp. is the distal and lateral subungual, with leukonychia or yellow decoloration, which may be indistinguishable from onychomycosis caused by dermatophyte or other molds. No relationship was found with risk factors that may predispose to infection.

KEY WORDS: Onychomycosis, molds, *Fusarium*, epidemiology.

Introducción

Los mohos no dermatofitos son hongos filamentosos de distribución universal, saprófitos de los suelos y fitopatógenos habituales¹⁻³. Aunque tradicionalmente fueron considerados agentes contaminantes y patógenos secundarios de las uñas distróficas o colonizadas por dermatofitos debido a su virtual incapacidad para invadir tejidos queratinizados⁴⁻⁶, en la actualidad son una causa importante de lesiones cutáneas y onicomicosis, con un incremento progresivo en el número de casos en diferentes países⁷⁻⁹ a partir de los primeros aislamientos informados en la década de los años 70¹⁰⁻¹².

La taxonomía de los mohos del género *Fusarium* es compleja debido a la gran cantidad de especies que se encuentran en la naturaleza^{13,14}, de las cuales, *F. chlamydosporum*, *F. dimerum*, *F. incarnatum*, *F. moniliforme*, *F. nivale*, *F. oxysporum*, *F. proliferatum*, *F. sacchari*, *F. solani*, *F. tabacinum* y *F. verticillioides* son los principales patógenos humanos^{15,16}. *Fusarium solani* y *F. oxysporum* son las especies que más se han relacionado con onicomicosis^{13,15,17,18} y con problemas fitosanitarios de gran impacto en la agricultura y la floricultura colombianas¹⁹⁻²², principalmente, en la producción de claveles^{20,23}. Recientemente se ha sugerido que estos cultivos son un potencial reservorio de especies de *Fusarium* patógenas para el ser humano²⁰.

Como cualquier otro moho no dermatofito, *Fusarium*

spp. puede comportarse como contaminante ambiental, o colonizador transitorio o permanente de las uñas distróficas^{1,24}, complicar una *tinea unguium*^{6,24} o ser agente etiológico de onicomicosis en individuos previamente sanos^{1,16}. *Fusarium solani* tiene la capacidad de degradar la queratina^{13,25} y diferentes especies de *Fusarium* producen micotoxinas y proteasas con propiedades similares a las de la tripsina y la subtilisina, potencialmente tóxicas para la epidermis y la dermis²⁻²⁵; sin embargo, aún se desconocen los mecanismos por medio de los cuales el moho invade y penetra el estrato córneo.

Fusarium spp. es el agente etiológico de onicomicosis por mohos no dermatofitos aislado con mayor frecuencia en Colombia^{7,26-29}; correspondió a 50 % de los aislamientos de mohos no dermatofitos en una serie de 310 casos²⁷ y existe un significativo número de pacientes afectados en diferentes ciudades del país (**TABLA 1**).

Algunos autores han sugerido que las onicomicosis causadas por este moho pueden tener relación con factores de riesgo particulares, como los oficios relacionados con la agricultura y la jardinería^{18,30}, el contacto directo con el suelo (duchas) y los estados de inmunosupresión^{23,31}, y que la presencia de inflamación periungular^{6,15,30,32}, así como determinadas presentaciones clínicas^{6,9,24,32-36}, permiten sospechar el agente etiológico. Sin embargo, estas afirmaciones se basan en experiencias personales con un escaso número de casos y, por lo tanto, en la actualidad es discutible que las onicomicosis por *Fusarium* spp. di-

Autores	Ciudad	Año	Número de aislamientos	Especies
²⁶ Vélez H	Medellín	1988	32	<i>Fusarium</i> spp.
⁷ Zuluaga A, et al.	Medellín	2001	107	<i>Fusarium</i> spp.
²⁷ Escobar ML, et al.	Medellín	2003	156	<i>Fusarium</i> spp., <i>F. solani</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>F. verticillioides</i>
⁵⁸ Álvarez MI, et al.	Cali	2004	9	<i>Fusarium</i> spp.
²⁸ Zuluaga A, et al.	Medellín	2005	591	<i>Fusarium</i> spp.
²⁰ Castro-López N, et al.	Bogotá	2009	128	<i>F. solani</i> , <i>F. oxysporum</i> , <i>F. verticillioides</i>
⁵⁹ Pérez JE, et al.	Manizales	2011	21	<i>Fusarium</i> spp.

TABLA 1. Onicomicosis por *Fusarium* en Colombia

FIGURA 1. Examen microscópico de una colonia de *Fusarium* spp. Macroconidias de curvatura moderada con hifas tabicadas. Preparación con azul de lactofenol. 40X. **FIGURA 2.** Cultivo en medio de Sabouraud. Colonias inicialmente blancas, algodonosas, que se tornan amarillentas y de color naranja-melón. Crecimiento de *Fusarium* spp. en todos los sitios de siembra.

fieran de las causadas tanto por otros mohos como por dermatofitos, en aspectos tan importantes como su epidemiología y presentación clínica.

El objetivo de este estudio fue describir las características epidemiológicas y clínicas de una población dermatológica con diagnóstico confirmado de onicomicosis por *Fusarium* spp.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio descriptivo de corte transversal, en el que se describieron las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico confir-

mado de onicomicosis por *Fusarium* spp. en un centro de referencia, entre el 1º de enero de 2001 y el 31 de diciembre de 2010, con información obtenida a partir de las historias clínicas y las bases de datos del Laboratorio de Micología.

Se incluyeron todos los pacientes que consultaron a este centro durante el periodo establecido, en quienes se aisló *Fusarium* spp. en dos cultivos a partir de muestras diferentes, utilizando criterios estándar de laboratorio para identificación micológica (**FIGURAS 1 Y 2**).

Se excluyeron los pacientes con un primer cultivo positivo para *Fusarium* spp. y una segunda muestra donde se aisló *Fusarium* spp. y un hongo dermatofito.

Factor predisponente	n	%
Contacto con el suelo	50	52,6
Contacto zoonótico	22	23,2
<i>Tinea pedis</i>	19	20
Antecedente de trauma	13	13,6
Uso de piscinas y duchas públicas	7	7,4
Antecedente de pedicure	3	3,2
Práctica deportiva	1	1,0

TABLA 2. Factores predisponentes para onicomicosis por *Fusarium* spp.

Se hizo un análisis descriptivo de la información mediante el uso de medidas de tendencia central y de dispersión, según los tipos de variables. Se utilizaron los programas Microsoft Office Excel® 97-2003 y Stata® 10.0.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación institucional, dando cumplimiento a la legislación nacional e internacional^{37,38}. En ningún momento se violó la privacidad de los pacientes ni se hizo ningún tipo de intervención. Según las categorías de riesgo establecidas en la Resolución 8430 de 1993, este estudio fue catalogado como sin riesgo³⁷.

Resultados

Se confirmaron 95 casos de onicomicosis por *Fusarium* spp. en 72 mujeres y 23 hombres, con una edad promedio de 40 años en ambos sexos; el paciente de menor edad tenía 9 años y el de mayor edad tenía 85 años. El 82 % procedía de áreas urbanas de Bogotá y la mayoría eran empleados de oficina (28 %) y amas de casa (16 %).

El tiempo de evolución promedio fue de 60 meses, con rangos desde 2 hasta 360 meses. El 50 % de los casos tenían menos de 24 meses de evolución.

Entre los factores predisponentes, el más relevante fue el contacto regular con el piso, por el hábito de caminar o tomar duchas sin utilizar calzado, seguido por la convivencia con mascotas (perros, gatos, pájaros ornamentales

y conejos); otros factores fueron: la presencia de signos clínicos sugestivos de *tinea pedis* evidentes durante la consulta; el trauma en las uñas afectadas; el uso de piscinas y duchas públicas; el arreglo de las uñas por el arreglo de uñas por pedicurista y la práctica deportiva (**TABLA 2**).

El 18 % de los pacientes tenían antecedentes de enfermedades asociadas que podrían favorecer la onicomicosis: insuficiencia vascular de miembros inferiores (8/95), hipotiroidismo (6/95), diabetes mellitus (2/95) y psoriasis (1/95). Sin embargo, ninguno de ellos tenía VIH o antecedentes de tratamiento con medicamentos inmunosupresores.

No se registraron casos en las uñas de las manos. Predominó el compromiso bilateral de las uñas del primer dedo del pie y solo tres pacientes tenían afectadas las uñas de otros dedos diferentes al primero (**TABLA 3**).

La presentación clínica más frecuente fue la onicomicosis subungular distal y lateral, evidente en 75,5 % de los casos, seguida de la distrófica total en el 10,6 %; en 14,5 % no se pudo definir la presentación clínica debido a una descripción deficiente en la historia clínica. Solo un paciente tuvo compromiso proximal (**FIGURA 3**) y ninguno presentó eritema o inflamación periungular.

Los hallazgos semiológicos que predominaron fueron la onicólisis (63,1 %), la paquioniquia (83,1 %) y la cromoniquia (93,6 %). Los colores de la cromoniquia fueron blanco, amarillo, pardo, negro, verde y algunas combinaciones (**TABLA 4**).

En un caso se confirmó crecimiento de *Fusarium* spp. y *Neoscytalidium dimidiatum* a partir de dos muestras repetidas.

Discusión

Aunque los dermatofitos son la causa de onicomicosis más frecuente en todo el mundo³⁹, durante los últimos 15 años se ha informado un incremento en el número de casos de onicomicosis por mohos no dermatofitos^{8,18}, entre ellos *F. oxysporum*, *F. solani* y *Fusarium* spp.^{40,41}. Se estima que las infecciones por *Fusarium* spp. representan entre el 1 y el 7,5 % de todas las onicomicosis^{9,15,18,41}, pero en Colombia se han informado frecuencias mayores, hasta de 13,8 %²⁸.

En contraste con series de casos que tuvieron en

Primer dedo unilateral		Primer dedo bilateral		Primer dedo y otros dedos		Otros dedos		Total	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
39	41	33	34,8	20	21	3	3,2	95	100

TABLA 3. Localización de las lesiones en las uñas de los dedos de los pies.



FIGURA 3. Onicomicosis subungular proximal y lateral (mixta) por *Fusarium* spp.

Color	n	%
Amarillo	31	32,7
Blanco-amarillo	21	22,2
Pardo-amarillo	16	16,8
Blanco	11	11,6
Pardo	3	3,2
Verde-amarillo	3	3,2
Blanco-amarillo-pardo	1	1,0
Blanco-amarillo-verde	1	1,0
Pardo-negro	1	1,0
Verde	1	1,0
Sin cromoniquia	4	4,2
Sin registro	2	2,1
Total	95	100

TABLA 4. Diferentes colores de la cromoniquia por *Fusarium* spp.

cuenta períodos similares^{27,28}, la frecuencia de onicomicosis por *Fusarium* spp. que se informa aquí sugiere que este moho no es un patógeno común en la población que consulta a la institución donde se llevó a cabo el estudio: pacientes provenientes de las áreas urbanas de Bogotá, pues de los 370 casos de onicomicosis que se confirman cada año en el Laboratorio de Micología del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, solo 2,5 % son causados por *Fusarium* spp.

La mayor prevalencia en el sexo femenino de las onicomicosis por *Fusarium* spp. ya ha sido informada en otros estudios^{7,15,20,28,41}, al igual que en las onicomicosis por dermatofitos y levaduras³⁹. En nuestra población la relación hombre/mujer fue 1:3,2, lo cual se podría explicar

por la mayor preocupación que generan las anormalidades en las uñas entre las mujeres, motivando así la consulta. También, se ha sugerido que el uso de calzado descubierto, más utilizado por las mujeres, favorece el trauma y el contacto directo de las uñas y las plantas con el suelo y, a partir de allí, con el moho saprófito¹⁵. Sin embargo, el uso de este tipo de calzado no es común en la población urbana de Bogotá.

En general, las onicomicosis por mohos no dermatofitos afectan a los adultos, particularmente entre los 30 y los 50 años^{7,15,20,23,30,42}, rango similar al promedio de nuestra población; sin embargo, el 7 % de los casos se presentó en menores de edad, un rango de edad en el que apenas se han informado casos aislados^{41,43} y que no ha sido descrito previamente en la literatura científica nacional. Este último hallazgo y el tiempo de evolución de la enfermedad, a partir de dos meses, y que fue menor de 24 meses en el 50 % de los casos, coincide con la evolución de las onicomicosis por *Trichophyton rubrum*, *Fusarium* spp. y *N. dimidiatum* informadas en un estudio con 15 casos, en el que el 46 % tuvo menos de 36 meses de evolución²³, y contradice la opinión de otros autores que consideran que las onicomicosis por mohos no dermatofitos se caracterizan por largos períodos de evolución, con promedios que varían entre los 3,5 y los 40 años^{7,20}. En otra serie con 137 casos de onicomicosis por *Fusarium* spp., el 79 % de los pacientes tenían entre un mes y cinco años de evolución²⁰.

A pesar de que no existen estudios que permitan establecer factores de riesgo específicos para las onicomicosis por mohos no dermatofitos, diferentes autores han considerado como factores predisponentes, especialmente para onicomicosis por *Fusarium* spp., el trauma y el contacto con el suelo durante oficios como la agricultura y la jardinería^{18,30}. El contacto con el suelo, determinado por el hábito de caminar o tomar duchas sin utilizar ningún tipo de calzado, se identificó en un poco más de la mitad de nuestros pacientes (52,6 %). Lo anterior puede llegar a ser relevante como factor de riesgo para una población procedente de un área urbana, sin antecedentes ocupacionales de contacto con suelos vegetales y plantas. Otros factores, como el contacto zoonótico, el tipo de calzado (sandalias, tenis y botas de caucho), la asistencia a lugares de recreación húmedos (piscinas), el uso común de utensilios para arreglo de uñas, la práctica deportiva y los antecedentes de trauma, mencionados en otros estudios^{1,20,23,26,27,31}, no tuvieron relevancia en esta población.

La probable asociación entre onicomicosis por mohos no dermatofitos y enfermedades sistémicas, como aquellas que causan inmunosupresión, se originó a partir del concepto de los mohos como patógenos secundarios^{3,5,18} y ha sido reafirmada en la literatura científica por co-

mentarios de expertos² e informes de casos de onicomicosis por *Fusarium* spp. y otros mohos en pacientes neutropénicos, principalmente con VIH^{3,31}, neoplasias hematológicas^{31,44} y con trasplantes³² que han advertido el riesgo de diseminación hematogena potencialmente mortal a partir de estos focos⁴⁵⁻⁴⁸. Sin embargo, en esta población de pacientes ambulatorios de un centro de referencia en Dermatología, ningún individuo estaba inmunosuprimido, tal como ha sido informado en otras series de casos de onicomicosis por *Fusarium* spp.^{1,15,30,41}. En nuestro grupo de estudio, solo 17 casos tenían antecedentes de enfermedad sistémica, principalmente insuficiencia vascular (8,4 %), lo cual coincide con la asociación entre onicomicosis por mohos no dermatofitos e hipotermia secundaria a enfermedad vascular periférica ya informada en casos de onicomicosis por *Scopularopsis brevicaulis*⁴⁹. En otros estudios no se ha descrito la asociación entre estas enfermedades sistémicas y las onicomicosis por mohos no dermatofitos^{23,26,42}.

La uña del primer dedo del pie se considera la localización más frecuente de onicomicosis, tanto por *Fusarium* spp.^{1,6,14,18,30} como por otros mohos^{24,26,42,49} y por dermatofitos⁵⁰, tal como se observó en nuestra población, probablemente debido al lento crecimiento de las uñas de los pies, a la mayor exposición y contacto de esta uña con el suelo, a la acumulación de detritos en los pliegues ungulares y al riesgo de trauma, distrofia e infección por dermatofitos⁶, situaciones que pueden ser aprovechadas por los mohos para invadir la lámina ungual^{34,49,51,52}. Aunque también se han informado casos de onicomicosis por *Fusarium* spp. en las uñas de los pulgares⁵³, en la población estudiada no se registraron casos de lesiones en las uñas de las manos.

Los cambios ungulares más frecuentes en las onicomicosis por mohos no dermatofitos son la onicólisis, la cromoniquia y la paquioniquia^{7,15,26}, hallazgos observados en la mayoría de nuestros pacientes. Solo en cuatro casos no se observó pigmento anormal en las uñas, y el predominio de la cromoniquia de tono amarillento y blanco coincide con los primeros informes de onicomicosis por *Fusarium* spp., donde se describió como principal hallazgo clínico el compromiso subungular proximal, definido inicialmente como leuconiquia proximal, aislada o adyacente al pliegue ungular^{34,36}, presente solo en uno de nuestros pacientes (Figura 3). Teniendo en cuenta lo anterior, algunos autores han considerado esta presentación clínica como característica de las onicomicosis por *Fusarium* spp.^{14,54-56}, principalmente por la especie *F. oxysporum*^{6,18}, mientras que otros relacionan este agente etiológico con onicomicosis del tipo subungular proximal que se acompaña de inflamación periungular^{1,24,48,52,57}. Sin embargo, el predominio de la forma subungular distal y lateral (74,7 %) en esta

y en otras series de casos^{16,31,41,42} permite afirmar que las onicomicosis por *Fusarium* spp. pueden tener diferentes presentaciones clínicas^{7,32}, que son indistinguibles de las causadas por otros mohos y por dermatofitos. Por lo anterior, el estudio micológico completo, practicado por especialistas entrenados en la toma y procesamiento de las muestras, es fundamental para la adecuada recuperación e identificación del agente etiológico ante cualquier sospecha clínica de onicomicosis.

Conclusión

Fusarium spp. es un agente etiológico de onicomicosis por mohos no dermatofitos, aislado con relativa frecuencia en diferentes ciudades de Colombia; sin embargo, se identificó como causa de onicomicosis solo en 95 pacientes en un centro de referencia de Bogotá durante los últimos 10 años, donde se confirman un promedio de 370 casos de onicomicosis al año.

A pesar de que se han descrito características epidemiológicas y clínicas muy particulares, en la población estudiada predominó la forma subungular y lateral, similar a la que presentan las onicomicosis causadas por otros agentes. Por lo tanto, no es posible relacionar determinada presentación clínica con la infección por *Fusarium* spp.

En este estudio no se encontró relación con ninguno de los factores predisponentes previamente informados en la literatura científica, lo cual evidencia el desconocimiento que aún existe en cuanto a este aspecto de las onicomicosis por mohos no dermatofitos.

Referencias

1. Baran R, Tosti A, Piraccini B. Uncommon clinical patterns of *Fusarium* nail infection: Report of three cases. Br J Dermatol. 1997;136:424-7.
2. Hay RJ. *Fusarium* infections of the skin. Curr Opin Infect Dis. 2007;20:115-7.
3. Moreno G, Arenas R. Other fungi causing onychomycosis. Clin Dermatol. 2010;28:160-3.
4. Ellis DH, Watson A, Marley J, Williams T. Non-dermatophytes in onychomycosis of the toenails. Br J Dermatol. 1997;136:490-3.
5. English MP. Nails and fungi. Br J Dermatol. 1976;94:697-701.
6. van der Straten MR, Balkis MM, Ghannoum MA. The role of non-dermatophyte molds in onychomycosis: Diagnosis and treatment. Dermatol Ther. 2002;15:89-98.
7. Zuluaga A, Tabares A, Arango M, Robledo M, Restrepo A, Lotero M. Importancia creciente de los géneros *Fusarium* y *Scytalidium* como agentes de onicomicosis. Rev Asoc Colom Dermatol. 2001;9:593-9.

8. Schechtman RC. Nondermatophytic filamentous fungi infection in South America -Reality or misdiagnosis? *Dermatol Clin.* 2008;26:271-83.
9. García-Martos P, Domínguez I, Marín P, Linares M, Mir J, Calap J. Onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos en Cadiz. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2000;18:319-24.
10. Gentles J, Evans E. Infection of the feet and nails with *Hendersonula toruloides*. *Med Mycol.* 1970;8:72-5.
11. Campbell C, Mulder J. Skin and nail infection by *Scytalidium hyalinum* sp. nov. *Med Mycol.* 1977;15:161-6.
12. Restrepo A, Arango M, Vélez H, Uribe L. The isolation of *Botryodiplodia theobromae* from a nail lesion. *Med Mycol.* 1976;14:1-4.
13. López-Jodra O, Torres-Rodríguez JM. Especies fúngicas poco comunes responsables de onicomicosis. *Rev Iberoam Micol.* 1999;16:11-5.
14. Gugnani HC. Nondermatophytic filamentous keratinophilic fungi and their role in human infection. *Rev Iberoam Micol.* 2000;17:109-14.
15. Guilhermetti E, Takahachi G, Shinobu CS, Svidzinski TI. *Fusarium* spp. as agents of onychomycosis in immunocompetent hosts. *Int J Dermatol.* 2007;46:822-6.
16. Hattori N, Shirai A, Sugiura Y, Li W, Yokoyama K, Misawa Y, et al. Onychomycosis caused by *Fusarium proliferatum*. *Br J Dermatol.* 2005;153:647-9.
17. Weitzman I. Saprophytic molds as agents of cutaneous and subcutaneous infection in the immunocompromised host. *Arch Dermatol.* 1986;122:1161-8.
18. Gianni C, Cerri A, Crosti C. Non-dermatophytic onychomycosis. An underestimated entity? A study of 51 cases. *Mycoses.* 2000;43:29-33.
19. Garcés EG, Orozco MO, Bautista GR, Valencia H. *Fusarium oxysporum* el hongo que nos falta conocer. *Acta Biol Colomb.* 2001;6:7-25.
20. Castro-López N, Casas C, Sopó L, Rojas A, Del Portillo P, Cepero MC, et al. *Fusarium* species detected in onychomycosis in Colombia. *Mycoses.* 2009;52:350-6.
21. Avendaño C, Arbeláez G, Rondón G. Control biológico del marchitamiento vascular causado por *Fusarium oxysporum* f. sp. *phaseoli* en frijol *Phaseolus vulgaris* L., mediante la acción combinada de *Entrophospora colombiana*, *Trichoderma* sp. y *Pseudomonas fluorescens*. *Agron Colomb.* 2006;24:62-7.
22. Pérez E, Posada F, González M. Patogenicidad de un aislamiento de *Fusarium* sp. encontrado infectando la broca del café *Hypothenemus hampei*. *Rev Colom Entomol.* 1996;22:105-11.
23. Gómez-Franco J, Navarro-Restrepo B, Restrepo-Botero S, Salazar-Parra D. Factores de riesgo en adquisición y/o transmisión de onicomicosis por *Trichophyton Rubrum*, *Fusarium* spp. y *Scytalidium dimidiatum*. CIB Medellín 1993-1995. CES Med. 1996;10:17-24.
24. Negroni R, Arechavala A, Bohnvel P. Hongos miceliales no dermatofitos en onicodistrofias. Experiencia de un centro médico privado en Buenos Aires. *Dermatol Argent.* 2008;14:118-23.
25. Oyeka C, Gugnani H. Keratin degradation by *Scytalidium* species and *Fusarium solani*. *Mycoses.* 1998;41:73-6.
26. Vélez H. Onicomicosis por hongos saprofitos: informe de 49 casos. *Iatreia.* 1988;1:91-7.
27. Escobar ML, Carmona-Fonseca J. Onicomicosis por hongos ambientales no dermatofíticos. *Rev Iberoam Micol.* 2003;20:6-10.
28. Zuluaga A, de Bedout C, Tabares A, Cano LE, Restrepo A, Arango M, et al. Comportamiento de los agentes etiológicos de las onicomicosis en un laboratorio de micología de referencia (Medellín 1994-2003). *Med Cutan Iber Lat Am.* 2005;33:251-6.
29. Mendoza N, Palacios C, Cardona N, Gómez LM. Onicomicosis: afección común de difícil tratamiento. *Rev Asoc Colom Dermatol.* 2012;20:149-58.
30. Ranawaka RR, de Silva N, Ragunathan RW. Onychomycosis caused by *Fusarium* sp in Sri Lanka: Prevalence, clinical features and response to itraconazole pulse therapy in six cases. *J Dermatol Treat.* 2008;19:308-12.
31. Bonifaz A, Cruz-Aguilar P, Ponce RM. Onychomycosis by molds. Report of 78 cases. *Eur J Dermatol.* 2007;17:70-2.
32. Gupta AK, Baran R, Summerbell RC. *Fusarium* infections of the skin. *Curr Opin Infect Dis.* 2000;13:121.
33. Piraccini BM, Tosti A. White superficial onychomycosis: Epidemiological, clinical, and pathological study of 79 patients. *Arch Dermatol.* 2004;140:696-701.
34. Rush-Munro F, Black H, Dingley JM. Onychomycosis caused by *Fusarium Oxysporum*. *Aust J Derm.* 1971;12:18-29.
35. Salas-Campos I, Hernández-Chavarria F. *Fusarium* como agente etiológico de onicomicosis: informe de tres casos y revisión de la literatura. *Rev Costarric Cienc Méd.* 2005;26:53-9.
36. Zaias N. Superficial white onychomycosis. *Med Mycol.* 1966;5:99.
37. Ministerio de Salud de Colombia. Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución N° 008430 de 1993. Fecha de consulta: 16 de mayo de 2011. Disponible en: http://www.urosario.edu.co/urosario_files/a2/a24fb07a-f561-4fcc-b611-affff4374bb7.pdf.
38. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects; 2008. Fecha de consulta: 16 de mayo de 2011. Disponible en: <http://www.wma.net/en/3opublications/10policies/b3>.
39. Reloso S, Arechavala A, Guelfand L, Maldonado I, Walker L, Agorio I, et al. Onicomicosis: estudio clínico, epidemiológico y micológico multicéntrico. *Revista Iberoam Micol.* 2012;29:157-63.
40. Gupta A, Elewski B. Nondermatophyte causes of onychomycosis and superficial mycoses. *Current Top Med Mycol.* 1996;7:87-97.
41. Godoy P, Nunes F, Silva V, Tomimori-Yamashita J, Zaror L, Fischman O. Onychomycosis caused by *Fusarium solani* and *Fusarium oxysporum* in São Paulo, Brazil. *Mycopathologia.* 2004;157:287-90.
42. Hwang SM, Suh MK, Ha GY. Onychomycosis due to nondermatophytic molds. *Ann Dermatol.* 2012;24:175-80.
43. Romano C, Papini M, Ghilardi A, Gianni C. Onychomycosis in children: A survey of 46 cases. *Mycoses.* 2005;48:430-7.
44. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: Ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood.* 1997;90:999-1008.
45. Hidalgo I, Garaguso GM, Galimberti G, Galimberti R, Kowalcuk A. Fusariosis diseminada en síndrome linfoproliferativo. Presentación de dos casos. *Dermatol Argent.* 2008;14:191-5.
46. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: Implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis.* 2002;35:909-20.

47. Bader M, Jafri AK, Krueger T, Kumar V. *Fusarium* osteomyelitis of the foot in a patient with diabetes mellitus. Scan J Infect Dis. 2003;35:895-7.
48. Tosti A, Piraccini BM, Lorenzi S. Onychomycosis caused by non-dermatophytic molds: Clinical features and response to treatment of 59 cases. J Am Acad Dermatol. 2000;42:217-24.
49. Kacalak-Rzepka A, Maleszka R, Turek-Urasinska K, Kempinska A, Rałajczak-Stefanska V, Rozewicka M. Investigations concerning agents influencing the development of onychomycosis caused by *Scopulariopsis brevicaulis*. Mikol Lek. 2004;11:283-90.
50. Gupta AK, Jain HC, Lynde CW, Watteel GN, Summerbell RC. Prevalence and epidemiology of unsuspected onychomycosis in patients visiting dermatologists' offices in Ontario, Canada: A multicenter survey of 2001 patients. Int J Dermatol. 1997;36:783-7.
51. Andre J, Achten G. Onychomycosis. Int J Dermatol. 1987;26:481-90.
52. Ramani R, Srinivas C, Ramani A, Kumari T, Shivananda P. Molds in onychomycosis. Int J Dermatol. 1993;32:877-8.
53. Ritchie EB, Pinkerton ME. *Fusarium Oxysporum* infection of the nail: Report of cases. AMA Arch Derm. 1959;79:705-8.
54. Asbati M, Bell Smythe A, Cavallera E. Onicomicosis por hongos no dematoftitos: estudio retrospectivo en 4 años. Rev Soc Ven Microbiol. 2002;22:147-52.
55. Di Salvo A, Fickling A. A case of nondermatophytic toe onychomycosis caused by *Fusarium oxysporum*. Arch Dermatol. 1980;116:699-700.
56. Cavallera E, Asbati M. Onicomicosis por hongos filamentosos no dermatofitos. Dermatol Venez. 2006;44:4-10.
57. Torres-Rodríguez JM, Sellart-Altisent M. Celulitis y onicomicosis proximal de ambos ortejos mayores producida por *Fusarium solani*. Rev Iberoam Micol. 2006;23:241-4.
58. Álvarez MI, González LA, Castro LA. Onychomycosis in Cali, Colombia. Mycopathologia. 2004;158:181-6.
59. Pérez JE, Cárdenas C, Hoyos AM. Características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de la onicomicosis en un laboratorio de referencia, Manizales (Caldas), 2009. Infect. 2012;15:168-76.

En el tratamiento del acné inflamatorio



(Clindamicina 1% y Peróxido de Benzoilo 5%)

Rápida acción para cambios reales

- **Rápido inicio de acción¹⁻³**
- **Eficacia sostenida durante las 12 semanas de tratamiento¹⁻³**
- **Buen perfil de tolerabilidad^{1,2,4}**
- **Cosméticamente bien aceptado⁵**
- **Conveniente aplicación⁶:**



PRESENTACIÓN
Gel: Tubo x 30g

Referencias:

1. Langner A et al., Brit J Dermatol 2008; 158:122-129. 2. Estudio Duetta, Datos tomados de Zouboulis CC et al, Cutis 2009; 84:223-229. 3. Lookingbill P et al, J Am Acad Dermatol 1997; 37:590-595. 4. Cunliffe WJ et al, Clinical Therapeutics 2002; 24(7):1117-1133. 5. Del Rosso JQ, Cutis 2005, 75(suppl 2): 15-18. 6. Información para prescribir INDOXYL® Gel.

INDOXYL® GEL.

Tratamiento tópico del acné pápulo- pustuloso con o sin comedones asociados La combinación de rapidez, comodidad y tolerabilidad

COMPOSICIÓN: INDOXYL® GEL contiene clindamicina fosfato (equivalente a clindamicina 1%) y peróxido de benzoilo al 5%.

INDICACIONES Y USO: INDOXYL® GEL está indicado para el tratamiento tópico del acné vulgar.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

PRECAUCIONES: El uso concomitante de otras terapias tópicas para el acné deberá ser cuidadoso para evitar un efecto irritativo acumulativo, tal como irritación, especialmente cuando se usan agentes tópicos desquamativos o abrasivos. Deberá evitarse el contacto con los ojos y las membranas mucosas.

EFFECTOS SECUNDARIOS: Durante los estudios clínicos se presentaron en forma leve los siguientes efectos secundarios: eritema, descamación y sequedad de la piel en las áreas tratadas.

DOSIFICACIÓN: INDOXYL® GEL debes ser aplicado una vez al día, en las horas de la noche o según las indicaciones del médico, en aquellas zonas afectadas con acné, preferiblemente después de lavada la piel y secada perfectamente.

PRESENTACIÓN: Tubo por 30 g listo para utilizar. El tubo en la farmacia debe mantenerse refrigerado a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. Una vez recibido y abierto el tubo por el paciente, el mismo puede mantenerse sin ser refrigerado a una temperatura menor a 30 °C. En este caso el tubo permanece activo durante 60 días (Reg. San. INVIMA 2003M-0002838).

Material para uso exclusivo del cuerpo médico.

MAYOR INFORMACIÓN : GLAXOSMITHKLINE Colombia S.A., Calle 26 # 69B-45 Edificio Bogotá Corporate Center Piso 9.

Línea de información gratuita: 01 8000 118686. Página Web: www.gsk.com





¡Hay que Romper el ciclo!

Una marca de Confianza

- * Selsun® es una marca con presencia mundial.
 - * Con más de 20 años de experiencia en Colombia y 60 en el mundo.
 - * Cerca de 1.316.000 pacientes tratados durante el último año (2009-2010) en Europa y Medio Oriente.²

Sesun® Amarillo Suspensión al 2.5% Frasco x 180 mL COMPOSICIÓN QUÍMICA Y CUANTITATIVA: Cada 100mL de Sesun® Amarillo Suspensión contiene: Sulfato de Sesivo 2.50g. Exipientes: c.s.p. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Sesun® Amarillo Suspensión está indicado en el Tratamiento de la Dermatitis Seborreica del cuero cabelludo. PLEGMAVER. FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Agitar bien antes de usarlo. Dejar bien cerrado. Para uso externo exclusivamente. Tratamiento de primera revisión. Humedecer y aplicar 5-10 ml del producto en las zonas afectadas formando espuma con una pequeña cantidad de agua. Dejar permanecer el producto sobre la piel durante 10 minutos y después lavar muy bien con abundante agua. Repetir este procedimiento 1 vez al día por 7 días. Repetir los tratamientos según indicaciones del médico. Tratamiento de dermatitis seborreica: Humedecer y aplicar 5 ml del producto en el cuero cabelludo o zona afectada, formando espuma con una pequeña cantidad de agua. Dejar permanecer el producto sobre la piel por 2-3 minutos, después lavar muy bien con abundante agua. Repetir este procedimiento 2 veces por semana, luego 1 vez por semana o más frecuentemente, si es necesario. Repetir los tratamientos según indicaciones del médico. Tratamiento de la caspa severa: Humedecer y aplicar 5 ml del producto en el cuero cabelludo, formando espuma con una pequeña cantidad de agua. Dejar el producto sobre la piel por 2-3 minutos, después lavar muy bien con abundante agua. Repetir este procedimiento 2 veces y aplicar 5 ml del producto en el cuero cabelludo, formando espuma con una pequeña cantidad de agua. Dejar el producto sobre la piel por 2-3 minutos, después lavar muy bien con abundante agua. Repetir este procedimiento 2 veces por semana por 2 semanas, luego 1 vez por semana o más frecuentemente, si es necesario. Repetir los tratamientos según indicaciones del médico.

CONTRADICIONES: Sesun® Amarillo Suspensión no debe utilizarse si existe hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO: Para uso externo exclusivamente. No debe aplicarse al área lesional inflamatoria o exudativa de la piel ya que puede aumentar su absorción. Evitar el contacto con los ojos, los oídos o el revestimiento de la piel ya que puede causar molestias, irritación y sensación de quemadura. Las áreas en las que sea aplicado el medicamento deben lavarse con abundante agua.

Este medicamento es un suero que contiene una mezcla de anticuerpos que protegen contra la infección por virus de la hepatitis B. Se recomienda la vacunación con hepatitis B para prevenir la enfermedad.

se detectan concentraciones en sangre. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACION: Almacéñese en su envase y envejezca original a temperaturas inferiores de 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta con receta médica. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: Sanofi aventis de Colombia S.A. Bogotá. REGISTRO SANITARIO INVIMA 2006- M-036710-R2. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN: 18 de Abril de 2008. FECHA DE RENOVACIÓN DEL TEXTO: Octubre 2010. Referencias: 1) Información para prescribir. Sesamox Amanox: sanofi aventis de Colombia S.A. 2) Reporte de Farmacovigilancia. Sesamox Amanox: sanofi aventis de Colombia S.A. Material dirigido al cuerpo médico exclusivamente.

SANOFI

Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico.

Información prescriptiva completa a disposición del médico, en la Dirección Médica de sanofi-aventis de Colombia S.A.
Transversal 23 N° 97-73, Pisos 8 y 9. Teléfono: 6214400 Fax: 7444237, Bogotá Colombia.

Perfil epidemiológico de la onicomicosis en un servicio de dermatología de un hospital de tercer nivel en Cali, Colombia

Epidemiological profile of onychomycosis in a Dermatology Department of a tertiary hospital in Cali, Colombia

Janeth del Pilar Villanueva¹, Claudia Juliana Díaz², Johanna Luna³

1. Médica dermatóloga, micólogo; docente, Escuela de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Facultad de Salud Universidad del Valle, Cali, Colombia
2. Médica dermatóloga; docente, Escuela de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Facultad de Salud Universidad del Valle, Cali, Colombia
3. Médica, residente de tercer año, Escuela de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Facultad de Salud Universidad del Valle, Cali, Colombia

Resumen

La onicomicosis es una infección crónica ungular causada por dermatofitos, levaduras y hongos oportunistas. El diagnóstico se confirma con el examen directo con hidróxido de potasio (KOH) y por el cultivo en agar Sabouraud.

Objetivo. Determinar la correlación clínica y micológica de la onicomicosis, la frecuencia de los agentes causales y sus variantes clínicas, en pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario del Valle.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio descriptivo, observacional, prospectivo y transversal, mediante búsqueda intencionada de onicomicosis a 113 personas en un Servicio de Dermatología de un hospital de tercer nivel.

Resultados. El 49,6 % (56 pacientes) obtuvo un examen clínico positivo, de estos, el 89,2 % (50) tenía el estudio de laboratorio para hongos positivo, con una frecuencia de onicomicosis de 44,2 %.

La variedad clínica más frecuente fue la onicomicosis subungular distal en 65 % (53) y *Candida* spp. fue el principal agente etiológico en 68,9 % de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: onicomicosis, *Candida*, dermatofitos

Correspondencia:

Janeth del Pilar Villanueva

Email:

janvirey@hotmail.com

Recibido: 20 de julio de 2012.

Aceptado: 19 de diciembre de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Onychomycosis is a chronic nail infection caused by dermatophytes, yeasts and opportunistic fungi. The diagnosis is confirmed by direct examination of potassium hydroxide (KOH) and Sabouraud agar culture.

Objective: To determine the clinical and mycological correlation of onychomycosis, the frequency of the causative agents and clinical variants, in patients of the Dermatology Department of the Hospital Universitario del Valle.

Materials and methods: A descriptive, observational, cross-sectional prospective onychomycosis intentional pursuit of 113 people in a Dermatology Service, tertiary hospital.

Results: 49.6% (56 patients) had a positive clinical examination, 89.2% (50) of them had a positive mycological study with a 44.3% frequency of onychomycosis. The most frequent clinical variety distal subungual onychomycosis in 65% (53) and *Candida* sp. was the main etiological agent in 68.9% of patients.

KEYWORDS: onychomycosis, *Candida*, dermatophytes

Introducción

La onicomicosis es una infección crónica recurrente de las uñas causada por dermatofitos, levaduras y hongos oportunistas¹. Son usualmente más frecuentes en adultos y asociadas a *tinea pedis* y se observa un incremento progresivo en su frecuencia. Los dermatofitos y *Candida* spp. son las causas principales, junto con los factores climáticos y socioeconómicos predisponentes². El grupo etario más afectado se encuentra entre los 20 y los 49 años de edad³. La prevalencia de onicomicosis es heterogénea, oscila en un rango entre 4 y 12 %^{3,4,5,6}.

Los factores que predisponen para las onicomicosis comprenden: edad mayor de 60 años, sexo masculino, diabetes, compromiso inmunitario (VIH), tabaquismo, psoriasis, enfermedad vascular periférica, trauma en la uña, *tinea pedis* previa e historia familiar de onicomicosis^{7,8}.

Con respecto a la localización anatómica, la onicomicosis es más frecuente en los pies y se afectan más las uñas del gran artejo del pie, donde predominan como agentes etiológicos los dermatofitos, seguidos de los mohos no dermatofitos⁹. Las manos se ven afectadas principalmente por levaduras del género *Candida* y no existe ningún predominio por alguno de los dedos^{3,9}.

La onicomicosis es más prevalente en adultos que en niños, posiblemente porque, comparativamente, en los primeros hay menor velocidad del crecimiento ungular y más contacto con el hongo, mayor tiempo de exposición a ambientes con alta densidad de hifas y esporas infecciosas (por ejemplo, baños públicos, saunas), mayor área disponible de superficie ungular, mayor exposición a traumas que facilitan la colonización y enfermedades asociadas, y por diferencias estructurales en las uñas de los pies^{10,11}. En un estudio de Villanueva, *et al.*, en México en 2006 con el fin de determinar la frecuencia de la onicomicosis en la población pediátrica, se encontraron solo seis casos en una muestra de 126 niños (4,8 %); la mayoría de los pacientes se encontraban entre los 12 y 17 años de edad, concluyéndose que, a mayor edad, mayor riesgo de presentar dicha enfermedad¹¹.

La onicomicosis se clasifica clínicamente en cinco variantes: onicomicosis subungular distal, onicomicosis subungular lateral, onicomicosis subungular blanca proximal, onicomicosis blanca superficial y onicomicosis distrófica total. El tipo más común de onicomicosis es la variedad subungular distal lateral⁷.

Las características clínicas de la onicomicosis dependen del sitio por donde el hongo penetra la uña. Se considera que en la onicomicosis subungular distal y en la lateral, el hongo penetra por la queratina blanda del hiponiquio o borde lateral de la uña, introduciéndose en

la sustancia intercelular que presenta menor resistencia y de ahí se extiende al lecho y la lámina ungual por una red de túneles excavados en la queratina dura. Con menor frecuencia, el hongo penetra por la lámina ungual suave del eponiquio, produciendo la variedad subungular proximal, o bien, permanece exclusivamente sobre la lámina ungual, produciendo la onicomicosis blanca superficial. Según la variedad clínica, los hongos también presentan diferentes patrones histológicos de invasión de la lámina ungual^{12,13}.

El diagnóstico se hace con la sospecha clínica y la confirmación fúngica mediante el examen directo de las esamas de las uñas con hidróxido de potasio (KOH) con negro de clorazol y mediante cultivo en agar Sabouraud con antibióticos. Sin embargo, existe 30 % de falsos negativos, que se confirman con el estudio histológico de la lámina ungual. Este estudio se practica fácilmente con la técnica de corte con alicate, sin incluir el lecho ungular, procedimiento que no requiere anestesia; o bien, por medio de una biopsia en sacabocado, la cual consiste en cortar fragmentos de 4 mm de diámetro de la uña afectada, fijarlos en formol y, posteriormente, teñirlos con ácido p-amino salicílico (PAS), para visualizar las estructuras fúngicas, con una sensibilidad de 98 a 100 %. Estas técnicas son de bajo riesgo para el paciente^{13,14,15}.

Los principales agentes etiológicos aislados a nivel mundial son: *Trichophyton rubrum* (69-92,7 %), *T. tonsurans* (8,8 %), *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* (5,4%) y *Microsporum canis* (2,9 %)^{4,5,6,16}. Sin embargo, en un estudio en población colombiana, estos porcentajes variaron un poco, al encontrar en similar proporción *T. rubrum* (17,5 %), *Candida parapsilosis* (16,7 %), *Fusarium* spp. (13,8 %), *T. mentagrophytes* (11,5 %) y *Neoscytalidium dimidiatum* (10,1 %). En las uñas de las manos, los principales agentes fueron especies de *Candida*, con predominio de *C. albicans* (23,4 %), seguido de *C. parapsilosis* (20,8 %), *C. tropicalis* (7,5 %) y *C. guillermondi* (4,8 %)¹⁷.

El tratamiento de las onicomicosis es un reto terapéutico que está determinado por las características de la placa ungular, como el área afectada, el compromiso de la matriz ungular o los bordes laterales, el grosor de la lámina ungular y la presencia de dermatofitomas^{18,19,20}.

El tratamiento etiológico de las onicomicosis cuenta con alternativas terapéuticas sistémicas, como itracónazol, fluconazol²¹ y terbinafina, y medicamentos tópicos, como ciclopiroxolamina al 8 %, amorolfina al 5 % y urea al 40 % más bifonazol^{21,22,23}.

Un manejo inadecuado puede llevar a la distrofia de las uñas, generar un foco infeccioso en pacientes propensos, como los diabéticos²⁴, y causar malestar físico considerable. La marcha puede ser tan dolorosa que impide llevar a cabo las actividades cotidianas; además,



FIGURA 1. A. Registro fotográfico de hallazgos clínicos de onicomicosis en un participante del estudio. B. Cultivo agar Sabouraud positivo para *Candida* sp. y CHROMagar™ positivo para *Candida albicans*.

los pacientes pueden referir disminución de la destreza y dificultad para las tareas manuales.

En nuestro medio son pocos los estudios que determinan la correlación clínica y micológica de la onicomicosis, la frecuencia de los agentes causales y sus variantes clínicas. Como los microorganismos cambian de acuerdo con la población y ubicación geográfica, el objetivo principal de este estudio fue caracterizar las onicomicosis en un Servicio de Dermatología de un hospital de tercer nivel.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio descriptivo de los casos nuevos o incidentes de onicomicosis en personas que asistieron al Servicio de Dermatología de un hospital de tercer nivel de Cali durante un período de seis meses. Los criterios de inclusión fueron: pacientes o acompañantes sanos asistentes al Servicio de Dermatología del Hospital Universitario del Valle, de cualquier edad y sexo (inclusive menores de edad con autorización de los padres o acudientes), con sospecha de onicomicosis o sin ella. Se excluyeron aquellos que estuvieran en tratamiento antifúngico sistémico o tópico, o que lo hubieran recibido mínimo un mes antes del estudio.

Se calculó un tamaño de muestra de 56 pacientes, según la prevalencia de la onicomicosis que en la literatura científica es de 4 a 12 % y tomando menor de 4 %, mediante la fórmula para estudios descriptivos.

Se aplicó una encuesta a todos los asistentes al Servicio de Dermatología, hasta completar el tamaño de

la muestra. Se tomó una fotografía y se hizo el examen de laboratorio para hongos, solo si en el examen físico había cambios sugestivos de onicomicosis.

Se practicaron examen directo para hongos (KOH), cultivo para hongos en medio Sabouraud y examen microscópico del cultivo con azul de lactofenol. Se usaron pruebas especiales cuando fue necesario, con ureasa y con CHROMagar *Candida*™, y se tomaron registros fotográficos del examen directo y de los cultivos (**FIGURA 1**).

Para el análisis se utilizó el software estadístico Epi-Info 2002™. El nivel de confianza fue del 95 %, es decir que se consideró significativa la probabilidad cuando fue inferior a 5 % ($p<0,05$).

El análisis consistió en la utilización de estadísticas descriptivas, tales como media, mediana, rango y desviación estándar para las variables cuantitativas; en el caso de variables categóricas, se observaron las frecuencias absolutas y relativas. Se analizaron edad, sexo, escolaridad, ocupación, nivel socioeconómico, número y sitio de uñas afectadas, diagnóstico previo, tratamiento previo, evolución, enfermedades asociadas, micosis asociadas, variantes clínicas, examen directo y cultivo.

El proyecto fue presentado y evaluado por el Comité de Ética Médica de la Universidad del Valle, que dio su aprobación para su completo desarrollo. Todos los pacientes fueron libres de participar o de retirarse del estudio sin coacción alguna y se mantuvo la confidencialidad.

Resultados

En el estudio se incluyeron 113 personas en orden de llegada a la consulta, independientemente del motivo,

Enfermedad	n	%
Otros motivos de consulta	56	49,5
Carcinoma basocelular	8	7,1
Psoriasis	8	7,1
Vitíligo	7	6,2
Dermatitis atópica	6	5,3
Queratosis actínicas	6	5,3
Úlcera en la pierna	5	4,4
Prurito	4	3,5
Liquen	3	2,7
Onicomicosis	3	2,7
Dermatitis de contacto	2	1,8
Dermatitis seborreica	2	1,8
Dermatitis sin especificar	1	0,9
Dermatitis perioral	1	0,9
Dermatitis por estasis	1	0,9

TABLA 1. Motivos de consulta de los participantes.

hasta completar el número de personas establecido para la muestra (56 participantes), siempre y cuando cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. El 25,7% (n=29) de los participantes asistían por primera vez a la consulta dermatológica, el 56,6% (n=64) ya había asistido, al menos, una vez al servicio y el 17,7% (n=20) restante asistió en calidad de acompañantes sanos.

Los motivos de consulta fueron muy variados; las tres causas más frecuentes fueron las diferentes formas de dermatitis (11,6%), seguidas por carcinoma basocelular y psoriasis, con 7,1% cada una; las onicomicosis motivaron solamente 2,7% de la consulta (**TABLA 1**).

De las 113 personas a las que se les hizo una búsqueda intencionada para onicomicosis, el 49,6% (n=56) tuvo un examen clínico positivo a la exploración física; de estos, el 89,3% (n=50) tenía el estudio micológico positivo, es decir que de todos los participantes, el 44,2% tenía una onicomicosis confirmada. Por lo tanto, la frecuencia de onicomicosis en este centro asistencial fue de 44,2% (n=50).

El examen físico presentó una eficacia de 89,3% (n=50), con un porcentaje de falsos positivos obtenido de 10,7% (n=6).

De los pacientes con onicomicosis, el 58% (n=29) eran mujeres y el 42% (n=21) hombres; la edad promedio fue de 59,5 (59,5±2,2) años, con una edad mínima de 21 y una máxima de 88 años. El 50% de los casos, superaba los 61 años.

De los 50 casos confirmados, en 22% (n=11) ya se conocía el diagnóstico y, de estos, el 81,82% (n=9) había

Enfermedad	n	%
Hipertensión arterial	10	34,5
Psoriasis	6	20,7
Liquen plano	3	10,3
Vitíligo	2	6,9
Diabetes mellitus	2	6,9
Otras	12	41,4

TABLA 2. Enfermedades asociadas en los pacientes con onicomicosis.

recibido algún tipo de tratamiento con anterioridad al estudio. Solo el 22% (n=11) tenía otra micosis asociada.

El 22% (n=11) tenía algún familiar afectado por esta enfermedad, y los hijos eran los más afectados en 54,54% (n=6) de los casos, seguidos por la madre y el cónyuge en 18,18% (n=2), y los menos afectados, los hermanos en 9,1% (n=1).

Se encontró que el 58% (n=29) de los casos presentó algún tipo de enfermedad asociada, y la más común fue la hipertensión arterial sistémica presente en 34,5% (n=10), seguida por la psoriasis, en 20,7% (n=6) (**TABLA 2**).

El tiempo de evolución de la onicomicosis, en 24% (7 mujeres y 5 hombres) fue menor de seis meses, en 22% (6 mujeres y 5 hombres), de seis meses a un año, en 28% (12 mujeres y 2 hombres), de dos a cinco años, y en 26% (4 mujeres y 9 hombres), más de cinco años.

En 80% de los casos (n=40) tenían comprometidas las uñas de los pies, el 8% (n=4) las uñas de las manos y el 12% (n=6) en las de manos y pies. El 55% de las onicomicosis en los pies se presentó en mujeres y el 45% restante en los hombres.

Se reportaron 82 uñas afectadas en los 50 pacientes, y la más comprometida la uña del primer dedo del pie derecho 68% (n=34), seguida por la uña del primero del pie izquierdo 56% (n=28). En 12% (n=6) se afectaron las uñas de la mano derecha, en 8% (n=4), las de la mano izquierda, en 74% (n=37), las del pie derecho, y en 70% (n=35), las del pie izquierdo.

El número promedio de uñas afectadas fue de 1,5 (1,5±0,09), con un valor mínimo de 1 y uno máximo de 8. En 12% de los casos se afectaron más de dos uñas.

La variedad clínica más frecuente fue la onicomicosis subungular distal, en 65% (n=53), seguida por la subungular distal y lateral, en 19% (16), y la distrófica total, en 16% (n=13).

Según la variedad clínica y el tiempo de evolución, se encontró: para un tiempo inferior a seis meses, onicomicosis subungular distal en 58,3% (n=7) y la subungular distal y lateral, en 41,7% (n=5); para uno de seis

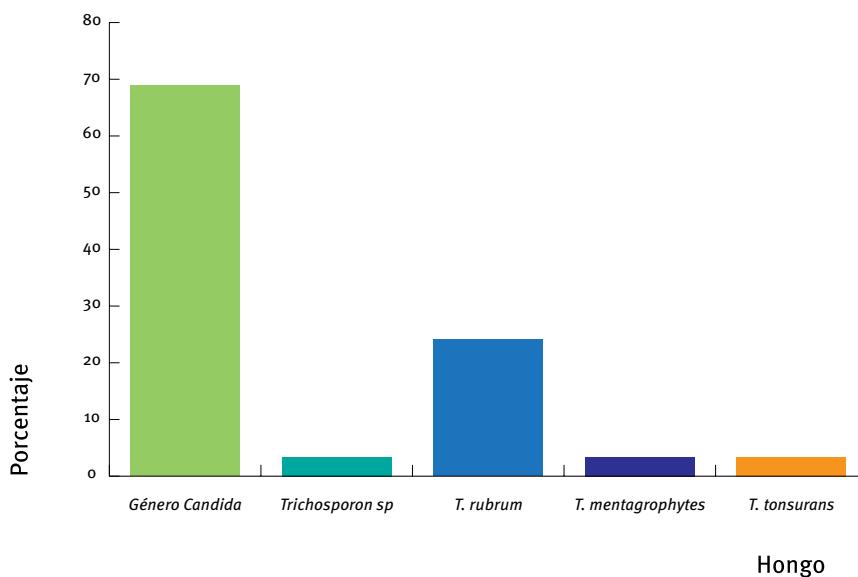


FIGURA 2. Distribución de los agentes etiológicos identificados en el estudio.

a doce meses, la subungular distal en 66,7 % (n=8) y la subungular distal y lateral, en 33,3 % (n=4); para uno de dos a cinco años, la subungular distal y lateral, en 18,8 % (n=3) y la subungular distal en 81,2 % (n=13); para uno superior a cinco años, la subungular distal y lateral, y la distrófica total en 15,4 % (n=2) y la subungular distal en 69,2 % (n=9).

De los 50 participantes con sospecha clínica de onicomicosis, en 48 (96 %) el examen directo para hongos (KOH) fue positivo. En 29 (58 %), el cultivo para hongos fue positivo y, de estos, en 68,9 % (n=20) el agente etiológico fueron levaduras (*Candida* spp. y *Trichosporon* spp.), en 27,6 % (n=8), dermatofitos, y en 3,4 % (n=1), la etiología fue mixta.

De los 29 pacientes con cultivo positivo, cuatro desarrollaron dos especies diferentes de *Candida* spp. Los principales agentes aislados en el cultivo fueron: *Candida* spp. (51,7 %), *T. rubrum* (24,1 %), *C. albicans* (17,6 %), *Trichosporon* spp. (3,4 %), *C. parapsilosis* (6,8 %), *C. tropicalis* (3,4 %), *C. glabrata* (3,4 %), *T. mentagrophytes* (3,4 %) y *T. tonsurans* (3,4 %).

Se observó que el género *Candida* fue el agente aislado con mayor frecuencia en 68,9 % (20), seguido por los dermatofitos *T. rubrum*, 24,1 % (n=7), y *T. mentagrophytes* y *T. tonsurans* en 3,4 % (n=1) cada uno, y hongos levaduriformes como *Trichosporon* spp. en 3,4 % (n=1) cada uno (**FIGURA 2**).

En cuanto a la relación con el sexo, de los 20 pacientes con *Candida* spp., el 65 % (n=13) pertenecía al sexo femenino y el 35 % (7) al masculino; de los pacientes con dermatofitos, 37,5 % (n=3) eran mujeres y 62,5 % (n=5) hombres; una mujer presentó una infección mixta.

Con respecto a la variedad clínica y el agente etiológico, se encontró que es más frecuente la presencia de *Candida* spp. en la onicomicosis subungular distal.

En cuanto a la relación entre la localización y el agente etiológico, se observó que el género *Candida* fue el único agente aislado en manos [*Candida* spp. en 50 % (n=3), *C. albicans* en 33,3 % (n=2) y *C. parapsilosis* en 16,7 % (n=1)] y fue el más frecuente en pies, 64 % (n=16), seguido de *T. rubrum* en 28 % (n=7) y *Trichosporon* sp., *T. mentagrophytes* y *T. tonsurans*, en 4 % (n=1) cada uno.

En el estudio se observó que la mayoría de los pacientes con onicomicosis tenía una edad de 60 años o más.

Discusión

La onicomicosis es un padecimiento de amplia distribución mundial que ha presentado un incremento constante en los últimos años, especialmente en personas de edad avanzada. A pesar del aumento de su frecuencia, hay pocos estudios sobre la prevalencia de esta importante enfermedad ungular.

En este estudio, por medio de la búsqueda intencionada de onicomicosis, se encontró un incremento en la frecuencia (44,2 %) comparada con lo reportado en la literatura científica mundial (4 a 12 %)^{3,4,5,6,25} y con otros estudios en Colombia^{17,26,27}. Este hallazgo nos indica que podría haber un subdiagnóstico o un subregistro de la enfermedad, o que nuestro medio es más favorable para padecerla.

La onicomicosis viene presentando un incremento progresivo, clínicamente asociada a *tinea pedis* y a

otras enfermedades que predisponen a ella, como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, síndrome de Down, enfermedades inmunosupresoras y neoplasias malignas¹¹. En este estudio no se evaluaron los factores predisponentes; sin embargo, en un grupo de pacientes se encontraron enfermedades sistémicas como, hipertensión arterial y diabetes, ya previamente descritas y que predominan en los pacientes mayores de 50 años. Los futuros estudios podrían encaminarse a estudiar factores ambientales u ocupacionales de nuestra población y determinar si realmente es un problema de salud pública.

De las variables analizadas en el presente trabajo, la variedad clínica más frecuente (onicomicosis subungular distal) coincide con la previamente reportada en Colombia por Zuluaga, *et al.*¹⁷. En un estudio en la India, Sarma, *et al.*, reportaron predominio de la onicomicosis subungular distal y lateral²⁸.

Los dermatofitos se reportan como el principal agente causal en Latinoamérica^{3,9,25} salvo algunas referencias, como la de Zaror, *et al.*, en Chile donde predomina *Candida* spp. (64,3 %), lo cual coincide con el agente etiológico más comúnmente aislado en este estudio, seguido por dermatofitos, como *T. rubrum* (25 %), *T. mentagrophytes* (3,6 %) y *T. tonsurans* (3,6 %). Este hallazgo también concuerda con el estudio de Álvarez, *et al.*, en Cali, en 299 pacientes con lesiones ungulares, cuyos dos agentes etiológicos principales fueron levaduras (40,7 %); *C. albicans* fue la levadura más comúnmente aislada, seguida por dermatofitos (38 %), *T. rubrum* en su mayoría²⁶.

Sin embargo, en otro estudio en Cali, Álvarez, *et al.*, reportaron *T. rubrum* como el principal agente aislado²⁷ al igual que otro realizado entre 1994 y 2003 en un laboratorio de micología de referencia de Medellín¹⁷. Esto indicaría la variabilidad del agente en el tiempo y según la zona geográfica de nuestro país.

En el mundo, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* y *Candida* spp. también varían según el área estudiada^{5,8,25,29}. En este estudio, el agente etiológico más frecuentemente aislado en mujeres fue *Candida* spp., y en hombres, los dermatofitos, lo cual coincide con lo reportado por Álvarez, *et al.*, en Cali^{26,27}.

En los últimos años, se ha visto que las levaduras y los mohos no dermatofitos, anteriormente considerados como contaminantes, han emergido como importantes agentes etiológicos de onicomicosis, por lo cual es necesario un estudio completo de laboratorio para hongos, que incluya el examen directo (KOH) y el cultivo, para un diagnóstico adecuado de esta entidad.

El reconocimiento de los cambios en el perfil epidemiológico del agente causal de la onicomicosis en diferentes áreas geográficas, nos permite un ade-

cuado abordaje terapéutico y la implementación de medidas de control.

En conclusión, la búsqueda intencionada para medir la frecuencia real y hacer una correlación en el ámbito clínico y el de laboratorio, permite un conocimiento más adecuado de la etiopatogenia y la historia natural de la onicomicosis. Al mismo tiempo, permite desarrollar mejores estrategias de estudio, prevención y tratamiento, que eviten la distrofia temprana de la uña y la diseminación de la infección en este grupo de pacientes. Se concluye, además, que el examen clínico es de gran utilidad en la sospecha de onicomicosis, pero no así en el conocimiento del agente causal; por la variabilidad etiológica, es necesario el examen completo de laboratorio para hongos (examen directo con KOH y cultivo), para el correcto tratamiento etiológico de la entidad.

La onicomicosis afecta la calidad de vida, sobre todo cuando se presenta en etapas tardías. El grupo etario más afectado es el de mayores de 61 años de edad, lo que probablemente se relaciona con incremento de los factores de riesgo, como mayor contacto con el hongo, mayor tiempo de exposición a ambientes con alta densidad de hifas y esporas infectivas (por ejemplo, baños públicos, saunas), lento crecimiento de la uña, mayor área de superficie disponible, mayor exposición a traumas que faciliten la colonización, alteraciones estructurales en las uñas de los pies y enfermedades asociadas.

Existen pocos estudios en Colombia sobre la frecuencia de la onicomicosis, aunque los reportes de Álvarez, *et al.*, y otras publicaciones, nos permiten establecer puntos de comparación y resaltar los agentes más frecuentes en nuestra población^{17,26,27}. En esta muestra en pacientes dermatológicos y personas aparentemente sanas a las que se les hizo una búsqueda intencionada de onicomicosis, se encontró una frecuencia de 44,2 %, cifra más alta que lo previamente informado, lo que muestra un claro aumento de esta micosis, o un posible subdiagnóstico y subreporte. Se destaca la importancia del examen físico en la detección de esta frecuente enfermedad.

Agradecimientos

Al grupo de residentes de Dermatología que colaboró en la realización de este estudio, especialmente a Joaquín Benavidez, Sara Lozada, Karen Zapata y Vanessa Echeverri.

Referencias

1. Arenas R. Micología médica ilustrada. Cuarta edición. México, D.F.: Editorial McGraw-Hill; 2011. p. 61-91.
2. Ruiz-Esmenjaud J, Arenas R, Rodríguez-Alvarez M, Monroy E, Felipe Fernández R. Tinea pedis and onychomycosis in children of the Mazahua Indian community in México. Gac Med Mex. 2003;139:215-20.

3. Arenas R. Las onicomicosis. Aspectos clínico-epidemiológicos, micológicos y terapéuticos. *Gac Med Mex.* 1990;126:84-91.
4. Del Palacio A, Cuétara M, Garau M, Perea S. Onychomycosis: A prospective survey of prevalence and etiology in Madrid. *Int J Dermatol.* 2006;45:874-6.
5. Fuentes D. Epidemiología y diagnóstico clínico etiológico de onicomicosis en un centro médico universitario. *Dermatología Peruana.* 2000;10:21-33.
6. Seebacher C, Bouchara J, Mignon B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. *Mycopathologia.* 2008;166:335-52.
7. Gupta A, Ryder JE, Summerbell RC. Onychomycosis: Classification and diagnosis. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:51-6.
8. Pelegriini A, Takahashi JP, Pereira C, Pessoni RB, Souza MC. Incidence of dermatophytosis in a public hospital of São Bernardo do Campo, São Paulo State, Brazil. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26:118-20.
9. Balleste R, Mousques N, Gezuele E. Onicomicosis: revisión del tema. *Rev Med Uruguay.* 2003;19:93-106.
10. Arenas R, Ruiz-Esmenjaud J. Onicomicosis in childhood: A current perspective with emphasis on the review of treatment. *An Bras Dermatol.* 2004;70:225-32.
11. Villanueva-Reyes J, Arenas R. Onicomicosis en niños: estudio de una población Mexicana. *Dermatol Pediatr Lat.* 2006;4:197-203.
12. Maleszka R. Enzymatic activity of dermatophytes in various forms of onychomycosis. *Mikol Lek.* 1999;6:77-83.
13. Zabawski EJ, Styles AR, Cockerell CJ. Routine periodic acid-Schiff staining of nail plate fragments in fungal cultures for onychomycosis: A method to increased the sensitivity of diagnosis. *Cutis.* 2000;66:456-8.
14. Piérard GE, Arrese JE, De Doncker P, Piérard-Franchimont C. Present and potential diagnostic techniques in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:273-7.
15. Mahoney JM, Bennet J, Olsen B. The diagnosis of onychomycosis. *Dermatol Clin.* 2003;21:463-7.
16. El-Komi MH. Nailfold fluconazole fluid injection for fingernail onychomycosis. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:465-7.
17. Zuluaga A, Bedout C, Tabares A. Comportamiento de los agentes etiológicos de las onicomicosis en un laboratorio de micología de referencia (Medellín 1994-2003). *Med Cutan Iber Lat Am.* 2005;33:251-6.
18. Llambrich A, Lecha M. Current treatment of onychomycosis. *Rev Iberoam Micol.* 2002;19:127-9.
19. Barber K, Barber J. Onychomycosis: Therapy directed by morphology and mycology. *Skin Therapy Lett.* 2009;14:1-2.
20. Zaias N, Rebell G. The management of childhood onychomycosis. *Pediatric Dermatol.* 2004;21:80-1.
21. Bonifaz A, Ibarra G. Onicomicosis in children: Treatment with bifonazol-urea. *Pediatric Dermatology.* 2000;17:310-4.
22. Vásquez E, Arenas R. Datos epidemiológicos y etiológicos de las micosis superficiales en los niños de un servicio de dermatología de la Ciudad de México. *Dermatología Rev Mex.* 2004;48:295-9.
23. Trivedi NA, Shah PC. A meta-analysis comparing efficacy of continuous terbinafine with intermittent itraconazole for toenail onychomycosis. *Indian J Dermatol.* 2010;55:198-9.
24. Al-Mutairi N, Eassa BI, Al-Rqobah DA. Clinical and mycologic characteristics of onychomycosis in diabetic patients. *Acta Dermato Venerol Croat.* 2010;18:84-91.
25. Fuentes-Rivera D. Epidemiología y diagnóstico clínico etiológico de onicomicosis en un Centro Médico Universitario. *Dermatología Peruana.* 2000;10:21-33.
26. Álvarez MI, González LA, Castro LA. Onychomycosis in Cali, Colombia. *Mycopathologia.* 2004;158:181-6.
27. Álvarez MI, Caicedo LD. Medically important fungi found in hallux nail of university students from Cali, Colombia. *Micropathología.* 2007;163:321-5.
28. Sarma S, Kapoor MR, Deb M., Ramesh W, Aggarwal P. Epidemiologic and clinicomycologic profile of onychomycosis from north India. *Int J Dermatol.* 2008;47:584-7.
29. Arenas R. Onicomicosis: frecuencia actual en un departamento de dermatología de la Ciudad de México. *Dermatología Rev Mex.* 1997;41:5:171-5.

Conceptos actuales de medicina basada en la evidencia sobre el uso de fototerapia en pacientes con psoriasis

PRIMERA PARTE: FOTOQUIMIOTERAPIA (PUVA) EN PSORIASIS

Current concepts of evidence-based medicine in phototherapy in psoriatic patients Part I. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis

Manuela Cadavid¹, Catalina Santa¹, Sol Beatriz Jiménez²

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

2. Médica dermatóloga; jefe, Servicio de Dermatología, Grupo Dermatología CES, Universidad CES, Medellín, Colombia

Resumen

La fototerapia constituye uno de los pilares del tratamiento de la psoriasis y se considera una herramienta de gran eficacia y relativa seguridad. La fotoquimioterapia con radiación ultravioleta A más psoraleno (PUVA), ha sido una de las más utilizadas, demostrando buenos resultados y altas tasas de remisión; sin embargo, dado su potencial carcinogénico, su uso se ha ido restringiendo. Actualmente se reserva para los casos de psoriasis grave y recalcitrante o resistente, o como coadyuvante a otros tratamientos. Se presenta la revisión de algunos aspectos importantes de este tipo de tratamiento y de los protocolos para su uso, con el fin de motivar el uso adecuado de esta opción terapéutica.

PALABRAS CLAVE: psoriasis, fotoquimioterapia, PUVA

Summary

Phototherapy is a mainstay in the treatment of psoriasis and is considered an effective and relative safe option. Photochemotherapy with UVA radiation plus psoralen has been one of the most used of these therapies, showing good results and high rates of clearance, however, given its carcinogenic potential, its use has been set aside. Today it is reserved for severe or refractory cases. We present a review of some important aspects of this therapy and protocols for its use, encouraging the proper use of this therapeutic tool.

KEY WORDS: psoriasis, photochemotherapy, PUVA

Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria e hiperproliferativa que afecta predominantemente la piel. Tiene una prevalencia aproximada de 2 a 3 % de la población mundial^{1,2}.

Actualmente los principales objetivos del tratamiento para la psoriasis son la mejoría de las lesiones y man-

tener al paciente en remisión completa o parcial por el mayor tiempo posible, sin causar efectos secundarios asociados al tratamiento. Para este fin, se han implementado nuevas modalidades terapéuticas tópicas y sistémicas, mejorando las tasas de remisión de los pacientes con psoriasis leve y moderada. Sin embargo, las formas graves de psoriasis representan retos terapéuticos difíciles. Un pilar en el tratamiento de estos casos

es la fototerapia, la cual permanece como una opción terapéutica esencial para los pacientes con psoriasis, ya que se considera eficaz, costo-efectiva y, por lo general no produce los efectos sistémicos e inmunosupresores de los tratamientos sistémicos tradicionales o de los nuevos tratamientos biológicos^{2,3}.

La fototerapia en forma de luz solar natural ha sido utilizada por miles de años para varias enfermedades de la piel. Actualmente, se encuentra disponible como luz ultravioleta A más psoraleno sistémico (*Psoralen and Ultraviolet A*, PUVA), luz ultravioleta A 1 (UVA1) y luz ultravioleta B de banda ancha (UVB) y de banda estrecha (UVB BE)^{1,4}.

La fototerapia para el tratamiento de la psoriasis está indicada en los casos de compromiso extenso, definido como el de un área corporal mayor de 10 %, un índice de gravedad y área de psoriasis (*Psoriasis Area And Severity Index*, PASI) mayor o igual a 10 o un índice de calidad de vida en dermatología (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) mayor o igual a 10; también, en formas eritrodérmicas o pustulosas, en psoriasis que produzca discapacidad emocional o física y en la resistente a otras tratamientos^{1,3}.

Fotoquimioterapia (PUVA)

La fotoquimioterapia es un tratamiento que emplea luz ultravioleta A asociada a psoralenos, un grupo de compuestos fotosensibilizadores que actúan sobre las células para promover los efectos de la luz UVA (320 a 400 nm)³.

La implementación de la fototerapia con UVA más psoraleno se remonta a miles de años atrás en el antiguo Egipto y la India, cuando era usado para el tratamiento de pacientes con vitíligo; en ese entonces utilizaban extractos de plantas y semillas que contenían psoralenos naturales, de forma tópica, con la subsecuente irradiación con luz solar. La PUVA tomó su forma moderna en 1947, usada igualmente para el tratamiento de vitíligo y, subsecuentemente, para la psoriasis por Pinkus en 1951^{1,4}.

En 1974, Parrish, *et al.*, introdujeron por primera vez la combinación de radiación UVA con metoxisaleno oral para el tratamiento de la psoriasis y sugirieron el acrónimo PUVA. Observaron que esta combinación había producido la remisión completa de las lesiones de psoriasis en 21 pacientes y, en 16 de ellos, mostró ser más efectiva que la luz ultravioleta convencional⁵. Posteriormente, se comprobó que la combinación de psoraleno y radiación UVA producía un efecto terapéutico, que no se lograba con cada uno de estos elementos por separado⁶.

En 1982, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó

la PUVA para el tratamiento de la psoriasis⁷. Actualmente, la PUVA se considera un pilar para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave, y ha demostrado mejoría en el PASI de 75 % o más, por lo que se considera un tratamiento muy efectivo⁶.

Se han propuesto muchos protocolos para la utilización de PUVA^{8,9,10}; sin embargo, no se ha logrado un consenso sobre un esquema terapéutico en particular.

Mecanismo de acción y farmacodinamia

Existen tres psoralenos actualmente utilizados: el 8-metoxipsoraleno (8-MOP) y el 5-metoxipsoraleno (5-MOP), los cuales son furo-cumarínicos y se diferencian por la posición del grupo metoxílico en el anillo cumarínico, y el 4, 5', 8-trimetilpsoraleno (TMP), que se usa para baños con PUVA^{1,3,4}.

La fotoquimioterapia produce un efecto terapéutico esencialmente local, mediante varios mecanismos. La irradiación con PUVA tiene efectos en los queratinocitos epidérmicos y las células de Langerhans, similares a los de la radiación UVB; no obstante, debido a que la radiación UVA penetra más profundo en la dermis, también tiene efectos en células dendríticas, fibroblastos, células endoteliales, mastocitos y células inflamatorias que infiltran la piel como granulocitos y linfocitos T^{1,3}.

Inicialmente, una molécula de psoraleno se intercala en el ADN de doble cadena; luego, con la radiación UVA, se absorbe un fotón de luz, seguido de la unión de una base de timina y la absorción de un fotón adicional de luz, fijándose otra timina, y así sucesivamente. El psoraleno intercalado con el ADN inhibe la replicación de éste y detiene el ciclo celular^{1,3}.

Además, la fototerapia con PUVA induce la formación de especies reactivas de oxígeno que llevan a daño de la membrana basal y mitocondrial, y a una eventual muerte de las células presentadoras de antígeno³.

Dosis y vías de administración

En Estados Unidos el psoraleno más comúnmente utilizado es el 8-MOP. Este tiene una presentación cristalina, la cual se administra a una dosis de 0,6 mg/kg, dos horas antes de la irradiación con PUVA, y una presentación encapsulada que se administra a una dosis de 0,4 mg/kg, 90 minutos antes^{1,3}. Las preparaciones líquidas inducen niveles pico más rápidos en plasma, mayores y más fácilmente reproducibles que las preparaciones cristalinas⁴.

Los psoralenos se degradan en el hígado y se excretan en la orina en 12 a 24 horas. Debido a un mecanismo de primer paso, pequeñas modificaciones de la dosis del psoraleno alteran considerablemente sus niveles en el

plasma. Esta es la principal razón por la que hay gran variabilidad en los niveles plasmáticos en un mismo paciente o entre varios, lo que lleva a que las dosis administradas no siempre sean las óptimas⁴.

El 8-MOP produce con frecuencia náuseas y otros síntomas gastrointestinales, por lo que se ha intentado disminuir estos efectos utilizando una dosis más baja, lo que se compensa con un aumento en la dosis de la irradiación, o sustituyéndolo por 5-MOP a dosis de 1,2 a 1,5 mg/kg².

En el estudio de Calzavara-Pinton, *et al.*, en el que se comparó la eficacia y tolerabilidad de 5-MOP (1,2 mg/kg) frente a la de 8-MOP (0,6 mg/kg) en 25 pacientes con psoriasis crónica, se encontró que ambos tratamientos eran eficaces en la remisión de las lesiones con un número equiparable de sesiones, pero el 5-MOP requería mayores dosis acumulativas de UVA. Esto se explica por la menor fototoxicidad del 5-MOP y su mayor actividad "pigmentogénica". En este estudio también se demostró la mayor tolerabilidad del 5-MOP, presentándose únicamente náuseas en un paciente, mientras que, durante el tratamiento con 8-MOP, siete pacientes presentaron náuseas y vómito, seis, quemaduras y, otros tres, prurito. En vista de esto, el 5-MOP ha empezado a ser utilizado con mayor frecuencia, sobre todo en Europa¹¹. En Colombia, se dispone del psoraleno 8-MOP.

PUVA tópica

Consiste en la aplicación directa del psoraleno en la piel, con exposición posterior a UVA. Ha sido utilizado ampliamente, sobre todo en el manejo de dermatosis crónicas de palmas y plantas^{1,10}.

En un estudio retrospectivo que incluía 40 pacientes con dermatosis crónicas palmo-plantares, se comparó la eficacia en 15 pacientes tratados con PUVA oral y 25 pacientes manejados con PUVA tópica. Se encontró que las dos modalidades eran igualmente efectivas¹².

Se ha visto que la tasa de aclaramiento de la PUVA tópica en la psoriasis, varía entre un 30% con el uso de inmersiones locales o ungüento al 0,1 %, y un 87% usando emulsión al 0,15 %¹⁰.

Esta modalidad terapéutica se prefiere a la PUVA oral en los siguientes casos: disfunción hepática, intolerancia gastrointestinal o situaciones en las que es difícil determinar la absorción (por ejemplo, ileostomía); pacientes con cataratas o aquellos que no usen adecuadamente protección ocular; los que requieran menor tiempo de irradiación, como niños, claustrofóbicos o pacientes de raza negra que requieren altas dosis de PUVA; y, finalmente, los que tomen medicamentos que interactúen con el psoraleno^{1,10}.

Baños PUVA

Los baños PUVA son una forma tópica de PUVA, en la cual el psoraleno se aplica en una solución acuosa diluida, en lugar de administrarse de manera sistémica.

Este tratamiento fue descrito por primera vez por Fischer y Alsins, quienes usaron trioxaleno más lámparas de dispersión de radiación UVA, UVB y radiación visible, con buenos resultados y sin aparentes efectos sistémicos¹³.

En 1978, se realizó el primer estudio en que se comparó la PUVA oral con PUVA con baños con tioxaleno, y se demostró la gran eficacia de esta variante de fototerapia en 72 pacientes con psoriasis, con buenos y excelentes resultados en el 92 % de los casos; se encontraron efectos secundarios solo en dos pacientes: reacción de hipersensibilidad en uno y quemadura con formación de ampollas en otro¹⁴.

Hasta el 2000 no existían protocolos para PUVA tópica y el esquema terapéutico se basaba en el de PUVA oral; entonces, se recomendaban cuatro tratamientos semanales en dos días consecutivos, seguidos por un día de descanso¹⁵.

Actualmente, existe gran variedad en los métodos utilizados para la aplicación de este tratamiento; el protocolo estadounidense propone, para el uso de PUVA tópica, los mismos principios que para el de PUVA oral¹⁶. El protocolo europeo es más específico y recomienda disolver 30 ml de 8-MOP en loción al 12 % en 140 litros de agua a 37 °C, permanecer en la bañera por 15 minutos y, en seguida, exposición inmediata a UVA (**TABLA 1 Y 2**)¹⁰. Si se emplea TMP, que es un fotosensibilizador más potente, se deben ajustar las dosis más cuidadosamente¹.

Las ventajas de los baños PUVA son la disminución de los efectos sistémicos, como náuseas, la reducción del riesgo de carcinogénesis y un menor tiempo de fotosensibilidad, mientras que la principal desventaja es la posible incomodidad para el paciente¹⁵.

Además, se ha visto que la duración de la remisión después de un tratamiento adecuado es significativamente mayor con los baños PUVA, comparada con la PUVA oral y UVB, aunque la duración del tratamiento fue significativamente mayor con los baños PUVA¹⁷.

Protocolos

Los protocolos actuales de PUVA varían en cuatro aspectos principales: la dosis de inicio, la frecuencia de los tratamientos por semana, los incrementos en la dosis de UVA y el tratamiento de mantenimiento. A pesar de sus diferencias, todos han demostrado ser muy efectivos para la psoriasis, con unas tasas de éxito que varían entre 88 y 92 %^{9,16,18,19}.

Guías británicas		Guías alemanas	
Dosis inicial	Según DEM PUVA oral: 70 % DEM Baños PUVA: 40-50 % DEM	Dosis inicial	Según DEM PUVA oral: 75 % DEM Baños PUVA: 20-30 % DEM
Psoraleno	<p>PUVA oral con 8-MOP Si presenta náuseas, cambiar a 5-MOP o a baños PUVA con 8-MOP o TMP</p> <p>Baños PUVA con 8-MOP Disolver 30 ml de loción de 8-MOP al 1,2% en 140 L de agua a 37 °C, para una concentración final de 2,6 mg/L.</p> <p>Baños PUVA con TMP Disolver 50 mg de TMP en 100 ml de etanol y mezclarlo en 150 L de agua a 37 °C, para una concentración final de 0,33 mg/L. Baño por 15 minutos seguido de exposición inmediata a UVA</p> <p>PUVA oral y baños PUVA con 8-MOP, con base en DEM:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin eritema: 40 % • Eritema leve: 20 % • Respuesta notable: 0 % <ul style="list-style-type: none"> - Basado en el tipo de piel: incrementos ajustados - TMP: incrementos del 50 % de la dosis inicial en cada tratamiento 	Psoraleno	<p>PUVA oral 0,6 mg/kg oral de 8-MOP 1,2 mg/kg de 5-MOP</p> <p>Baños PUVA 0,5-1 mg/L 8-MOP 0,33 mg TMP</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si hay eritema: igual dosis hasta que se resuelva. • Si hay eritema grave: suspender hasta que haya recuperación completa, luego iniciar el 50 % de la última dosis y de ahí en adelante, incrementos máximos del 10 %. • Incrementos máximos del 30 % de DEM
Incremento de la dosis	Frecuencia	Número de tratamientos por ciclo	Número total de tratamientos
Frecuencia	Dos veces por semana	Hasta obtener remisión clínica	150 a 200 tratamientos
Número de tratamientos por ciclo	≤30 tratamientos por ciclo	Mantenimiento	Tratamiento combinado
Número total de tratamientos	≤200 tratamientos acumulados	Sin mantenimiento	No combinar con ciclosporina. La combinación con metotrexato es posible.
Mantenimiento	Sin mantenimiento		

TABLA 1. Guías británicas de PUVA^{9,10}

Tabla realizada por las autoras a partir de los siguientes artículos: British Photodermatology Group guidelines for PUVA. Br J Dermatol. 1994;130:246-55⁹. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J, *et al.* Guidelines for topical PUVA: A report of a workshop of the British Photodermatology Group. Br J Dermatol. 2000;142:22-31¹⁰

A partir de varios estudios clínicos, llevados a cabo principalmente por un grupo estadounidense y uno europeo, se han tratado de establecer diferentes esquemas y así determinar cuál es más seguro y eficaz^{16,18}.

El protocolo europeo (**TABLAS 1 Y 2**) se basa en la eva-

TABLA 2. Protocolo de la Sociedad Dermatológica Alemana (8)

Tabla realizada por las autoras a partir del siguiente artículo: Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, *et al.* German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res. 2007;299:111-38⁸

luación inicial de la dosis de eritema mínimo (DEM) la cual es la dosis mínima de radiación UVA que produce un eritema uniforme, usualmente observada 72 horas después de la ingestión del psoraleno¹⁸. Sin embargo, se ha visto que el eritema puede no establecerse completamente hasta 96 horas después, sobre todo si es con baños PUVA, por lo que la evaluación a las 72 horas llevaría a una subestimación del efecto fototóxico en algunos pacientes, con el consiguiente riesgo de presentar

Guías de Zanolli	
Dosis inicial	Según fototipo: I-III: 2 J/cm ² IV-VI: 4 J/cm ²
Psoraleno	0,5 mg/kg oral de 8-MOP 1,5 horas antes del tratamiento
Incremento de la dosis	1 J/cm ²
Frecuencia	Tres veces por semana

TABLA 3. Protocolo de PUVA de Zanolli²⁰

Tabla realizada a partir del siguiente artículo: Zanolli M. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004;22:397-406.²⁰

Fototipo	Dosis inicial (J/cm ²)	Incrementos (J/cm ²)	Dosis máxima (J/cm ²)
I	1	0,5	8
II	1	1	8
III	2	1	12
IV	2	1	12
V	4	1	20
VI	4	1	20

TABLA 4. Dosis inicial e incrementos de PUVA, según Zanolli (27)
Modificado de: Zanolli MD, Feldman SR. Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. (27)

fototoxicidad aguda y exposición a mayores dosis de UVA probablemente innecesarias^{1,20}. Según esto, sería más prudente esperar una semana antes de iniciar el tratamiento con PUVA, para así asegurarse de no pasar por alto el pico retardado del eritema^{1,17}.

A diferencia del grupo europeo, el grupo estadounidense se basa en la evaluación del fototipo para la dosis inicial de PUVA (**TABLAS 3 Y 4**)²¹. Esta propuesta ha sido adoptada con frecuencia en la práctica clínica por su mayor conveniencia para el médico y el paciente, debido a la facilidad de su realización^{1,16}. Sin embargo, este método presenta algunas desventajas, como la limitada confiabilidad del reporte que hacen los pacientes sobre su tendencia a broncearse o quemarse, y la variabilidad e inconsistencias entre evaluadores. Por el contrario, la medida de la DEM tiene en cuenta la farmacocinética del psoraleno y la respuesta individual a la radiación¹⁹.

En un estudio comparativo multicéntrico, el grupo europeo demostró una respuesta por encima de la notable mejoría en 88,8 % de los pacientes, lograda en promedio con 20 exposiciones, con una duración de la

fase de remisión de las lesiones de 5,3 semanas, con una dosis acumulativa total de 96 J/cm². En este estudio se encontró, además, que no existía diferencia entre los pacientes a quienes se les hizo tratamiento de mantenimiento y los que no lo recibieron, y se concluyó que esta medida no prevenía las recurrencias y, por lo tanto, no era necesaria en todos los casos¹⁸.

Al comparar estos resultados con los del grupo estadounidense, se observa que las tasas de remisión y el número de sesiones fueron similares en ambos grupos, no obstante, el protocolo europeo requirió en promedio ocho semanas menos de tratamiento y 25 % menos de dosis acumulada que la requerida en el grupo estadounidense^{16,17}.

En otro estudio de 37 pacientes, en el que se compararon dos esquemas de PUVA, uno basado en la DEM y otro en el fototipo, evaluando en una mitad del cuerpo cada esquema, se demostró que no existía diferencia clínicamente significativa, siendo ambos esquemas efectivos y bien tolerados. Con el esquema basado en la DEM, el número de exposiciones fue significativamente menor para los pacientes con fototipos I y II, pero no con fototipos III. No hubo diferencia en cuanto al tiempo de remisión. Aunque la dosis acumulativa fue mayor con el esquema de DEM para todos los fototipos, el número de exposiciones requeridas para la remisión fue menor¹⁹.

Otro aspecto que se debe tener en cuenta, es la frecuencia de los tratamientos. En estudios recientes se ha demostrado que la disminución en la frecuencia a dos veces por semana y la menor agresividad de los esquemas de fototerapia y la subsecuente reducción de las dosis acumulativas de PUVA, mantienen tiempos iguales de remisión e igual eficacia global^{2,16,21,22,23,24}.

En un estudio controlado de distribución aleatoria de 28 pacientes, no se encontró diferencia en la mejoría del PASI después de 25 sesiones, cuando se comparó entre las dos mitades del cuerpo, recibiendo cada una dos o tres tratamientos por semana, respectivamente, con mejoría de 92,9 % en la mitad que recibía fototerapia dos veces por semana, frente a 94,8 % en la que la recibía tres veces por semana. Sin embargo, la dosis acumulativa del esquema de dos veces a la semana fue considerablemente menor: 142,5 frente a 241,4 J/cm²²⁵.

En otro estudio de distribución aleatoria, llevado a cabo en personas con fototipos más altos, se encontraron resultados similares; se demostró eficacia similar para ambos esquemas, pero menor número de sesiones y de dosis acumulativa total, lo que sugiere una mejor relación riesgo-beneficio²⁶.

Mantenimiento

Existe gran controversia respecto a su uso. En un estudio que se hizo para evaluar cómo era el uso de la foto-

terapia en la práctica clínica y para determinar si existía observancia de las guías o no existía, se enviaron cuestionarios a dermatólogos de Francia, Bélgica y Países Bajos, y se obtuvieron 593 respuestas útiles. Se encontró que las fuentes y la dosis de radiación ultravioleta, al igual que las dosis de 8-MOP y la frecuencia de los tratamientos, eran diferentes en los tres países. Asimismo, se observó que el tratamiento de mantenimiento era empleado por 15 a 40 % de los dermatólogos. Otro hallazgo interesante fue que la protección genital no era un requisito universal²⁸.

En otro estudio prospectivo comparativo de pacientes con psoriasis recidivante en placas que presentaban remisión completa o casi completa de sus lesiones, se evaluó el rol del tratamiento de mantenimiento a corto plazo y se observó que el tiempo de recidiva para los pacientes sin mantenimiento fue de $4,5 \pm 3,4$ meses, similar a lo observado en aquellos que sí recibieron mantenimiento: $4,6 \pm 3,4$ meses. Esto demostró que el tratamiento de mantenimiento no era efectivo en la prevención de las recidivas y, en cambio, sí aumentaba la dosis acumulativa de UVA, por lo que no lo recomiendan²⁹.

Tratamiento combinado

El tratamiento con PUVA se puede combinar con otros para mejorar la eficacia y reducir los posibles efectos secundarios^{1,4}.

El tratamiento combinado debe considerarse en pacientes con psoriasis moderada a grave que no presenten mejoría con UVB, PUVA o acitretín en monoterapia, o en quienes el metotrexato o la ciclosporina hayan sido ineffectivos o no hayan sido bien tolerados¹.

Los tratamientos tópicos, como esteroides, antralina, alquitrán y más recientemente calcipotriol, han sido usados con éxito. Sin embargo, el tratamiento tópico no es bien aceptado por todos los pacientes y se considera retroceder en el arsenal de opciones terapéuticas⁴.

La combinación con metotrexato durante la fase de remisión reduce la duración del tratamiento, el número de exposiciones y la dosis total de UVA²⁵.

La combinación de PUVA más ciclosporina y PUVA más retinoides (rePUVA) ha demostrado lograr la remisión de lesiones extensas de psoriasis, en un tiempo comparable. Sin embargo, la rePUVA se considera superior, al requerir menor dosis acumulativa de UVA para lograr la remisión y presentar menor incidencia de recaídas a corto y a largo plazo²⁶. Además, en vista de los posibles efectos secundarios de la ciclosporina, como inmunosupresión y carcinogénesis, no se recomienda su combinación con PUVA³⁰.

Un estudio comparativo de asignación aleatoria, doble ciego y, realizado en 60 pacientes, encontró remisión

completa en 96 % de los pacientes que recibieron PUVA y acitretín, mientras que solo 80 % de los pacientes que no recibieron tratamiento combinado presentaron remisión. Además, la dosis acumulativa de UVA de los pacientes que recibieron rePUVA fue 42 % menor y requirieron en promedio 10 días menos para lograr la remisión de las lesiones. Además, se vio que la fototerapia tuvo un efecto ahorrador de retinoide³¹.

Se considera, entonces, que el tratamiento combinado con acitretín es una opción terapéutica segura y eficaz, ampliamente recomendada para casos graves y resistentes.

Efectividad de la fototerapia PUVA comparada con la fototerapia con UVB

Varios estudios han demostrado la superioridad en la efectividad del tratamiento con PUVA sobre la UVB.

En un estudio se encontraron tasas de remisión del 84 % con PUVA frente a 63 % con UVB; además, se demostró mayor rapidez en el tiempo de remisión³².

Resultados similares se obtuvieron en una revisión sistemática que incluyó 29 estudios controlados de asignación aleatoria; se encontró que 80 % de los pacientes con PUVA lograron un PASI de 75 o más, mientras que con UVB solo 70 % lo alcanzaron. Igualmente, uno de los metanálisis evaluados en esta revisión informó un mayor porcentaje de remisión a los seis meses con PUVA que con NB-UVB. Otro hallazgo importante fue el hecho de que la dosis inicial (basada en el fototipo o en la DEM), el esquema de incrementos y la periodicidad de las sesiones, no eran factores pronósticos de la eficacia de PUVA o NB-UVB³³.

A pesar de la gran eficacia y la relativa baja incidencia de efectos secundarios de la PUVA, su uso se ha ido reduciendo para el manejo de la psoriasis. Una de las razones es la introducción de la UVB de banda estrecha, un tratamiento muy eficaz, más fácil de realizar, que no requiere la toma de psoraleno ni la protección ocular durante todo el día. Por esta razón, la UVB de banda estrecha se ha convertido en la fototerapia de primera línea para la psoriasis, aunque la PUVA permanece como el tratamiento de elección para las formas graves y persistentes de psoriasis^{34,35}.

Efectos secundarios

Efectos a corto plazo

Consisten en enrojecimiento, edema y formación ocasional de ampollas⁴. También, puede haber prurito

generalizado, dolor y sensación de quemazón y hormigueo, que pueden persistir por meses después del tratamiento¹. Otros efectos agudos consisten en fotoonicólisis y melanoniquia³.

Cuando hay zonas extensas de piel afectadas, pueden aparecer síntomas sistémicos por exceso de la fototoxicidad, como fiebre y malestar general, secundarios a la liberación masiva de citocinas⁴.

Además, el psoraleno puede inducir efectos sistémicos sin la exposición a radiación. Los más importantes son las náuseas y el vómito, que se presentan más comúnmente con las formulaciones líquidas y con menor frecuencia con el 5-MOP^{11,18,25}. Estos síntomas pueden mejorar dividiendo la dosis en varias tomas y con la administración conjunta con comida, especialmente con leche³.

Efectos a largo plazo

Incluyen fotoenvejecimiento, caracterizado por poiquilodermia y elastosis, cambios pigmentarios, xerosis y pérdida de la elasticidad. Por lo anterior, se recomienda la protección facial durante la exposición a PUVA^{4,35}. Además, la PUVA puede inducir hipertricosis y formación de lentigos (lentiginosis por PUVA)^{3,35,36,37}.

Daño ocular

En estudios experimentales en ratones, la exposición a PUVA sin protección ocular aceleró la progresión de opacidades en el cristalino. Varios estudios en humanos han demostrado que los efectos oculares secundarios a la fototerapia son raros a largo plazo y el riesgo de daño ocular no ha sido claramente establecido³⁸.

En una revisión sistemática en la que se evaluó el riesgo de daño ocular, especialmente el desarrollo de cataratas, en pacientes con psoriasis tratados con PUVA y UVB, se revisaron siete estudios prospectivos, de los cuales, tres eran reportes de una cohorte de 1.237 pacientes seguidos durante 5, 10 y 25 años, respectivamente. No se observó aumento significativo del riesgo de alteraciones oculares o cataratas con la exposición a dosis altas de PUVA; sin embargo, se observó mayor prevalencia de cataratas, pseudoafaquia y afaquia en la cohorte que recibía PUVA, comparada con las estadísticas del *National Eye Institute* de Estados Unidos. No se sabe si estos datos se deben a diferencias en la definición de las cataratas entre los investigadores, al impacto potencial de otros tratamientos usados para la psoriasis, o a un mayor riesgo de cataratas por la psoriasis *per se*^{38,39}.

Por el contrario, en un estudio realizado por Calzavara-Pinton, *et al.*, en 82 pacientes, que incluso no utilizaban protección ocular, no se encontró aumento en la

incidencia de cataratas; sin embargo, se encontró que presentaban mayor hiperemia conjuntival y disminución en la producción lagrimal que aquellos que tenían protección ocular⁴⁰.

La protección ocular se considera indispensable durante la exposición a UVA y se requiere usar lentes oscuros con protección UV para la exposición ambiental durante el día del tratamiento^{3,35}.

Riesgo de cáncer de piel

Uno de los riesgos más preocupantes del uso de PUVA es su potencial carcinogénico. Esta asociación se considera una de las principales razones por las cuales se ha reducido el uso de PUVA⁴¹. El mayor riesgo de desarrollar cáncer no melanoma fue encontrado pocos años después de la introducción clínica de PUVA. Desde entonces, en varios reportes se ha documentado este aumento del riesgo, sobre todo de carcinoma escamocelular y carcinoma basocelular^{36,42,43}.

El carcinoma escamocelular fue reportado por primera vez como un efecto secundario en un grupo de 1.380 pacientes en 1979; se encontró un aumento de 100 veces el riesgo de carcinoma escamocelular en quienes habían recibido al menos 337 sesiones, comparado con las tasas de incidencia esperadas para la población general. En seguimientos subsecuentes de esta asociación se ha demostrado una relación dependiente de la dosis^{44,45,46,47}.

La exposición a altas dosis de metotrexato y PUVA, aparece como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de carcinoma escamocelular. Sin embargo, no se ha visto que el tratamiento con metotrexato solo incremente el riesgo de carcinoma escamocelular⁴⁶.

Igualmente, el riesgo de desarrollar carcinoma escamocelular con PUVA puede estar incrementado con el uso simultáneo de ciclosporina y se puede reducir con el uso concurrente de retinoides^{30,48}.

Respecto al carcinoma basocelular se ha observado un aumento leve del riesgo de presentarlo, sobre todo en pacientes con alto número de tratamientos (más de 100 sesiones). Además, se encontró que a diferencia de la población general, el carcinoma basocelular en pacientes que recibieron PUVA se presentaba con mayor frecuencia en el tronco⁴⁶. Sin embargo, otros estudios no encontraron aumento del riesgo de carcinoma basocelular^{44,49,50}.

Más recientemente, algunos reportes han documentado aumento del riesgo de melanoma, el cual se presentaría con mayor frecuencia 15 años después del tratamiento con PUVA, en quienes reciben altas dosis de ésta y en personas con fototipos claros^{51,52}.

Además del riesgo de cáncer de piel, la incidencia de linfoma en los pacientes con PUVA en combinación con

metotrexato, por lo menos, durante 36 meses, fue siete veces mayor que en las personas de la misma cohorte que habían estado menos expuestos al metotrexato⁵³.

No obstante, respecto al tema de la carcinogénesis asociada a la PUVA, existe controversia pues algunos estudios sustentan que no existe aumento del riesgo de cáncer de piel en comparación con la población general. Esta variabilidad reportada en los estudios es probablemente secundaria a diferencias en la cantidad de exposición, fototipo del paciente, protocolos usados, exposiciones previas a otros agentes carcinogénicos o exposición solar, entre otros^{37,54,55,56}.

Uso durante el embarazo

En estudios en mujeres que recibieron PUVA en el momento de la concepción o durante el embarazo, no se demostró ninguna anormalidad congénita^{57,58}. Sin embargo, el psoraleno oral es considerado de categoría C³.

Con la PUVA tópica empleada en un estudio de pacientes con psoriasis palmo-plantar, se demostró que no se detectaban niveles de psoraleno en la sangre⁵⁹. Sin embargo, estos podían detectarse si se aplicaba sobre grandes superficies corporales⁶⁰. No hay estudios epidemiológicos en que se evalúe la incidencia de anomalías congénitas en recién nacidos de madres que hayan recibido PUVA tópica³.

Se recomienda no emplearla en el embarazo, ya que existe la alternativa de la NB-UVB para estas pacientes.

Uso en niños

En el estudio de cohorte sobre PUVA realizado en Estados Unidos, 26 de los 1.380 pacientes tenían 15 años o menos al momento de su primer tratamiento con PUVA. De estos, se reportó un niño que recibió PUVA desde los 18 meses hasta los 8 años y presentó dos carcinomas basocelulares antes de los 21 años, por lo cual se asoció la exposición a PUVA durante la infancia a un aumento del riesgo de carcinoma basocelular⁶¹.

En general, se recomienda usarla con precaución en menores de 12 años y preferir en ellos el uso de baños PUVA, debido a sus menores efectos sistémicos³.

Interacciones

Las interacciones medicamentosas se presentan más comúnmente con medicamentos fotosensibilizadores, como antiinflamatorios no esteroideos, diuréticos, antifúngicos o neurolépticos, y antibióticos, como tetraciclinas y fluoroquinolonas³.

Contraindicaciones

Entre las contraindicaciones absolutas, se encuentran el lupus eritematoso, la porfiria y el xeroderma pigmentoso; igualmente, la hipersensibilidad a los psoralenos. Otras contraindicaciones son el embarazo, la lactancia o la enfermedad hepática grave que pueda llevar a toxicidad por el psoraleno. Igualmente, se debe tener precaución en quienes hayan sido tratados previamente con metotrexato o ciclosporina^{3,30}.

Las contraindicaciones relativas son los fototipos I y II, el antecedente de haber tomado compuestos con arsénico o los tratamientos previos con radiación ionizante (rayos Grenz o rayos X). Además, cuando existe historia de melanoma o múltiples factores de riesgo para éste, múltiples carcinomas de piel no melanoma, múltiples nevus atípicos o inmunosupresión secundaria a trasplante de órganos, los pacientes deben ser cuidadosamente evaluados antes de iniciar la fototerapia. La intolerancia a la bipedestación, la enfermedad cardiaca, el tratamiento concomitante con fotosensibilizadores y edades menores de 18 y mayores de 60 años, también se consideran contraindicaciones relativas para el uso de PUVA. La presencia de cataratas no contraindica la prescripción de PUVA, pero se debe ser cuidadoso en la protección ocular^{3,35}.

Conclusión

La fototerapia con UVA y psoraleno ha demostrado ser eficaz para el manejo de la psoriasis y, aunque no se considera actualmente como tratamiento de primera línea y se prefiera el uso de UVB, por su mayor perfil de seguridad, el uso de la fototerapia con PUVA y sus diferentes formas de aplicación deben considerarse en pacientes que presenten casos resistentes o graves. En este último caso, cuando la escama es muy gruesa y extensa, se puede considerar el uso inicial de PUVA y, una vez que el paciente mejore de sus lesiones, se puede pasar a UVB-BE. Igualmente, puede tenerse en cuenta como tratamiento de rescate en quienes reciben diferentes tratamientos biológicos cuando su eficacia va disminuyendo.

Es importante conocer las formas de aplicación, los posibles efectos secundarios y las precauciones de esta importante herramienta terapéutica, para hacer un mejor uso de ella y lograr resultados óptimos para el paciente.

Referencias

1. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:936-49.

2. Legat FJ, Hofer A, Quehenberger F, Kahofe P, Kerl H, Wolf P. Reduction of treatment frequency and UVA dose does not substantially compromise the antipsoriatic effect of oral psoralen-UVA. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:746-54.
3. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:114-35.
4. Höngsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:343-50.
5. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med.* 1974;291:1207-11.
6. Sivanesan SP, Gattu S, Hong J, Chávez-Frazier A, Bandow GD, Malick F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of oral psoralen plus ultraviolet A for the treatment of plaque-type psoriasis using the Psoriasis Area Severity Index score (improvement of 75% or greater) at 12 weeks. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:793-8.
7. Stern RS. Psoralen and ultraviolet a light therapy for psoriasis. *N Engl J. Med.* 2007;357:682-90.
8. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res.* 2007;299:111-38.
9. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol.* 1994;130:246-55.
10. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS, Diffey BL, Farr PM, Ferguson J, et al. Guidelines for topical PUVA: A report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol.* 2000;142:22-31.
11. Calzavara-Pinton P, Ortell B, Carlino A, Honigsmann H, De Panfilis G. A reappraisal of the use of 5-methoxysoralen in the therapy of psoriasis. *Exp Dermatol.* 1992;1:46-51.
12. Hawk JL, Grice PL. The efficacy of localized PUVA therapy for chronic hand and foot dermatoses. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:479-82.
13. Fischer T, Alsins J. Treatment of psoriasis with trioxsalen baths and dysprosium lamps. *Acta Derm Venereol.* 1976;56:383-90.
14. Hannuksela M, Karvonen J. Trioxsalen bath plus UVA effective and safe in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1978;99:703-7.
15. Delrosso G, Bornacina C, Farinelli P, Bellinzona F, Leigh G, Colombo E. Bath PUVA and psoriasis: Is a milder treatment a worse treatment? *Dermatology (Basel).* 2008;216:191-3.
16. Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis: A cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol.* 1977;68:328-35.
17. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M, Szeimies RM. Phototherapy of psoriasis: Comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology (Basel).* 2001;202:108-15.
18. Henseler T, Wolff K, Höngsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxysoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: A cooperative study among 18 European centres. *Lancet.* 1981;1:853-7.
19. Collins P, Wainwright NJ, Amorim I, Lakshmipathi T, Ferguson J. 8-MOP PUVA for psoriasis: A comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen with a skin-type approach. *Br J Dermatol.* 1996;135:248-54.
20. Zanolli M. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004;22:397-406.
21. Sakuntabhai A, Sharpe GR, Farr PM. Response of psoriasis to twice weekly PUVA. *Br J Dermatol.* 1993;128:166-71.
22. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy Vs. oral 8-methoxysoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:325-8.
23. Valbuena MC, Hernández O, Rey M, Sánchez G, de Quintana LP. Twice- Vs. thrice-weekly MPD PUVA in psoriasis: A randomized-controlled efficacy study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:126-9.
24. Buckley DA, Healy E, Rogers S. A comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1995;133:417-22.
25. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol.* 2008;26:464-76.
26. Petzelbauer P, Höngsmann H, Langer K, Anegg B, Strohal R, Tanew A, et al. Cyclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1990;123:641-7.
27. Zanolli MD, Feldman SR. Phototherapy treatment protocols for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 12-15.
28. Faguer K, Roelandts R, Dompf Martin A, van der Veen W, Coster J, Stoof T, et al. Photo(chemo)therapy in private practice in Belgium, France and The Netherlands. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1999;15:59-63.
29. Radakovic S, Seuber A, Höngsmann H, Tanew A. Failure of short-term psoralen and ultraviolet A light maintenance treatment to prevent early relapse in patients with chronic recurring plaque-type psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25:90-3.
30. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: Nested cohort crossover study. *Lancet.* 2001;358:1042-5.
31. Tanew A, Guggenbichler A, Höngsmann H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: A randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25:682-4.
32. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:728-32.
33. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Efficacy of psoralen UV-A therapy Vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:11-21.
34. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Höngsmann H. Narrowband UV-B phototherapy Vs. photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: A paired comparison study. *Arch Dermatol.* 1999;135:519-24.
35. Paul C, Gallini A, Archier E, Castela E, Devaux S, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations on topical treatment and phototherapy of psoriasis: Systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(Suppl.3):1-10.
36. Sator P-G, Schmidt JB, Höngsmann H. Objective assessment of photoageing effects using high-frequency ultrasound in PUVA-treated psoriasis patients. *Br J Dermatol.* 2002;147:291-8.

37. Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes PD, Hoenigsmann H, Krueger GG, et al. Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol.* 1998;134:595-8.
38. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Ocular damage in patients with psoriasis treated by psoralen UV-A therapy or narrow band UVB therapy: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:32-5.
39. Malanos D, Stern RS. Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: A 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:231-7.
40. Calzavara-Pinton PG, Carlino A, Manfredi E, Semeraro F, Zane C, De Panfilis G. Ocular side effects of PUVA-treated patients refusing eye sun protection. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1994;186:164-5.
41. Wolff K. Should PUVA be abandoned? *N Engl J Med.* 1997;336:1090-1.
42. Maier H, Schemper M, Ortel B, Binder M, Tanew A, Höningmann H. Skin tumors in photochemotherapy for psoriasis: A single-center follow-up of 496 patients. *Dermatology (Basel).* 1996;193:185-91.
43. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol.* 1998;134:1582-5.
44. Stern RS, Liebman EJ, Väkevä L. Oral psoralen and ultraviolet-A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of non-melanoma skin cancer. PUVA Follow-up Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1278-84.
45. Stern RS, Thibodeau LA, Kleinerman RA, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Risk of cutaneous carcinoma in patients treated with oral methoxsalen photochemotherapy for psoriasis. *N Engl J Med.* 1979;300:809-13.
46. Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. Photochemotherapy follow-up study. *Cancer.* 1994;73:2759-64.
47. Archier E, Devaux S, Castela E, Gallini A, Aubin F, Le Maître M, et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrow-band UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: A systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:22-31.
48. Nijsten TEC, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: A nested cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:644-50.
49. Forman AB, Roenigk HH Jr, Caro WA, Magid ML. Long-term follow-up of skin cancer in the PUVA-48 cooperative study. *Arch Dermatol.* 1989;125:515-9.
50. Lassus A, Reunala T, Idännpää-Heikkilä J, Juvakoski T, Salo O. PUVA treatment and skin cancer: A follow-up study. *Acta Derm Venereol.* 1981;61:141-5.
51. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA follow-up study. *N Engl J Med.* 1997;336:1041-5.
52. Stern RS. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:755-61.
53. Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: Results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol.* 2006;142:1132-5.
54. Henseler T, Christophers E, Höningmann H, Wolff K. Skin tumors in the European PUVA Study. Eight-year follow-up of 1,643 patients treated with PUVA for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:108-16.
55. Mali-Gerrits MG, Gaasbeek D, Boezeman J, van de Kerkhof PC. Psoriasis therapy and the risk of skin cancers. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:85-9.
56. Raiss M, Templier I, Beani J-C. Skin cancer and psoralen plus UVA: A retrospective study of 106 patients exposed to a great number of PUVA treatments. *Ann Dermatol Venereol.* 2004;131:437-43.
57. Stern RS, Lange R. Outcomes of pregnancies among women and partners of men with a history of exposure to methoxsalen photochemotherapy (PUVA) for the treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1991;127:347-50.
58. Garbis H, Eléphant E, Bertolotti E, Robert E, Serafini MA, Prapas N. Pregnancy outcome after periconceptional and first-trimester exposure to methoxsalen photochemotherapy. *Arch Dermatol.* 1995;131:492-3.
59. Pham CT, Koo JY. Plasma levels of 8-methoxysoralen after topical paint PUVA. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:460-6.
60. Neild VS, Scott LV. Plasma levels of 8-methoxysoralen in psoriatic patients receiving topical 8-methoxysoralen. *Br J Dermatol.* 1982;106:199-203.
61. Stern RS, Nichols KT. Therapy with orally administered methoxsalen and ultraviolet A radiation during childhood increases the risk of basal cell carcinoma. The PUVA follow-up study. *J Pediatr.* 1996;129:915-7.

Conceptos actuales de medicina basada en la evidencia sobre el uso de fototerapia en psoriasis

SEGUNDA PARTE. FOTOTERAPIA CON LUZ ULTRAVIOLETA B DE BANDA ESTRECHA EN PSORIASIS

Current concepts of evidence-based medicine in phototherapy and photochemotherapy in psoriasis

Part II. Narrow band UVB in psoriasis

Catalina Santa¹, Manuela Cadavid¹, Sol Beatriz Jiménez²

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

2. Médica dermatóloga; jefe, Servicio de Dermatología, Grupo Dermatología CES, Universidad CES, Medellín, Colombia

Resumen

La fototerapia tiene un papel inmunomodulador y por eso se usa para enfermedades inflamatorias de la piel. En la psoriasis se ha empleado la luz ultravioleta B de banda ancha (BB-UVB), la luz ultravioleta B de banda estrecha (NB-UVB) y la luz ultravioleta A (UVA). La UVB de banda estrecha ha demostrado ser segura y eficaz y, hoy en día, se considera el tratamiento de primera línea para la psoriasis. Está indicada en las formas moderadas a graves y que ameritan un tratamiento complementario, además del tópico. Hay múltiples protocolos para su administración, dosis de inicio, incremento de la dosis en cada sesión, número de exposiciones a la semana, mantenimiento y dosis acumuladas. Se hace una revisión de los protocolos y la evidencia para el uso de ellos, de manera que el médico clínico pueda tomar decisiones adecuadas al momento de elegir un tratamiento con luz ultravioleta para la psoriasis.

PALABRAS CLAVE: fototerapia, psoriasis, NB-UVB

Summary

Phototherapy has immunomodulatory properties and this is why it is used for treating some inflammatory skin diseases. Broadband UVB (BB-UVB), narrow band UVB (NB-UVB) and UVA have been used for the treatment of psoriasis. NB-UVB has been shown to be effective and safe and nowadays it is considered the first line phototherapy in patients with psoriasis. It is considered for patients with psoriasis whom are not candidates for topical therapy alone. Multiple protocols for administering NB-UVB phototherapy have been used, including initial doses, percentage of dose increase after each session, number of doses recommended each week, maintenance regimes and maximum number of sessions. We reviewed the literature and different protocols published with the evidence showing their advantages and disadvantages so that the clinician can decide which regime is the best one for treating his/her patients.

KEY WORDS: phototherapy, psoriasis, NB-UVB

Correspondencia:

Catalina Santa

Email:

catalinasantavelez@yahoo.com

Recibido: 04 de octubre de 2012.

Aceptado: 10 de diciembre de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La fototerapia en forma de luz solar se ha usado por miles de años para el mejoramiento de diversos padecimientos cutáneos y, hoy en día, es uno de los pilares del tratamiento de la psoriasis¹. Para la psoriasis, se ha utilizado en forma de fotoquimioterapia de luz ultravioleta A (UVA) más psoraleno (*psoralen and ultraviolet A, PUVA*), luz ultravioleta B (UVB) de banda ancha (*broad band UVB, BB-UVB*) y UVB de banda estrecha (*narrow band UVB, NB-UVB*)¹. El papel que juega en el tratamiento de la psoriasis frente a otras modalidades terapéuticas aún no está claro, y algunas guías cuestionan su uso y prefieren emplear otros fármacos sistémicos o productos biológicos; sin embargo, todas las recomiendan en diferente medida²⁻⁷. La mayoría de las guías actuales consideran que la NB-UVB es la fototerapia de primera línea, ya que es más efectiva que la BB-UVB, se puede usar en pacientes con otras enfermedades concomitantes, en mujeres embarazadas y en niños, y su eficacia es comparable con la de la PUVA, sin su toxicidad⁸.

Generalidades

Las fuentes de UVB para fototerapia de cuerpo entero son principalmente lámparas fluorescentes, aunque también se pueden utilizar lámparas de halogenuros metálicos. Para fototerapia localizada, se usa el gas xenón o una fuente de luz filamentosa. Hay cuatro tipo de lámparas que emiten ondas de longitud dentro del espectro UVB: las lámparas de UVB de banda ancha, las de UVB de banda ancha selectivas (emiten ondas de una longitud menor de 290 nm en un porcentaje mucho menor que las primeras), las de UVB de banda estrecha (NB-UVB) que emiten el mayor porcentaje de ondas en el espectro de 311±2 nm, y el láser excimer que emite ondas en el espectro de 308 nm. También, hay lámparas de cloruro de xenón que emiten ondas de 308 nm⁹. Las lámparas de NB-UVB son las más efectivas para la psoriasis y el láser excimer se ha usado exitosamente para el tratamiento de placas localizadas⁹.

Farmacodinamia

La fototerapia con UVB ejerce sus efectos por medio de varios mecanismos. Su blanco principal es el ADN nuclear el cual absorbe los rayos de luz, generando dímeros de pirimidinas y otros fotoproductos que inhiben la síntesis de ADN; esto hace que el ciclo celular se detenga y se disminuya la proliferación de linfocitos y queratinocitos¹⁰. Además, aumenta la expresión de *p53*, un gen supresor de tumores que regula el ciclo celular,

causa apoptosis de linfocitos, disminuye la concentración de células de Langerhans y afecta la producción de citocinas por parte de las células inflamatorias¹⁻¹¹. La UVB también tiene efectos antimicrobianos al inducir la producción de algunos péptidos antimicrobianos por parte de los queratinocitos, ejerciendo un efecto antimicrobiano directo contra *Staphylococcus aureus*^{12,13}.

Efectividad

El eritema que se desarrolla en la piel normal alrededor de la lesión es el factor limitante de la dosis de UVB que se puede administrar. Diferentes tipos de longitudes de onda producen diferente eritema⁹. Parrish y Jaenicke demostraron en 1981 que la longitud de onda de 311 nm dentro del espectro UVB y que hace parte del espectro NB-UVB, era óptimo para el tratamiento de la psoriasis, ya que producía remisión sin eritema perceptible¹⁴, mientras que la UVB de banda ancha y la UVB selectiva requerían dosis mayores, incluso superiores a la dosis mínima de eritema⁹. Después de estos hallazgos, en múltiples estudios se demostró la superioridad de la NB-UVB sobre la BB-UVB, incluyendo algunos asignación aleatoria del lado derecho o izquierdo en un mismo individuo¹⁵⁻¹⁷. También, se demostró que la NB-UVB era equivalente o casi igual a la PUVA, sin la inconveniencia o toxicidad del psoraleno y el incremento en el riesgo de cáncer de piel que produce la fototerapia prolongada¹⁸⁻²⁰.

Seguridad

La NB-UVB ha demostrado ser segura y puede utilizarse en pacientes con enfermedades concomitantes, en mujeres embarazadas y en niños^{21,22}.

Dosificación

La dosificación de la NB-UVB se puede basar en la dosis mínima de eritema o en el fototipo de piel del paciente (según Fitzpatrick) por conveniencia del paciente y el médico¹. La dosis mínima de eritema es la necesaria para producir eritema perceptible después de la administración de radiación ultravioleta. Debido a que la NB-UVB produce remisión con dosis “suberitemogénicas”, la dosis inicial puede ser 0,5 a 1,0 de la dosis de eritema mínima (DEM), siendo 0,7 DEM la más utilizada^{7,23-27}.

La dosificación basada en la dosis mínima de eritema es la más segura para el paciente y presenta menor riesgo de quemadura. Se logra utilizando incrementos en una región no fotoexpuesta, como los glúteos, ya que las áreas fotoexpuestas presentan “engrosamiento” y se

puede sobreestimar la dosis²⁸. Para los fototipos I-III se inicia con 200 mJ/cm² y si no se alcanza a producir eritema se va aumentando 200 mJ/cm² cada sesión. Para los fototipos IV-VI se inicia con 600 mJ/cm² y también se aumentan 200mJ/cm² de la dosis anterior progresivamente si no se produce eritema. La respuesta a cada dosis se debe leer a las 24 horas, ya que el eritema por NB-UVB tiene un pico a las 8-24 horas²⁹.

Kleinpenning, *et al.*, llevaron a cabo un estudio doble ciego de asignación aleatoria en el 2009, en el cual se demostró que los esquemas con dosis altas eran más costo-efectivos y requerían menos sesiones de tratamiento que los de dosis bajas²⁴. Algunos recomiendan incrementos de 10 a 20 % de la DEM en cada sesión; otros usan incrementos altos (15 a 20 %) al inicio del tratamiento y, luego, incrementos de 10 % en sesiones posteriores^{7,10}. Algunos emplean aumentos de 30 a 40 % por semana³⁰, pero los de 5 a 10 % han sido efectivos^{25,27}. Así por ejemplo, si la dosis mínima de eritema es 600 mJ/cm², al usar el 50 % de la DEM como dosis de inicio, se empezaría con 300 mJ/cm². Si luego se decide aumentar 10 % de la DEM, la segunda dosis sería (300 + 60) = 360 mJ/cm². La tercera dosis sería (360 + 60) = 420 mJ/cm²y, así, se continuaría el esquema⁷.

La mejor dosis para la fototerapia es aquella que es eficaz, que produce mínimos síntomas y no produce quemaduras, y que sí es lo suficientemente agresiva como para disminuir el número de sesiones⁹, por lo que se debe mantener un eritema leve durante el tratamiento²⁹. Los protocolos más citados para el uso de NB-UVB en psoriasis, son los de la Sociedad Dermatológica Alemana y la de Zanolli. La Sociedad Dermatológica Alemana recomienda iniciar con 0,7 DEM e incrementar la dosis total en 30 % si no hay eritema, incrementar 20 % si el eritema es leve, mantener la dosis si es moderado, y si es grave, se debe suspender el tratamiento hasta la remisión completa y reiniciar con 50 % de la última dosis¹. Zanolli recomienda iniciar con 0,5 DEM e incrementar 10 % DEM en cada sesión.

Las recomendaciones de la Sociedad Dermatológica Alemana están basadas en más de 25 estudios de fototerapia y las recomendaciones de Zanolli se basan en opiniones de expertos¹. La dosis de NB-UVB no debe sobrepasar cuatro a seis veces la DEM en las extremidades y dos a cuatro veces la DEM en el tronco⁹.

La determinación de la dosis mínima de eritema en cada paciente y el cálculo de la dosis que se debe administrar de acuerdo con esta, es la manera más efectiva y segura de dosificar la fototerapia¹. Sin embargo, el cálculo basado en la dosis mínima de eritema es pendioso y requiere de un mayor entrenamiento del personal que trabaja en los centros de fototerapia. Por esto, muchas veces se decide iniciar con dosis de acuerdo

con el fototipo según Fitzpatrick. Zanolli y Feldman proponen que, si el fototipo es I o II, se inicie con dosis de 300 mJ/cm², si es III o IV, la dosis de inicio sea 500 mJ/cm² y si es V o VI, la dosis inicial sea de 800 mJ/cm²^{31,32}.

Haddican, *et al.*, compararon estas dosis de inicio propuestas por Zanolli, según el fototipo, con los protocolos de fototerapia de la Universidad de California en San Francisco (UCSF) y los protocolos propuestos por Morison. Los protocolos de la UCSF proponen iniciar con 130 mJ/cm² en pacientes con fototipo I, y Morison propone iniciar con 300 mJ/cm² en pacientes con fototipo I, igual que Zanolli. Las dosis iniciales van aumentando según el fototipo, de manera que los protocolos de la UCSF proponen una dosis de inicio de 400 mJ/cm², en pacientes con fototipo VI, y Morison propone una dosis de inicio de 1.500 mJ/cm², en pacientes con este fototipo, muy por encima de las propuestas por Zanolli³³. Se evidencia una notoria diferencia en los protocolos y los autores de este artículo comparativo consideran que esto se debe a:

1. Mediciones infrecuentes de la irradiación de las cámaras.
2. Errores en la técnica para la medición de la irradiación.
3. Diferentes estándares de calibración para el fotómetro.
4. Defectos en el sistema de computarización para el cálculo de la dosis que se debe administrar³³.

Los incrementos también se pueden hacer según el fototipo, incrementando 100 mJ/cm² cada tres días en los fototipos I a IV, o incrementando 150 mJ/cm² en los fototipos V y VI^{31,32}. Si el paciente falta a la fototerapia una semana, puede continuar con la última dosis que recibió; si suspende una a dos semanas, se debe disminuir 25 %, si suspende dos a tres semanas, se disminuye 50%, y si lo hace tres a cuatro semanas, se debe reinitiar^{31,32}. Ver **TABLA 1**.

El número de sesiones por semana también puede variar; se ha demostrado que los esquemas de dos veces a la semana se demoran 1,5 veces más tiempo en lograr la remisión que los esquemas de tres veces por semana³⁴, y no hay una diferencia estadísticamente significativa entre tres y cinco veces por semana³⁵. Tres sesiones semanales minimizan el tiempo que se invierte en viajar a los centros de fototerapia y el tiempo fuera del trabajo y la familia, pero, menos de tres a la semana es inadecuado⁹.

El tratamiento se continúa hasta que no se observe mejoría clínica o hasta que haya remisión completa¹⁰; el número máximo de dosis se discute más adelante. Existe controversia en cuanto al mantenimiento a largo plazo, aunque hay cierta evidencia de que se puede lo-

Principios para tratamiento con NB-UVB en psoriasis

Determinar la dosis inicial DEM según el tipo de piel según Fitzpatrick.

Iniciar con 50-70 % de DEM tres a cuatro veces a la semana.

Aumentar la dosis 10 a 25 % de la DEM en cada tratamiento o incrementar 100 mJ/cm² cada tres días en los fototipos I-IV o incrementar 150 mJ/cm² en los fototipos V y VI.

Modificar la dosis según la respuesta clínica al tratamiento.

- Si no hay eritema: incrementar 30 % la dosis total.
- Si el eritema es leve, apenas perceptible: incrementar 20 % la dosis total
- Si el eritema es moderado: repetir la dosis hasta que disminuya el eritema y luego continuar incrementando la dosis.
- Si el eritema es grave: suspender la fototerapia hasta la mejoría clínica completa, luego iniciar con 50 % de la última dosis y aumentar 10 % cada sesión de ahí en adelante.

TABLA 1. Protocolos para NB-UVB (Sociedad Dermatológica Alemana - Zanolli)^{1,9,32}

grar una remisión de la enfermedad más prolongada³⁶. En caso de que se decida continuar con mantenimiento, este se hace después de alcanzar una remisión de 95 % de las lesiones. Se hace una sesión semanal durante cuatro semanas con la dosis final a la que se escaló (M₁), luego se disminuye 25 % de la dosis final y se hacen cuatro sesiones (M₂), una cada dos semanas. Finalmente, se le aplican al paciente cuatro sesiones mensuales con 50 % de la dosis máxima suministrada (M₄)^{32,37}.

Tratamiento combinado

La fototerapia se puede combinar con algunas de las otras modalidades de tratamiento para alcanzar mejores resultados terapéuticos.

Tratamientos tópicos más NB-UVB

1. **Análogos de la vitamina D.** El calcipotrieno puede potenciar la fototerapia. Se debe administrar dos horas antes de la fototerapia o después de ella, ya que puede ser inactivado por la luz ultravioleta³⁸.
2. **Retinoides.** El tazaroteno también potencia la fototerapia y disminuye el número de sesiones

requeridas de NB-UVB^{39,40}, pero puede aumentar la irritación¹.

3. **Esteroides tópicos.** No hay suficiente evidencia para recomendarlos ya que, a pesar de que pueden lograr una remisión más rápida, la combinación no muestra beneficios a largo plazo⁴¹⁻⁴³.
4. **Ácido salicílico.** El ácido salicílico empleado como queratolítico tiene propiedades fotoabsorbentes en el espectro UVB e, incluso, se ha utilizado en algunos fotoprotectores. Este no se debe aplicar antes de la fototerapia, debido a que la dosis que llega a la epidermis va a ser mucho menor o es impredecible y varía de una sesión a otra. Se puede administrar después de la fototerapia⁹.
5. **Antralina y alquitrán de hulla.** La combinación con antralina se recomienda. También, hay evidencia de que la combinación con alquitrán de hulla es efectiva¹.

Antes de ingresar al paciente a la cámara de fototerapia se recomienda usar un agente tópico a base de petróleo, como puede ser el aceite mineral. Esto disminuye la interafase aire-queratina por la cual debe atravesar la luz ultravioleta antes de llegar al estrato granuloso y la epidermis más profunda⁹.

Tratamientos sistémicos más NB-UVB

1. **Ciclosporina:** no debe combinarse con la fototerapia por el aumento del riesgo de cáncer de piel, melanoma y no melanoma⁴⁴.
2. **Metotrexate:** Hay que tener en cuenta que el metotrexato puede producir las llamadas reacciones de "recaída por quemadura solar" (*sunburn recall reactions*) y esta combinación se debe hacer durante la fase de remisión, ya que a largo plazo teóricamente puede incrementar el riesgo de cáncer de piel. También, se ha reportado recaída al suspender el metotrexato, por lo que se debe ser cauteloso o hacer un desmonte gradual^{45,46}.
3. **Acitretín.** Hay evidencia de la combinación con acitretín, ya que este acelera la remisión y aumenta su porcentaje, por lo cual se le ahorran al paciente dosis acumuladas de radiación y se reducen los costos¹. Se debe usar en psoriasis moderada a grave que no haya mejorado con NB-UVB, PUVA o acitretín solo, en pacientes con acceso limitado a la fototerapia o en quienes han fallado al metotrexate o la ciclosporina¹. Antes de iniciar el retinóide, se deben solicitar pruebas de función hepática y perfil lipídico, y prueba de embarazo en mujeres en edad fértil. Luego, se inicia el acitretín

a dosis bajas (0,3-0,5 mg/kg) cada día durante dos semanas; o, si el paciente ya venía recibiendo acitretín, se disminuye la dosis antes de iniciar la fototerapia. Después se inicia según el fototipo o 30 a 50 % de la dosis mínima de eritema, incrementando 10 a 30 % de la dosis si no hay eritema y 0 % si hay eritema, o se omite la fototerapia en caso de que el eritema sea leve o haya dolor. En caso de iniciar el retinoide mientras el paciente está en fototerapia, se debe reducir 50 % la dosis de radiación, manteniéndola por dos semanas. Es importante ser cauteloso con esta combinación, debido a que el acitretín induce adelgazamiento del estrato córneo y esto aumenta el riesgo de quemaduras^{9,47}.

4. *Tratamientos biológicos.* La combinación con productos biológicos puede ser beneficiosa, pero falta evidencia; hay estudios con alefacept, adalimumab y etanercept⁴⁸⁻⁵⁰.

Contraindicaciones

Hay pocas contraindicaciones absolutas. Estas incluyen xeroderma pigmentoso y lupus eritematoso sistémico⁵¹. Las contraindicaciones relativas son: antecedente de cáncer de piel, fotodaño, envejecimiento prematuro, reacciones fotoalérgicas, conjuntivitis o queratitis^{9,32}.

Efectos adversos

Agudos

La fototerapia NB-UVB tiene el potencial de ocasionar quemadura cuando se emplea en dosis mayores a la DEM y el riesgo aumenta de manera proporcional con el número de milijulios acumulados. También, puede ocasionar ampollas en la piel en lesiones de psoriasis, por apoptosis en la placa psoriásica⁵². Se ha reportado exacerbación de las placas de dermatitis seborreica⁵³.

Crónicos

Hasta el momento no se ha demostrado un aumento del riesgo de cáncer de piel con la fototerapia UVB⁵⁴; sin embargo, esto puede deberse a periodos cortos de seguimiento y a que los tamaños de las muestras de los estudios no han sido adecuados.

Es difícil calcular una dosis tope debido a la falta de evidencia, pero además, depende del aumento del riesgo de cáncer de piel que el paciente está dispuesto a correr. Se han incorporado modelos matemáticos sobre incidencia de cáncer de piel no melanoma de acuerdo

con la exposición solar y, según estos, se ha intentado definir el riesgo con el uso de UVB.

Diffey, *et al.*, estimaron que ocho ciclos anuales de NB-UVB, cada ciclo de 25 sesiones, incrementarían el riesgo de cáncer de piel no melanoma en 1,2 veces, en comparación con individuos que no recibieron dicho tratamiento⁵⁵. Así, a los pacientes dispuestos a correr este aumento de 20 % del riesgo, se les recomendaría una dosis tope de 200 sesiones si recibieron fototerapia sin cubrirse la cara. Sin embargo, el riesgo se modificaría dependiendo del tipo de piel, si la cara y los genitales fueron cubiertos y otros factores de predisposición, como los fototipos I-II (sujetos pelirrojos). Además, este modelo asume que la NB-UVB es igual de carcinogénica que la luz solar para la misma dosis mínima de eritema, pero este no es necesariamente el caso. La fototerapia NB-UVB puede ser el doble de carcinogénica que la luz solar (según algunos modelos animales) y, por ende, el tope de sesiones recomendadas sería la mitad⁵⁵.

Recientemente, se publicó un estudio prospectivo de 30 años para analizar el riesgo de carcinoma escamoceudular en pacientes que recibieron PUVA. Se hizo un análisis multivariado para calcular el riesgo relativo (RR) en pacientes que también recibieron UVB. Se encontró un RR de 0,85 a 1,15, con menos de 100 sesiones de UVB, de 1,32 a 1,68, con 100 a 300 sesiones, y de 1,32 a 1,68, con más de 300 sesiones⁵⁶.

Fototerapia NB-UVB localizada

El láser excimer emite rayos de 308 nm en el espectro NB-UVB. También, se puede utilizar una fuente de luz monocromática que emite rayos de 308 nm que no es láser o cámaras pequeñas de NB-UVB, con la ventaja de tratar solamente las placas de psoriasis, lo cual ahorra dosis de radiación a la piel sana circundante y, por ende, pueden emplearse dosis mayores y se logra una remisión más rápida. Además, se ha demostrado que esto puede ser menos costoso que el tratamiento con productos biológicos o la fototerapia de cuerpo entero. Los efectos secundarios son similares a los mencionados anteriormente e incluyen eritema, ampollas, hiperpigmentación, erosiones, ardor y prurito. Esta se debe considerar en variantes localizadas de psoriasis, como la forma pustulosa palmo-plantar⁵⁷.

Conclusión

La fototerapia es un método ampliamente utilizado en el mundo desde hace más de 40 años y aún sigue siendo una buena alternativa terapéutica en los pacientes con psoriasis, dado su bajo costo. Puede combinarse con

otros tratamientos, tanto tópicos como sistémicos, con buenos resultados. En la era de los tratamientos biológicos, la fototerapia mantiene su efectividad cuando se compara con algunos de ellos.

La NB-UVB es una alternativa muy eficaz y segura en el tratamiento de los pacientes con psoriasis. Los protocolos utilizados alrededor del mundo difieren en muchos aspectos, aunque es claro que lo ideal es manejar la dosis según la DEM para individualizarlo. Las sesiones deben realizarse tres veces a la semana y aumentar la dosis según la respuesta clínica. Varios autores han propuesto que se empiecen a utilizar técnicas para estandarizar los esquemas de administración de la fototerapia, para que todos los pacientes se beneficien por igual y los estudios a nivel mundial puedan ser comparables. Sin embargo, esto es difícil ya que cada centro utiliza los protocolos que más se adapten a su población.

Esta revisión actualizada con medicina basada en la evidencia, le permitirá al médico clínico seleccionar el esquema terapéutico que se acomoda mejor a las necesidades de sus pacientes.

Referencias

5. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:936-49.
6. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:137-74.
7. Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M, McBurney EI, Mease P, Menter A, et al. AAD consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:897-9.
8. Guenther L, Langley RG, Shear NH, Bissonnette R, Ho V, Lynde C, et al. Integrating biologic agents into management of moderate-to-severe psoriasis: A consensus of the Canadian Psoriasis Expert Panel. *J Cutan Med Surg.* 2004;8:321-37.
9. Sterry W, Barker J, Boehncke W-H, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol.* 2004;151(Suppl.69):3-17.
10. Delrosso G, Bornacina C, Farinelli P, Bellinzona F, Leigheb G, Colombo E. Bath PUVA and psoriasis: Is a milder treatment a worse treatment? *Dermatology (Basel).* 2008;216:191-3.
11. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(Suppl.2):S78-86.
12. Feldman SR, Koo JY, Lebwohl MG, Menter A, van Voorhees A. The psoriasis and psoriatic arthritis pocket guide: Treatment algorithms and management options. Third edition. The National Psoriasis Foundation. New York, 2009. pag 84-91
13. Lim HW, Hönigsmann H, Hawk JLM. Photodermatology. Informa healthcare USA, New York, 2007. pag 319-335.
14. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:343-50.
15. DeSilva B, McKenzie RC, Hunter JAA, Norval M. Local effects of TL01 phototherapy in psoriasis. *Photodermat Photoimmunol Photomed.* 2008;24:268-9.
16. Gläser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Harder J, Schröder JM, et al. UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes *in vitro* and *in vivo*. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1117-23.
17. Yoshimura M, Namura S, Akamatsu H, Horio T. Antimicrobial effects of phototherapy and photochemotherapy *in vivo* and *in vitro*. *Br J Dermatol.* 1996;134:528-32.
18. Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1981;76:359-62.
19. Storbeck K, Hözlé E, Schürer N, Lehmann P, Plewig G. Narrow-band UVB (311 nm) versus conventional broad-band UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(Pt.1):227-31.
20. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(Pt.1):893-900.
21. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol.* 1997;133:1514-22.
22. Yones SS, Palmer RA, Garibaldino TT, Hawk JLM. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: Efficacy of psoralen-UV-A therapy Vs. narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol.* 2006;142:836-42.
23. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy Vs. oral 8-methoxysoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:325-8.
24. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(Pt.1):728-32.
25. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31:196-9.
26. Pasic A, Ceovic R, Lipozencic J, Husar K, Susic SM, Skerlev M, et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:71-7.
27. Valkova S. UVB phototherapeutic modalities. Comparison of two treatments for chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat.* 2007;16:26-30.
28. Kleipenning MM, Smits T, Boezeman J, van de Kerkhof PCM, Evers AWM, Gerritsen MJP. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: Randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *Br J Dermatol.* 2009;161:1351-6.
29. Boztepe G, Akinci H, Sahin S, Karaduman A, Evans SE, Erkin G, et al. In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy: Is it time to quit 20% increments? *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:269-71.
30. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: A British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol.* 2004;151:283-97.
31. Wainwright NJ, Dawe RS, Ferguson J. Narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy for psoriasis: Which incremental regimen? *Br J Dermatol.* 1998;139:410-4.

32. Olson RL, Sayre RM, Everett MA. Effect of anatomic location and time on ultraviolet erythema. *Arch Dermatol.* 1966;93:211-5.
33. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol.* 2008;26:464-76.
34. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M, Szeimies RM. Phototherapy of psoriasis: Comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology (Basel).* 2001;202:108-15.
35. Zanolli, MD, Feldman SR. Phototherapy treatment protocols: For psoriasis an other phtotherapy responsive dermatoses. New York: Taylor and Francis Group; 2004.
36. Calle J, Rivas AM, Ruiz MC, Sánchez MA, Trujillo MC, Jiménez SB, et al. Manejo de la psoriasis con luz ultravioleta A más psoraleno (PUVA) y luz ultravioleta B (UVB). *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2009;17:162-71.
37. Haddican MM, Bhutani T, McClelland PB, Koo JYM. Why are there significant differences in published narrowband ultraviolet B dosimetry recommendations? The need for national standardization of phototherapy treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:411-4.
38. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice Vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2002;147:973-8.
39. Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: Three times or five times weekly treatment? *Br J Dermatol.* 1998;138:833-9.
40. Boztepe G, Karaduman A, Sahin S, Hayran M, Kölemen F. The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: A prospective randomized clinical trial. *Int J Dermatol.* 2006;45:245-50.
41. Stern RS, Armstrong RB, Anderson TF, Bickers DR, Lowe NJ, Harber L, et al. Effect of continued ultraviolet B phototherapy on the duration of remission of psoriasis: A randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:546-52.
42. Kragballe K. Vitamin D and UVB radiation therapy. *Cutis.* 2002;70(Suppl.5):9-12.
43. Guenther LC. Optimizing treatment with topical tazarotene. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:197-202.
44. Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Vasilopoulos AI, Lue JC, Sefton J, et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(Pt.1):821-8.
45. Meola T Jr, Soter NA, Lim HW. Are topical corticosteroids useful adjunctive therapy for the treatment of psoriasis with ultraviolet radiation? A review of the literature. *Arch Dermatol.* 1991;127:1708-13.
46. Morison WL, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Controlled study of PUVA and adjunctive topical therapy in the management of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1978;98:125-32.
47. Schmoll M, Henseler T, Christophers E. Evaluation of PUVA, topical corticosteroids and the combination of both in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1978;99:693-702.
48. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and ciclosporin: Nested cohort crossover study. *Lancet.* 2001;358:1042-5.
49. Kaya TI, Tiftik N, Turksen U, Ikizoglu G, Yalcin A. Ultraviolet recall phenomenon associated with methotrexate and cytarabine. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:353-4.
50. Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate--ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7:758-62.
51. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:544-53.
52. Kircik L, Bagel J, Korman N, Menter A, Elmets CA, Koo J, et al. Utilization of narrow-band ultraviolet light B therapy and etanercept for the treatment of psoriasis (UNITE): Efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:245-53.
53. Lucas A, Belinchón I, Pérez-Crespo M, Mataix J, Betlloch I. Successful response to narrow-band UVB in a patient undergoing concomitant treatment with adalimumab for psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2008;49:173-4.
54. Legat FJ, Hofer A, Wackernagel A, Salmhofer W, Quehenberger F, Kerl H, et al. Narrowband UV-B phototherapy, alefacept, and clearance of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2007;143:1016-22.
55. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: A British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol.* 2004;151:283-97.
56. Calzavara-Pinton PG, Zane C, Candiago E, Facchetti F. Blisters on psoriatic lesions treated with TL-01 lamps. *Dermatology (Basel).* 2000;200:115-9.
57. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Baller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Seventh edition, Volume two. McGraw Hill, New York, 2008. pag 2243-2262
58. Lee E, Koo J, Berger T. UVB phototherapy and skin cancer risk: A review of the literature. *Int J Dermatol.* 2005;44:355-60.
59. Diffey BL. Factors affecting the choice of a ceiling on the number of exposures with TLo1 ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 2003;149:428-30.
60. Stern RS. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: A 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:553-62.
61. Mudigonda T, Dabade TS, Feldman SR. A review of targeted ultraviolet B phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:664-72.

Lo que llaman satisfacción en los pacientes, nosotros lo llamamos...



Beneficios combinados.

ENFOQUE TRIDIMENSIONAL¹

centrado en las *3R's* del rejuvenecimiento

- 1 Relajación Muscular
- 2 Redefinición de Contornos y Rellenos de Arrugas
- 3 Reposición de Volumen

SOFT LIFT®
es un **TRATAMIENTO EXCLUSIVO**,
que combina la eficacia y seguridad de los resultados
de **BOTOX®** con la versatilidad de **JUVÉDERM®**
en un solo procedimiento.



SOFT LIFT® es una técnica innovadora que combina tratamientos reconocidos y líderes en rejuvenecimiento facial. En un solo procedimiento, **SOFT LIFT®** cuida de su rostro en su totalidad y el resultado es una apariencia renovada que combina totalmente con usted.

Consulte a su médico especialista y conozca más sobre **SOFT LIFT®**.

BOTOX®-Toxina Botulínica Tipo A 100 U (4.8 ng de neurotoxina, 900 KD). Producto Biológico. Polvo seco al vacío para reconstituir a solución inyectable. **Cada vial contiene:** Clostridium botulinum toxina tipo A, 100 U, Albúmina sérica humana 0.5 mg, Cloruro de sodio 0.9 mg. **Indicaciones:** Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica. **Oftalmología:** Blefaroespasmo esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal. **Neurología:** Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonias, mioclonias que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemicáfico, cefalea tensional, torticolo espasmódica. **Urología:** Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. **Otorrinolaringología:** Temblor palatal esencial. Distonía espasmódica. **Dermatología:** Hiperrhidrosis refractaria a tratamientos convencionales. **Traumatología/Ortopedia:** Coadyuvante en padecimientos espásticos, dolor de cuello y espina dorsal asociada a contracturas patológicas. Bruxismo temporo-maxilar. **Proctología:** Fisura anal. **Gastroenterología:** Acalasia en casos en que no pueda realizarse dilatación neumática o cirugía. **Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales.** **Contraindicaciones y Advertencias:** Hipersensibilidad conocida a la Toxina Botulínica Tipo A o a cualquiera de sus excipientes. En presencia de infección o inflamación en el sitio propuesto para la inyección, **BOTOX®** puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la difusión a sitios distantes del punto de aplicación. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. **Vehículo recomendado:** Solución salina isotónica sin conservadores.

Registro Sanitario: Colombia: INVIMA 2003M-014172-R1. Uso por especialista. VENTA BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

JUVÉDERM®. Implantes faciales bicabsorbibles de ácido hialurónico indicados para el tratamiento y la restauración de los volúmenes del rostro y de las depresiones cutáneas (arrugas).

Recomendaciones de uso y Advertencias: Leer cuidadosamente el inserto que acompaña a los productos. Conservese a una temperatura entre 2°C y 25°C.

Registros Sanitarios: JUVÉDERM ULTRA PLUS XC, JUVÉDERM ULTRA XC y JUVÉDERM VOLUMA WITH LIDOCAINE: INVIMA 2008DM-0002692.

JUVÉDERM REFINE, JUVÉDERM FORMA y JUVÉDERM VOLUMA: INVIMA 2007DM-0001319

Ingrese:  www.masquebelleza.com.co

RETISES NANO

Tratamiento antienvejecimiento por excelencia



Nuevo

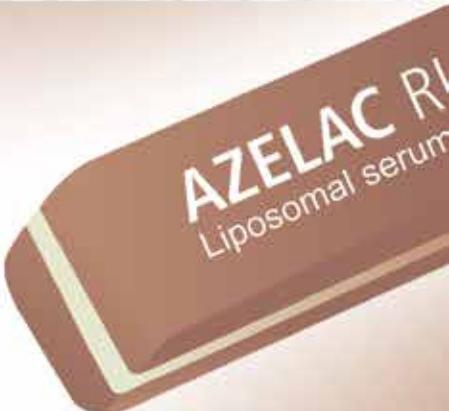
- ✓ Alta concentración de Retinol Puro + Retinyl Propionate (ester más activo).
- ✓ Retinol sin su terminación ácida.
- ✓ Retinol puro encapsulado en liposomas.
- ✓ Disminuye los efectos adversos del retinol.
- ✓ Mayor estabilidad, mayor tolerancia.

La forma más activa del retinol

sesderma®
listening to your skin

AZELAC RU

Liposomal serum



NANOTECH

Nuevo

Máxima efectividad
despigmentante
gracias a su
tecnología liposomada

Acción directa sobre la célula diana: melanocito

sesderma®
listening to your skin

Manifestaciones cutáneas en pacientes con síndrome de Down

Skin manifestations in Down's syndrome

Catalina Restrepo¹, Luis Alfonso Correa², Margarita María Velásquez³

1. Médica, residente de tercer año de Dermatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Médico patólogo; profesor de Dermatopatología, Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM; Grupo de Investigaciones Dermatológicas, GRID, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
3. Médica dermatóloga, doctora en Ciencias Básicas Biomédicas con énfasis en Inmunología; Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Resumen

El síndrome de Down es una enfermedad congénita asociada a retraso mental y características físicas distintivas. Se presenta con diversos signos y síntomas en piel, muchos de los cuales pueden explicarse por la xerosis; otros son propios de la edad del paciente y se ven agravados por las características genéticas de la cromosomopatía o por las enfermedades asociadas. Se pueden presentar siringomas, alopecia *areata*, elastosis *perforans* serpiginosa y calcinosis cutis milioide (*milia-like*), entre otras. Es frecuente la presencia de infecciones bacterianas y virales relacionadas con el déficit inmunológico.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Down, trisomía 21, manifestaciones cutáneas, inmunodeficiencias.

Summary

Down syndrome is a congenital disorder associated with mental retardation and physical features. From a dermatological standpoint, these patients have a variety of signs and symptoms, many of which can be explained by xerosis, others are specific to the patient's age and compounded by the chromosomal genetic characteristics associated conditions. Patients with Down syndrome may have xerosis, syringoma, alopecia areata, perforating elastosis and milia-like calcinosis cutis. Often the presence of infections such as folliculitis, furunculosis, fungal infections and warts, among others, related to immune deficiency.

KEY WORDS: Down syndrome, 21 trisomy, skin manifestations, immune deficiencies

Correspondencia:

Margarita María Velásquez

Email:

mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 13 de agosto de 2012.

Aceptado: 19 de diciembre de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

El síndrome de Down es la anormalidad cromosómica más común en los recién nacidos vivos y es la forma más frecuente de retraso mental. Es causada por una aberración en el cromosoma 21, resultando tres copias en lugar de dos por una falla en la meiosis del óvulo o, en algunos casos, del espermatozoide. Esto da como resultado un cariotipo de 47 cromosomas, a diferencia

del normal de 46. Aparece con una frecuencia de 1 entre cada 700 a 800 recién nacidos, 95 % tienen una trisomía simple, 3 a 4% se deben a translocación y, aproximadamente, el 1 a 2% son mosaicos. El síndrome de Down se caracteriza por una variedad de rasgos dismórficos, malformaciones congénitas, otros problemas de salud y condiciones médicas, pero no todas las manifestaciones clínicas se presentan en los individuos afectados¹.

Los pacientes con síndrome de Down presentan un fenotipo característico, alteraciones sistémicas diversas y un aumento de la frecuencia de problemas dermatológicos. El fenotipo en la piel incluye pliegue palmar transverso y xerosis, macroglosia y lengua fisurada². Entre las manifestaciones sistémicas se destacan las cardiopatías congénitas, las alteraciones oculares y tiroideas, la enfermedad celiaca, la carotinemia, el envejecimiento prematuro y la disfunción inmunológica que aumenta el riesgo de infecciones y de neoplasias hematológicas.

Debido a los avances médicos, la edad promedio de muerte se ha incrementado a 49 años y la esperanza de vida de un persona de un año de edad con síndrome de Down es, en la actualidad, de más de 60 años¹. Por lo tanto, los dermatólogos tienen más probabilidades de encontrar un mayor espectro de los trastornos dermatológicos que se presentan en estos pacientes y de hallar nuevas publicaciones en la literatura científica.

Esta revisión se enfoca en las dermatosis que se presentan con mayor frecuencia en el síndrome de Down. Se describen primero las principales alteraciones de la respuesta inmunitaria, lo que contribuye a comprender mejor las manifestaciones dermatológicas.

Alteraciones en el sistema inmunitario

En el síndrome de Down se presenta una alta mortalidad debido a infecciones, principalmente neumonía, y, además, existe un riesgo alto de desarrollar neoplasias hematológicas malignas, especialmente leucemia³. Es el síndrome genético identificado que más frecuentemente se asocia a defectos inmunitarios⁴.

En la década de 1970 se propuso la hipótesis de que en el síndrome de Down debía haber más alteraciones inmunológicas, debido a la mayor frecuencia de neoplasias hematológicas, enfermedades autoinmunitarias e infecciones, y la frecuencia de portadores de antígeno de superficie de hepatitis B⁵. En la actualidad, los defectos inmunitarios en el síndrome de Down están parcialmente descritos y no completamente entendidos.

Inmunidad innata

Los estudios muestran una reducción de las células NK CD16⁺CD56⁺ en los niños, pero el número se restablece posteriormente en los adultos⁶. Lo que más se ha estudiado ha sido la función de las células, en la cual se ha observado una reducción de la capacidad quimiotáctica de los leucocitos polimorfonucleares y de los fagocitos mononucleares⁸. Los resultados sobre la capacidad fa-

gocítica de los polimorfonucleares son variables; en unos estudios se aprecia disminución y en otros no hay variaciones con relación a los controles. Lo que se ha encontrado más constantemente es el aumento de la apoptosis de neutrófilos y eosinófilos, y la reducción de la capacidad citotóxica de las células NK^{5,8}.

También se han sugerido trastornos en la secreción de citocinas, como IL-2, IL-7 e IL-10⁹, y deficiencia en las proteínas fijadoras de manosa⁷. Todos estos hallazgos contribuyen al aumento de la frecuencia de infecciones y de algunas manifestaciones cutáneas.

Inmunidad adaptativa

El timo en las personas con síndrome de Down presenta, desde edades tempranas, alteraciones de su desarrollo, con reducción del grosor de la corteza y de la zona córtico-medular, y depleción de los timocitos corticales⁵. En los niños se ha observado disminución en las proporciones de timocitos CD1⁺, CD3⁺, CD4⁺ y CD8⁺¹⁰. Además, muestra una reducción de los timocitos fenotípicamente maduros, los cuales tiene gran expresión del receptor de células T TCRαβ y CD3 y la sobreexpresión del factor de necrosis tumoral α (FNTα) y del interferón (IFN)-g^{5,9}. Esto indica una disfunción en los mecanismos de maduración del timo, con retraso en la maduración de linfocitos T.

El número total de leucocitos y de linfocitos está disminuido en los niños con síndrome de Down de todas las edades¹¹; esta reducción suele aminorarse conforme avanza la edad. En consecuencia, está reducido el número de células T, sobre todo en los dos primeros años de vida y, por tanto, el número de células T CD4⁺ y CD8⁺; la proporción CD4⁺/CD8⁺ es estable a lo largo de la vida, pero su valor en el síndrome de Down es menor que en la población control, lo que indica una mayor reducción del grupo de células T CD4⁺¹².

Varios estudios han demostrado, también, disminución de linfocitos B como consecuencia de una disfunción en su expansión y maduración⁵. En cuanto a la producción de inmunoglobulinas, se describe diversos defectos entre estos, hipogammaglobulinemia, hiper gammaglobulinemia G y A después de los cinco años de edad, con altos o bajos niveles de IgG1 e IgG3 y bajos niveles de IgG2 e IgG4, con la disminución de los niveles de IgM en la adolescencia. Otros reportan disminución de la IgA en saliva y deficiencia de la producción de anticuerpos IgG específicos a las vacunas^{5,9}.

Envejecimiento de la piel

El envejecimiento en el síndrome de Down se presenta

de una manera acelerada. El inicio de los cambios depende de la edad y estos incluyen encanecimiento del pelo, pérdida del pelo, arrugas en la piel, menopausia, osteoporosis, osteoartritis, hipogonadismo, cambios inmunológicos y cataratas seniles^{13,14}.

Existen teorías que podrían explicar esta aceleración. Una de ellas habla de una alteración en la reparación del ADN, con niveles basales significativamente más bajos de muchas enzimas de reparación del ADN que, además, se deterioran con el envejecimiento¹⁵. Otra posible explicación sería una alteración en el metabolismo de los radicales libres¹⁴. Los efectos de la exposición crónica al sol y el envejecimiento intrínseco de la piel, llevan a la generación de radicales libres. La dismutasa de superóxido, una enzima clave en metabolismo de los radicales libres, se encuentra en el cromosoma 21¹⁶. La sobreexpresión de la dismutasa de superóxido conduce al aumento de la producción de H₂O₂ y, por lo tanto, a una mayor producción de radicales citotóxicos y especies de oxígeno. Estos, a su vez, causan oxidación de lípidos de membrana celular, alterando la estructura y la función de los tejidos involucrados¹⁶.

En las **TABLAS 1 Y 2** se describen las manifestaciones cutáneas en el síndrome de Down y su frecuencia.

Dermatosis más frecuentes

Dermatitis atópica

La prevalencia de dermatitis atópica en el síndrome de Down es contradictoria, pues en los estudios iniciales se encontraba una incidencia tan alta como 56,5 % y una prevalencia de 50 %^{17,18}. Posteriormente, con la introducción de los criterios diagnósticos de Hanifin y Rajka para la dermatitis atópica, esta prevalencia disminuyó hasta 3 a 4,9 %^{2,19}.

En una revisión de la literatura científica más reciente, se encontró una prevalencia del 11 %²⁰. La gran prevalencia de la dermatitis atópica en los estudios previos podría ser una sobreestimación ya que, sin criterios diagnósticos, signos aislados como la xerosis generalizada podrían ser mal interpretados como dermatitis atópica²¹. La dermatitis atópica en estos pacientes puede ser grave y difícil de manejar, ya que a menudo se complica por presencia de liquen e impétigo causados por un aumento de la propensión a las infecciones.

Dermatitis seborreica

Su incidencia es mayor en comparación con la población normal. En los diferentes estudios se ha encontrado una concordancia en la incidencia, que está alrededor de

Dermatosis típicamente relacionadas con el síndrome de Down

- Elastosis *perforans* serpiginosa
- Siringomas palpebrales o siringomas eruptivos
- Calcinosis cutis idiopática de tipo miliar
- Dermatosis papulosa folicular

Dermatosis más frecuentes

- Xerosis
- Dermatitis seborreica
- Alopecia *areata*
- Vitíligo
- Queratosis palmo-plantar
- Dermatitis atópica
- Cutis marmorata*
- Queratosis pilar
- Ictiosis
- Acrocanosis
- Queilitis
- Foliculitis
- Sarna noruega
- Tinea corporis*
- Onicomicosis
- Anetodermia

TABLA 1. Manifestaciones cutáneas en el síndrome de Down.

30%²². Algunos autores refieren que, posiblemente, la mayor prevalencia de foliculitis por *Malassezia* spp. en el síndrome de Down podría tener un papel patogénico en la dermatitis seborreica, pero aún no hay estudios que lo confirmen²³.

Alopecia *areata*

Los niños con síndrome de Down presentan pelo más delgado, fino y, en ocasiones, hipopigmentado. La alopecia areata es una alopecia inflamatoria no cicatricial común, que se produce en 0,7 a 3,8 % de los pacientes que acuden a la consulta de dermatología²⁴.

En la literatura científica existe una asociación bien reconocida entre la alopecia *areata* y el síndrome de Down. Du Vivier y Munro, en 1967, fueron los primeros en hablar de esta asociación. Posteriormente, en 1976,

	Cano MP. (20) n=90 %	Ferrando <i>et al</i> (51) n=416 %	Schepis C <i>et al</i> (2) n=203 %	Ercis M <i>et al</i> (22) n=71 %	Polenghi MM <i>et al</i> (52) n=96 %	Martin D (53) n=213 %
Dermatitis atópica	11	63,4**	4,9	1,4	8	56,5
Dermatitis seborreica	18,8	21,6	8	30,9	NE	36
Alopecia <i>areata</i>	NE	14	2,9	1,4	20	8,9
Vitíligo	NE	NE*	NE	NE	NE	1,9
Calcinosis cutánea de tipo miliar	NE	NE	2,9	NE	NE	NE
Siringomas	NE	NE	12,3	NE	NE	39,2
Elastosis <i>perforans</i> serpiginosa	NE	NE	0,49	NE	NE	NE
Onicomicosis	NE	5***	4,4	NE	8	67,8
<i>Tinea corporis</i>	NE	5***	1,9	NE	NE	NE
Anetodermia	NE	NE	3,9	NE	NE	NE
Foliculitis	NE	19,7	21,1	NE	26	10,3
Queilitis	NE	11,3	2,4	5,6	NE	NE
Queratosis <i>pilaris</i>	33,3	NE	2,3	2,8	NE	3,2
Psoriasis	NE	5,2	1,4	NE	8	0,5
<i>Cutis marmorata/livedo reticularis</i>	44,4	NE	8,8	12,6	NE	8,4
Xerosis	67,7	63,4*	9,8	NE	NE	85
Hiperqueratosis palmo-plantar	47,7	NE	NE	40,8	NE	NE
Acné	NE	8,4	NE	NE	NE	NE
Lengua fisurada	NE	72,1	NE	NE	NE	NE
Dermatitis del pañal	22,2	NE	NE	NE	NE	NE
Manchas café con leche	26,6	NE	NE	NE	NE	NE
Mancha mongólica	62,2	NE	NE	NE	NE	NE
Eritema malar	65,5	NE	NE	NE	NE	NE

TABLA 2. Frecuencia de las manifestaciones cutáneas en el síndrome de Down

N: número de pacientes del estudio; *NE: no evaluado; **: no hacen la diferenciación entre dermatitis atópica y xerosis; ***: no hacen la diferenciación entre onicomicosis y otras micosis.

se reportó una prevalencia de 8,9 % en un grupo de estudio de 214 pacientes con síndrome de Down, con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres (17,4 % Vs. 3,1%)¹⁷. No obstante, esta observación no ha sido confirmada por otros autores, como fue el caso de Wunderlich y Braun-Falco, quienes encontraron solo 13 casos (0,13 %) de alopecia *areata* en 1.000 niños con este síndrome^{2,25}. Esta diferencia podría explicarse por los diversos rangos de edad de los pacientes incluidos en cada estudio. La causa no ha sido dilucidada, pero se piensa que por el déficit de linfocitos T y la disminución de la IgG, se presentan cambios inmunológicos que

juegan un papel importante en la etiopatogenia²¹.

Se piensa que esta asociación puede deberse a que la copia adicional del cromosoma 21 podría involucrar genes asociados en la patogénesis. El gen MX1 es el encargado de la síntesis del IFNg inducido por la proteína p78 (MxA), cuya expresión alrededor de las zonas de alopecia está aumentada. En un estudio de 155 pacientes con alopecia *areata* y 520 controles, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la expresión del gen MX1 y la aparición a más temprana edad de las lesiones^{21,26}. La alopecia *areata* tiende a ser más grave en el síndrome de Down, con presentaciones

más extensas como la alopecia total y la universal, hasta en 2,5 % de los casos; también, suele ser más resistente al tratamiento estándar. Se ha visto asociación con vitílico, tiroiditis, hipotiroidismo y traquioniquia, como ocurre en la población sin síndrome de Down^{14,21}.

Vitílico

El vitílico es una afección cutánea común que afecta a 1 % de la población en general. Carter y Jegasothy, en su serie, encontraron una prevalencia levemente aumentada, de 1,9 %¹⁷. El vitílico puede asociarse con enfermedades autoinmunitarias, lo que explicaría su incidencia ligeramente superior en la población con síndrome de Down¹⁴.

Queratodermatosis

En el síndrome de Down, la piel en la infancia es generalmente suave, pero evoluciona rápidamente a una textura gruesa y áspera, con áreas con liquen y xerosis generalizada¹⁴.

La hiperqueratosis palmo-plantar es una condición en la cual la queratina se engruesa. En los pacientes con síndrome de Down, se inicia después de los cinco meses de edad y tiene una prevalencia de 40 %, que aumenta a 75 % después de los cinco años de edad²². La xerosis se ha reportado en 9,8 % de los casos, en el rango de edad de dos meses a 25 años, incrementándose su incidencia a 85 % después de los 12 años; además, puede agravarse por la presencia frecuente de hipotiroidismo en estos pacientes (**FIGURA 1**)^{17,22}. La asociación del síndrome de Down con ictiosis aún sigue sin ser muy clara; parece que los casos encontrados se deben a coincidencias o error en el diagnóstico, al confundirse con xerosis²⁷. Los hallazgos de xerosis e hiperqueratosis palmo-plantar se han atribuido a deficiencia de la vitamina A, pero esto no se ha confirmado en estudios posteriores¹⁷.

La queratosis pilar también tiene una conocida asociación con el síndrome de Down, en el cual su incidencia es de 11,8 % a 33 %², con predominio en el sexo femenino^{18,20}. La pitiriasis rubra pilaris y las formas hiperqueratósicas de psoriasis, aunque se han reportado en asociación con este síndrome, parecen tener un curso normal y no hay evidencia concluyente de una asociación mayor²¹, aunque un estudio del 2003 reportó una frecuencia de 5,2 %²⁸.

Infecciones cutáneas

Los pacientes con síndrome de Down son muy propensos

a las infecciones cutáneas, debido a las alteraciones ya comentadas del sistema inmunitario, tales como disminución de linfocitos T e IgG. Además, la intensa xerosis presente también juega un rol muy importante en esta predisposición. Es frecuente encontrar infecciones bacterianas a repetición, como foliculitis, furunculosis, abscesos e impétigo secundario. Schepis, *et al.*, reportaron que la foliculitis es la manifestación dermatológica más común². En 1978, Finn, *et al.*, describieron una dermatosis en 45 % de los hombres con síndrome de Down, la cual consistía en pápulas foliculares en zonas seborreicas, la cual describieron como una "dermatosis rara" y la catalogaron como una variante de la dermatitis seborreica, al no encontrar una posible causa²³.

Posteriormente, Kavanagh *et al.*, en 1993, publicaron un estudio de 22 pacientes hombres y 20 mujeres con un rango de edad comprendido entre los 24 y los 43 años. Diez (45 %) de los 22 hombres, y dos (10%) de las mujeres, presentaban foliculitis pápulo-pustular, que se localizaba predominantemente en la parte superior de la espalda y el tórax (zona seborreica). El cuadro clínico mejoró con el uso de 100 mg diarios de itraconazol durante 14 días. Aunque solo se aisló *Malassezia furfur* en cuatro de doce muestras y no se encontró otro microorganismo causal, se considera que estos pacientes presentan frecuentemente foliculitis por *M. furfur* la cual es resistente a los tratamientos, requiriendo altas dosis de itraconazol. Sin embargo, faltan estudios al respecto^{23,29}.

Igualmente, son muy frecuentes las infecciones fúngicas, como onicomicosis, *tinea pedis* y *tinea corporis*. De los 214 pacientes examinados por Carter y Jegasothy, 145 tenían onicomicosis (67,8 %), mientras que 164 tenían *tinea pedis* (76,6 %)¹⁷. Schepis, *et al.*, diagnosticaron onicomicosis en 9 (4 %) y *tinea corporis* en 4 (2 %) de los 203 pacientes con síndrome de Down². Los autores plantearon la hipótesis de que las infecciones por hongos pueden haber sido asociadas a las condiciones de higiene personal y de la vivienda. El tratamiento para la onicomicosis en estos pacientes no ha sido bien estudiado pues son excluidos de los grupos de estudios; hasta el momento, la terbinafina es la que mejores resultados ha producido³⁰.

La escabiosis es otra infección frecuente y los pacientes con síndrome de Down parecen estar más propensos a la escabiosis costrosa (sarna noruega)¹⁸. La sarna noruega es una zooparasitosis de escasa incidencia y muy contagiosa, descrita por primera vez por Danielssen y Boeck en enfermos leprosos de Noruega, en 1848. Se caracteriza por la proliferación masiva de *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, que afecta de forma prevalente a los pacientes con alteraciones inmunitarias y a aquellos con trastornos neurológicos con bloqueo de la sensación de prurito, lo cual lleva a la infestación por



FIGURA 1. Las manifestaciones cutáneas en el síndrome de Down incluyen xerosis e ictiosis (A), siringomas eruptivos (B) y sarna noruega (C), entre otras.

el ácaro al disminuir su eliminación mecánica. Estas características las presentan los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), ancianos institucionalizados y personas con síndrome de Down³¹. Las lesiones son típicamente hiperqueratósicas y su localización varía en relación con la forma típica, afectando la cara, el cuero cabelludo y las uñas (**FIGURA 1**). En casos extremos se ha llegado a describir eritrodermia con eosinofilia y poliadenopatías¹⁴.

Anetodermia

También conocida como atrofia macular, consiste en pápulas atróficas que se hernian hacia el interior con la palpación. Histológicamente, se caracteriza por la pérdida del tejido elástico dérmico³². En los pacientes con síndrome de Down se ha informado que es secundaria a la foliculitis crónica^{14,21}. Existe la hipótesis de que en esta población se presentan malformaciones en la fibras elásticas que pueden ser responsables de la anetodermia²¹. También se ha reportado asociada con alopecia areata, vitíligo e hipotiroidismo, condiciones vistas con mayor frecuencia en el síndrome de Down³³. El tratamiento oportuno de la foliculitis podría prevenir el desarrollo de anetodermia en esta población.

Alteraciones vasculares

La acrocirosis y la cutis marmorata ocurren con mayor frecuencia en pacientes con síndrome de Down, princi-

palmente en la infancia. La frecuencia de *cutis marmorata* es de 8 % (edad media de dos años) y la de *livedo reticularis* es de 11 %^{2,22}.

La *cutis marmorata* y la acrocirosis son probablemente más comunes en la infancia en síndrome de Down, a causa de una pobre circulación periférica y aumento en la incidencia de la sífilis congénita y cardiopatías¹⁸.

Carotenemia

Es un hallazgo frecuente en pacientes con retardo mental, incluidos aquellos con síndrome de Down. Esto podría explicarse por el hipotiroidismo que con frecuencia se asocia, ya que éste lleva a un aumento de los carotenos en sangre y disminución de su absorción intestinal, lo que posiblemente disminuye la conversión hepática de carotenos a vitamina A. También, se ha postulado que puede estar relacionada con la dieta que estos pacientes reciben en las instituciones^{18,21,34}.

Manifestaciones orales

Los pacientes con síndrome de Down tienen muchas manifestaciones orales distintivas, entre ellas la macroglosia y la lengua geográfica que se presenta hasta en 80 % de los pacientes. La cavidad oral parece ser menor, con prognatismo y mala oclusión dental. La prevalencia de la enfermedad periodontal es alta, y se encuentra lengua fisurada en 28 %, hipertrofia papilar de la lengua

en 22 % y queilitis en 13 % de los casos. Estos pacientes también tienen una mayor tendencia a infección orofacial por cándida³⁵.

Dermatoses típicamente relacionadas con el síndrome de Down

Elastosis perforans serpiginosa

Las enfermedades perforantes incluyen una variedad de procesos caracterizados por la eliminación transepitelial. Suelen incluirse en este grupo cinco enfermedades: foliculitis *perforans*, collagenosis *perforans* reactiva, elastosis *perforans* serpiginosa, enfermedad de Kyrle y dermatosis *perforans* adquirida asociada a diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica³⁶.

La elastosis *perforans* serpiginosa es una dermatosis crónica poco frecuente, sin manifestaciones no cutáneas. Es más frecuente en hombres jóvenes, principalmente entre la primera y segunda décadas, y se afirma que 90 % de los pacientes son menores de 30 años^{37,38}.

La mayoría de las publicaciones son sobre casos aislados o pequeñas series, lo que refleja mayor riesgo de elastosis *perforans* serpiginosa en el síndrome de Down, pero no su verdadera frecuencia. En una publicación se reporta una frecuencia de asociación entre el síndrome de Down y la elastosis *perforans* serpiginosa de 1 %³⁹; sin embargo, hay series sin ningún caso de esta enfermedad²².

Actualmente, la elastosis *perforans* serpiginosa se clasifica en tres grupos: la idiopática, la reactiva y la inducida por medicamentos. En la idiopática no hay enfermedad de base; algunos autores afirman que se debe a una predisposición genética. La reactiva corresponde a 25 % de los casos³⁶ y se asocia con alteraciones del tejido conjuntivo, como en el síndrome de Down, el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de Marfan, el pseudoxantoma elástico, el síndrome de Rothmund-Thompson, la osteogénesis imperfecta, la esclerosis sistémica y la morfea⁴⁰. La inducida por medicamentos la produce la penicilamina^{36,37}.

Las lesiones en la piel se caracterizan por pápulas umbilikadas, eritematosas o de color piel, con una zona central queratósica adherida, que se agrupan formando placas arciformes o serpiginosas, aunque pueden agruparse de forma irregular con lesiones satélites o a distancia. También, se pueden agrupar con un patrón lineal, sugiriendo un fenómeno de Koebner³⁷. Estas lesiones suelen estar limitadas ana-

tómicamente y raramente son generalizadas. Las localizaciones más frecuentes son la nuca y las zonas laterales del cuello, seguidas de las extremidades superiores y la cara, pero puede haber compromiso de miembros inferiores y tronco. La distribución simétrica es característica, excepto en los casos asociados al síndrome de Down²².

La evolución clínica es variable, y las pápulas pueden persistir entre seis meses y cinco años con remisión espontánea, dejando áreas cicatriciales hipopigmentadas, atróficas, con piel arrugada, lineales o reticuladas³⁶. Los pacientes con síndrome de Down parecen tener predisposición a desarrollar formas más extensas y crónicas de elastosis *perforans* serpiginosa con una media del tiempo de evolución de 10 años⁴⁰.

En la histopatología de la elastosis *perforans* serpiginosa se encuentra aumento focal de las fibras elásticas en la dermis papilar y reticular, más gruesas de lo normal. Estas fibras son eliminadas a través de estrechos canales de perforación transepitelial, transfolicular o parafolicular que contienen un material necrobiótico, basófilo, formado por células epiteliales degeneradas, restos de células inflamatorias y numerosas fibras elásticas, que han perdido sus propiedades de tinción características. El tapón superficial está compuesto de queratina y restos basófilos. Además, ocasionalmente se pueden observar células gigantes a cuerpo extraño en la dermis superficial³⁶.

Su patogenia se desconoce. La expulsión a través de la epidermis de fibras elásticas dérmicas, anormales estructural y bioquímicamente, podría ser el resultado de una alteración genética del tejido conjuntivo. Las fibras elásticas alteradas actúan como un material extraño, provocando una reacción tisular que trata de eliminarlo a través de conductos transepidermicos. Apoya este hecho encontrar depósitos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) y C3 en la dermis papilar. Sin embargo, no hay estudios que confirmen estos hallazgos⁴¹.

La causa de la relación de la elastosis *perforans* serpiginosa con el síndrome de Down no está clara, pero junto con otras alteraciones que se observan en este síndrome, como la acrocanosis, la hiperlaxitud articular y el envejecimiento cutáneo prematuro, indicaría una displasia del tejido conjuntivo²¹. La mayor frecuencia de anetodermia secundaria a foliculitis crónica, descrita en el síndrome de Down se ha atribuido a una malformación congénita de las fibras elásticas. Los casos publicados de asociación del síndrome de Down y alteraciones hereditarias del tejido conjuntivo, como el síndrome de Ehlers-Danlos, apoyarían esta hipótesis³⁶.

La disfunción inmunitaria de los mecanismos de fagocitosis de estos pacientes, actuaría como un factor favo-

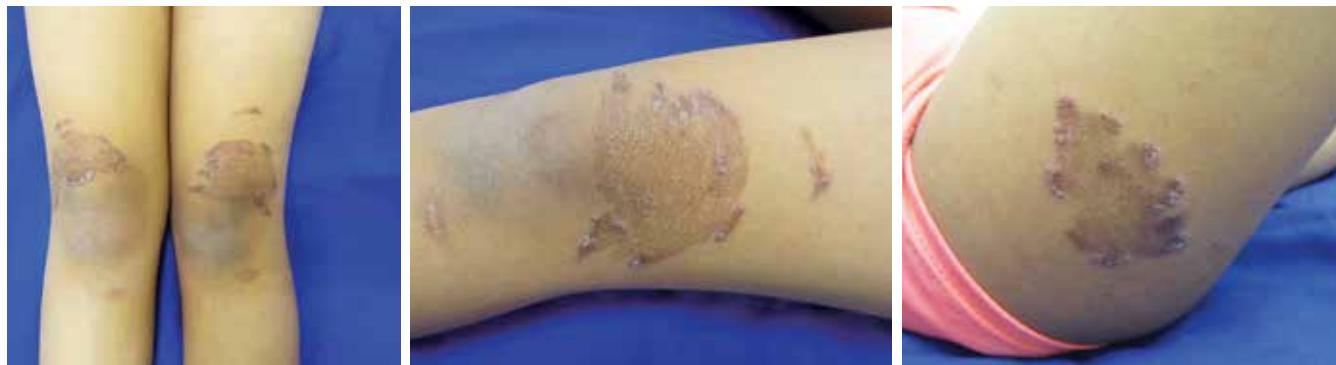


FIGURA 2A. Elastosis *perforans* serpiginosa en un paciente con síndrome de Down. Placas conformadas por pápulas eritematosas-violáceas que adoptan una configuración anular. Crecimiento centrífugo que deja en el centro la piel adelgazada e hiperpigmentada.

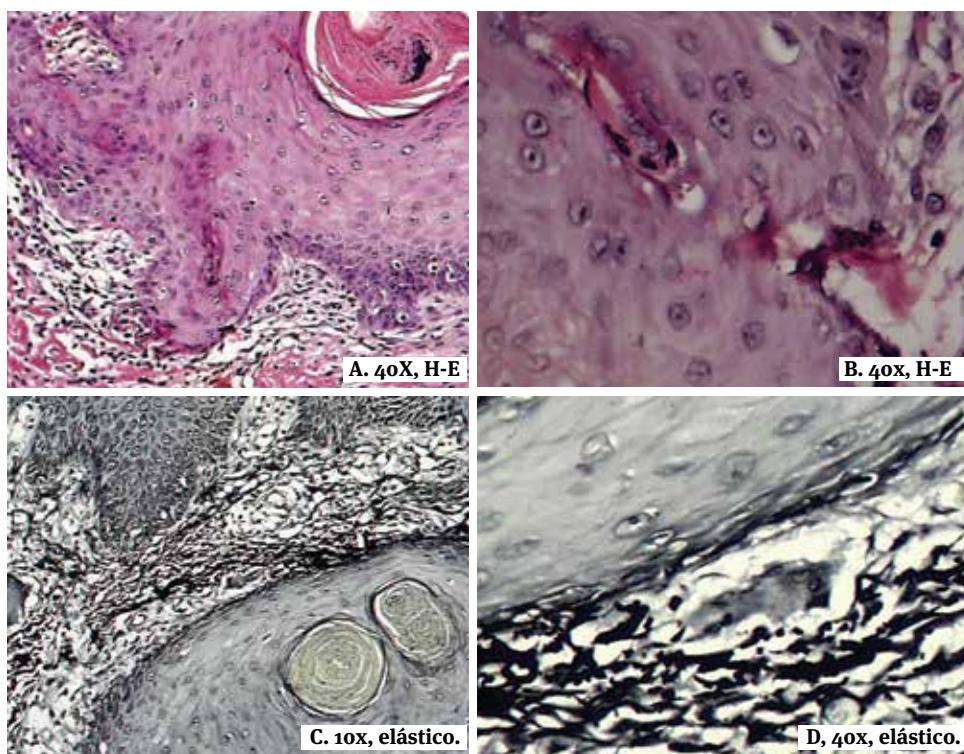


FIGURA 2B. Histopatología de la elastosis *perforans* serpiginosa.

A. Tapón cárneo folicular, con restos celulares, hiperplasia epitelial folicular con pequeño trayecto de eliminación transepidermica.

B. Acercamiento del trayecto epitelial.

C. Coloración de elástico donde se aprecian abundantes fibras elásticas gruesas y fragmentadas, con algunas células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño.

D. Detalle de las fibras elásticas y de las células gigantes multinucleadas.

recedor del aumento de la eliminación transepidermica, que representa una vía alternativa para la eliminación de restos celulares. También, se ha descrito un posible agravamiento de las lesiones por déficit de vitamina A en los pacientes con trisomía del cromosoma 21 y elastosis *perforans* serpiginosa⁴¹.

Para la elastosis *perforans* serpiginosa se han utilizado múltiples tratamientos con resultados variables y ninguno es universalmente aceptado. Es difícil su evaluación por su escasa frecuencia y la posibilidad de remisión espontánea.

Se han usado tratamientos tópicos con corticoides,

queratolíticos, retinoides como el tazaroteno al 0,1 %, imiquimod en crema y calcipotrol, tratamientos sistémicos con isotretinoína oral y diversas técnicas quirúrgicas (electrocoagulación, crioterapia o láser)^{36,37}.

En la **FIGURA 2** se ilustra el caso de una paciente de ocho años de edad con elastosis *perforans* serpiginosa asociada a síndrome de Down, con antecedentes de hipogammaglobulinemia, hipotiroidismo subclínico, cirugía de corrección de conducto arterioso persistente y de estenosis de aorta, miringotomía y amigdalectomía. Recibió tratamientos con metoprolol, espirinolactona y beclometasona en inhalador nasal.

Fue producto del segundo embarazo y nació por cesárea a las 36 semanas de gestación por preeclampsia. No tenía antecedentes familiares de importancia. Consultó por lesiones de cuatro años de evolución que se iniciaron en las rodillas como placas que crecían centrífugamente, se extendieron a los muslos y se asociaron a leve prurito.

En el examen físico se encontró en buenas condiciones generales, con placas conformadas por pápulas eritematosas que adoptaban una configuración anular, con crecimiento centrífugo, adelgazamiento de la piel en su centro e hiperpigmentadas. La biopsia de piel confirmó el diagnóstico al observarse eliminación transepidérmica de las fibras elásticas.

Recibió tratamiento tópico con esteroides, tazaroteno, humectantes con úrea y calcipotriol, con escasa mejoría, por lo que se inició isotretinoína oral con lo cual ha disminuido la progresión de las placas y no han aparecido lesiones nuevas.

Calcinosis cutis de tipo miliar

Es un subtipo de calcinosis cutánea idiopática, descrito por primera vez en 1978. En una revisión del 2007 de los casos reportados, se encontraron 19 pacientes con calcinosis cutis tipo miliar, 6 de los cuales se asociaban con síndrome de Down, con una edad promedio de 10 años⁴².

Las lesiones aparecen como pápulas discretas, blancas o de color piel, pero firmes y con aspecto calcáreo, algunas rodeadas por eritema; y también se pueden encontrar algunas con una costra central que corresponden a eliminación transepidérmica de calcio⁴³. Los pacientes son asintomáticos y las manos y los pies se afectan más comúnmente, pero puede aparecer en cualquier parte del cuerpo²¹. No se encuentran alteraciones del metabolismo del calcio ni anomalías anteriores a la lesión tisular, pero pueden asociarse a siringomas palpebrales o perilesionales⁴³. En la histopatología se observan nódulos basófilos en la dermis papilar, que corresponden a depósitos de calcio redondos y bien definidos que pueden estar rodeados por fibras de colágeno gruesas, células epiteliales y células gigantes multinucleares⁴³.

Aun no es clara la patogenia de la asociación de esta enfermedad con el síndrome de Down. Se habla de mayores concentraciones de calcio en el sudor, que llevan a la calcificación del conducto sudoríparo; también, se ha encontrado mayor concentración de calcio en los cultivos de fibroblastos de pacientes con síndrome de Down. El aumento del calcio puede ser un factor que predispone al desarrollo de las lesiones dérmicas. Otra hipótesis propone que las lesiones representan microquistes epidérmicos, que posteriormente generan un

reacción inflamatoria crónica con depósitos de calcio⁴⁴.

Estas lesiones suelen mejorar y curar con el tiempo, con cicatriz o sin ella, antes de la adultez, por lo que no se recomienda ningún tratamiento²¹.

Siringomas

Los siringomas son neoplasias benignas con diferenciación ductal acrosiríngea, que se presentan como pápulas firmes, de color piel normal o amarillenta, de tamaño variable, entre 1 y 5 mm, aunque la mayoría son de menos de 3 mm. Generalmente, son múltiples y con distribución bilateral y simétrica (**FIGURA 1**). Pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo, pero tienen predilección por la región periorbitaria, en especial por los párpados inferiores y la región malar. En ocasiones se presentan en el tronco y en el área genital. En la histopatología se observan tumores dérmicos sin conexión con la epidermis, compuestos por: a) múltiples conductos pequeños tapizados por dos capas de epitelio cúbico, que ocasionalmente pueden estar dilatados y contener material eosinófilo, o bien, adquirir forma de coma que recuerda al tricoepitelioma desmoplásico; b) nidos sólidos y cordones de células epiteliales de aspecto basaloide, y c) estroma denso fibroso, de aspecto escleroso⁴⁵.

Se sabe que la incidencia de siringomas en el síndrome de Down es mucho mayor que en la población general; en diferentes estudios se han encontrado incidencias entre 6 y 30 %, con una relación mujer a hombre de 2:1^{45,46}. También, se ha notado la asociación de siringomas con calcinosis cutis idiopática, lo que apoya la hipótesis de que la estructura del conducto intraepidérmico puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de la calcinosis idiopática de tipo miliar en el síndrome de Down.

Las opciones terapéuticas incluyen electrocoagulación o crioterapia. El ácido retinoico tópico y la atropina se han utilizado para tratar siringomas eruptivos⁴⁵.

Leucemia cutis

Los recién nacidos con trisomía 21 tienen un mayor riesgo de alteraciones hematológicas benignas, incluyendo trastornos transitorios mieloproliferativos y reacción leucemoide; también, están en mayor riesgo de leucemia congénita^{47,48}. El riesgo de leucemia en el síndrome de Down es de 1 a 1,5 %⁴⁹.

La leucemia cutis se asocia a menudo con problemas congénitos de leucemia, principalmente con leucemia mieloide aguda^{48,50}. En cuanto a las manifestaciones clínicas, se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo, con menor frecuencia aparecen en zonas

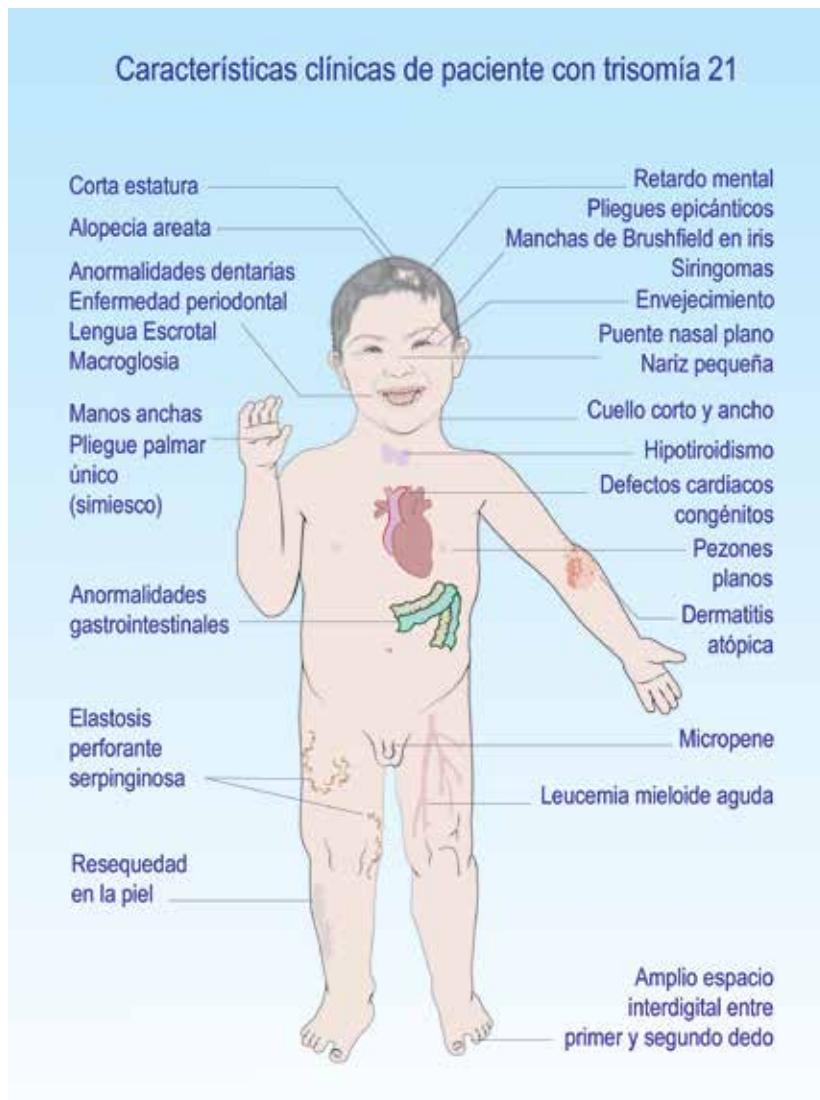


FIGURA 3. Manifestaciones cutáneas del síndrome de Down. Ilustración adaptada con permiso del autor. Modificada de: Cammarata F, Piquero-Casals J. Alteraciones dermatológicas en el síndrome de Down. Dermatología Venezolana 2005; 43 :4-6

palmo-plantares y en la mucosa oral. Las lesiones clínicas pueden ser solitarias o múltiples, circunscritas o diseminadas; esta última distribución puede ser un indicio de una forma aguda de leucemia. Los hallazgos clínicos más comunes en la leucemia cutis son pápulas, placas, nódulos o lesiones tumorales. Los grandes nódulos pueden llegar a medir varios centímetros y tener consistencia cauchosa. A veces, los tumores pueden ser tan grandes como un puño y también pueden estar cubiertos con costras o escamas, con o sin ulceración. Las lesiones varían de color desde amarillo a marrón, rojo o púrpura⁵⁰. Se han descrito erupciones inusuales, como pústulas o lesiones vesiculo-pustulosas, en niños con síndrome de Down en asociación con la reacción leucémica y alteraciones mieloproliferativas^{47,48}.

Desde el punto de vista histopatológico, la leucemia

cutis se caracteriza por infiltrado dérmico perivasicular e infiltrado intersticial de las células leucémicas que puedan extenderse profundamente en el tejido subcutáneo. Es posible que haya infiltración y destrucción de anexos⁵⁰.

En la **FIGURA 3** se ilustran las manifestaciones cutáneas del síndrome de Down.

Conclusión

Las manifestaciones dermatológicas en el síndrome de Down son múltiples y le corresponde al especialista identificarlas y tratarlas. Los cuidados de la piel del paciente con esta condición deben incluir una adecuada lubricación y aseo para evitar procesos infecciosos secundarios. Las características fenotípicas propias de la

piel y mucosas en estos pacientes, deben explicarse a los familiares para evitar angustia y confusión.

El trabajo médico multidisciplinario preventivo es fundamental para el desarrollo saludable del individuo con dicha condición y el dermatólogo debe constituirse en pieza fundamental para mantener la piel, las mucosas y los anexos en condiciones óptimas y sin enfermedad.

Referencias

1. Bull MJ. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011;128:393-406.
2. Schepis C, Barone C, Siragusa M, Pettinato R, Romano C. An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology* (Basel, Switzerland). 2002;205:234-8.
3. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with down syndrome and sepsis. *J Pediatr*. 2005;147:748-52.
4. Cruz NV, Mahmoud SA, Chen H, Lowery-Nordberg M, Berlin K, Bahna SL. Follow-up study of immune defects in patients with dysmorphic disorders. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:426-31.
5. Kusters M, Verstegen RHJ, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: A review. *Clin Exp Immunol*. 2009;156:189-93.
6. de Hingh YCM, van der Vossen PW, Gemen EFA, Mulder AB, Hop WCJ, Brus F, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with down syndrome. *J Pediatr*. 2005;147:744-7.
7. Nishihara RM, Utiyama SRR, Oliveira NP, Messias-Reason IJ. Mannan-binding lectin deficiency increases the risk of recurrent infections in children with Down's syndrome. *Hum Immunol*. 2010;71:63-6.
8. Yasui K, Shinozaki K, Nakazawa T, Agematsu K, Komiyama A. Presenility of granulocytes in Down syndrome individuals. *Am J Med Genet*. 1999;84:406-12.
9. Ram G, Chinen J. Infecciones e inmunodeficiencia en el síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down*. 2011;28:70-81.
10. Larocca LM, Piantelli M, Valitutti S, Castellino F, Maggiano N, Musiani P. Alterations in thymocyte subpopulations in Down's syndrome (trisomy 21). *Clin Immunol Immunopathol*. 1988;49:175-86.
11. Cocchi G, Mastrocoda M, Capelli M, Bastelli A, Vitali F, Corvaglia L. Immunological patterns in young children with Down syndrome: Is there a temporal trend? *Acta Paediatr*. 2007;96:1479-82.
12. Roat E, Prada N, Lugli E, Nasi M, Ferraresi R, Troiano L, et al. Homeostatic cytokines and expansion of regulatory T cells accompany thymic impairment in children with Down syndrome. *Rejuvenation Res*. 2008;11:573-83.
13. Zerhouni E. Health conditions associated with aging and end of life of adults with Down syndrome. *Science*. 2004;39:1-15.
14. Barankin B, Guenther L. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *J Cutan Med Surg*. 2001;5:289-93.
15. Hart RW, Setlow RB. Correlation between deoxyribonucleic acid excision-repair and life-span in a number of mammalian species. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974;71:2169-73.
16. Sinha S. Anti-oxidant gene expression imbalance, aging and Down syndrome. *Life Sci*. 2005;76:1407-26.
17. Carter DM, Jegesothy BV. Alopecia areata and Down syndrome. *Arch Dermatol*. 1976;112:1397-9.
18. Scherbenske JM, Benson PM, Rotchford JP, James WD. Cutaneous and ocular manifestations of Down syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:933-8.
19. Schepis C, Barone C, Siragusa M, Romano C. Prevalence of atopic dermatitis in patients with Down syndrome: A clinical survey. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36:1019-21.
20. Cano MP. La piel y su expresión en la clínica del niño con síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down*. 2011;15:23-5.
21. Madan V, Williams J, Lear JT. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:623-9.
22. Ercis M, Balci S, Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clinical Genetics*. 1996;50:317-20.
23. Kavanagh GM, Leeming JP, Marshman GM, Reynolds NJ, Burton JL. Folliculitis in Down's syndrome. *Br J Dermatol*. 1993;129:696-9.
24. Alkhaliifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:177-188.
25. Wunderlich C, Braun-Falco O. Mongolism and alopecia areata. *Med Welt*. 1965;10:477-81.
26. Tazi-Ahnini R, di Giovine FS, McDonagh AJ, Messenger AG, Amadou C, Cox A, et al. Structure and polymorphism of the human gene for the interferon-induced p78 protein (MX1): Evidence of association with alopecia areata in the Down syndrome region. *Hum Genet*. 2000;106:639-45.
27. Kopec AV, Levine N. Generalized connective tissue nevi and ichthyosis in Down's syndrome. *Arch Dermatol*. 1979;115:623-4.
28. Ferrando J, Escobar CM. Incidencia de patología dermatológica en los pacientes del Centre Mèdic Down de la Fundació Catalana Síndrome de Down. *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down*. 2003;7:39-43.
29. Finn OA, Grant PW, McCallum DI, Raffle EJ. A singular dermatosis of Mongols. *Arch Dermatol*. 1978;114:1493-4.
30. Barber K, Claveau J, Thomas R. Review of treatment for onychomycosis: Consideration for special populations. *J Cutan Med Surg*. 2006;10(Suppl.2):S48-53.
31. Ruiz Villaverde R, Blasco Melguizo J, Fernández Pugnaire MA, Allegue Gallego F, Delgado Florencio V. Lesiones hiperqueratósicas en paciente con síndrome de Down. *Rev Clin Esp*. 2002;202:6156.
32. Lewis KG, Bercovitch L, Dill SW, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: Part II. Decreased elastic tissue. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:165-85.
33. Hodak E, Shamai-Lubovitz O, David M, Hazaz B, Katzenelson-Weissman V, Lahav M, et al. Immunologic abnormalities associated with primary anetoderma. *Arch Dermatol*. 1992;128:799-803.
34. Pozo Cano MD, González Jiménez E, Álvarez Ferre J, Martínez García E, Navarro Jiménez MC. La piel y su expresión en la clínica del niño con síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down*. 2011;15:23-5.
35. Scully C, van Bruggen W, Diz Dios P, Casal B, Porter S, Davison M-F. Down syndrome: Lip lesions (angular stomatitis and fissures) and *Candida albicans*. *Br J Dermatol*. 2002;147:37-40.
36. Pereira AC, Baeta IG, Costa Júnior SR, Gontijo Júnior OM, Vale EC. Elastosis perforans serpiginosa in a patient with Down's. *An Bras Dermatol*. 2010 Sep-Oct;85(5):691-4.

37. Arredondo MI, Londoño A, Restrepo R. Enfermedades con eliminación transepidémica. Rev Asoc Col Dermatol. 2008;16:185-95.
38. Yáñez S, Val-Bernal JF, Riancho JA. Elastosis perforante serpigínosa en pacientes con síndrome de Down. Med Cutan Iber Lat Am. 2010;38:234-7.
39. Rasmussen JE. Disseminated elastosis perforans serpiginosa in four mongoloids. Recognition of residual changes. Br J Dermatol. 1972;86:9-13.
40. Mehta RK, Burrows NP, Payne CM, Mendelsohn SS, Pope FM, Ryntina E. Elastosis perforans serpiginosa and associated disorders. Clin Exp Dermatol. 2001;26:521-4.
41. Valdivielso M, Lecona M, Suárez R. Elastosis perforante serpiginosa de localización inusual en un paciente con síndrome de Down. Actas Dermosifiliogr 2004;95:171-4.
42. Houtappel M, Leguit R, Sigurdsson V. Milia-like idiopathic calcinosis cutis in an adult without Down's syndrome. J Dermatol Case Rep. 2007;1:16-9.
43. Jang EJ, Lee JY, Yoon TY. Milia-like idiopathic calcinosis cutis occurring in a toddler born as a premature baby. Ann Dermatol. 2004;23:490-2.
44. Kim DH, Kang H, Cho SH, Park YM. Solitary milialike idiopathic calcinosis cutis unassociated with Down's syndrome: Two case reports. Acta Derm Venereol. 2000;80:151-2.
45. Ong GCW, Lim KS, Chian LYT. Eruptive syringoma in a patient with trisomy 21. Singapore Med. 2010;51:46-7.
46. Daneshpazhooh M, Nazemi TM, Bigdeloo L, Yoosefi M. Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome. Pediatr Dermatol. 2007;24:317-9.
47. Solky BA, Yang FC, Xu X, Levins P. Transient myeloproliferative disorder causing a vesiculopustular eruption in a phenotypically normal neonate. Pediatr Dermatol. 2004;21:551-4.
48. Nijhawan A, Baselga E, Gonzalez-Ensenat MA, Vicente A, Southern JF, Camitta BM, et al. Vesiculopustular eruptions in Down syndrome neonates with myeloproliferative disorders. Arch Dermatol. 2001;137:760-3.
49. Malinge S, Israeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes, and mechanisms of leukemogenesis in Down syndrome. Blood. 2009;113:2619-28.
50. Wagner G, Fenchel K, Back W, Schulz A, Sachse MM. Leukemia cutis –epidemiology, clinical presentation, and differential diagnoses. J Dtsch Dermatol Ges. 2012;10:27-36.
51. Ferrando J. Caso clínico. Incidencia de patología dermatológica en los pacientes del Centre Mèdic Down de la Fundació Catalana Síndrome de Down. Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down. 2003;7:39-43.
52. Polenghi MM, Piattoni F, Orsini GB. Dermatologic disorders in Down syndrome. Am J Med Genet Suppl. 1990;7:324.
53. Martin D. Alopecia areata and Down syndrome. Arch Dermatol. 1976;7:19-21.

EXCLUSIVA FORMA
DE LIBERACIÓN LIPOSOMAL

CAPA LÍPIDA
CAPA ACUOSA



LIDOMAX[®] LMX₄

LIDOCAINA 4%

INNOVACIÓN TECNOLÓGICA

Única Lidocaína con exclusiva
forma de liberación liposomal.

- Totalmente compatible con la piel
- Mejor tolerabilidad
- Liberación de la lidocaína en el sitio adecuado
- Óptima penetración sin necesidad de ocluir



Registro Invima 2011M-0012574 - VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA

*Indicaciones: Lidomax®. Anestésico Local, por lo que está indicado como anestésico tópico para uso sobre la piel intacta antes de los procedimientos superficiales de la piel, incluyendo, procedimientos estéticos, cirugía dermatológica, inserción de catéteres intravenosos y toma de muestras de sangre para adultos y niños mayores de 2 años de edad. Precauciones y advertencias: Hipersensibilidad a los componentes pacientes con mialgia/cefalea grave, falla en la condición cardíaca y daño hepático. Contiene alcohol benzílico, por lo que no debe usarse en lactantes y/o niños prematuros. Embargo y lactancia La lidocaína atraviesa la barrera placentaria; no se sabe si pasa a la leche materna. El uso de lidocaína durante el embarazo no ha sido asociado con efectos fetales adversos en los pocos estudios disponibles. Sin embargo, hasta que haya más información disponible, se recomienda precaución al considerar el uso del medicamento en mujeres embarazadas o durante la lactancia. La lidocaína está en la categoría B de la FDA para su uso durante el embarazo. Uso en deportistas La lidocaína contenida en Lidomax® puede arrojar un resultado positivo en las pruebas para el control de dopaje. Habilidad para conducir y operar maquinaria Cuando se usa en las dosis recomendadas, Lidomax® no afecta a la capacidad de conducir y usar maquinaria. Presentar hipersensibilidad a los componentes, pacientes con mialgia/cefalea grave, falla en la condición cardíaca y daño hepático. Consulte referencias bibliográficas de estudios clínicos en www.percos.com

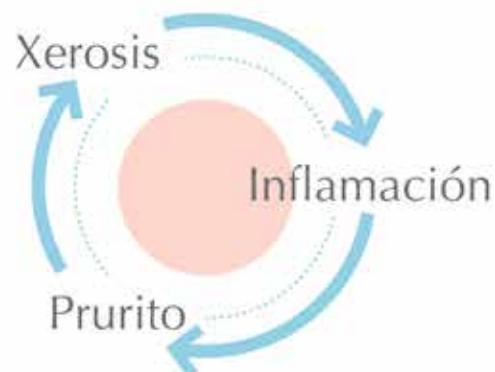
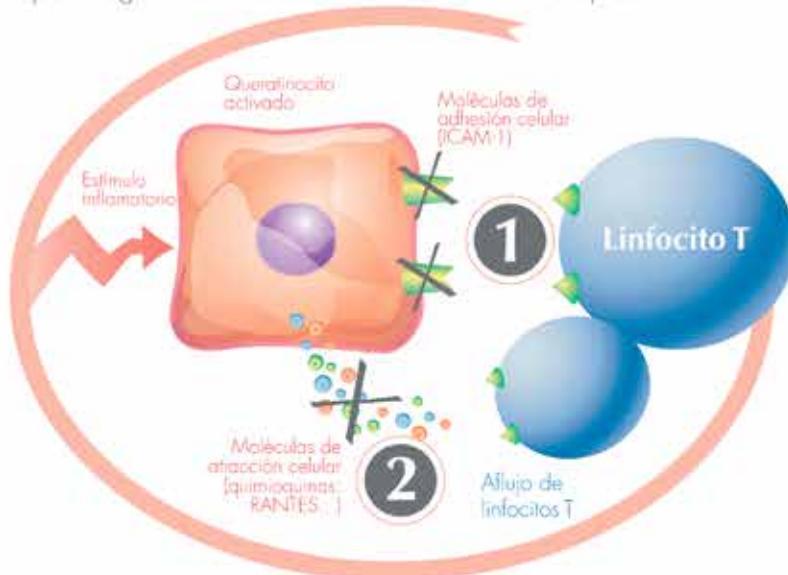
Percos
dermatology

TriXéra+ SELECTIOSE®

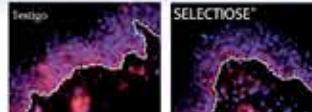
PIELES SECAS, MUY SECAS Y ATÓPICAS

SELECTIOSE®

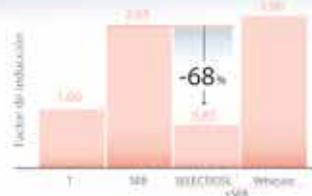
Una acción selectiva sobre el **homing linfocitario**, para regular la inflamación de la dermatitis atópica.



- 1** Fijación de SELECTIOSE® en las membranas de los queratinocitos:
inhibición de la expresión ICAM-1



- 2** Disminución de la producción de quimioquinas RANTES:
menor adhesión de los linfocitos T



Repara
la barrera cutánea

Calma
el estímulos y la irritación

Controla
el prurito

Regula
la respuesta inflamatoria

Profilaxis con tetraciclinas para la prevención del exantema pápulo-pustular en pacientes oncológicos que van a recibir inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Prophylaxis with tetracyclines to prevent papulopustular rash associated with inhibitors of epidermic growth factor receptor

Claudia Liliana Montoya¹, Andrés Vidal², Magda Cepeda³

1. Médica, residente de primer año, Servicio de Dermatología, Fundación Valle de Lili-Universidad ICESI, Cali, Colombia
2. Médico dermatólogo, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
3. Médica epidemióloga, Unidad de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Resumen

Introducción. El objetivo de esta revisión fue determinar si la profilaxis con tetraciclinas reduce la incidencia de exantema pápulo-pustular en pacientes oncológicos en manejo con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Materiales y métodos. Se hizo una revisión sistemática de la literatura científica, a partir de ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria sobre la profilaxis con tetraciclinas en pacientes con cualquier tipo de cáncer en protocolo para uso de inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Resultados. Cuatro estudios cumplieron los criterios de selección, comparando la profilaxis con tetraciclinas frente a un placebo y en un estudio frente a manejo reactivo, con el objetivo de disminuir la incidencia de exantema o toxicidades cutáneas de cualquier grado; aunque se encontró una tendencia al efecto protector de las tetraciclinas, solamente en un estudio se observó significancia estadística en cuanto a la disminución de toxicidad cutánea de grado 2.

Conclusiones. A la fecha no es posible tener una recomendación constante sobre la profilaxis con tetraciclinas, si bien hay una tendencia a usar su efecto protector, se requieren más estudios.

PALABRAS CLAVE: inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF), receptor del factor de crecimiento epidérmico (receptor del EGF), tetraciclinas, prevención, exantema pápulo-pustular, ensayos clínicos.

Summary

Introduction: The purpose of this review was to evaluate if the prophylaxis with tetracyclines as a monotherapy or associated to another dermatological agent has an impact in the reduction of papulo-pustular rash in patients with an oncological disease that are going to receive epidermal growth factor receptor inhibitors (EGFRi).

Materials and methods: A systematic review of randomized trials was carried out assessing preventive efficacy of tetracyclines.

Correspondencia:

Andrés Vidal

Email:

andresvc75@gmail.com

Recibido: 20 de octubre de 2012.

Aceptado: 19 de diciembre de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Results: Four randomized trials were selected, comparing prophylaxis with tetracyclines versus placebo or reactive treatment, showing a tendency to lower incidence of rash without statistically significance, except one study that was associated with a decreased incidence of rash grade ≥2.

Conclusions: Due to the small number of randomized trials and the heterogeneity of the patients in those studies it is not possible to generate a recommendation about prophylaxis with tetracyclines for patients treated with an EGFRi, therefore, it is necessary to conduct more randomized clinical trials.

KEY WORDS: EGFR inhibitors, EGFR, papulo-pustular eruption, prevention, tetracyclines, clinical trials.

Introducción

El uso actual de nuevos tratamientos anticancerosos ha abierto un campo de acción cada vez más extenso para el manejo multidisciplinario de los pacientes oncológicos. Cada vez más se espera altísima especificidad en el manejo de algunos de los cánceres de órganos sólidos, como se ha observado con los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico¹.

A pesar del desarrollo de estas estrategias de manejo, el problema surge alrededor de la toxicidad. Si bien cada vez se observan menos efectos secundarios sistémicos, actualmente persisten las manifestaciones cutáneas como efecto adverso. Estos inhibidores tienen efectos secundarios en la piel, los cuales se cree son causados por la inhibición directa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, que conllevan una alteración del grosor epidérmico y de la función de barrera, y a proliferación y diferenciación anormales de las células que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico en la piel y en el epitelio folicular^{2,3}.

Se ha comprobado que la toxicidad secundaria a los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico tiene un impacto directo en la calidad de vida de los pacientes, por los efectos adversos en la piel y porque cuando la gravedad es igual a 3 o mayor, en ocasiones es necesario suspender temporal o definitivamente estos medicamentos, o disminuirlos en las dosis convencionales, lo cual afecta de manera negativa el pronóstico del paciente oncológico^{4,5,6}.

Entre las manifestaciones cutáneas, la más común es el exantema pápulo-pustular, también conocido como erupción acneiforme o foliculitis, con una incidencia reportada entre el 75 y el 90 %^{7,9}, siendo más frecuente con los inhibidores de anticuerpos monoclonales (cetuximab, panitumumab) que con las pequeñas moléculas inhibidoras de la cinasa de la tirosina (lapatinib, erlotinib, gefitinib)⁸. Se han publicado estudios sobre la correlación positiva entre la presencia e intensidad de

estas manifestaciones y la respuesta tumoral¹⁰; sin embargo, no se ha podido entender del todo esta correlación. Este exantema afecta principalmente la cara, el cuero cabelludo, el tronco superior y la espalda, tiene varios grados de intensidad, depende de la dosis, es de aparición temprana y suele mejorar con la reducción o la suspensión del tratamiento^{11,12}.

En algunos estudios se ha intentado demostrar la eficacia preventiva de algunos medicamentos antiinflamatorios e inmunomoduladores, como las tetraciclinas, pero los resultados no han sido contundentes. En un metaanálisis de los estudios publicados entre el 2000 y el 2010, publicado por Bachet, *et al.*¹³ en marzo de 2012, se encontró que en tres ensayos clínicos controlados, hubo un beneficio no estadísticamente significativo en la administración de tetraciclinas para disminuir la incidencia de foliculitis de grado 2, y tampoco se observó que este beneficio fuera constante en los estados graves de foliculitis. Previamente, en el 2011, Jatoi, *et al.*, habían encontrado que no había superioridad en el uso preventivo de tetraciclinas frente al placebo en la prevención del exantema, aunque este estudio se vio limitado por una gran heterogeneidad de la población incluida y, probablemente, por un tamaño de muestra insuficiente para encontrar diferencias entre las estrategias de manejo¹⁴.

Actualmente, se recomienda el empleo terapéutico de las tetraciclinas (100-300 mg/día durante 2 a 12 semanas) una vez se ha instaurado el exantema pápulo-pustular, con base en los resultados de los ensayos clínicos de los pacientes manejados con cetuximab, entre otros^{11,12,13}.

Sin embargo, los datos recientes sugieren que existe un beneficio en el uso preventivo en este tipo de pacientes, aunque no hay estudios que demuestren un claro beneficio de esta estrategia de manejo. Acorde con esta falta de información contundente en la literatura científica y, en ocasiones, al hallazgo de información contradictoria y controversial, es necesario adelantar estudios de alta calidad y validez científica que permitan tomar deci-

siones correctas a favor de la salud y calidad de vida de nuestros pacientes.

El propósito de este artículo es reportar los hallazgos obtenidos de la revisión sistemática de la literatura científica de los estudios que hayan evaluado el beneficio preventivo de la profilaxis con tetraciclinas en la incidencia del exantema pápulo-pustular, en pacientes oncológicos en manejo con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Metodología

Se diseñó un estudio de la revisión sistemática de la literatura científica, como se expuso en el párrafo anterior, para lo cual se hizo una búsqueda sistemática en las bases de datos de PubMed, Google Académico y Lilacs, en el periodo de agosto a septiembre de 2012 y, además, de los resúmenes de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) del 2012. El horizonte temporal fue del 1º de enero del 2000 al 31 julio del 2012.

Criterios de selección

Se incluyeron los reportes de los ensayos clínicos de asignación aleatoria, controlados con placebo o con emolientes –protección solar–, o con tratamiento reactivo, abiertos o enmascarados, escritos en español o en inglés.

Para encontrarlos se obtuvieron términos de búsqueda MeSH combinados entre sí:

Tratamiento: *receptor epidermal growth factor/antagonist & inhibitors AND exanthema/chemically induced OR Prevention & control AND dermatological agents*.

Resultado: *prevention of acneiform dermatitis or folliculitis or exantema, tetracyclines and inhibitors of receptor epidermal growth factor, EGFR and exantema/prevention & control, skin toxicity in EGFR inhibitors*.

Los participantes fueron adultos de 18 años o más, con diagnóstico de cáncer y en protocolo definido para inicio de tratamiento con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Tipos de intervención

En el grupo de intervención, el uso de cualquier tetraciclina por vía oral, a cualquier dosis, sola o en combinación con emolientes y protección solar, durante, al menos, cuatro a ocho semanas, comparada con placebo o con otro agente dermatológico, tratamiento reactivo o con otro tipo de intervención.

Tipos de resultado

Se evaluó la incidencia de exantema pápulo-pustular, la disminución en la incidencia de exantema o la gravedad

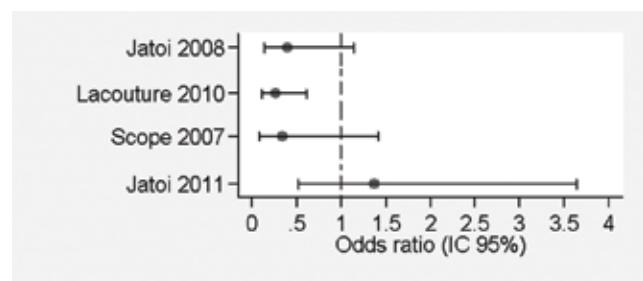


FIGURA 1. Riesgo de exantema pápulo-pustular en los estudios incluidos.

en el manejo preventivo con tetraciclinas e impacto en la calidad de vida.

Evaluación de la calidad

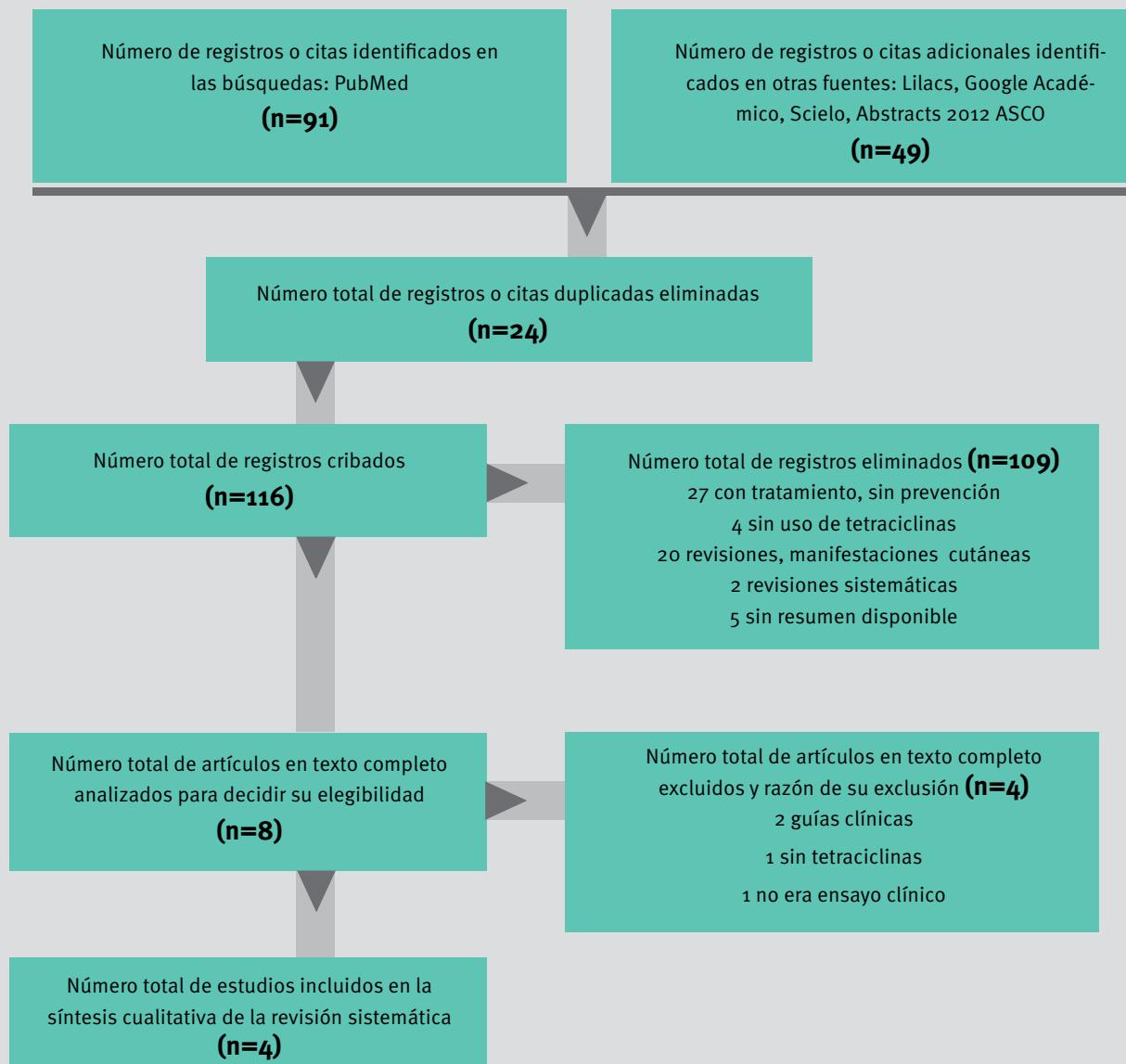
Para la evaluación de la calidad de los estudios se empleó la escala de Jadad, que implica la evaluación de cinco criterios de validez interna: asignación aleatoria (sí/no), enmascaramiento (sí/no), descripción adecuada del método de asignación al azar, el cual es apropiado (sí/no), descripción de retiros y abandonos de pacientes (sí/no), método de cegamiento bien descrito y apropiado (sí/no).

Extracción de datos y análisis estadístico

La extracción de la información se hizo con supervisión en un formato de Excel™. La información extraída fue la correspondiente al autor y el diseño del estudio, el número de pacientes intervenidos y control, y la medida de asociación obtenida en el estudio con su correspondiente valor de variabilidad (intervalos de confianza), y se incluyó el valor de la evaluación de la calidad. Debido a la gran heterogeneidad entre las intervenciones de los estudios y la población de cada uno, no se plantearon análisis estadísticos metaanalíticos y se hizo una valoración cualitativa de los resultados de la revisión sistemática (**FIGURA 1**).

Resultados

El flujograma de la búsqueda se ilustra en la **FIGURA 2**. La búsqueda inicial de las bases de datos arrojó 140 resultados, y se seleccionaron finalmente ocho artículos para lectura completa del texto, de los cuales se descartaron cuatro porque no cumplían con los criterios de selección.

**FIGURA 2.** Diagrama de flujo de la búsqueda de la literatura científica.

Incidencia de exantema pápulo-pustular y grado de intensidad

En cuatro ensayos clínicos controlados de asignación aleatoria se evaluó el uso de tetraciclinas en el manejo preventivo del exantema pápulo-pustular, asociado a los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico. Tres estudios fueron doble-ciego y uno fue abierto (**TABLA 1**). En dos estudios se utilizaron cetuximab, gefitinib y erlotinib contra placebo; en uno se utilizó cetuximab y en el otro, panitumumab. Todos fueron realizados en adultos mayores de 18 años, sin contraindicación para recibir tetraciclinas, con cualquier tipo de

cáncer, ya fuera primario o metastásico, y la administración de tetraciclinas se inició alrededor de una semana antes del tratamiento molecular dirigido, con pruebas hepáticas y renales normales; en la mayoría de los estudios no se especificó si recibían otro medicamento oncológico o radioterapia. Las tetraciclinas utilizadas fueron tetraciclina (n=2), doxiciclina y minociclina a diferentes dosis, durante cuatro a seis semanas, con períodos de seguimiento hasta completar ocho semanas^{14,18-20}

En un estudio, la doxiciclina se asoció con protección solar, emoliente e hidrocortisona tópica al 1% de manera preventiva, comparado con manejo reactivo con cualquier medicamento que el médico tratante con-

Autor	Diseño	Inhibidor del receptor EGF	Intervención (profilaxis)	Control	n	Resultado primario	P
Jatoi, 2008	ECA	Cetuximab, gefitinib, erlotinib	Tetraciclinas	Placebo	61	Incidencia de exantema a las 4 semanas RR=0,70	0,61
Lacouture, 2010	ECA, abierto	Panitumumab	Doxiciclina hidrocortisona al 1% Emoliente Protección solar	Tratamiento reactivo	95	Toxicidad cutánea grado ≥2 a 6 semanas RR=0,47	0,002
Scope, 2007	ECA	Cetuximab	Minociclina Tazaroteno tópico	Placebo	48	Conteo de lesiones a las 8 semanas 3,5 Vs. 3,8	0,219
Jatoi, 2011	ECA	Cetuximab, gefitinib, Erlotinib	Tetraciclinas	Placebo	65	Incidencia de exantema grado≥2 a 4 semanas RR=1,18	0,62

TABLA 1. Características generales de los estudios. ECC: ensayo clínico con asignación aleatoria.

siderara necesario, con opción de usar protector solar y emoliente si el paciente lo deseaba²⁰. La minociclina se asoció con tazaroteno tópico al 0,05 % dos veces al día aplicado aleatoriamente en el lado izquierdo o el derecho de la cara, con emoliente y protección solar, durante cuatro semanas y con seguimiento hasta completar ocho semanas¹⁹.

En tres estudios se tuvo como objetivo primario la incidencia de exantema o de cualquier toxicidad cutánea, de cualquier grado o específicamente de grado 2 a 3 a las cuatro a seis semanas, en dos de los cuales se demostraron riesgos relativos protectores. De estos, solamente en el estudio STEPP con criterios de elegibilidad muy bien definidos, como fueron adenocarcinoma de colon o de recto con metástasis, en manejo con panitumumab asociado a irinotecan o leucovorin, fluorouracilo y irinotecan (*fluorouracil, leucovorin, and irinotecan*, FOLFIRI), se demostró un riesgo relativo estadísticamente significativo y una reducción del 50 % (riesgo relativo, RR, de 0,47; p=0,002) en la incidencia de exantema²⁰.

En los dos estudios de Jatoi, en el 2008 y en el 2011, con un tamaño de muestra y criterios de inclusión similares, se obtuvieron resultados opuestos en cuanto a incidencia de exantema de cualquier grado, con RR de 0,70 y 1,09, respectivamente, dos resultados sin significancia estadística^{14,18}. Además, las incidencias encontradas en el exantema (0,52 Vs. 0,73 y 0,82 Vs. 0,75, respectivamente) no lograron cumplir con una diferencia del 40% estimada para el cálculo del tamaño de la muestra, lo cual sugiere que la gran heterogeneidad de la población, determinada por unos criterios de selección muy amplios, pudo influir en esta observación.

Scope, *et al.*, evaluaron el número de lesiones totales a las ocho semanas y encontraron menor número de lesiones en el brazo con tratamiento preventivo que en aquel con placebo (3,5 Vs. 3,8; p=0,219), sin lograrse la diferencia de lesiones previamente establecida en el estudio para el tamaño de la muestra con un poder del 80%, lo cual sugiere también una gran variabilidad entre los pacientes¹⁹. Los objetivos secundarios en los estudios fueron incidencia de exantema durante el tiempo de seguimiento, gravedad e impacto en la calidad de vida.

En cuanto a la incidencia según la gravedad, todos los estudios, excepto el de Jatoi, *et al.*, de 2011, tenían una tendencia a la disminución del riesgo, siendo estadísticamente significativo solamente el del mismo autor de 2008 (**FIGURA 1**).

Todos los estudios muestran resultados similares en cuanto a mejor impacto en la calidad de vida en el brazo con tratamiento preventivo con tetraciclina o pocos efectos adversos con su uso, sin diferencias estadísticamente significativas.

Calidad de los estudios

La validez interna de los estudios fue evaluada con la escala de Jadad; en todos los estudios fue de 4, excepto en el de Lacouture²⁰, ya que este fue un estudio sin enmascaramiento. El criterio que no fue apropiadamente descrito en todos los estudios fue el enmascaramiento, probablemente debido a las dificultades operativas que implica garantizar que sea posible rastrear o no el consumo de tetraciclina, en comparación con emplear solamente medidas locales.

Discusión

A la fecha, no existe consenso sobre el beneficio del uso preventivo de tetraciclinas para el exantema pápulo-pustular en pacientes oncológicos manejados con inhibidores del factor de crecimiento epidérmico. Fue posible evidenciar diversos factores relacionados con el aspecto metodológico y la definición del evento, que limitan la posibilidad de obtener una conclusión uniforme.

En primer lugar, aunque hay una extensa información en la literatura científica sobre los efectos secundarios cutáneos de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, siendo el más común el exantema pápulo-pustular, no hay consenso sobre la terminología exacta para definirlo. En efecto, es descrito como dermatitis acneiforme, erupción acneiforme o folliculitis^{9,12,17-20,21,22}, por lo cual la búsqueda sistemática debió incluir términos que *a priori* no definen claramente el evento, por lo que es difícil de rastrear en la literatura científica.

Existen pocos ensayos clínicos sobre el manejo preventivo de este tipo de lesiones, encontrándose principalmente reportes de casos, recomendaciones no basadas en la evidencia, consensos clínicos y opiniones de expertos, lo cual limita la posibilidad de sacar conclusiones basadas en metodologías reproducibles, con validez externa aceptable.

En la mayoría de los estudios se demuestra una tendencia hacia el efecto protector de las tetraciclinas en la prevención de las toxicidades cutáneas. Sin embargo, este efecto fue poco contundente en buena parte de los estudios, e incluso, fue contradictorio, como en los resultados observados en los dos ensayos de Jatoi que, con similares metodologías y población, en uno fue protector¹⁸ y en el otro se observó un incremento en el riesgo¹⁴. Una posible explicación para esta discrepancia es la gran heterogeneidad de la población incluida en ambos estudios. Los laxos criterios de selección favorecieron la inclusión de pacientes oncológicos con gravedad heterogénea e intervenciones disímiles.

Por ello, aunque la mayoría cumplía la meta propuesta en términos de tamaño de muestra, no fue posible verificar el objetivo principal de eficacia, al encontrarse que las poblaciones de estudio no cumplían con los supuestos planteados para encontrar las diferencias esperadas. Una excepción a este hallazgo fue el estudio de Lacouture, en el que se logró comprobar una reducción del 50 % en la incidencia de toxicidades cutáneas con el manejo preventivo, en una población con características muy similares entre sí, que garantizaba menor variabilidad en el resultado esperado.

En resumen, a la fecha no es posible hacer una recomendación uniforme sobre el uso preventivo de te-

traciclinas para evitar el exantema pápulo-pustular en pacientes oncológicos manejados con inhibidores del receptor del EGF, aunque la evidencia sugiere que hay un beneficio en esta intervención.

Se plantea la necesidad de practicar estudios de ensayos clínicos controlados y enmascarados, con una definición clara del evento evaluado y una población de estudio más claramente definida, para disminuir el efecto de la heterogeneidad de los pacientes como factor de confusión en la aparición del exantema y su posible relación con diferentes esquemas de manejo oncológico.

Referencias

- Giovannini M, Gregorc V, Belli C, Roca E, Lazzari C, Viganò MG, et al. Clinical significance of skin toxicity due to EGFR-targeted therapies. *J Oncol.* 2009;849051.
- Busam KJ, Capodieci P, Motzer R, Kiehn T, Phelan D, Halpern AC. Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C225. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 1169-76.
- Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. *Nature reviews. Cancer.* 2006;6:803-12.
- Joshi SS, Ortiz S, Witherspoon JN, Rademaker A, West DP, Anderson R, et al. Effects of epidermal growth factor receptor inhibitor-induced dermatologic toxicities on quality of life. *Cancer.* 2010;116:3916-23.
- Boone SL, Rademaker A, Liu D, Pfeiffer C, Mauro DJ, Lacouture ME. Impact and management of skin toxicity associated with anti-epidermal growth factor receptor therapy: Survey results. *Oncology.* 2007;72:152-9.
- Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: A German expert opinion. *Ann Oncol.* 2011;22:524-35.
- Segaert S, van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol.* 2005;16:1425-33.
- Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A, Malka D, Pautier P, et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol.* 2005;6:491-500.
- Galimont-Collen AFS, Vos LE, Lavrijzen APM, Ouwerkerk J, Gelderblom H. Classification and management of skin, hair, nail and mucosal side-effects of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. *Eur J Cancer.* 2007;43:845-51.
- Pérez-Soler R. Can rash associated with HER1/EGFR inhibition be used as a marker of treatment outcome? *Oncology.* 2003;17(Suppl.12):23-8.
- Racca P, Fanchini L, Caliendo V, Ritorto G, Evangelista W, Volpatto R, et al. Efficacy and skin toxicity management with cetuximab in metastatic colorectal cancer: Outcomes from an oncologic/dermatologic cooperation. *Clin Colorectal Cancer.* 2008;7:48-54.
- Hu JC, Sadeghi P, Pinter-Brown LC, Yashar S, Chiu MW. Cutaneous side effects of epidermal growth factor receptor inhibitors: Clinical presentation, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:317-26.

13. Bachet JB, Peuvrel L, Bachmeyer C, Reguiai Z, Gourraud PA, Bouché O, et al. Folliculitis induced by EGFR inhibitors, preventive and curative efficacy of tetracyclines in the management and incidence rates according to the type of EGFR inhibitor administered: A systematic literature review. *Oncologist*. 2012;17:555-68.
 14. Jatoi A, Dakhil SR, Sloan JA, Kugler JW, Rowland KM, Schaefer PL, et al. Prophylactic tetracycline does not diminish the severity of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash: Results from the North Central Cancer Treatment Group (Supplementary No3CB). *Support Care Cancer*. 2011;19:1601-7.
 15. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun R-J, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer*. 2011;19:1079-95.
 16. Fernández-Guarino M, Pérez B, Aldanondo I, García-Millán C, Garrido P, Jaén P. Treatment of acneiform rash by epidermal growth factor inhibitors with oral tetracyclines. *Actas Dermosifiliográsicas*. 2006;97:503-8.
 17. Baas JM, Krens LL, Guchelaar H-J, Ouwerkerk J, de Jong FA, Lavrijsen APM, et al. Recommendations on management of EGFR inhibitor-induced skin toxicity: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:505-14.
 18. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanić SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: Results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (No3CB). *Cancer*. 2008;113:847-53.
 19. Scope A, Agero ALC, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, et al. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol*. 2007;25:5390-6.
 20. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Ianotti N, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:1351-7.
 21. Luu M, Lai SE, Patel J, Guitart J, Lacouture ME. Photosensitive rash due to the epidermal growth factor receptor inhibitor erlotinib. *Photodermat Photoimmunol Photomed*. 2007;23:42-5.
 22. Duvic M. EGFR inhibitor-associated acneiform folliculitis: Assessment and management. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:285-94.
-
-

Enfermedad de Darier segmentaria de tipo 1 en una mujer de 43 años

Type 1 segmental Darier's disease in a 43-year-old woman

Rolando Rojas¹, Raquel Eraso², Héctor Castellanos³

1. Médico, residente de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia; Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia
2. Médica dermatóloga, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia
3. Médico dermatólogo; profesor asociado de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia; Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

La presentación segmentaria de la enfermedad de Darier constituye una forma clínica inusual, caracterizada por una distribución lineal de pápulas queratósicas que siguen las líneas de Blaschko.

Se presenta el caso de una mujer de 43 años que consultó por un cuadro clínico de cuatro meses de evolución con una lesión con disposición lineal en la piel del cuello. En la histopatología de la epidermis se encontró hiperqueratosis ortoqueratósica y paraqueratosis multifocal, hendiduras intraepidérmicas subyacentes con células acantolíticas y cuerpos redondos intragranellosos. Se indicó tratamiento con 100.000 UI/día de vitamina A, por vía oral, durante dos meses, y ácido retinoico en crema al 0,1%, una vez al día, y se obtuvo remisión completa de la lesión.

Este es un caso demostrativo de enfermedad de Darier segmentaria de tipo 1 con remisión completa con el tratamiento instaurado. Es representativo de aquel grupo de entidades que siguen las líneas de Blaschko y que, como regla, involucran un "mosaicismo" (mosaicism) de las estructuras cutáneas comprometidas.

PALABRAS CLAVE: acantólisis, enfermedad de Darier, mosaicismo, retinoides.

Summary

Segmental Darier's disease is a rare clinical variant characterized by a linear distribution of keratotic papules following Blaschko's lines. We report the case of a 43-year-old woman who presented with a 4-month history of a lesion on her neck displaying a linear arrangement; histologically, epidermis with orthokeratotic hyperkeratosis and multifocal parakeratosis, intraepidermal clefts with acantholytic cells, and corps ronds in the granular layer, were seen. Treatment with vitamin A 100,000 IU per day, for two months, and 0.1% retinoic acid cream, once a day, was indicated, with overall improvement.

This is a model case of type 1 segmental Darier's disease with a successful response to the treatment; it is also representative of that group of entities that follow Blaschko's lines, which, as a rule, are related to a mosaicism of the involved skin.

KEYWORDS: acantholysis, Darier's disease, mosaicism, retinoids.

Correspondencia:

Rolando Rojas

Email:

dermatologia84@yahoo.com

Recibido: 2 de agosto de 2012.

Aceptado: 10 de noviembre de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.



FIGURA 1. Pápulas queratósicas confluentes que siguen una distribución lineal en el lado derecho del cuello.

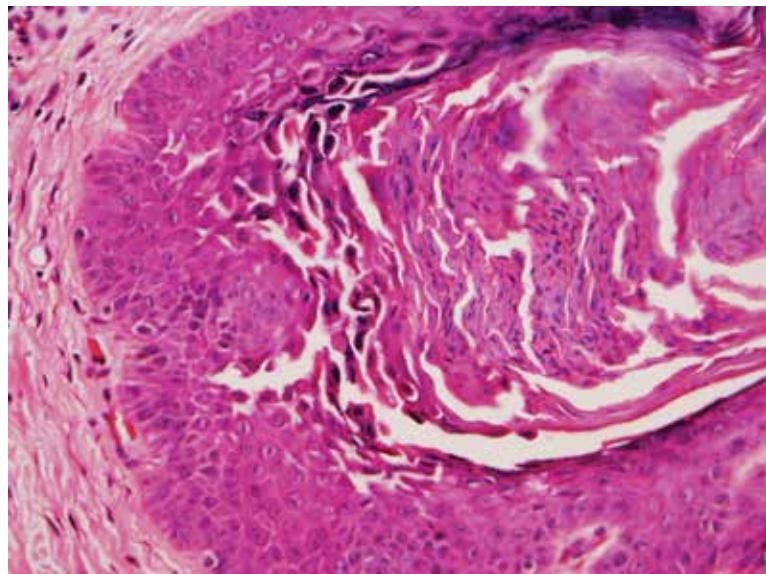


FIGURA 2. Biopsia de piel de cuello. Hematoxilina y eosina, 20X. Hendiduras intraepidérmicas con presencia de células acantolíticas. Cuerpos redondos intragranellosos.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 43 años que consultó por un cuadro clínico de cuatro meses de evolución de una lesión en el lado derecho del cuello, que le generaba prurito leve, para la cual se había aplicado diversos esteroides tópicos y había tomado fluconazol y aciclovir, sin obtener mejoría. No refirió antecedentes personales o familiares de enfermedad cutánea.

En el examen físico presentaba múltiples pápulas queratósicas pequeñas, confluentes, de color eritematoparduzco, que seguían una distribución lineal en el lado derecho del cuello, sin presencia de otras lesiones cutáneas, ungulares o en las mucosas (**FIGURA 1**).

En la histopatología de la epidermis se encontró hipqueratosis ortoqueratósica y paraqueratosis multifocal, hendiduras intraepidérmicas subyacentes con células acantolíticas y cuerpos redondos intragranellosos (**FIGURA 2**). En otras áreas las hendiduras adoptaban un patrón suprabasal con acantólisis (**FIGURA 3**) y en la dermis había un infiltrado inflamatorio moderado de predominio linfocitario, perivasicular.

Con base en la clínica y en los hallazgos histológicos típicos, se consideró el diagnóstico de enfermedad de Darier segmentaria de tipo 1. Se indicó tratamiento con 100.000 UI/día de vitamina A, por vía oral, durante dos meses, y la aplicación de ácido retinoico en crema al 0,1 %, una vez al día, en las noches, obteniéndose remisión completa (**FIGURA 4**).

Discusión

La enfermedad de Darier es un trastorno autosómico dominante de la queratinización, causado por una mutación del gen ATP2A2, localizado en el cromosoma 12, que codifica para la bomba de calcio-ATPasa de tipo 2 del retículo sarcoplasmático endoplasmático (*Sarcoplasmic Endoplasmic Reticular Calcium ATPase 2*, SERCA-2), que conduce a una queratinización anormal (disqueratosis) y pérdida de la adhesión intercelular de los queratinocitos (acantólisis), con la consecuente formación de hendiduras suprabasales¹.

Usualmente, aparece entre los 10 y 20 años de edad comprometiendo áreas seborreicas del tronco y de la cara, y, ocasionalmente, áreas de pliegues; algunas veces puede presentarse con un patrón localizado, lineal o zosteriforme². El prurito es el síntoma predominante, seguido por dolor^{1,3}. También se pueden observar cambios ungulares, incluyendo estrías longitudinales de color blanco o rojo, muescas distales con forma de V, queratosis *punctata* palmo-plantar y pápulas blanquecinas en la mucosa oral⁴.

La histología de la enfermedad de Darier se caracteriza por hendiduras suprabasales con acantólisis y células disqueratósicas en forma de cuerpos redondos (en la capa granulosa) y de granos (en la capa córnea). Existe un tapón de queratina suprayacente compuesto por material ortoqueratósico y paraqueratósico^{2,5}. Todos estos cambios se observaron en la biopsia de la paciente que se presenta.

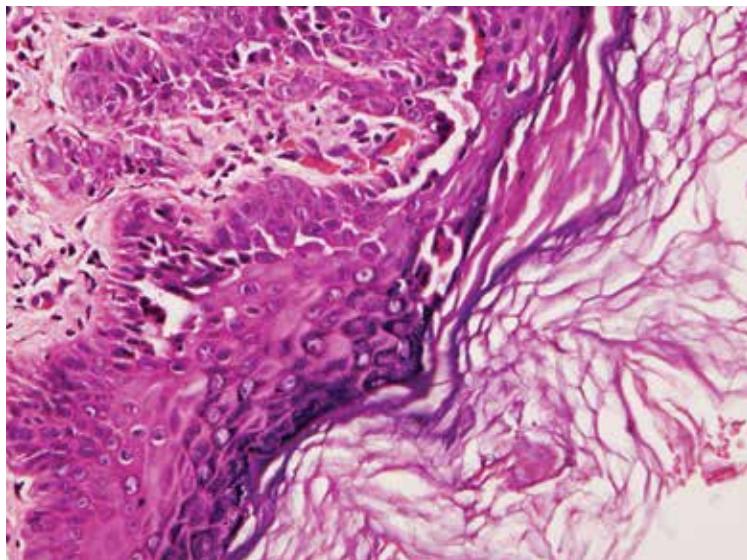


FIGURA 3. Detalle de la hendidura suprabasal con queratinocitos acantolíticos. Hematoxilina y eosina, 20X.



FIGURA 4. Desaparición de las lesiones a los dos meses de tratamiento.

La forma localizada de la enfermedad de Darier fue inicialmente descrita por Kreibich en 1906⁶. Desde entonces se han reportado en la literatura científica algo más de 50 casos de esta forma inusual de la enfermedad.

Existen dos tipos de enfermedad de Darier segmentaria, la de tipo 1 corresponde a un "mosaicismo" poscigótico y clínicamente se presenta como pequeñas pápulas queratósicas con distribución lineal que siguen las líneas de Blaschko, sin antecedentes familiares de enfermedad de Darier y sin otras manifestaciones de la entidad (como el compromiso ungular y mucoso)^{2,5}, tal como aconteció en este caso. La de tipo 2 se caracteriza por una distribución difusa de las lesiones cutáneas, combinada con formas segmentarias o lineales, como resultado de la pérdida de heterocigocidad en el gen que codifica la bomba de calcio en la zona de la piel más afectada^{5,7}.

Al igual que la enfermedad de Darier segmentaria, varias enfermedades cutáneas presentan distribución a lo largo de las líneas de Blaschko, incluyendo algunas formas de nevus epidérmicos, liquen estriado, hiperqueratosis epidermolítica, hipomelanosis de Ito, incontinencia pigmentaria, poroqueratosis de Mibelli y leiomiomas. Por razones que permanecen aún sin esclarecer, algunas de estas enfermedades se desarrollan después del nacimiento^{8,9}.

El diagnóstico diferencial histológico de la enfermedad de Darier segmentaria incluye, entre otras, la enfermedad de Grover y el nevus epidérmico disquerató-

tico acantolítico^{6,9}. Los nevus epidérmicos se presentan desde el nacimiento como lesiones lineales o con formas irregulares, pero el patrón disqueratósico acantolítico se identifica apenas en 1,2 % de ellos. Se han reportado nevos epidérmicos disqueratósicos acantolíticos adquiridos que, sin embargo, actualmente se consideran variantes lineales de la enfermedad de Darier, lo cual se sustenta con la demostración de mutaciones en el gen ATP2A2 en estos casos. La enfermedad de Grover afecta principalmente a hombres de raza blanca en edades tardías, usualmente mayores de 60 años⁵.

El tener una paciente de sexo femenino con un cuadro clínico que se desarrolló en la quinta década de la vida, caracterizado por la presencia de lesiones cutáneas que seguían una distribución lineal, fueron criterios importantes que se tuvieron en cuenta al momento de hacer el diagnóstico diferencial con estas otras dos entidades que, aunque coinciden en la presencia de acantólisis desde el punto de vista histopatológico, claramente exhiben características clínicas que permiten diferenciarlas entre sí.

En cuanto al tratamiento, en la literatura científica se han reportado diversas opciones como retinoides tópicos (ácido retinoico en concentraciones entre 0,05 % y 0,2 %, tazaroteno, adapaleno), ácido láctico, ácido salicílico, retinoides orales, láser de CO₂ y crioterapia, entre otras; todas se consideran según los resultados obtenidos en experiencias individuales de casos, a partir de los cuales se ha recomendado el uso de las medidas

tópicas principalmente, teniendo en cuenta el compromiso cutáneo limitado de esta variante clínica de la enfermedad^{5,6,10}. En esta paciente, al indicar el tratamiento se consideró un manejo tópico convencional con ácido retinoico y se adicionó vitamina A por vía oral, durante dos meses, que produjo una excelente mejoría en un corto tiempo.

Conclusiones

Se presenta un caso demostrativo de la enfermedad de Darier segmentaria de tipo 1 en una mujer de 43 años, con una correlación clínico-patológica de esta forma de presentación inusual de la enfermedad acorde con las descripciones encontradas en la literatura médica y con remisión completa con el tratamiento instaurado.

El caso es igualmente representativo de aquel grupo de entidades que siguen las líneas de Blaschko que, como regla, involucran un "mosaicismo" de las estructuras cutáneas comprometidas. Esta información es de gran valor para el médico clínico, especialmente dentro del proceso de reconocimiento de su compleja patogénesis.

Referencias

1. Daniel B. Unilateral Darier's disease following the lines of Blaschko. J Am Acad Dermatol. 2011;64(Suppl.1):AB89.
2. De la Hera I, Chico R, Llamas R, Vanaclocha F. Linear Darier's disease. Actas Dermosifiliogr. 2011;102:299-301.
3. Bowe WP, Nguyen VH, Elenitsas R, Katz KA. Keratotic papules on the right side of the neck and back. Localized Darier's disease. Arch Dermatol. 2007;143:535-40.
4. Sanderson EA, Killoran CE, Pedvis-Leftick A, Wilkel CS. Localized Darier's disease in a Blaschkooid distribution: two cases of phenotypic mosaicism and a review of mosaic Darier's disease. J Dermatol. 2007;34:761-4.
5. Martínez S, Vera A, Eloy-García C, Sanz A, Crespo V. Linear Darier's Disease. Actas Dermosifiliogr. 2006;97:139-41.
6. Brazzelli V, Prestinari F, Barbagallo T, Vassallo C, Agozzino M, Borroni G. Linear Darier's disease successfully treated with 0.1% tazarotene gel "short-contact" therapy. Eur J Dermatol. 2006;16:59-61.
7. Ruiz-Villaverde R, Blasco-Melguizo J, Menéndez García-Estrada AC, Jiménez-Cortés MC, Díez-García F. Unilateral type 1 segmental Darier's disease. An Pediatr (Barc). 2004;60:92-4.
8. Wollenberg A, Eames T. Skin diseases following a Christmas tree pattern. Clin Dermatol. 2011;29:189-94.
9. Huh WK, Fujiwara K, Takahashi H, Kanitakis J. Congenital acantholytic dyskeratotic epidermal naevus following Blaschko's lines versus segmental Darier's disease. Eur J Dermatol. 2007;17:130-2.
10. Meziane M, Chraibi R, Kihel N, Hassam B, Senouci K. Linear Darier's disease. Dermatol Online J. 2008;14:11.

Goma tuberculosa como manifestación cutánea de tuberculosis diseminada

Tuberculous gumma as a cutaneous manifestation of disseminated tuberculosis

Nathalie Morales¹, Diego Espinosa², Juliana Calle², Ana Cristina Ruiz³

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
2. Médico dermatólogo; docente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
3. Médica dermatopatóloga; docente de Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

Resumen

La goma tuberculosa es una manifestación cutánea infrecuente de tuberculosis, que se presenta como resultado de la diseminación hematogena de la infección. El aislamiento del microorganismo puede ser difícil, por lo que ante la persistencia de la sospecha clínica y ante la ausencia de confirmación microbiológica, sugerimos intentar un tratamiento empírico y evaluar la respuesta clínica.

Se reporta el caso de una goma tuberculosa como manifestación cutánea de tuberculosis diseminada, con compromiso pulmonar y óseo, que presentó una respuesta clínica adecuada con el tratamiento antituberculoso.

PALABRAS CLAVE: tuberculosis, diseminación, goma tuberculoso

Summary

The tuberculous gumma is a rare cutaneous manifestation of tuberculosis that occurs as a result of hematogenous spread. The microbiological isolation of the organism may be difficult, so in the setting of a very suspicious case in the absence of microbiological confirmation, we suggest to start empirical antimicrobial therapy and to assess the answer to it.

We report a case of tuberculosis gumma as a cutaneous manifestation of disseminated tuberculosis with pulmonary and bone involvement, with an adequate response to tuberculosis treatment.

KEY WORDS: Tuberculosis, dissemination, tuberculous gumma

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 74 años de edad, residente en Medellín, con un cuadro clínico de tres años de evolución de lesiones nodulares eritematosas y dolorosas en las extremidades superiores y la región inguinal, las cuales se ulceraron con el paso del tiempo y al resolverse dejaron una cicatriz residual. Consultó por la aparición de nuevas lesiones, asociada a

la pérdida subjetiva de peso. No tenía antecedentes personales de importancia.

Al momento de la evaluación clínica, en el dorso de la mano derecha presentaba una placa de bordes irregulares, ulcerada, con costra hemática en la superficie, acompañada de dos lesiones nodulares, eritematosas, no dolorosas, blandas a la palpación, en la cara interna del brazo derecho, siguiendo un trayecto linfangítico (**FIGURAS 1 Y 2**), y otra lesión nodular en la axila derecha de características similares. Con estos hallazgos



FIGURA 1. A. Placa ulcerada con costra hemática en la superficie, localizada en el dorso de la muñeca derecha.
B. Nódulos eritematosos, blandos a la palpación, con trayecto linfangítico, localizados en la cara interna del brazo derecho.

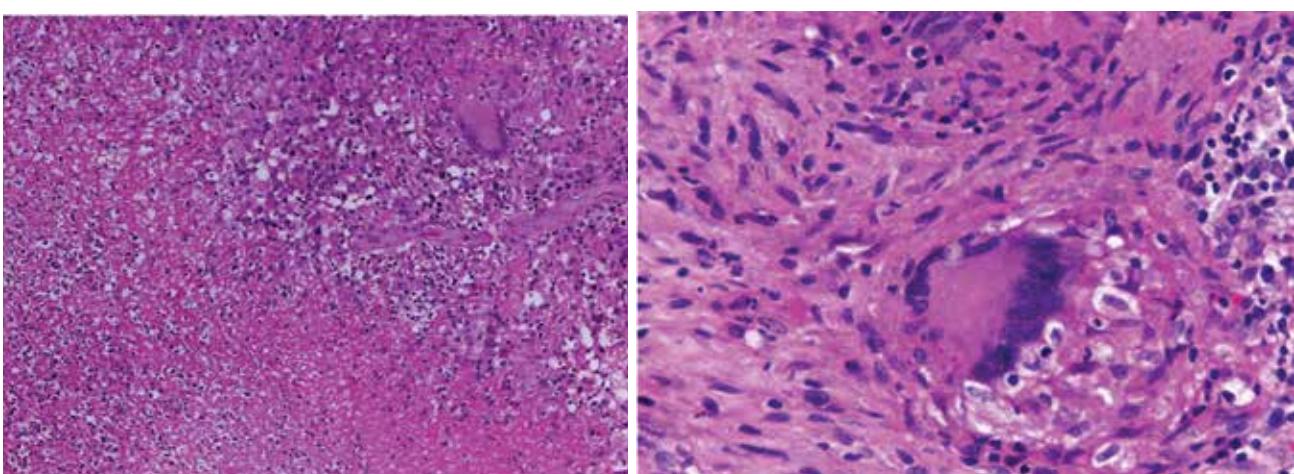


FIGURA 2. A. Pieles con extensa necrosis e infiltrado granulomatoso y células gigantes multinucleadas. Hematoxilina y eosina, 10X.
B. Granuloma epitelioides con célula gigante de tipo Langhans. Hematoxilina y eosina, 40X.

clínicos se hicieron diagnósticos presuntivos de infección fúngica profunda o tuberculosis cutánea. Se tomaron dos biopsias de piel, una de la lesión del dorso de la mano y la otra del brazo, ambas del lado derecho.

En el estudio histopatológico de piel se observaron focos de necrosis en la dermis, con detritos celulares, granulomas y células gigantes multinucleadas de tipo Langhans (**FIGURA 2**). Se practicaron tinciones especiales para hongos (ácido periódico de Schiff –PAS– y plata metenamina), Ziehl-Nielsen y Ziehl-Nielsen modificado para micobacterias, las cuales fueron negativas. Además, se hicieron cultivos de piel para hongos y micobacterias, y ELISA para VIH, todos negativos. También, es importante recalcar que tanto la radiografía de tórax como el hemoleucograma eran normales.

Con los hallazgos de laboratorio, la biopsia de piel (aunque no concluyente) y las manifestaciones clínicas, se hizo un diagnóstico presuntivo de esporotricosis y se

inició manejo con yoduro de potasio. Un mes más tarde el paciente consultó por escasa mejoría de las lesiones con el tratamiento y, además, refería disnea, diaforesis y expectoración de varios meses de evolución, lo que no había manifestado previamente, por lo que se ordenó tomografía axial computadorizada de tórax y abdomen para descartar neoplasia o un proceso infeccioso.

En la tomografía se observaron micronódulos y áreas de impactación bronquiolar en el parénquima pulmonar, de predominio en los lóbulos superiores, y destrucción de los cuerpos vertebrales entre T7 y T9, con masa de los tejidos blandos adyacentes y lesiones líticas (**FIGURA 3**).

Debido a estos últimos hallazgos, se practicó broncoscopia y se obtuvo una muestra para cultivo y estudio histopatológico. En esta última se evidenció tejido pulmonar con varios granulomas, acompañados de células gigantes, la mayoría de ellos sin necrosis. Las tinciones

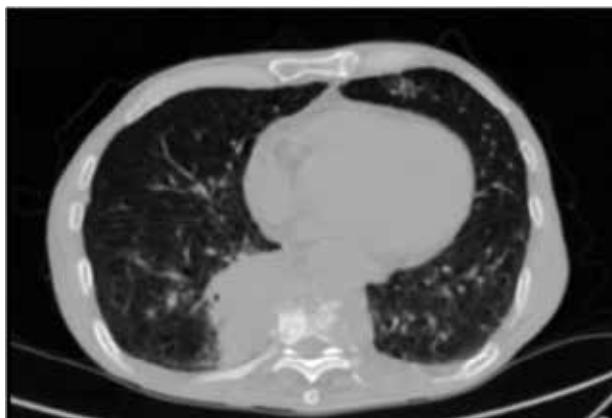


FIGURA 3. Tomografía axial computadorizada en la que se observan micronódulos en el parénquima pulmonar, destrucción de los cuerpos vertebrales de T7 a T9, masa adyacente y lesiones líticas.

especiales para hongos y micobacterias en esta biopsia fueron igualmente negativas, pero en el cultivo de lavado bronquial se aisló *Mycobacterium tuberculosis*.

Con estos hallazgos clínicos, imaginológicos e histopatológicos en piel, pulmón y hueso, se hizo el diagnóstico de tuberculosis diseminada por el compromiso de tres órganos; la goma tuberculosa era la manifestación cutánea causada por la diseminación de la infección hacia la piel. Se inició tratamiento tetaconjugado (rifampicina, isoniacida, piracinamida y etambutol) diario durante ocho semanas y, luego, rifampicina más isoniacida tres veces por semana durante 16 semanas. Dos meses después de iniciado el tratamiento antituberculoso, el paciente presentó cicatrización completa de las lesiones de piel.

Discusión

La tuberculosis diseminada, también llamada por otros autores tuberculosis miliar, se refiere a la infección por *M. tuberculosis* con diseminación hematogena que compromete dos o más órganos^{1,2}. Corresponde al 2 % de todos los casos de tuberculosis y a 8 % de las formas extrapulmonares en pacientes inmunocompetentes; su presentación es más frecuente en pacientes con compromiso inmunológico. En las últimas décadas se ha observado aumento en la prevalencia en personas mayores de 30 años, con predominio en el sexo femenino, en regiones tropicales y subtropicales³.

Actualmente, se ha encontrado hasta 65 % de asociación entre tuberculosis pulmonar, ósea y cutánea⁴.

La tuberculosis diseminada se presenta por reactivación de un foco pulmonar latente, debido a diferentes

factores ambientales y del individuo que causan diseminación a diferentes órganos, como hígado, bazo, sistema osteomuscular, piel, sistema nervioso central, sistema gastrointestinal y riñón^{1,3,4}.

En el pulmón puede presentarse un patrón miliar, un patrón no miliar y otros hallazgos, como derrame pleural y, en ciertos casos, cavitación. En el sistema osteomuscular se pueden encontrar osteopenia, abscesos y destrucción lítica del hueso³.

Las manifestaciones cutáneas son muy variadas. Entre ellas está la goma tuberculosa, una forma clínica poco frecuente secundaria a la diseminación hematogena de un foco primario, que generalmente es pulmonar, o a una tuberculosis miliar con compromiso visceral progresivo. Se presenta como abscesos subcutáneos, eritematosos, blandos a la palpación, no dolorosos, que forman trayectos fistulosos que posteriormente se ulceran. Se encuentran principalmente en las extremidades y el tronco⁵. Aunque usualmente esta es una forma multibacilar de tuberculosis cutánea, cuando no hay compromiso inmunológico la infección tiende a ser paucibacilar, por lo cual los cultivos solo son positivos en 8 % de los casos y el diagnóstico debe basarse en el cuadro clínico y en la respuesta al tratamiento^{5,6}.

Entre los diagnósticos diferenciales clínicos de la goma tuberculosa, especialmente aquellos que tienen diseminación esporotricoide, están las infecciones por micobacterias atípicas, la nocardiosis, la esporotricosis, la leishmaniasis y la goma sifilitica. Histológicamente, la esporotricosis tiene un patrón con granulomas acompañados de abscesos neutrofílicos y puede asociarse al fenómeno de Splendore-Hoepli. La goma tuberculosa, en cambio, presenta granulomas con necrosis de caseificación^{5,6}.

El diagnóstico de tuberculosis diseminada debe basarse en la sospecha clínica, los hallazgos imaginológicos, la histopatología y la microbiología de los diferentes órganos comprometidos. En ciertos casos también puede utilizarse la prueba de tuberculina y la respuesta clínica al tratamiento antituberculoso como pruebas diagnósticas⁶.

El tratamiento antituberculoso en nuestro medio se hace con un esquema tetaconjugado oral que incluye rifampicina, isoniacida, piracinamida y etambutol, con administración de una dosis única diaria durante ocho semanas y luego se continúa con rifampicina más isoniacida dos a tres veces por semana durante 16 semanas⁷.

En conclusión, se presenta el caso de un paciente con goma tuberculosa como manifestación cutánea en el contexto de una tuberculosis diseminada, con resolución clínica de las lesiones en piel luego del tratamiento antituberculoso.

Referencias

1. Sharma SK, Mohan A. Extrapulmonary tuberculosis. Indian J Med Res. 2004;4:316-53.
 2. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Seventh edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone-Elsevier; 2009.
 3. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: New insights into an old disease. Lancet Infect Dis. 2005;5:415-30.
 4. Chaturaka R, Inoshi A. Delay in diagnosis of generalized military tuberculosis with osteo-articular involvement: A case report. J Med Case Rep. 2011;5:512-5.
 5. Almagro M, Del Pozo J, Rodriguez J, García J, Yebra-Pimentel MT, Fonseca E. Metastatic tuberculous abscesses in an immunocompetent patient. Clin Exp Dermatol. 2005;30:247-9.
 6. Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Bulut Y, Cobanoglu B. Multiple metastatic tuberculosis abscesses in a patient with Pott disease and lung tuberculosis: A case report. J Cutan Pathol. 2005;32:629-33.
 7. Bravo F, Gotuzzo E. Cutaneous tuberculosis. Clin Dermatol J. 2007;25:173-80.
-
-

Nevo comedogénico gigante

Giant comedo naevus

Jessica Inés Vergara¹, Xiomara Ríos¹, Claudia Liliana Medina², Argemiro Pallares², Hernando Mosquera³

1. Médica, residente de II año de Dermatología, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia
2. Médico, residente de I año de Dermatología, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia
3. Médico dermatólogo; docente, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

Resumen

El nevus comedogénico es una rara entidad secundaria a la proliferación hamartomatosa de tejido pilosebáceo. Se caracteriza por formación de lesiones que simulan comedones y que siguen las líneas de Blaschko.

Se presenta el caso de una paciente de 65 años de edad con un nevo comedogénico gigante, forma poco frecuente de esta entidad, y en quien se evidenció mejoría clínica significativa con el uso de retinoides sistémicos.

PALABRAS CLAVE: nevus, comedogénico, acné.

Correspondencia:

Xiomara Ríos Díaz

Email:

riosxiomy@gmail.com

Recibido: 10 de agosto de 2012.

Aceptado: 12 de diciembre de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Comedogenic nevus is a rare hamartomatous proliferation secondary to pilosebaceous tissue. It is characterized by the formation of lesions that mimic comedones, which follow Blaschko lines.

We report a giant nevus comedogenic in a 65-year-old patient which is a rare presentation of this entity. Clinical improvement was evident with the use of systemic retinoids.

KEY WORDS: nevus, comedogenic, acne.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 65 años de edad, procedente de Bucaramanga (Santander), sin antecedentes de importancia, que consultó al Servicio de Dermatología por lesiones de tipo comedones de 50 años de evolución, localizadas en el miembro superior, el hombro y la región dorsal del lado izquierdo. Refería episodios recurrentes de lesiones inflamatorias con secreción purulenta maloliente, para lo cual recibió múltiples tratamientos antibióticos sin obtener mejoría.

En el examen físico se evidenció una lesión gigante de distribución lineal que seguía las líneas de Blaschko, caracterizada por comedones, nódulos, quistes, cicatrices y trayectos fistulosos, que comprometían el dorso de la mano y el miembro superior, el hombro y la región

dorsal izquierdos. No presentada compromiso del sistema nervioso central u ocular, ni malformaciones esqueléticas asociadas (**FIGURA 1 Y 2**).

Se tomó biopsia de piel en la que se observaron invaginaciones epidérmicas dilatadas, ocupadas con queratina, con epidermis acantótica. En la dermis no se observaron cambios especiales ni signos de transformación maligna.

Con los datos de la historia clínica, los hallazgos del examen físico y los resultados de la histopatología, se hizo el diagnóstico de nevo comedogénico, por lo cual se inició manejo con retinoides sistémicos.

Se hizo control médico y fotográfico a los seis meses después del tratamiento con retinoides sistémicos, y se evidenció gran mejoría clínica consistente en disminución del grosor y el tamaño de las lesiones, sin evidencia



FIGURA 1. Múltiples comedones en el dorso de la mano izquierda con distribución lineal.

FIGURA 2. Compromiso de la región dorsal izquierda.

de procesos inflamatorios ni infecciosos durante el tiempo de tratamiento (**FIGURAS 3 Y 4**). La paciente toleró bien el tratamiento sin que presentara alteraciones en el perfil lipídico ni en las enzimas hepáticas.

Discusión

El nevo comedogénico fue descrito por Kofmann en 1895¹. Es una rara anomalía del desarrollo del componente del mesodermo del aparato pilosebáceo, que se presenta como una agregación de orificios foliculares dilatados llenos con material queratinoso pigmentado. Aproximadamente, en la mitad de los casos está presente al nacer y, en los restantes, las lesiones aparecen antes de los quince años. No hay predominio de sexo ni tendencia familiar¹⁻³.

Se caracteriza por la dilatación de los folículos pilosos, debido a que las raíces pilosas pueden verse ocasionalmente en la parte baja de la invaginación y a que las glándulas sebáceas rudimentarias pueden abrirse dentro de las mismas. La estructura resultante es incapaz de formar un pelo, células de la matriz o glándulas sebáceas adecuadas, y solo es capaz de producir queratina. La acumulación de esta última en el orificio folicular conduce a la formación de comedones en grandes áreas, aunque esto último ha sido cuestionado pues se presentan lesiones análogas en palmas, plantas y glande. En estos sitios se ha propuesto que las alteraciones pueden derivarse de glándulas sudoríparas anormales.

Aunque la patogénesis de esta entidad permanece sin esclarecer, en un reporte sobre los hallazgos inmuno-

histoquímicos de un nevus comedogénico se demostró aumento de la expresión del antígeno nuclear de proliferación celular, de la molécula de adhesión intercelular de tipo 1, el antígeno de histocompatibilidad HLA-DR y la glucoproteína CD 68, en la epidermis del infundibulo piloso alargado y dilatado, o en las células de la dermis más cercanas al bulbo en proliferación^{1,2,4-6}.

Las lesiones consisten en comedones grandes, quistes, cicatrices y trayectos fistulosos, que producen una apariencia acneiforme². Pueden presentarse como lesiones simples o múltiples, de patrón lineal, interrumpido, unilateral con distribución en los dermatomas, a lo largo de las líneas de Blaschko, segmentarias y, de manera menos frecuente, bilaterales. Es raro que lesiones inflamatorias extensas comprometan más de la mitad del cuerpo. Los sitios de distribución más comunes son la cara, el cuello, el tronco y la parte superior de los brazos. Puede haber compromiso de las palmas, las plantas, el cuero cabelludo y los genitales^{1,2,4,5}.

Según la seriedad de los síntomas, los nevos comedogénicos se pueden dividir en dos grupos. En el primer grupo, se caracterizan por lesiones que simulan comedones, la mayoría de las veces asintomáticos y representan solo un problema cosmético. En el segundo grupo, se presentan quistes grandes con cicatrices, infecciones recurrentes, abscesos y fistulas⁷.

Debe descartarse el síndrome del nevo comedogénico que se asocia con alteraciones del sistema nervioso central u oculares, y malformaciones esqueléticas. Recientemente, se descubrió que este síndrome ocurre por mosaico epidérmico de una mutación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos de tipo 2^{5,8,9}.



FIGURA 3. Disminución del tamaño y número de lesiones inflamatorias.

FIGURA 4. Disminución de lesiones inflamatorias.

El diagnóstico es principalmente clínico. En la histopatología se evidencia dilatación del infundíbulo folicular con tapones de material córneo-orthoqueratósico y delimitado por un epitelio atrófico. La pared folicular esta compuesta por varias capas de queratinocitos^{1,5}.

Los diagnósticos diferenciales incluyen nevo epidérmico, nevo sebáceo, enfermedad de Favre-Racouchot, cloracné y acné conglobata⁷.

Los diferentes tratamientos están dirigidos principalmente a la mejoría cosmética, disminuyendo el número de comedones y dilataciones quísticas. Entre las opciones de tratamiento están la escisión quirúrgica, la dermoabrasión, el láser de diodo de 1.450 nm, la crioterapia, la coagulación, la extracción de comedones y el uso de agentes tópicos tales como el ácido retinoico, la urea, la tretinoína y la loción de lactato de amonio. La isotretinoína oral es la única elección farmacológica en lesiones inflamatorias extensas, como las que presentaba nuestra paciente, aunque este tratamiento también ha demostrado ser poco efectivo en algunos pacientes. Los antibióticos sistémicos se usan en caso de infección sobreagregada^{1,10}.

Conclusiones

Se presenta un caso de nevo comedogénico gigante, entidad poco frecuente, cuyo diagnóstico es principalmente clínico. Puede presentarse en forma aislada o haciendo parte del síndrome del nevo comedogénico, el cual siempre debe descartarse. En este caso se obtuvo una mejoría clínica significativa de las lesiones con el

uso de retinoides sistémicos, con lo que se logró la disminución de los procesos inflamatorios e infecciosos y recuperación de la calidad de vida de la paciente.

Referencias

1. Givan J, Hurley MY, Glaser DA. Nevus comedonicus: A novel approach to treatment. *Dermatol Surg.* 2010;36:721-5.
2. Fletcher CL, Acland KM, Powles AV. Unusual giant comedonevus. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24:186-8.
3. Bhagwat PV, Tophakhane RS, Rathod RM, Tonita NM, Naidu V. Nevus comedonicus along Blaschko's lines. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:330.
4. Ghaninezhad H, Ehsani AH, Mansoori P, Taheri A. Nevus comedonicus of the scalp. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:184-5.
5. Sikorski D, Parker J, Shwayder T. A boy with an unusual scalp birthmark. Nevus comedonicus. *Int J Dermatol.* 2011;50:670-2.
6. Cho SB, OH SH, Lee JH, Bang D, Bang D. Ultrastructural features of nevus comedonicus. *Int J Dermatol.* 2011; 51:626-8.
7. Kirtak N, Inaloz HS, Karakok M, Erguvan HG, Ozgoztaşı O. Extensive inflammatory nevus comedonicus involving half of the body. *Int J Dermatol.* 2004;43:434-6.
8. Ghelbazouri N, Ismaili N, Ahrich N, Benarafa A, Senouci K, Mansouri F, et al. Nevus comedonicus syndrome. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134:663-6.
9. Layton A.M. Disorders of the sebaceous glands. Burns T, Breathnach, Cox Neil, Griffiths C. *Textbook of Dermatology*, 8th edition. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2010 p. 1985.
10. Tanzi EL, Alster TS. Comparison of a 1450-nm diode laser and a 1320-nm Nd: YAG laser in the treatment of atrophic facial scars: A prospective clinical and histologic study. *Dermatol Surg.* 2004;30:152-7.



Línea Dermocosmética
DermaVive®

Pasión por la piel

Dermavive es una nueva línea Dermocosmética, diseñada exclusivamente para buscar el balance perfecto entre la piel y su relación con el medio ambiente, soportada en:

Skin Recovery System® un complejo biotecnológico de alta seguridad y eficacia comprobada, que mezcla componentes naturales y sintéticos, desarrollado pensando en la **protección, recuperación y bienestar de la piel**.



Preguntas e Inquietudes Llame Gratis
En Colombia Tel. 01 - 8000 - 110706
Bogotá D.C.

Laboratorios
Coaspharma



ESTRELLA DE ORO A LA CALIDAD
GINEBRA - SUIZA
2012

THE GLOBAL AWARD FOR PERFECTION
QUALITY AND IDEAL PERFORMANCE
ROME - ITALY

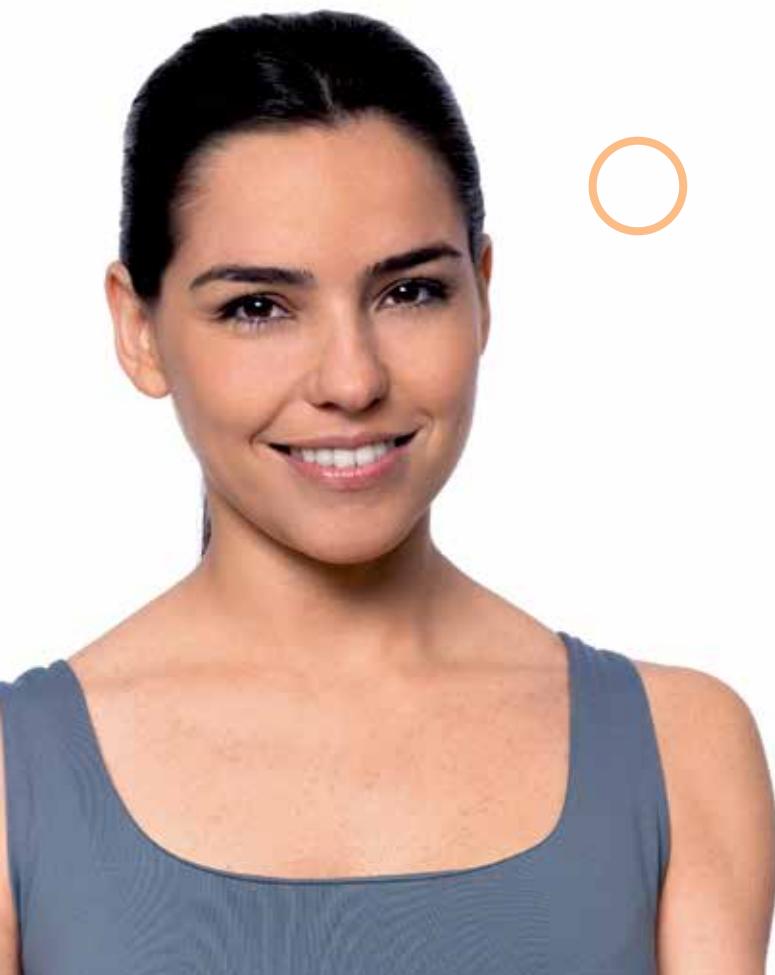




Finacea®



Una piel sofisticada merece un cuidado sofisticado



- Eficaz en el tratamiento del acné leve a moderado¹
- Sin efectos teratogénicos¹
- No induce resistencia bacteriana²
- Buen perfil de tolerancia local³
- Cosméticamente bien aceptado¹

L.CO.GM.09.2012.0274



1. Gollnick HPM, Graupe K, Graupe K, Zaumsell RP. Azelaic acid 15% gel in treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies. J Dtsch Dermatol Ges 2004; 2(10): 841-847. 2. Maple, PA, Hamilton-Miller, JM, Brumfitt W. Comparison of the in-vitro activities of the topical antimicrobials azelaic acid, nitrofurazone, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1992; 29(6): 661-668. 3. Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic cream in the treatment of acne vulgaris. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989; 143: 35-39.

FINACEA® GEL 15%. Ácido Azelaico 15 g. FINACEA® GEL 15% está Indicado para el tratamiento del acné vulgar. Tratamiento de la Rosácea. Papulo-pustular. **Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, en particular al Propilenglicol. Presentación Comercial:Tubo de 30 g. Para mayor información consulte nuestros textos más detallados. Registro Sanitario No. INVIMA 2010 M-0010957 Línea de Orientación al Usuario BSP 018000 910858



018000 910858
Línea Gratuita de Atención
Teléfono fijo: (1) 3649270
COLOMBIA



Bayer HealthCare

Metástasis cutánea en patrón zosteriforme de un adenocarcinoma de colon

Zosteriform cutaneous metastasis of a colonic adenocarcinoma

María Alejandra Zuluaga¹, Diego Espinosa², Juliana Calle², Ana Cristina Ruiz³

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
2. Médico dermatólogo, Universidad CES, Medellín, Colombia
3. Médica dermatopatologa, Universidad CES, Medellín, Colombia

Resumen

Las metástasis cutáneas de neoplasias malignas internas son raras, especialmente las que tienen patrón zosteriforme. Se presenta el caso de una paciente con cáncer de colon en estadio IV, que presentó metástasis al muslo derecho con lesiones que simulaban herpes zóster. El pronóstico de los pacientes con metástasis cutáneas es generalmente malo.

PALABRAS CLAVE: metástasis cutáneas, cancer colon, lesiones zosteriformes

Summary

Cutaneous metastasis from internal malignancies are rare especially those with zosteriform pattern. We report the case of a female patient with a colonic adenocarcinoma stage IV, who presented metastasis to her right thigh that mimicked herpes zoster. Prognosis of patients with cutaneous metastasis from internal malignancies is poor.

KEY WORDS: Cutaneous metastasis, colon cancer, zosteriform lesions.

Correspondencia:

Maria Alejandra Zuluaga

Email:

maria_zuluagas@hotmail.com

Recibido: 26 de noviembre de 2012.

Aceptado: 12 de febrero de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

Las metástasis cutáneas de neoplasias malignas internas son bastante infrecuentes, especialmente aquellas que siguen patrones zosteriformes. Se presenta el caso de una mujer con adenocarcinoma de colon que presentó una metástasis cutánea de esta distribución.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 57 años de edad residente en Medellín, Colombia, y cuya profesión era auxiliar de enfermería. La paciente inicialmente fue hospitalizada por medicina interna por hipoglucemia secundaria a una diabetes mellitus mal controlada.

Como antecedentes personales tenía un adenocarcinoma de colon en estadio IV con metástasis ósea, resec-

ción del tumor y colostomía tres años antes. Además, había recibido tratamiento con radioterapia y estaba recibiendo quimioterapia; llevaba seis sesiones y la última había sido 15 días atrás.

El Servicio de Medicina Interna solicitó interconsulta a dermatología por un cuadro de 15 días de evolución de lesiones vesiculares muy dolorosas, localizadas en el muslo derecho, para lo cual no había recibido tratamiento. También, refería la aparición de úlceras dolorosas en el pubis y en los labios mayores desde tres meses antes, relacionada con el inicio de la quimioterapia.

En el examen físico se encontró linfedema crónico asociado a múltiples vesículas de distribución zosteriforme sobre una base eritematosa, acompañadas de sensación de ardor, localizadas en el muslo derecho con extensión hasta el glúteo (**FIGURAS 1 Y 2**). En el pubis presentaba múltiples pápulas y nódulos eritematosos acompañados de úlceras con fondo sucio maloliente y



FIGURA 1 Y 2. Múltiples vesículas de distribución zosteriforme sobre una base eritematosa, localizadas en el muslo derecho con extensión hasta el glúteo derecho.

edema de genitales externos. Inicialmente, el cuadro clínico indicaba herpes zóster, por lo que se decidió iniciar tratamiento con dosis de 10 mg/kg de aciclovir.

En los exámenes de laboratorio clínico se informó: hemoglobina de 10,3 miligramos/ decilitro(mg/dl) ; hematocrito de 33 %; 7.210 leucocitos celulas/mm³; 74 % de neutrófilos y 14 % de linfocitos; plaquetas de 882.500/ mm³; creatinina de 1,4 mg/dl; nitrógeno ureico de 18 mg/dl; velocidad de sedimentación 67mm/h; proteína C reactiva de 18 mg/dl; sodio de 141 mEq/Lpotasio de 4,91 mEq/L; y glucemia de 75 mg/dl.

Se practicó ecografía Doppler de miembros inferiores para descartar trombosis venosa profunda, la cual fue negativa. La paciente continuó con tratamiento antiviral; sin embargo, después de ocho días de tratamiento no hubo mejoría clínica, por lo que se decidió tomar biopsia de piel.

En la histopatología se encontró piel con epidermis normal y, en la dermis, infiltración difusa por células epiteliales malignas con apariencia en anillo de sello, morfología similar a la encontrada en el estudio del tumor primario de colon (**FIGURA 3**). Se diagnosticó metástasis cutánea en patrón zosteriforme de un adenocarcinoma de colon. A la paciente se le dio de alta para continuar ambulatoriamente su manejo por oncología.

Discusión

Las metástasis cutáneas de neoplasias malignas internas son raras¹. Se ha encontrado una prevalencia de 2 % y una incidencia de 0,2 a 8,5 %; la incidencia del adenocarcinoma de colon es de 4,4%. De todos los tipos histológicos, el adenocarcinoma es el que más frecuentemente

afecta la piel²; el de colon es el tercero en frecuencia después del de mama y del de pulmón². Se han postulado algunas vías por las cuales el tumor alcanza la piel: hematogena, linfática, por contigüidad y por implantación iatrogénica. Sin embargo, las dos primeras son las que verdaderamente representan el mecanismo de diseminación metástásica³. Para que las células malignas alcancen la piel, se deben desprender del tumor primario, penetrar los vasos sanguíneos, viajar por el torrente sanguíneo, extravasarse y, por último, penetrar la dermis.

Clínicamente, las metástasis se clasifican en locales o regionales, en tránsito y a distancia¹. En el cáncer de colon son más frecuentes las metástasis cutáneas a distancia a cabeza, cara, cuello, abdomen y pelvis^{1,4}. Las metástasis pueden adoptar cualquier forma, como nódulos, pápulas o placas, entre otras. No obstante, en el cáncer de colon las lesiones más frecuentes son los nódulos inflamatorios y las placas ulceradas, eritematosas o de color piel y asintomáticas, aunque en estadios avanzados pueden llegar a ser dolorosas. Se han descrito lesiones en patrón zosteriforme, alopecia neoplásica y linfangiosis carcinomatosa en pocos casos de cáncer de colon, las cuales son formas clínicas raras de metástasis¹. Las lesiones de tipo zosteriforme o erisipeloïdes se han relacionado en muchos casos con congestión de los vasos linfáticos, lo que produce edema, eritema y, en ocasiones, vesículas, como es el caso de esta paciente. La causa de esta forma clínica se ha asociado con su aparición en sitios donde previamente el paciente había presentado herpes zóster; sin embargo, esta teoría se aplica solo para las leucemias, mas no para los tumores sólidos.

Hay casos descritos de metástasis cutáneas en patrón zosteriforme asociados a cáncer de mama, pulmón,

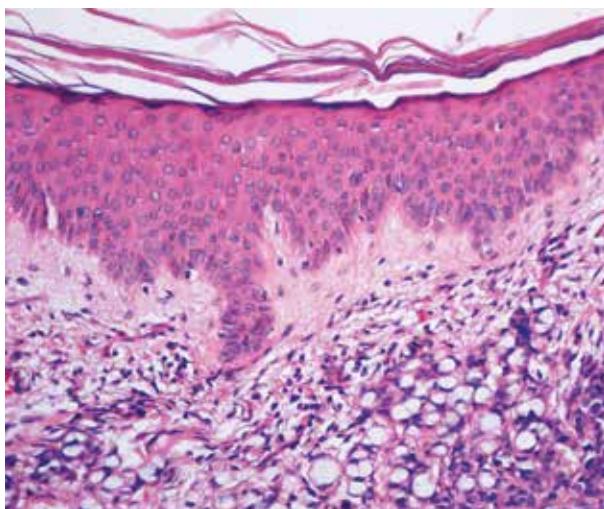


FOTO 3. Se observa epidermis normal y en la dermis infiltración difusa por células epiteliales malignas con apariencia en anillo de sello, morfología similar a la encontrada en el estudio del tumor de colon primario.

vejiga, riñón, cuello uterino y colon. En la búsqueda en Pubmed, se encontraron solo dos casos reportados asociados a adenocarcinoma de colon. El primero fue un paciente de sexo masculino de 65 años de edad con cáncer cecal, que a los cinco años del diagnóstico de la neoplasia presentó múltiples pápulas translúcidas en el muslo izquierdo, indicativas de metástasis cutánea, y que murió cinco meses después. El segundo caso fue un hombre de 85 años con cáncer cecal, que presentó múltiples pápulas translúcidas y dolorosas en distribución dermatómica en el hemiabdomen inferior. En la biopsia se reportó metástasis cutánea de cáncer de colon^{5,6}.

El diagnóstico de estas lesiones depende casi exclusivamente de la histopatología y, cuando no se conoce el tumor primario, la inmunohistoquímica es de ayuda^{1,7,8}. Por su distribución, es importante descartar procesos infecciosos como el herpes zóster. Este tipo de compromiso indica enfermedad avanzada y el pronóstico es malo. En la mayoría de los pacientes hay antecedentes de cáncer de colon y, frecuentemente, con metástasis a otros tejidos como el hueso. En el adenocarcinoma de colon, el tiempo que transcurre desde el diagnóstico

del tumor primario hasta la aparición de las metástasis cutáneas, es de un mes a cinco años, con un promedio de 15,6 meses. La supervivencia es de 21 % al año del diagnóstico de la metástasis y, de 12 %, a los tres y cinco años^{1,9}. En este punto de la enfermedad, el tratamiento tiene un objetivo paliativo más que curativo¹.

Conclusión

El dermatólogo debe sospechar lesiones metastásicas a piel en dermatosis de formas clínicas atípicas y tomar biopsia de las lesiones nuevas en la piel de los pacientes con antecedente de cáncer.

Referencias

- Nashan D, Müller ML, Braun-Falco M, Reichenberger S, Szeimies R-M, Bruckner-Tuderman L. Cutaneous metastases of visceral tumours: A review. *J. Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135:1-14.
- Hu SC-S, Chen G-S, Wu C-S, Chai C-Y, Chen W-T, Lan C-CE. Rates of cutaneous metastases from different internal malignancies: Experience from a Taiwanese medical center. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:379-87.
- White JW Jr. Evaluating cancer metastatic to the skin. *Geriatrics.* 1985;40:67-73.
- Bansal R, Patel T, Sarin J, Parikh B, Ohri A, Trivedi P. Cutaneous and subcutaneous metastases from internal malignancies: An analysis of cases diagnosed by fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2011;39:882-7.
- Maeda S, Hara H, Morishima T. Zosteriform cutaneous metastases arising from adenocarcinoma of the colon: Diagnostic smear cytology from cutaneous lesions. *Acta Derm Venereol.* 1999;79:90-1.
- Goodwin TL, Wren SM. Metastatic colon adenocarcinoma mimicking herpes zoster. *J Am Coll Surg.* 2007;205:625.
- Azoulay S, Adem C, Pelletier FLE, Barete S, Francès C, Capron F. Skin metastases from unknown origin: Role of immunohistochemistry in the evaluation of cutaneous metastases of carcinoma of unknown origin. *J Cutan Pathol.* 2005;32:561-6.
- Eichinger J, George B, Myhand R. Cutaneous metastatic rectal carcinoma masquerading as herpes zoster. *South Med J.* 2011;104:233-5.
- Hu SC-S, Chen G-S, Lu Y-W, Wu C-S, Lan C-CE. Cutaneous metastases from different internal malignancies: A clinical and prognostic appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:735-40.

¿Onicomicosis con reacción negativa a la tinción con ácido periódico de Schiff?

¿Onychomycosis negative reaction to staining with periodic acid-Schiff?

Iván Mojica¹, Viviana Arias², Gerzaín Rodríguez³

1. Patólogo Anatómico y Clínico, Departamento de Patología y Laboratorios, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C. Instructor Asociado, Facultad de Enfermería, Universidad El Bosque, Bogotá D.C.
2. Profesora Asistente de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá D.C.
3. Profesor titular y Maestro universitario (jubilado), Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá. Catedrático, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca.

Resumen

Presentamos el caso de un hombre de 43 años con una mácula marrón oscuro de varios meses de evolución en la uña del dedo gordo del pie derecho. En el estudio histopatológico de la lámina ungual, la coloración inicial de PAS fue negativa para hongos y la tinción de Grocott demostró abundantes hifas; en una segunda coloración de PAS realizada a un nivel más profundo del tejido, las hifas fueron visibles.

La biopsia de la porción distal de la lámina ungual teñida con PAS tiene una sensibilidad del 85 - 98% para el diagnóstico de onicomicosis. Cuando el PAS es negativo en una muestra con sospecha clínica de onicomicosis, la repetición de esta coloración en cortes seriados o más profundos, demuestra la presencia del hongo. La eficiencia de las tinciones de PAS y Grocott es similar y su sensibilidad aumenta con los cortes seriados, pero la coloración de Grocott es más costosa.

PALABRAS CLAVE: Onicomicosis/patología; Onicomicosis/diagnóstico; Onicomicosis/microbiología; Micología/métodos; Histocitoquímica/métodos; Reacción del Ácido Periódico de Schiff; Metenamina/Uso Diagnóstico

Summary

We report a 43 years old man with a dark brown stain of several months duration in the right toe nail. In the histopathological examination of the nail plate, the first PAS staining was negative for fungi and Grocott staining showed abundant hyphae, with a second PAS staining on a deeper level of tissue hyphae were visible.

The biopsy of the distal portion of the nail plate stained with PAS has a sensitivity of 85 - 98 % for the diagnosis of onychomycosis. When the PAS is negative in a sample with clinical suspicion of onychomycosis, the repetition of the PAS staining on deeper sections will demonstrate the presence of fungi. The efficiency of PAS and Grocott staining are similar and its sensitivity increases with the serial sections, but the Grocott staining is more expensive.

KEYWORDS: Onychomycosis / Pathology; Onychomycosis / Microbiology; Onychomycosis / diagnosis; Mycology / Methods; Histocytology / methods; Periodic Acid-Schiff Reaction; Methenamine / Diagnostic use.

Correspondencia:

Gerzaín Rodríguez

Email:

gerzainrodriguez@gmail.com

Recibido: 10 de agosto de 2012.

Aceptado: 12 de diciembre de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

Las onicomicosis tienen una prevalencia de 2 al 14% en la población adulta de Australia, USA y Europa y son responsables del 50% de las alteraciones ungulares por lo cual son las enfermedades de las uñas más frecuentes del mundo¹⁻⁵. Ocurren a cualquier edad pero son más frecuentes en hombres mayores de 55 años y aumentan con la edad⁴.

Clínicamente la enfermedad puede presentarse como distolateral, blanca superficial o subungular proximal². En la primera, el hongo invade las uñas a partir de los bordes laterales y del borde distal. En la segunda forma, frecuente en los niños, la invasión ocurre desde la superficie de la lámina ungual, que adquiere una coloración blanquecina en parches. En la tercera forma, común en pacientes inmunosuprimidos, el borde proximal se encuentra ampliamente comprometido, afectando no solamente la apariencia de la uña sino su crecimiento².

Los patógenos aislados con mayor frecuencia en las onicomicosis son los dermatofitos *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes*, responsables del 90% de los casos^{1,5}; levaduras, como *Candida albicans* se han aislado principalmente de las uñas de los dedos de las manos y mohos saprofíticos como *Scopulariopsis sp*, *Acremonium sp* y *Fusarium sp*. también son agentes etiológicos². *Malassezia furfur* también produce onicomicosis⁶. En Colombia, un estudio realizado en un laboratorio de micología de referencia, encontró como patógenos más frecuentemente, aislados de las uñas de los pies, a *Trichophyton rubrum* (17,5 %), *Candida parasilopsis* (16,7%), *Fusarium sp* (13,8%) y *Trichophyton mentagrophytes* (11,5%)⁷.

El diagnóstico clínico de las onicomicosis debe confirmarse con otros métodos pues se confunde con onicodistrofias traumáticas, psoriasis, liquen plano, tumores periungulares y uñas amarillas². El criterio de referencia o estándar de oro es la clínica junto con la demostración de la presencia del hongo por uno de varios métodos⁸. La demostración del hongo es necesaria porque el paciente padece una enfermedad crónica, semejante a otras que afectan la uña, será sometido a tratamiento prolongado, de meses o años, con drogas costosas y eventualmente tóxicas^{2,9}.

El método más sencillo es la demostración del hongo con el frotis directo de detritus subungulares o raspado de la lámina ungual, aclarados con KOH al 10 % y teñidos con tinta Parker*, preparación que se mira al microscopio

y puede dar un resultado positivo en horas⁹. El KOH es fácil de hacer, barato y accesible a cualquier laboratorio.

El cultivo es esencial para identificar el hongo. En conjunto con el KOH, alcanzan una sensibilidad máxima del 57 % con un valor negativo de 44%⁸; los valores de la sensibilidad se modifican dependiendo de la vitalidad del hongo, los métodos de cultivo utilizados y el número de pruebas realizadas¹⁰. El cultivo puede demostrar la sensibilidad del hongo a medicamentos y es una ayuda epidemiológica. Es poco sensible, con 30-50% de falsos positivos y se demora 2-3 semanas en dar resultados^{2,9,10}. Cuando se demuestra *Candida* o un moho, es aconsejable repetir el cultivo, pues pueden ser solo contaminantes^{2,9}.

La biopsia de la porción distal de la lámina ungual, procedimiento atraumático, realizable por cualquier persona, se fija en formol al 3-10 % y se procesa en el laboratorio de patología con coloración de ácido peryódico de Schiff (PAS); es el mejor método para confirmar la onicomicosis, con sensibilidad alta, entre el 85 - 98%¹¹⁻¹³. Gómez y cols en un estudio reciente encontraron una sensibilidad del 60 %, aunque hubo positividad con PAS de muestras que no fueron detectadas con la prueba estándar (examen directo o cultivo)¹⁴. La coloración de PAS, además es una técnica rápida, fácil de realizar, sin trauma para el paciente, y de costo accesible^{8,10-13}.

Caso clínico

En las **FIGURAS 1-3** presentamos la biopsia de la lámina ungual de un hombre de 43 años de edad con mácula hiperpigmentada color marrón oscuro de varios meses de evolución, localizada en la región central de la uña del grueso artejo derecho, lámina ungual que se extirpó para estudio histológico. Se sospechaba tiña o melanoma. El espécimen era aplanado, de 17 x 10 x 1 mm. Histológicamente, la lámina ungual y el epitelio malpighiano del lecho presentaban paraqueratosis y vesículas córneas; además, una gran vesícula plasmática con ocasionales polimorfos nucleares (PMN) neutrófilos (**FIGURA 1**). La coloración de PAS fue negativa para hongos (**FIGURA 2**); la tinción de plata metenamina de Grocott (PMG) demostró abundantes hifas en el estrato córneo (**FIGURA 3**). Con los hallazgos descritos se hizo el diagnóstico de onicomicosis.

Discusión

Grocott modificó en 1955 el método de Gomori para la detección de hongos en los cortes histológicos¹⁵. La utilización de sales de plata para realizar la tinción hace que

*La tinta Parker comercial actual no es útil para este procedimiento, por lo que se debe recurrir al producto antiguo o tradicional, de difícil consecución (Doctora Leticia Sopó, Comunicación personal, marzo, 2011).

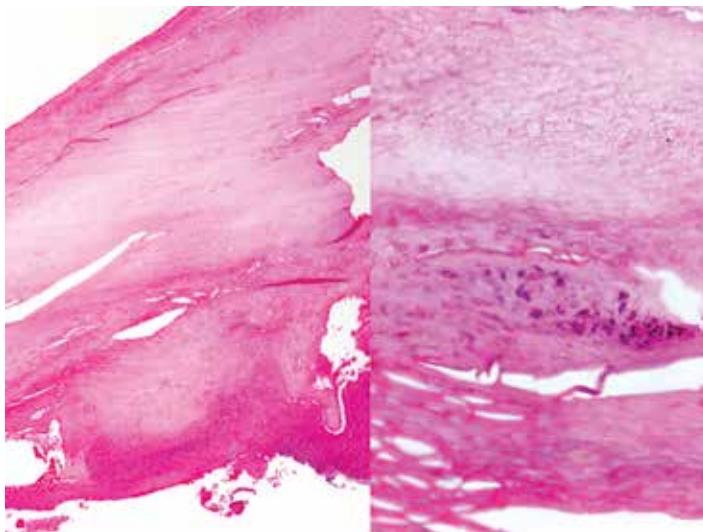


FIGURA 1. 4x – 40x H&E. Lámina ungular con vesículas de plasma y PMN.

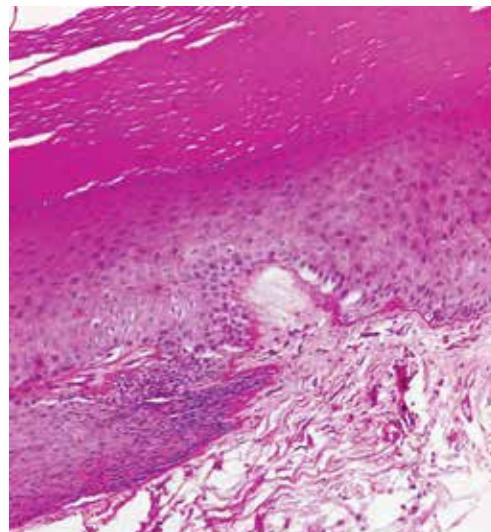


FIGURA 2. PAS 1ox. No se observan estructuras micóticas en el lecho ungular.

su costo sea tres veces mayor comparado con la coloración del PAS. La comparación de las coloraciones de PAS y Grocott en uñas con sospecha clínica de onicomicosis, permitió evaluar en 71 casos que el PAS fue positivo en 20 casos (28%) comparado con 25 casos positivos con la coloración de PMG (35%)¹⁶. Por otra parte, la detección de las hifas fue mucho más fácil y rápida con la coloración de Grocott comparada con la de PAS gracias a que el ácido crómico utilizado en esta técnica disminuye la tinción de fondo¹⁶. Estas observaciones sugieren que la coloración de Grocott es superior a la coloración de PAS para el estudio rutinario de la onicomicosis¹⁶.

Otro estudio obtuvo resultados similares pero sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre las dos coloraciones¹⁷; sin embargo, al repetir las coloraciones de PAS y Grocott a diferentes niveles, se encontró que la eficiencia de las dos tinciones era la misma, razón por la cual los autores recomiendan hacer cortes seriados del bloque para aumentar la sensibilidad de la prueba independientemente de la tinción utilizada¹⁷. De igual manera, se demostró en una serie de 1.225 especímenes, que las coloraciones de PAS y Grocott son equivalentes para la detección de onicomicosis cuando se aumenta el seriado del bloque¹⁸. Además, la coloración de PAS puede llegar a ser 2.6 veces más económica comparada con la coloración de Grocott^{18, 19}. En el caso presentado, la coloración de PAS inicial fue negativa y al realizar la coloración de Grocott, las hifas fueron fácilmente visibles (**FIGURA 3**). También lo fueron con la coloración de PAS, repetida a un nivel más profundo del tejido (**FIGURA 4**). La explicación para este fenómeno es que los hongos no se distribuyen amplia y uniformemente por toda la lámina ungular y por coincidencia no

los demostró el PAS en los primeros cortes. También se ha explicado esta circunstancia por la negatividad al PAS de hongos muertos y por la existencia de géneros como *Phytium*, de los equinos, que son PAS negativos y Grocott positivos²⁰. Las dificultades técnicas como el ablandamiento de la lámina ungular para obtener los cortes histológicos, la precipitación e intensidad de la coloración y el hecho de que la técnica sea dependiente de observador son otros factores que influyen en un resultado negativo de esta técnica¹⁴.

Actualmente existen técnicas de biología molecular que permiten realizar el diagnóstico de onicomicosis aumentando la sensibilidad y la especificidad de la prueba²¹. Estos métodos pueden abarcar desde el secuenciamiento y los microarreglos de oligonucleótidos hasta nuevas técnicas de PCR en tiempo real que permitirían hacer un diagnóstico de los dermatofitos más frecuentes aprovechando su cercanía filogenética y la similitud en la región ITS-1 de su genoma²¹; sin embargo, a pesar de su impacto en la sensibilidad y la oportunidad en el diagnóstico, los elevados costos y la disponibilidad de la prueba dificultan su utilidad.

Conclusión

En conclusión, la biopsia de la porción distal de la lámina ungular con coloración de PAS es el método más sensible para confirmar la onicomicosis, que da resultado en 48 horas pero que no identifica la especie del hongo. Cuandoquiera que la coloración de PAS no demuestre los hongos en una biopsia con alta sospecha clínica de onicomicosis, su repetición en cortes seriados

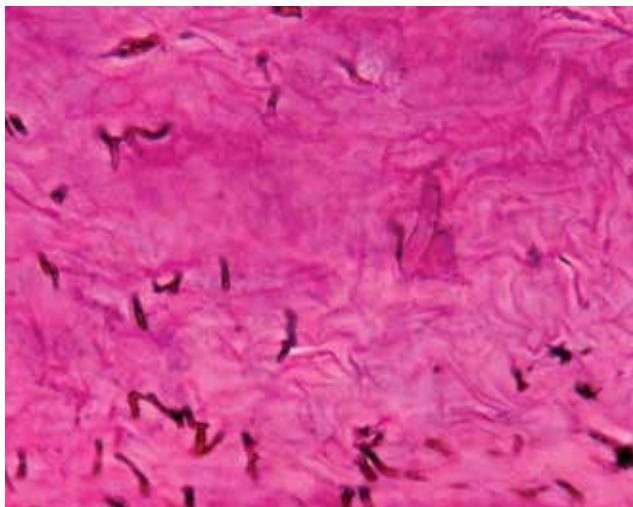


FIGURA 3. Grocott 40x. Se aprecian abundantes hifas en la placa ungular.

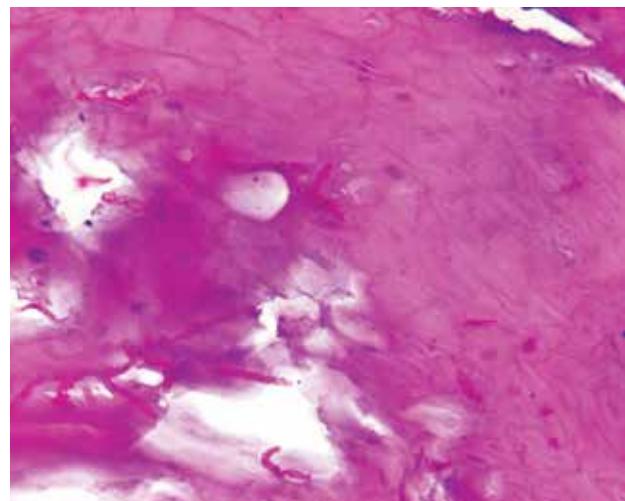


FIGURA 4. PAS 40x. Se identifican abundantes hifas en cortes profundos del tejido.

puede demostrar el hongo, que no tiene una distribución difusa y uniforme en todo el espesor de la lámina ungual. La sensibilidad se incrementa si se realizan cortes seriados; sin embargo, a pesar de no existir diferencias significativas entre las dos coloraciones, el costo del PAS es entre 2.6 y 3 veces menor, comparado con la tinción de Grocott. Este es un criterio que el patólogo debe tener en cuenta en el momento de escoger la tinción de rutina para el diagnóstico de onicomicosis.

Referencias

- Hinshaw M, Longley BJ. Fungal diseases, In: Elder D, Editor. Lever's Histopathology of the skin. Tenth edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2009: 608.
- Berker D. Fungal Nail Disease. N Engl J Med. 2009; 360: 2108-16.
- Mitchell T. Medical Mycology, In: Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 24th Ed. New York: The Mc Graw Hill companies Inc., 2007: 621-57
- Ghannoum MA, Hajjeh RA, Scher R, Konnikov N, Gupta AK, Summerville R, et al. A large-scale North American study of fungal isolates from nails: The frequency of onychomycosis, fungal distribution, and antifungal susceptibility patterns. J Am Acad Dermatol. 2000; 43: 641-8.
- Faergemann J, Baran R. Epidemiology, clinical presentation and diagnosis of onychomycosis. Br J Dermatol. 2003; 149 (Supl. 65): S1-S4.
- Chowdhary A, Randhawa HS, Sharma S, Brandt ME, Kumar S. *Malassezia furfur* in a case of onychomycosis: colonizer or etiologic agent. Med Mycol. 2005; 43: 87-90.
- Zuluaga DA, de Bedout C, Tabares A, Cano LE, Restrepo A, Arango M, et al. Comportamiento de los agentes etiológicos de las onicomicosis en un laboratorio de micología de referencia (Medellín 1994 - 2003). Med Cutan Iber Lat Am. 2005; 33: 251-56.
- Lawry MA, Haneke E, Strobeck K, Martin S, Zimmer B, Romano PS. Methods for Diagnosing Onychomycosis. A Comparative Study and Review of the Literature. Arch Dermatol. 2000; 136: 1112-16.
- Ellis DH. Diagnosis of Onychomycosis made simple. J Am Acad Dermatol. 1999; 40(Supl. 6): S3-S8.
- Weinberg J, Koestenblatt E. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. J Am Acad Dermatol. 2003; 49: 193-97.
- Mondragon G. Histotechnologist to histopathologist: a method for processing specimens of nails. Dermatopathology: Practical & Conceptual. 1996 Jun [cited 2012 Oct 15]; 2(1): [about 2p.]. Available from: <http://www.derm101.com/indexDPC>
- Baral J, Fusco F, Kahn H, Ramsinghani R, Phelps R. The use of nail clippings for detecting fungi in nail plates. Dermatopathology: Practical & Conceptual. 1996 Oct [cited 2012 Oct 15]; 2(4): [about 7p]. Available from: <http://www.derm101.com/indexDPC>
- Reisberger EM, Abbels C, Landthaler M, Szeimies R-M. Histopathological diagnosis of onychomycosis by periodic acid Schiff-stained nail clippings. Br J Dermatol. 2003; 148: 749-54.
- Gómez LM, Massaro M, Tabares AM, Zuluaga A, Vélez JD, Vélez A y cols. Utilidad de la muestra de la lámina ungual en el diagnóstico de onicomicosis. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011; 19: 194-200.
- Grocott RG. A stain for fungi in tissue sections and smears using Gomori's methenamine-silver nitrate technic. Am J Clin Pathol. 1955; 25: 975.
- D'Hue Z, Perkins SM, Billings SD. GMS is superior to PAS for diagnosis of onychomycosis. J Cutan Pathol. 2008; 35: 745-7.
- Reza Kermanshahi T, Rhatigan R. Comparison between PAS and GMS stains for the diagnosis of onychomycosis. J Cutan Pathol. 2010; 37: 1041-44.
- Barak O, Asarch A, Horn T. PAS is optimal for diagnosing onychomycosis. J Cutan Pathol. 2010; 37: 1038 - 40.
- Lilly KK, Koshnick RL, Grill JP, Khalil ZM, Nelson DB, Warshaw EM. Cost-effectiveness of diagnostic tests for toenail onychomycosis: A repeated-measure, single-blinded, cross-sectional evaluation of 7 diagnostic tests. J Am Acad Dermatol. 2006; 55: 620-6.
- Weedon D. Diagnostic clues, In: Weedon D, Editor. Skin pathology. Third edition. Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 31.
- Wisselink G, van Zanten E, Kooistra-Smid A. Trapped in keratin; a comparison of dermatophyte detection in nail, skin and hair samples directly from clinical samples using culture and real-time PCR. J Microbiol Methods. 2011; 85: 62-6

Perniosis lúpica

Chilblain lupus

Juan Pablo Restrepo¹, Vanessa López², Diana Marcela Echeverri³, Juan Guillermo Buitrago⁴

1. Internista-Reumatólogo, Profesor Universidad del Quindío.
2. Estudiantes de XI semestre de Medicina de la Universidad del Quindío.

Resumen

El lupus eritematoso tiene amplias manifestaciones a nivel sistémico. Sin embargo, las manifestaciones cutáneas representan gran parte de su expresión clínica. La perniosis lúpica es una entidad muy poco frecuente que se desarrolla en individuos con predisposición genética y con una serie de elementos fisiopatológicos.

Se reporta el caso de una paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, que presentaba lesiones distales eritemato-violáceas con afectación ungular.

PALABRAS CLAVE: perniosis, lupus eritematoso sistémico

Summary

Systemic lupus erythematosus has broad systemic manifestations; however, the cutaneous manifestations represent a large part of its clinical expression. Chilblain lupus is a rare entity that develops in individuals with genetic predisposition and a number of elements to be proven.

We report a case of a patient with systemic lupus erythematosus who presented erythematous violaceous acral lesions with nail involvement.

KEY WORDS: Chilblain, systemic lupus erythematosus.

Introducción

La perniosis lúpica es una rara entidad que se presenta como manifestación cutánea del lupus eritematoso. Fue descrita por primera vez por Jonathan Hutchinson en 1888, por lo que en alguna literatura científica se le conoce como lupus eritematoso pernio de Hutchinson¹.

La perniosis lúpica se caracteriza por la presencia de placas púrpuras eritemato-violáceas que se localizan en regiones distales (pabellones auriculares, nariz, dedos de las manos y de los pies). Su distribución es usualmente simétrica y, por lo general, son edematosas, pruriginosas y en algunos casos dolorosas. Se presenta como consecuencia a la exposición a cambios de temperatura, principalmente al frío, de forma intermitente o prolongada^{2,3}.

Existe cierta confusión en la literatura científica con

respecto a los términos usados para describir la perniosis lúpica, ya que tiende a confundirse con el “lupus pernio”. Este último es un tipo de sarcoidosis cutánea que no tiene relación con el lupus eritematoso, no se presenta como respuesta a cambios de temperatura y tiene diferencias histopatológicas claras, como la presencia de granulomas inflamatorios, por lo que puede diferenciarse claramente³.

Reporte de caso

Se trata de una mujer de 31 años de edad con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico desde siete años antes, según los criterios del *American College of Rheumatology*: eritema malar, úlceras orales, anticuerpos anti nucleares (Anti-Nuclear Antibodies, ANA): 1/1280 moteado, anti-ADN: .1/2560, VDRL falsamente positivo



FIGURA 1. Lesiones eritematosas y ulcerativas sobre las falanges distales de los dedos.

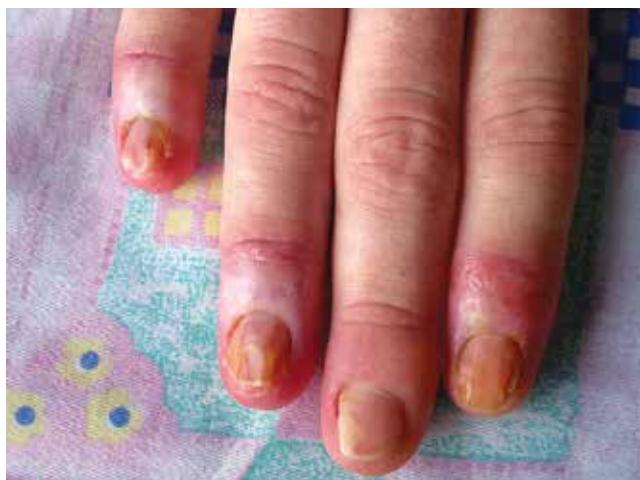


FIGURA 3. Se aprecian cicatrices sobre las lesiones existentes y mejoría dramática de las uñas.

a cuatro diluciones, y lupus discoide en el cuero cabelludo según la biopsia.

La paciente fue manejada inicialmente con 1 g de micofenolato de mofetilo dos veces al día, 250 mg diarios de cloroquina, 5 mg diarios de prednisona, y calcio y vitamina D, una vez al día. Desde dos años antes presentaba lesiones ‘purpúricas’ en los pulpejos de los dedos de las manos, no dolorosas, que en algunos sitios se ulceraron y requirieron antibióticos; además, tenía compromiso unguilar en forma de onicólisis (FIGURA 1), sin pruebas de laboratorios que sugirieran actividad de la enfermedad. Fue valorada por el Servicio de Dermatología, donde conceptuaron que se trataba de una vasculitis cutánea y practicaron una biopsia que demostró una dermatitis espongiosa. Fue tratada con un corticosteroide tópico, sin ningún tipo de mejoría.

Se repitió la biopsia y fue interpretada por un derma-

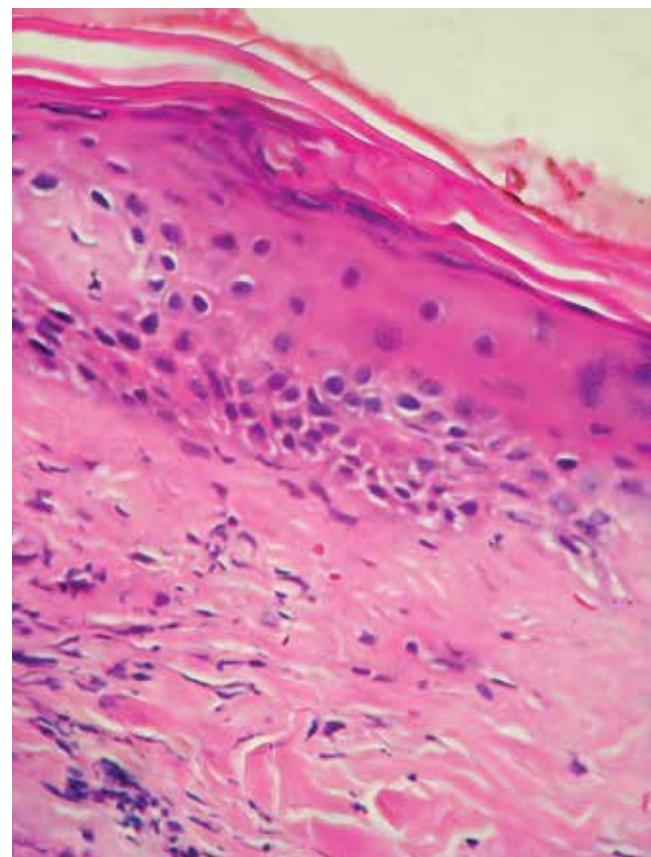


FIGURA 2. Cambios indicativos de perniosis lúpica.

topatólogo que informó: “[...] en los cortes se observa piel cuya epidermis exhibe relativa hiperorthoqueratosis lamelar compacta, marcada pérdida de la estratificación malpighiana con aplanamiento focal de las crestas interpapilares y palidez epidérmica. No son evidentes cambios de interfaz. En la dermis hay dilataciones vasculares asociadas con infiltrados linfocíticos perivasculares superficiales y medio, y con extravasación de eritrocitos [...]” (FIGURA 2).

Durante ese tiempo, la paciente presentaba, además, onicólisis sin otra afectación cutánea diferente a la reportada, ni sistémica. El cultivo para hongos fue negativo. Se consideró que se trataba de una perniosis lúpica y se inició tratamiento con 30 mg de nifedipina y 100 mg de ácido acetilsalicílico, al día, los cuales se tuvieron que suspender por sus efectos colaterales. Se cambió el tratamiento a tacrolimus tópico al 0,1 % dos veces al día en las áreas afectadas.

La paciente fue citada a control médico a los tres meses y se encontró mejoría significativa de las lesiones cutáneas y ungulares; además, solo quedaban lesiones cicatriciales (FIGURA 3). El tratamiento actual de la paciente es 500 mg de micofenolato de mofetilo dos veces al día, 250 mg de cloroquina una vez al día, 5 mg diarios

de prednisona y calcio más vitamina D una vez al día, acompañado del tacrolimus en igual dosis.

Epidemiología

La prevalencia se encuentra entre 3 y 20 % de los pacientes con diagnóstico de lupus⁴. Es una entidad relativamente rara; en una revisión del año 2008 se reportaron apenas 70 casos⁵. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres y el 20 % de quienes la padecen desarrollan lupus eritematoso sistémico; las lesiones aparecen en épocas del año con clima húmedo o frío y tienden a mejorar en épocas cálidas y secas^{3,4}.

Presentación clínica

Por lo general, la forma como se manifiesta es muy típica. Se presenta como lesiones que aparecen como consecuencia a la exposición al frío y mejoran en las épocas cálidas del año, aunque no remiten completamente. Aparecen pápulas o placas eritemato-violáceas, de presentación única o múltiple, bilateral y simétrica; inicialmente, son pruriginosas pero pueden ser dolorosas, hiperqueratósicas y, con el tiempo, tienden a ulcerarse⁵.

Las lesiones se localizan en el dorso y en la superficie ventral de los dedos y artejos de las manos y pies, nariz y pabellones auriculares; con menor frecuencia afecta las mejillas, los muslos, las pantorrillas o el tronco. Vale la pena resaltar que puede presentarse concomitantemente con el fenómeno de Raynaud, lupus discoide u otras manifestaciones de lupus eritematoso cutáneo^{5,6}.

Etiopatogenia

La perniosis lúpica hace parte de un grupo de manifestaciones cutáneas inespecíficas, ya que no presenta cambios microscópicos que permitan hacer un diagnóstico definitivo de lupus eritematoso. El mecanismo fisiopatológico exacto por el cual se produce esta entidad es desconocido; sin embargo, se cree que la estrecha interacción entre las alteraciones inmunológicas y los factores ambientales sería la responsable de este proceso^{5,7}.

El factor ambiental más reconocido es la exposición al frío y a la humedad, de forma intermitente o permanente. El frío genera una respuesta de los capilares, con aumento del tono muscular y, por ende, vasoconstricción; debido a esto, el flujo de sangre hacia los tejidos disminuye su velocidad y se genera un fenómeno de hipoxemia de los tejidos circundantes, agravado por la inflamación perivascular superficial o profunda^{1,6,7}.

La presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA y de anti-

cuerpos antifosfolípido son las alteraciones inmuno-lógicas más reconocidas. Los primeros tienen la capacidad de precipitar ARN citoplásico humano (hY1, hY2, hY3 y hY5) que, finalmente, facilitan el depósito de complejos inmunológicos en los vasos⁸. Algunos autores señalan que los anticuerpos anti-Ro/SSA podrían utilizarse como marcadores serológicos en pacientes con lupus eritematoso sistémico⁹.

Los anticuerpos antifosfolípido se han encontrado asociados a este fenómeno. Se han publicado cerca de 30 casos de perniosis lúpica y anticuerpos antifosfolípido; sin embargo, la prevalencia de este síndrome en pacientes con perniosis lúpica es aún desconocida¹⁰.

También, es importante destacar la respuesta vascular al componente ambiental y la predisposición genética individual que se ha descrito por mutaciones en TREX-1, una ADNasa intracelular que elimina ADN citosólico y previene la activación de la vía intrínseca del interferón que genera respuestas apoptóticas¹¹. Se han descrito formas familiares de esta enfermedad mediados por esta mutación¹².

Existen datos que relacionan fisiopatológicamente el lupus eritematoso en su forma sistémica y cutánea; sin embargo, a menudo suelen desarrollarse de manera independiente⁷.

Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la *Mayo Clinic*¹³ incluyen dos criterios mayores (lesiones dermatológicas en regiones distales inducidas por el frío y cambios histopatológicos de lupus eritematoso) y cuatro menores (coexistencia de lupus eritematoso sistémico, otras lesiones de lupus discoide, mejoría con el tratamiento convencional para lupus eritematoso sistémico y resultados negativos de crioglobulinas y aglutininas); se requieren dos criterios mayores y, al menos, uno menor, para hacer el diagnóstico^{3,11}.

El diagnóstico debe estar fuertemente asociado con la forma de presentación en el individuo. Ante un cuadro clínico concordante, en un paciente con lupus eritematoso, debe tenerse en cuenta como posibilidad diagnóstica. El diagnóstico también debe apoyarse en la histopatología, aunque no existen cambios patognomónicos. Los cambios morfológicos más frecuentes son: degeneración vacuolar de la membrana basal, edema papilar, infiltrado linfo-histiocítico angiocéntrico, degeneración dermo-epidérmica, depósito de IgM, IgA y C3, depósitos perivasculares de C3 y fibrinógeno e infiltrado de células mononucleares¹¹.

La presencia de autoanticuerpos circulantes en presencia de perniosis puede ser útil para el diagnóstico¹.

Diagnóstico diferencial
Sarcoidosis cutánea
Eritromegalia
Fenómeno de Raynaud
Síndrome del dedo azul
Policitemia vera
Embolia séptica

TABLA 1. Diagnóstico diferencial.

Cuando sea difícil hacer el diagnóstico, se deben tener en cuenta ciertas claves diagnósticas que se describen en la literatura científica, a saber:

- Aunque las lesiones mejoran en las épocas de verano, son persistentes y no llegan a desaparecer como en la perniosis idiopática.
- Detección de anticuerpos circulantes, principalmente ANA y anti-Ro/SSA, acompañada de la clínica.
- La inmunofluorescencia directa puede resultar valiosa en el estudio del paciente¹.

Tratamiento

El tratamiento es complicado, ya que muchas veces las lesiones no remiten o tienden a repetir y a permanecer a pesar de las medidas tomadas.

Las medidas terapéuticas se basan en tres pilares: profilaxis, tratamiento médico y tratamiento quirúrgico¹.

La principal medida profiláctica es la protección ante el frío por medio de barreras físicas¹². En otros estudios se ha demostrado que el abandono del tabaquismo puede mejorar los síntomas¹³. Si se generan infecciones en el área comprometida, deben tratarse con el antibiótico correspondiente⁵.

El tratamiento médico con corticoides tópicos ha demostrado ser efectivo, al igual que los fármacos vasodilatadores (ácido nicotínico, timoxamina).

Como tratamiento sistémico se ha propuesto el uso de antagonistas de los canales de calcio, tanto en la perniosis lúpica como en la perniosis idiopática¹³.

Se han reportado casos en los que se ha usado antipalúdicos con pentoxifilina, con efectos cuestionables.

Recientemente, se describió un caso que se trató con mifefenolato de mofetilo¹⁴, lo mismo que con tacrolimus local⁵. En cuanto al tratamiento quirúrgico se ha utilizado transplante de piel sana y simpatectomía química con buenos resultados^{15,16}.

Referencias

1. González MR, González R, Soloeta R. Perniosis lúpica. *Piel*. 2002;17:254-258.
2. Bielsa-Marsol I. Manifestaciones cutáneas poco frecuentes en el lupus eritematoso. *Piel*. 2006;21:79-85.
3. Arias SA, Girón MS, Callejas JL, Fernández MA, Ortego N. Lupus pernio or chilblain lupus? Two different entities. *Chest*. 2009;136:946-947.
4. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 1996;135:355-362.
5. Hedrich CM, Fiebig B, Hauck FH, Sallmann S, Hahn G, Pfeiffer C et al.. Chilblain lupus erythematosus – a review of literature. *Clin Rheumatol*. 2008;27:949-54.
6. Lotero MC. Perniosis. *Revista CES Medicina*. 2000;14:36-43.
7. Henry JL, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: Understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity*. 2006;39:433-444.
8. Werth VP. Cutaneous lupus insights into pathogenesis and disease classification. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. 2007;65:200-204.
9. Franceschini F, Calzavara-Pinton P, Quinzanini M, Cavazzana I, Bettoni L, Zane C, et al. Chilblain lupus erythematosus is associated with antibodies to SSA/Ro. *Lupus*. 1999;8:215-219.
10. Lutz V, Cribier B, Lipsker D. Chilblains and antiphospholipid antibodies: Report of four cases and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2010;163:645-646.
11. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus*. 2010;19:1050-1070.
12. Uter W, Proksh E, Schauder S. Chilblain lupus erythematoses. *Hautarzt*. 1988;39:602-605.
13. Su WPD, Perniciaro C, Rogers RS, White JW. Chilblain lupus erythematosus (lupus pernio): Clinical review of the Mayo Clinic experience and proposal of diagnostic criteria. *Cutis*. 1994;54:395-399.
14. Boehm I. Chilblain lupus erythematosus Hutchinson: Successful treatment with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol*. 2001;137:235-236.
15. Kanauchi H, Sakurai M, Aoshima T. Chilblain lupus erythematosus with response to pedicle skin transfer. *Rinsho Derma (Tokyo)* 1986;28:372-3.
16. Breathnach SM, Wells GC. Chilblain lupus erythematosus with response to chemical sympathectomy. *Br J Dermatol* 1979;101(Suppl 17):49-51.

Herpes simple crónico ulcerativo en un paciente con virus de la inmunodeficiencia humana

Ulcerative chronic herpes simplex in a patient with human immunodeficiency virus

Franchezca Zapata¹, Ana Cristina Ruiz²

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad CES. Medellín.
2. Médica dermatopatóloga CES; docente de Dermatopatología, Universidad CES. Medellín.

Resumen:

En pacientes inmunosuprimidos, las lesiones cutáneas del virus del herpes simple pueden presentarse en su forma usual; no obstante, son frecuentes las presentaciones graves, crónicas o sistémicas. El herpes simple crónico se define como aquella infección por el virus del herpes simple en su forma ulcerativa o hiperqueratósica, de más de un mes de evolución.

Se presenta el caso de un paciente positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana con lesiones ulcerativas periorales de cuatro meses de evolución, al cual se le hizo el diagnóstico de herpes simple crónico, mediante una biopsia de la lesión y que mejoró rápidamente tras la administración de aciclovir intravenoso.

PALABRAS CLAVE: herpes simple y VIH

Summary

Skin lesions of herpes simplex virus (HSV) infection in immuno-compromised patients can appear as they usually do or they may frequently have severe, chronic, systemic presentations. Chronic herpes simplex is characterized by ulcerative or hyperkeratotic lesions of HSV infection with an evolution time period longer than one month.

We present a case of an HIV positive patient with a 4 month evolution of peri-oral ulcerative lesions whom was diagnosed with chronic herpes simplex with a skin biopsy and who rapidly improved after the administration of intravenous acyclovir.

KEY WORDS: HIV, herpes simplex

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 32 años de edad, residente en Purísima (Córdoba), desempleado, soltero y sin hijos; consultó por un cuadro clínico de cuatro meses de evolución de lesiones costrosas en la región perinasal, inicialmente dolorosas, que se fueron extendiendo progresivamente al dorso nasal y al labio superior. Recibió manejo con tetraciclina, levofloxacina y vancomicina (intrahospitalario),

sin mejoría. Finalmente consultó a una clínica privada, en donde le practicaron varios exámenes de laboratorio, incluso ELISA para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cual resultó positivo, y fue remitido a nuestra institución para su manejo. Negaba otros antecedentes personales de importancia.

En el examen físico presentaba una placa ulcerada cubierta por costra “melicérica” y serohemática que comprometía la región perioral, el dorso nasal y parte de ambos pómulos (**FIGURA 1**). Además, se observaban

Correspondencia:

Frachezca Zapata

Email:

franchezca@gmail.com

Recibido: 3 de octubre de 2012.

Aceptado: 12 de enero de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.



FIGURA 1. Placa ulcerada cubierta por costra “melicérica”.



FOTOGRAFÍA 2. Lesiones ulceradas en glúteos con tejido de granulación alrededor.

dos lesiones ulceradas en los glúteos, la mayor de ellas de 3 cm de diámetro, con tejido de granulación en su interior (**FIGURA 2**).

En los exámenes de laboratorio era de destacar el resultado de CD4 de 31 por ml; se decidió, entonces, practicar dos biopsias de la lesión centrofacial, teniendo como diagnósticos de trabajo micosis profunda, tuberculosis cutánea, leishmaniasis o un herpes simple crónico.

En el informe de histopatología se reportó una ulceración epidérmica con fibrina, neutrófilos y detritos celulares, y, además, se identificaron algunas células

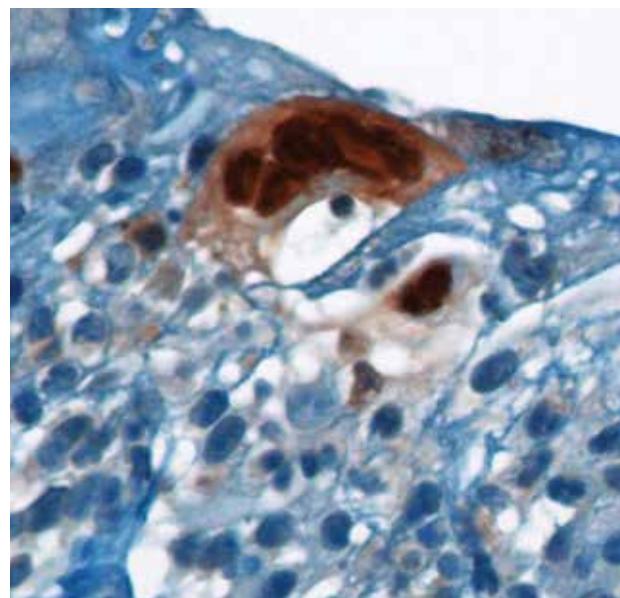


FIGURA 3. Inmunohistoquímica positiva para HSV-2 40X.



FIGURA 4. Paciente tras dos semanas de tratamiento con aciclovir.

escamosas con múltiples núcleos, aclaramiento y molidamiento nuclear. La dermis subyacente contenía moderado infiltrado compuesto de linfocitos y neutrófilos. Las células epiteliales por inmunohistoquímica presentaban cambios citopáticos positivos para herpes de tipo 2 (**FIGURA 3**).

Se inició tratamiento con 750 mg de aciclovir intravenoso (10 mg/kg) cada 8 horas durante dos semanas, tras lo cual el paciente presentó notable mejoría de sus lesiones y fue dado de alta (**FIGURA 4**).

Discusión

El virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) pertenece a la familia de los alfa herpes virus; el serotipo 1 compromete principalmente la región orolabial y, el serotipo 2, la región anogenital, pero pueden intercambiarse y hay también casos reportados de compromiso multifocal por el mismo serotipo¹.

El HSV-2 ha sido implicado como uno de los desencadenantes de la pandemia actual de VIH. Una serie importante de estudios proporciona evidencia de una relación sinérgica entre la transmisión del VIH y el HSV-2²⁻⁴; además, las poblaciones con alta prevalencia de HSV-2 tienen igualmente alta seroprevalencia de VIH⁵. Así, a medida que los linfocitos T CD4 disminuyen por debajo de 200 por ml, aumenta el riesgo de infección por HSV y de manifestaciones graves. Sin embargo, cuando se inicia el tratamiento antirretroviral, aunque aumentan los niveles de los linfocitos T CD4, aumenta el riesgo de infección y manifestaciones clínicas del HSV por el síndrome de reconstitución inmunitaria⁶.

En pacientes inmunosuprimidos las lesiones cutáneas del HSV pueden presentarse en su forma usual; no obstante, son frecuentes las presentaciones graves, crónicas o sistémicas. El caso de este paciente era el de un herpes simple crónico, definido como aquella infección por HSV en su forma ulcerativa o hiperqueratósica de más de un mes de evolución^{1,7}. En este como en otros casos reportados, la confirmación diagnóstica fue tardía debido a la poca sospecha clínica; además, la realización de un test de Tzanck o de un cultivo viral es difícil y, a menudo, se obtienen falsos negativos; por esta razón, la biopsia de la lesión ulcerativa o hiperqueratósica suele ser el método diagnóstico de elección en las presentaciones crónicas del HSV. Otras técnicas, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la hibridación *in situ*, también son útiles pero no se encuentran disponibles en nuestro medio^{1,8}.

En cuanto al tratamiento del herpes crónico en pacientes con VIH, la mayoría de autores coinciden en que lo ideal es iniciar el tratamiento antiviral con aciclovir (10 mg/kg) cada 8 horas durante 14 días, el cual empleado en este paciente. Como tratamientos de segunda línea estarían el famciclovir, el valaciclovir, el cidofovir, el foscarnet y la vidavirina; también, se podría emplear un tratamiento combinado en caso de no obtenerse remisión, o como tercera línea de tratamiento, la talidomida, la crioterapia, el imiquimod y la cirugía.

El tratamiento supresor con aciclovir es algo que no se debe olvidar siempre que sea posible, ya que se ha encontrado que los pacientes con VIH coinfectados por el HSV tienen peor pronóstico, debido a que este último parece aumentar la carga viral del VIH mediante la liberación de productos génicos y de citocinas que aceleran su transcripción^{1,9-11}.

En conclusión, se presenta un caso de herpes simple crónico en su variedad ulcerativa en un paciente con VIH, diagnóstico que se debe sospechar en todo paciente inmunosuprimido que presente lesiones ulcerativas o hiperqueratósicas de más de un mes de evolución.

Referencias

- Wauters O, Lebas E, Nikkels AF. Chronic mucocutaneous herpes simplex virus and varicella zoster virus infections. J Am Acad Dermatol. 2012;66:e217-27.
- Corey L, Wald A, Celum CL, Quinn TC. The effects of herpes simplex virus-2 on HIV-1 acquisition and transmission: A review of two overlapping epidemics. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004;35:435-45.
- Celum CL. The interaction between herpes simplex virus and human immunodeficiency virus. Herpes. 2004;11(Suppl.1):36A-45A.
- van de Perre P, Segondy M, Foulongne V, Ouedraogo A, Konate I, Huriaux J-M, et al. Herpes simplex virus and HIV-1: Deciphering viral synergy. Lancet Infect Dis. 2008;8:490-7.
- Weiss HA, Buvé A, Robinson NJ, van Dyck E, Kahindo M, Anagonou S, et al. The epidemiology of HSV-2 infection and its association with HIV infection in four urban African populations. AIDS. 2001;15(Suppl.4):S97-108.
- Duffus WA, Mermin J, Bunnell R, Byers RH, Odongo G, Ekwaru P, et al. Chronic herpes simplex virus type-2 infection and HIV viral load. Int J STD AIDS. 2005;16:733-5.
- Salvini F, Carminati G, Pinzani R, Carrera C, Rancilio L, Plebani A. Chronic ulcerative herpes simplex virus infection in HIV-infected children. AIDS Patient Care STDS. 1997;11:421-8.
- Maharaj R, Parboosingh R, Moodley M, Naicker S, Ramdial PK. An unusual hypertrophic genital mass lesion: A diagnostic and treatment dilemma. J Clin Virol. 2009;46:303-4.
- Fangman WL, Rao CH, Myers SA. Hypertrophic herpes simplex virus in HIV patients. J Drugs Dermatol. 2003;2:198-201.
- Barde C, Piguet V, Pechère M, Masouye I, Saurat J-H, Wunderli W, et al. Management of resistant mucocutaneous herpes simplex infections in AIDS patients: A clinical and virological challenge. HIV Med. 2011;12:367-73.
- Barnabas RV, Celum C. Infectious co-factors in HIV-1 transmission herpes simplex virus type-2 and HIV-1: New insights and interventions. Curr HIV Res. 2012;10:228-37.

MINIFICHA

ENBREL® 25 MG Y 50 MG PFS

ENBREL® 50 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN AUTOINYECTOR

Enbrel® Composición: Etanercept. **Indicaciones:** Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a severa. Etanercept puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato, cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) ha sido inadecuada, incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular en niños entre los 4 y 17 años cuando la respuesta a uno o más DMARDs ha sido inadecuada. Para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 8 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis, el tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Embarazo, lactancia y menores de 4 años. **Advertencias y Precauciones:** Historia de infecciones crónicas o recurrentes o condiciones subyacentes que puedan predisponer al paciente a infecciones. Monitorización para el desarrollo de nuevas infecciones. Reacciones alérgicas o anafilácticas. Inmunosupresión. Discrasias sanguíneas. Formación de autoanticuerpos. Vacunaciones. Trastornos desmielinizantes de SNC. ICC. Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Enbrel. Antes del inicio de la terapia con Enbrel, cualquier paciente con riesgo de TBC debe ser evaluado en cuanto a la infección latente o activa. Debe tenerse precaución cuando etanercept sea administrado a pacientes identificados como transportadores del virus de la Hepatitis B, aunque una relación de causalidad con etanercept no ha sido establecida. Ha habido reportes de empeoramiento de la Hepatitis C en pacientes que recibían etanercept, aunque una relación de causalidad con etanercept no ha sido establecida. La seguridad de Enbrel no ha sido establecida durante el embarazo ni la lactancia. **Reacciones adversas:** Las reacciones en el sitio de inyección tuvieron una incidencia superior al placebo, infecciones, siendo las más frecuentes en vías respiratorias superiores, también se han reportado infecciones serias y fatales, reacciones alérgicas serias como angioedema y urticaria, raramente se han reportado reacciones alérgicas severas, los procesos malignos no han mostrado una mayor incidencia que la esperada en la población general, formación de autoanticuerpos incluyendo ANAS y anticardiolipina. Adicionalmente, después de la comercialización se han reportado eventos adversos que incluyen: fiebre; reacciones alérgicas en piel como prurito, rash y urticaria; formación de autoanticuerpos; discrasias sanguíneas como trombocitopenia, anemia, leucopenia o pactopenia, convulsiones, eventos desmielinizantes de SNC, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclásica), lupus eritematoso subagudo, lupus eritematoso discole, síndrome lúpico reacciones alérgicas/anafilácticas serias, empeoramiento de ICC. Aumento de enzimas hepáticas, hepatitis autoinmune. En general los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos vistos en los pacientes adultos. La infección fue el evento adverso más común reportado en pacientes pediátricos que recibieron ENBREL® y ocurrió con una incidencia similar a la del placebo. En los estudios clínicos realizados en pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ENBREL®, fueron reportados dos casos de infección por varicela con signos y síntomas indicativos de meningitis aséptica y se reportaron cuatro eventos de síndrome de activación de macrófagos. **Interacciones medicamentosas:** La administración concomitante con anakinra ha mostrado una mayor tasa de infecciones serias. En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso. En un estudio clínico se adicionó etanercept a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con etanercept solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo. **Dosisificación:** **Usos en adultos.** **Artritis Reumatoidea, Artritis psoriásica y Espondilitis Anquilosante:** Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de etanercept por semana, administrados una vez a la semana en dosis única, como inyección subcutánea. Psoriasis en Placas: La dosis de etanercept es de 50 mg una vez a la semana administrados en una inyección subcutánea. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana. **Usos en Niños:** La dosificación de etanercept en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg. Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa prellenada de dosis fija o un autoinyector. **Artritis idiopática juvenil:** Niños (< 4 a < 18 años): 0,4 mg/Kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis). **En niños,** el tratamiento con glucocorticoides medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®. Etanercept no ha sido estudiado aún en niños < 4 años de edad. **Psoriasis en placas:** Niños (> 8 a < 18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe discontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas. Si está indicado el retrasamiento con etanercept, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Presentaciones comerciales y Registro Sanitario:

ENBREL JERINGA PRELENADA: ENBREL® 25 mg PFS

Caja plegable de cartón con 4 bandejas plásticas conteniendo cada una: una jeringa prellenada con aguja de acero inoxidable integrada y 2 torundas de alcohol. Registro Sanitario No. INVIMA 2007M-0007384.

ENBREL® 50 mg PFS:

Caja plegable de cartón con 4 bandejas plásticas conteniendo cada una: una jeringa prellenada con aguja de acero inoxidable integrada y 2 torundas de alcohol. Registro Sanitario No. INVIMA 2007M-0007375.

ENBREL® 50 mg SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN EN AUTOINYECTOR

Caja plegable con 4 autoinyectores de 50 mg. Registro Sanitario No. INVIMA 2007M-0007375 - Venta bajo fórmula médica.

Información adicional disponible en los vademécum y en la Dirección
Médica de Pfizer S.A. Tel. (1) 4178329 - Bogotá - Colombia - CDS v 28.0

