

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 Toron, Toronto, Canada

Juan Guillermo Chalela

Esp. en Medicina Interna, Esp. en Dermatología.
Fundación Santafé 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.

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.

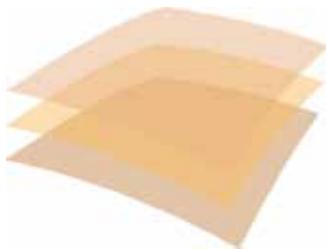
María Isabel Barona

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 2010-2012

Presidente Nacional

Ángela Seidel (Armenia)

Vicepresidente

Elkin Omar Peñaranda (Bogotá D.C.)

Presidente Honorario

Ángela Inés Zuluaga (Medellín)

Presidente del Congreso

Hernán Emilio Duque (Pereira)

Secretaria general

Lucia Van Den Enden (Manizales)

Tesorera

Mónica Elena Rivera (Bogotá D.C.)

Vocales

Edgar Augusto Moreno (Bucaramanga)

Yolanda Giraldo (Bogotá D.C.)

Luis Felipe Reyes (Sincelejo)

Aurelio Falabella (Santiago de Cali)

José Gustavo Corredor (Santiago de Cali)

Julian Cadavid (Medellín)

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 investiga-

ción 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/30publications/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 clí-

nica 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 corroboren 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 pixeles 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.

En el tratamiento del acné inflamatorio



(Clindamicina 1% y Peróxido de Benzoílo 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 desembarazantes o abrasivos. Deberá evitarse el contacto con los ojos y las membranas mucosas.

EFEKTOSSECUNDARIOS: 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

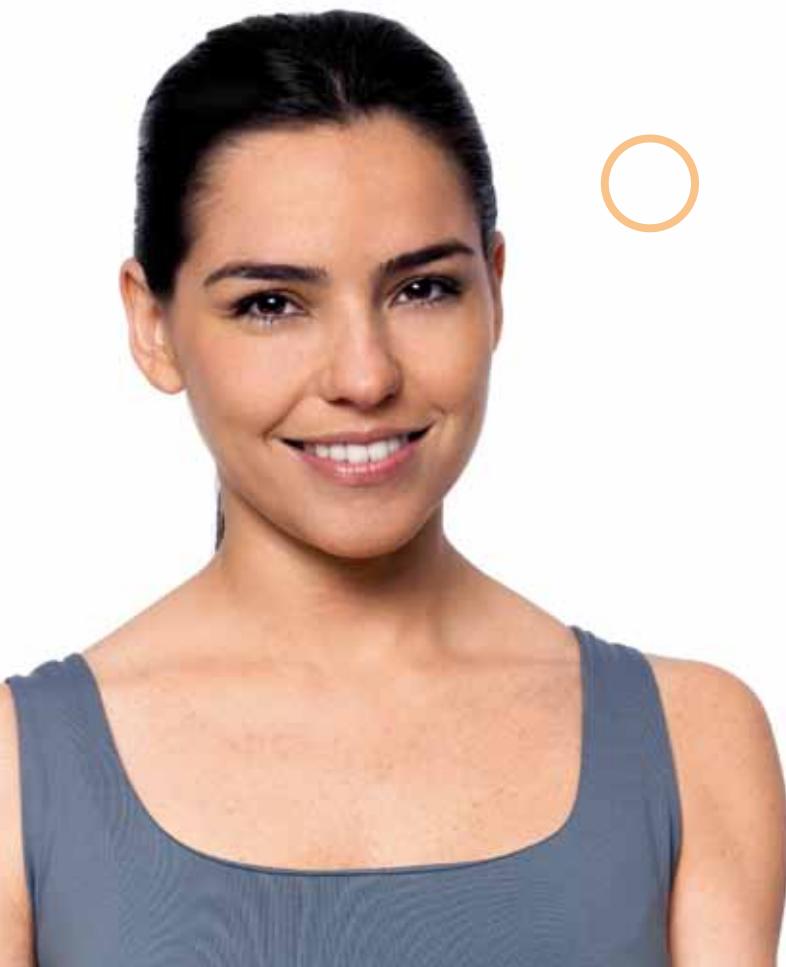




Finacea®



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, Zaumseil 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 BSP018000 910858



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



Bayer HealthCare

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/homepage.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.

Umbrella®

El protector solar que está por encima de todos

Umbrella® contiene Tinosorb M, vitamina E, Filtro Biológico que actúa *protegiendo el ADN celular*

● Pantalla y filtro solar con **alto SPF**.

● **Amplio espectro** de cubrimiento frente a la radiación **UVA** y **UVB**.

● Extraordinaria **fotoestabilidad**.

● **Previene** el envejecimiento prematuro.

● Excelente **tolerancia cutánea**.

● Efecto **cosmético** inmejorable.

 **medihealth**
Cuidamos lo que la naturaleza crea... *tu piel*



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 por la piel, en tratamientos prolongados existe 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 si se utilizan vendajes exclusivos. Hasta el momento no existen estudios que demuestren la inocuidad del uso tópico de corticoides en mujeres embarazadas. Durante el período de lactancia se debe utilizar bajo estrecha vigilancia médica. Para uso externo único. **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 14 días sin la supervisión del paciente. Venta con fórmula médica. **Manténgase fuera del alcance de los niños.** Almacenar a temperatura no mayor de 30°C. (Reg. San. INVIMA No. 2011M-001791). Fabricado por **Severiano Fernández M y Gia Ltda. Bogotá, D.C. Colombia.**

BIBLIOGRAFÍA: 1. Péridé-Franchimont C, Péridé G. 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. Aparavirate W, Udompatakul M, Rattanamongkoljai S. Topical antifungal agents for seborrheic dermatitis: systematic review and meta-analysis. Source Skin Center, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand. J Med Assoc Thai. 2011; Jun;94(6):556-60. 3. Elewski B. An investigator-blinded, randomized, 4-week, parallel-group, multicenter pilot study to compare the safety and efficacy of a nonsteroidal cream (Propiconazole 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; (Suppl)S48-53.

LÍNEA DERMATOLÓGICA
Respaldo en terapias efectivas
www.revistasdecoletina.com

Editorial

218

La nueva cara de la dermatología oncológica

Álvaro Enrique Acosta.

Haga usted el diagnóstico

221

Hombre joven con nódulo indoloro en la oreja, ¿cuál es su diagnóstico?

Paula Andrea López, Alejandro Posada.

Artículos de investigación

222

Tolerancia a inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 en casos de alergia o intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos convencionales: experiencia en un centro

Eduardo Echeverry, Carlos Serrano. 222

Características clínicas y epidemiológicas de las toxicodermias en pacientes hospitalizados del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, 2007-2009

María Cristina Trujillo, Luz Adriana Vásquez 231

Artículos de revisión

239

Vitamina D y piel

Ana Lucía Molina, Ángela Londoño 239

Tendencia de la incidencia y la mortalidad en melanoma maligno en los últimos 60 años y análisis de los datos del Registro Poblacional (sic.) de Cáncer de Cali

Catalina Oliveros, Juan Carlos Bravo, Ángela Zambrano, Magda Cepeda, Ana Francisca Ramírez 255

Reportes de caso

266

Enfermedad de Behçet asociada a trombosis venosa

Yury Alexander Usuga, Gloria Andrea Vargas, Margarita María Velásquez, Luis Alfonso Correa 266

Síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico

Manuela Cadavid, Franchezca Zapata, Maddy Mejía, Juliana Calle, Ana Cristina Ruiz 270

Virilización por un tumor de ovario de células esteroideas

Cristina Escobar, Gabriel Ceballos, Luis Alfonso Correa 274

Melanoniquia longitudinal como manifestación de un carcinoma escamocelular *in situ* de la matriz ungular

Santiago Andrés Ariza, Marian Rolon, Manuel Fernando Ortiz 278

Dermatosis acuáticas

Víctor Otero 281

Accidente cerebro-vascular isquémico en cirugía dermatológica

Catalina Oliveros, Jairo Quiñones 285

Haga usted el diagnóstico. Parte 2

289

La nueva cara de la dermatología oncológica

La dermatología oncológica ha venido cambiando en forma vertiginosa en los últimos años y estos cambios representan tan solo la ‘punta del iceberg’, el preludio de lo que afortunadamente vamos a tener la oportunidad de ver y aplicar.

Durante muchos años, la dacarbazine, con muy bajo porcentaje de remisión, 7 %, era la reina del tratamiento en el melanoma metastásico. Ahora, el tratamiento dirigido (*Targeted therapy*) ha tocado a la puerta y el melanoma se la ha abierto. Después de veinte años de investigación en la penumbra, aparece el vemurafenib, medicamento que inhibe en forma específica el gen *B-RAF*; la V-600E es la mutación más frecuente. Un paciente con metástasis diseminadas, con puntaje de Karnofski bajo, comienza a tomar este medicamento en forma oral –que la mayoría de las veces es relativamente bien tolerado– y en un par de semanas su puntaje mejora en forma significativa, y en la tomografía axial o en la tomografía por emisión de positrones se puede demostrar que sus metástasis han disminuido e, incluso, que muchas de ellas han desaparecido.

Para los que nos toca ver sufrir y morir a los pacientes con melanoma diseminado, el pasar de la dacarbazine a este prometedor medicamento es un salto cualitativo que percibimos como cercano ‘a un milagro’. Los pesimistas consideran que ‘más es la bulla’ porque, igual, la espectacular remisión dura solo unos pocos meses, al cabo de los cuales el paciente sufre una recaída y muere. Los optimistas, que somos los que vemos hacia el futuro, consideramos que lograr que un paciente con enfermedad generalizada pueda tener unos meses de vida de buena calidad es un logro muy importante.

Hasta la fecha, las opciones de tratamiento eran muy limitadas,

con escasa mejoría clínica y no cambiaban la supervivencia. El vemurafenib tiene efectos favorables en la evolución clínica, en el periodo libre de recaídas y en la supervivencia global, con un perfil seguro, es decir, pocos pacientes abandonan el tratamiento. Este nuevo medicamento, que se comenzó a investigar en el 2008, fue aprobado en tiempo récord por la *Food and Drug Administration* (FDA) en agosto de 2011, gracias a su espectacular efecto. La tercera versión de este año 2012 de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la recomienda. Pero la visión optimista va más allá: este medicamento es solo el primero de una larga lista que,

"La clasificación clínica, patológica y molecular de los melanomas, permitirá retomar tratamientos que 'no sirven' para administrarlos en pacientes muy seleccionados."

¿CUÁNTOS TIPOS DE MELANOMA REALMENTE EXISTEN? EL FUTURO LO DEFINIRÁ.

Editorial

en la actualidad, están en plena investigación.

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. El CTLA-4 es una molécula inhibidora que juega un papel mayor al regular la autoinmunidad; actúa como un punto de control, limitando la activación y expansión de la célula T. El ipilimumab aumenta la respuesta inmunitaria antitumoral, activando una subpoblación de linfocitos T citotóxicos contra antígenos del tumor. En otras palabras, no es una acción antitumoral directa: este medicamento permite a las células T reconocer y atacar el melanoma. La activación del sistema inmunitario también trae como consecuencia efectos secundarios que, a diferencia de los del vemurafenib, pueden llegar a ser graves. El efecto en un número importante de pacientes ha permitido estudiar el sistema inmunitario en forma sistemática y hacia el futuro permitirá diseñar estudios con tratamiento inmunológico. El ipilimumab demostró aumento en la supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico. En forma global la remisión se presenta en 33% de los casos y puede ser tardía, a las 12 semanas; incluso, puede ocurrir después de la progresión radiológica. Los pacientes que mejoran tienen remisiones más duraderas, de meses a años.

Además, solo estamos hablando de monoterapia, pero también se está investigando en forma activa el tratamiento combinando más de

un medicamento. Por ejemplo, ya se están llevando a cabo ensayos clínicos combinando el vemurafenib, que actúa en forma inmediata pero que tiene una duración corta, con el ipilimumab, que actúa en forma tardía y con remisiones prolongadas.

Mientras escribo estas líneas, se están llevando a cabo infinidad de ensayos clínicos de fase II-III con medicamentos muy sofisticados y prometedores para pacientes con melanoma metastásico. Se están utilizando proteínas de fusión, como L19-IL2, que es un *fully human vascular targeting immunocytokine*. El OncoVEX™ es apasionante: se modifica al virus, de suerte que 'se le enseña a comportarse en forma adecuada' y, al ser introducido dentro de las células cancerosas, puede crecer dentro de ellas y luego matarlas. Además, hace que el cuerpo produzca más GM-CSF (*Granulocyte and Macrophage Colony Stimulating Factor*) que es un factor de crecimiento que estimula al sistema inmunitario a reconocer y atacar las células cancerosas.

El Allovectin-7™ (terapia génica) también incrementa la habilidad del sistema en el mismo sentido. El PD-1 (*Blockade of Programmed Death 1*) es un receptor inhibidor que es expresado por las células T activadas y que puede mediar en la inmunosupresión. La inhibición de la interacción entre PD-1 y PD-L1 puede aumentar la respuesta de las células T *in vitro* y mediar la actividad antitumoral preclínica. Los inhibidores de los PD-1 son motivo de activa investigación.

La ACT (*Adoptive T Cell Therapy*) consiste en aislar a los linfocitos tumorales reactivos de un paciente de-

terminado, llevarlos al laboratorio para hacerlos crecer y activarlos para infundirlos de nuevo en el paciente mencionado. El trametinib tiene un buen potencial de actividad antineoplásica por ser un inhibidor de la vía de señalización MEK MAPK/ERK kinase, que regula el crecimiento celular.

La inhibición de la angiogénesis también se está estudiando en forma activa, por ejemplo, el E7080, inhibidor del VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Los inhibidores del C-KIT podrían tener su utilidad, especialmente, en el tratamiento del melanoma acral lentiginoso, que es el más frecuente en los estratos socioeconómicos I a III en Colombia.

En un futuro no muy lejano, los melanomas se podrán marcar para poderlos caracterizar, con los objetivos de:

1. Establecer su pronóstico.
2. Definir si son aptos para el tratamiento dirigido (*Targeted therapy*), por ejemplo, si tienen la mutación en el *B-RAF*.
3. Definir si son sensibles a la inmunoterapia.
4. Combinación de tratamientos.

La clasificación clínica, patológica y molecular de los melanomas, permitirá retomar tratamientos que 'no sirven' para administrarlos en pacientes muy seleccionados.

¿Cuántos tipos de melanoma realmente existen? El futuro lo definirá.

Todo esto que estamos comentando, apreciados colegas, no es ciencia ficción, no es algo lejano que solo se lleva a cabo en los países desarrollados del norte. En Colombia ya se cerró la inclusión de pacientes en un estudio de fase III sobre vemurafenib y estamos esperando la introducción comercial de esta molécula al final de este año o a principios del 2013. En Cartagena se llevó a cabo el lanzamiento del ipilimumab. Colombia ha sido uno de los países elegidos para un estudio de vismodegib (inhibidor de la vía hedgehog), de suerte que los pacientes con carcinoma basocelular avanzado que no pueden ser operados ni irradiados, o con carcinoma basocelular metastásico, se beneficiarán con este medicamento.

El punto delicado para los países en desarrollo, como el nuestro, son los altos costos de estos medicamentos. Pero, independientemente del impacto económico en el sistema de salud, estos medicamentos ya están llegando y seguirán llegando más. A los dermatólogos nos corresponde el reto de capacitarnos y de estar el día con los avances científicos en la dermatología oncológica, para poder ofrecer a nuestros pacientes con cáncer de la piel, el mejor enfoque diagnóstico y terapéutico.

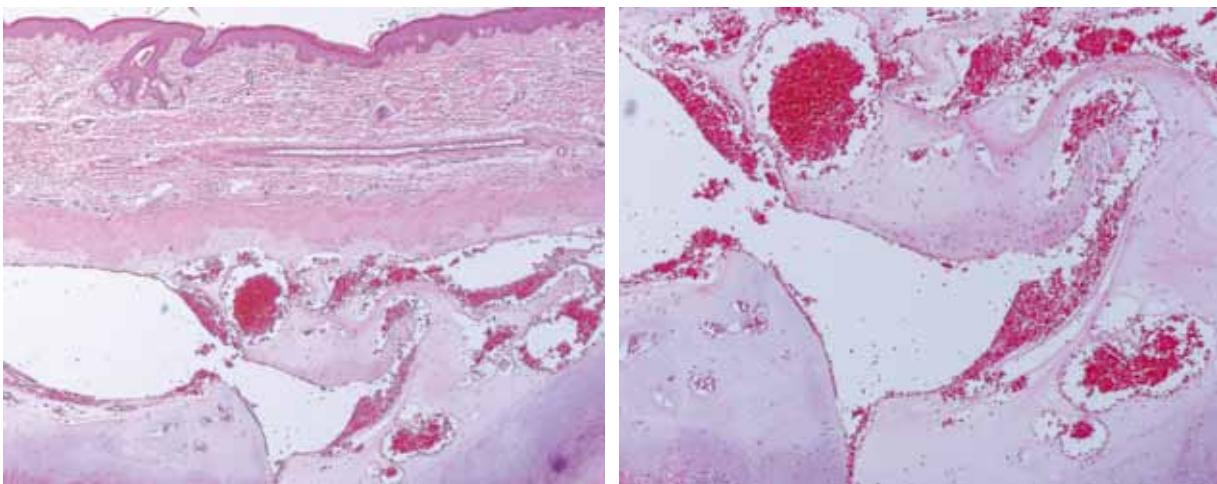
ÁLVARO ENRIQUE ACOSTA MADIEDO DE HART

Hombre joven con nódulo indoloro en la oreja, ¿cuál es su diagnóstico?

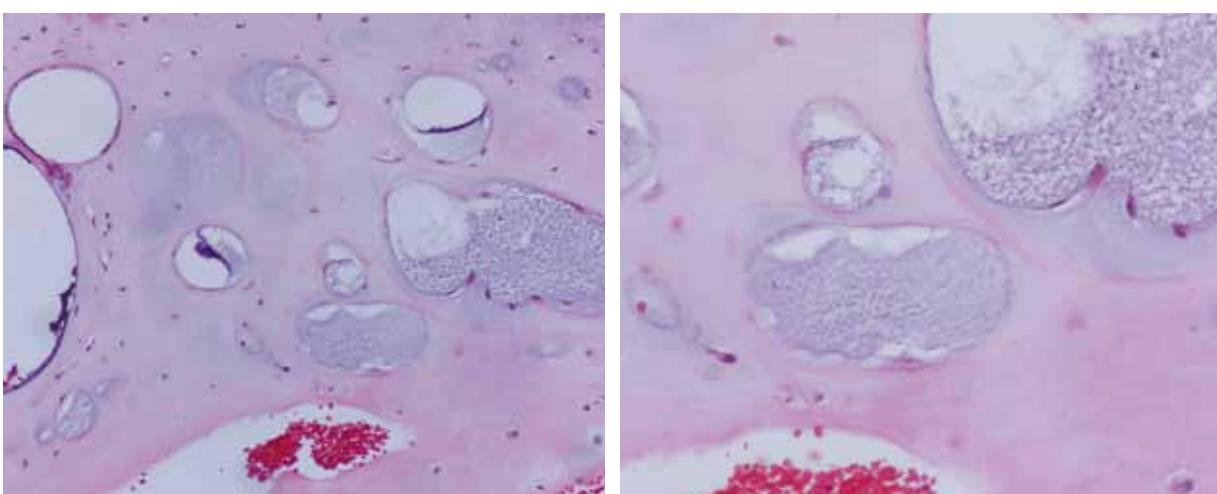
Young man with a painless nodule on the ear, what is your diagnosis?

Paula Andrea López¹, Alejandro Posada²

1. Médica, residente de primer año de Dermatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médico residente de primer año de Patología Anatómica y Clínica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia



FIGURAS 1 Y 2. Piel de la oreja con numerosas cavidades intracartilaginosas, con eritrocitos en su interior. Hematoxilina y eosina, 2X y 4X.



FIGURAS 3 Y 4. Espacios intracartilaginosos sin revestimiento epitelial, unos con material mucinoso y otros con eritrocitos en su interior. Hematoxilina y eosina, 10X y 20X.

Se trata de un paciente de sexo masculino de 35 años de edad con una masa no dolorosa de crecimiento progresivo, en el hélix de la oreja derecha, de un año de evolución. Se tomó biopsia, cuyos cambios panorámicos se ilustran en las FIGURAS 1 Y 2.

Correspondencia: Alejandro Posada
Email: alposadare@unal.edu.co

Recibido: 14 de junio de 2012.

Aceptado: 15 agosto de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO? CONTINÚA EN LA PÁG. 289

Tolerancia a inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 en casos de alergia o intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos convencionales: experiencia en un centro

Tolerance to cyclooxygenase 2 selective inhibitors in patients with non steroidal anti-inflammatory drug sensitivity: experience in a center

Eduardo Echeverry¹, Carlos Serrano^{1,2}

1. Médico Internista. Servicio de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
2. Médico Internista-Alergólogo. Unidad de Alergia, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Resumen

Antecedentes. La baja prevalencia de reacciones cruzadas con inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) en pacientes con alergia o intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) convencionales, permite practicar una prueba de provocación con buen margen de seguridad para verificar la tolerancia a uno o varios de estos fármacos.

Objetivo. Evaluar la tolerancia a inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con intolerancia o alergia a los AINE convencionales en un centro médico de Cali, mediante un protocolo corto de provocación oral.

Métodos. Entre enero de 2006 y diciembre de 2010, se seleccionaron los pacientes con alergia o intolerancia a los AINE convencionales y se les practicó una prueba de provocación oral con protocolo corto –tres pasos progresivos–, con un inhibidor selectivo de COX-2 (meloxicam o etoricoxib). La prueba se consideró positiva si el paciente presentaba urticaria, rinoconjuntivitis, angioedema, anafilaxia o broncoespasmo, caracterizado este último por caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) de 20 % o más.

Resultados. Se incluyeron 54 pacientes (78 % eran mujeres), con un rango de edad de 13 a 70 años y una media de 39,6 años. A 43 pacientes se les retó con meloxicam (79,6 %) y, a 11 pacientes, con etoricoxib (20,4 %); 49 pacientes toleraron la prueba (90,7 %) y solo 5 (todos con meloxicam) presentaron algún tipo de reacción (9,3 %). De estos cinco, en tres se repitió la prueba de provocación con etoricoxib y todos lo toleraron.

Conclusión. La gran mayoría de sujetos con intolerancia o alergia a los AINE convencionales toleraron la administración de dos inhibidores de la COX-2 mediante una prueba corta de provocación oral. Esta constituye la primera serie de pacientes con alergia o intolerancia a los AINE y su tolerancia a inhibidores selectivos de COX-2 en nuestro país.

PALABRAS CLAVE: alergia e intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos (AINE), prueba corta de provocación oral, inhibidores de COX-2, meloxicam, etoricoxib, prueba de provocación repetida.

Correspondencia:

Carlos Serrano

Email:

cd_serrano@yahoo.com

Recibido: 22 de mayo de 2012.

Aceptado: 5 de julio de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Background: Patients with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) sensitivity have a low prevalence of cross-reaction to COX-2 selective inhibitors. Oral drug challenge with these agents can be done in a clinical setting with a good safety profile.

Objective: To evaluate tolerance to COX-2 selective inhibitors in patients with history of NSAID sensitivity using a shortened oral drug challenge.

Methods: Patients with NSAID sensitivity were included. A shortened oral drug challenge with a COX-2 selective inhibitor (meloxicam or etoricoxib) was carried out. The challenge was considered positive if any of the following symptoms appeared: urticaria, rhinoconjunctivitis, angioedema, anaphylaxis or bronchospasm, the latter defined as a fall in FEV₁ equal or greater than 20%.

Results: Fifty-four patients were enrolled (78% were women), with a mean age of 39.6 years (range, 13 to 70 years). Forty three patients were challenged with meloxicam (79.6%) and 11 with etoricoxib (20.4%). Forty nine patients tolerated the drug challenge (90.7%), and only five patients (all challenged with meloxicam) developed a reaction (9.3%): urticaria in two, urticaria plus angioedema in one, and broncospasm in other two. From these, three were re-challenged with etoricoxib and all of them tolerated it.

Conclusion: Most of the subjects with NSAID sensitivity tolerated a COX-2 selective inhibitor by means of a shortened oral drug challenge. This is the first cohort of patients with NSAID sensitivity and its tolerance to COX-2 selective inhibitors published in our country.

KEYWORDS: NSAID sensitivity, shortened oral drug challenge, COX-2 selective inhibitors, meloxicam, etoricoxib, re-challenge.

Introducción

La alergia o intolerancia a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) plantea un reto clínico importante, por el entendimiento parcial que hasta hace poco se tenía de la etiopatogénesis, la prevalencia cada vez en aumento, la diversidad en las manifestaciones clínicas y en las técnicas de diagnóstico empleadas, así como de la variabilidad de la población estudiada y las múltiples condiciones asociadas que pueden llevar a confusión, tales como el antecedente de reacciones medicamentosas previas, historia de asma y el uso de antihistamínicos y otros fármacos que puedan alterar las respuestas fisiológicas¹.

Se ha dejado de lado la hipótesis alérgica o dependiente de IgE como único factor que explique la fisiopatogénesis de esta entidad y se ha profundizado en el rol del metabolismo del ácido araquidónico y los diferentes procesos del metabolismo transcelular que llevan a la producción de sustancias conocidas como lipoxinas, que interactúan con las células y enzimas presentes en

el sitio de la inflamación, y a las cuales se les atribuye principalmente funciones antiinflamatorias^{2,3}. En las series de pacientes asmáticos que desarrollan intolerancia a los AINE, se propone un déficit en la regulación de la actividad de la ciclooxygenasa 2 (COX-2), lo cual lleva a la expresión exagerada de los metabolitos derivados de la COX-1, al parecer por un fenómeno compensatorio, dado principalmente por el aumento en la liberación de cisteínil leucotrienos (*Cis-LT*) C₄, D₄ y E₄, que está asociado de manera importante al broncoespasmo que presentan muchos de estos pacientes⁴.

En la literatura científica se describe con escasa frecuencia la presencia de reacciones cruzadas entre AINE en pacientes sin entidades que predispongan a fenómenos de hipersensibilidad, como la enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico o la urticaria crónica idiopática⁵. Sin embargo, con el aumento progresivo de las dosis de inhibidores débilmente selectivos de La COX-1 o COX-2, se ha visto cómo comienzan a aparecer algunas de estas reacciones^{1,6}. Dichas reacciones van desde cuadros de rinosinusitis crónica, la

cual se encuentra casi de manera invariable sobre todo en pacientes asmáticos, hasta cuadros de broncoespasmo, urticaria, angioedema y anafilaxia⁷.

La prevalencia de reacciones a inhibidores de La COX-2 en pacientes con intolerancia a inhibidores de la COX-1, es aún más infrecuente. Sin embargo, la necesidad de administrar con mayor seguridad un AINE en quienes así lo requieran, ha llevado a buscar herramientas diagnósticas que permitan otras alternativas. En este sentido, se han establecido las pruebas de provocación oral como el método de referencia por su mayor sensibilidad y especificidad⁸. La mayoría de estas pruebas se ha llevado a cabo en múltiples pasos y en dos días consecutivos^{9,10}. En pocos estudios se ha evaluado la tolerancia utilizando un protocolo corto que incluya pocos pasos¹¹.

Nuestro objetivo fue evaluar la tolerancia a meloxicam y etoricoxib mediante un protocolo corto de provocación oral, en un grupo de pacientes con intolerancia o alergia conocida a AINE convencionales, que consultaron a la Unidad de Alergias de la Fundación Valle del Lili, en Cali, Colombia.

Métodos

Los pacientes con antecedente de alergia, definida como una reacción selectiva a un solo AINE, o intolerancia, definida como la reacción a dos o más AINE convencionales, evaluados en la consulta externa de la Unidad de Alergias de la Fundación Valle del Lili, de enero de 2006 a diciembre de 2010, fueron sometidos a un protocolo oral corto, de tres pasos progresivos, previa firma del consentimiento informado y con el requisito de cumplir los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 12 años y antecedentes de reacciones de tipo urticaria, angioedema, anafilaxia, rinoconjuntivitis o broncoespasmo tras la administración de uno o más AINE convencionales. Los criterios de exclusión establecidos fueron: antecedentes de alergia a inhibidores de la COX-2 o utilización de antihistamínicos o antileucotrienos en los últimos ocho días.

El protocolo se llevó a cabo con meloxicam en 43 pacientes (79,63 %) y, con etoricoxib, en 11 pacientes (20,37 %), sin que existiera algún criterio o preferencia para utilizar un inhibidor de COX-2 en lugar de otro. Se inició con placebo administrado en una cápsula opaca con un código asignado y suministrada por el Servicio de Farmacia, y luego de 15 minutos, se administró la primera dosis de meloxicam (5 mg) o etoricoxib (30 mg). Treinta minutos después se procedió a administrar la segunda dosis de 10 mg de meloxicam o 90 mg de etoricoxib, para una dosis total de 15 mg y 120 mg, respectivamente, si existía tolerancia a la primera dosis. Posteriormente, se observó el paciente por un período de dos

horas, con monitorización de los signos vitales, exploración en busca de reacciones cutáneas y espirometría cada treinta minutos. La duración total de la prueba fue de tres horas, desde el ingreso del paciente hasta su salida del servicio.

Los criterios establecidos para considerar positiva la prueba fueron la presencia de urticaria, rinoconjuntivitis, angioedema, anafilaxia o broncoespasmo, caracterizado este último por una disminución del VEF₁ de 20% o más con respecto al basal. Luego de la vigilancia hospitalaria, se hizo una llamada telefónica a las 24 horas para evaluar la aparición de reacciones tardías.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se utilizó un método descriptivo y se analizaron los promedios de las variables cuantitativas y las frecuencias porcentuales de las variables cualitativas. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y por la Unidad de Investigaciones de la Fundación Valle del Lili.

Resultados

Las características demográficas y clínicas de los pacientes se describen en la TABLA 1. Se incluyeron 54 pacientes, de los cuales, 42 eran mujeres (78 %), con un rango de edad entre los 13 y los 70 años, y una media de 39,6 años. De ellos, 22 (41 %) padecían rinitis alérgica, 13 (24 %) tenían asma, ocho (14,8 %) tenían historia de urticaria, dos (3,7 %), antecedentes de angioedema, uno tenía historia de rinitis y pólipos nasales, y un paciente refería historia de alergia a los medios de contraste.

Veinticuatro (44,4 %) pacientes venían recibiendo algún tipo de antihistamínico que fue suspendido para la prueba, como se describe en los métodos. El AINE que con mayor frecuencia causó reacciones fue el ibuprofeno, en 24 (44,4 %) pacientes, seguido por el diclofenaco en 16 (29,6 %), el ácido acetilsalicílico en 12 (22,2 %) y la dipirona en siete (12,9 %).

Se reportaron reacciones a dos o más fármacos en 16 (29,6 %) pacientes. La reacción más frecuente fue la urticaria en 29 pacientes (53,7 %), seguida por angioedema en 26 (48,1 %) y broncoespasmo en 8 (14,8 %). La mayoría reportó síntomas de rinoconjuntivitis asociados tanto a los patrones cutáneos como a los respiratorios, pero se observó de manera uniforme que eran vagamente descritos y que no constituyan su queja principal. Se reportaron tres casos de anafilaxia, dos con AINE inyectables y uno con ácido acetilsalicílico, y 19 (35,19 %) pacientes refirieron haber presentado dos o más tipos de reacción con algún AINE. La edad promedio de presentación de la reacción fue 31 años.

La prueba de provocación se hizo con meloxicam en 43

Paciente Nº	Sexo	Edad	AEE	AINE no tolerado	Reacción	MLX	ETX	RP
1	M	70	U	Dipirona	U	U	Sí (-)	
2	F	22		Ibuprofeno	U/AE	U/AE	Sí (-)	
3	F	54	A/PN	Ibuprofeno	BE	BE	No	
4	F	46	RA	Ibuprofeno	U/RA	U	Sí (-)	
5	M	60	AMC	Dipirona	U	BE	No	
6	F	50	RA	Ibuprofeno	AE	-		
7	M	18	RA	Diclofenaco	AE	-		
8	F	48	U	Ibuprofeno	U/AE	-		
9	F	29		Nimesulida	U	-		
10	F	45		Diclofenaco	U	-		
11	F	29	RA	Ibuprofeno	U	-		
12	F	18		Ibuprofeno/ASA	AE	-		
13	F	31	RA/AE	Acetaminofén	AE	-		
14	F	42		Diclofenaco	AE	-		
15	F	70		Diclofenaco	U	-		
16	F	70		Ibuprofeno	U	-		
17	M	57	A	Ibuprofeno/diclofenaco	AE/BE	-		
18	M	13	RA	Diclofenaco/dipirona	U/AE	-		
19	F	37		Ibuprofeno/dipirona	U	-		
20	F	16		Acetaminofén	U/AE	-		
21	F	14	RA	Ibuprofeno/ASA	U/AE	-		
22	F	48	U	Ibuprofeno	U	-		
23	F	49	A/RA	Ibuprofeno/diclofenaco/ ASA	AE	-		
24	F	68		Ibuprofeno/ketoprofeno	U	-		
25	F	21	R	ASA	AE	-		
26	F	42		Diclofenaco/ASA	U	-		
27	F	33	U	Naproxeno/piroxicam	U/AE/BE	-		
28	F	16		Ibuprofeno	RA	-		
29	F	39	A/RA	Ibuprofeno/ASA	U/BE	-		
30	F	15	A/RA	Diclofenaco/dipirona	AE/AFX	-		
31	F	38	A	Naproxeno	BE/RA	-		
32	F	34	RA	Ibuprofeno/ASA	AE/RA	-		
33	F	46	RA	Diclofenaco	RA	-		
34	M	46		ASA	AE	-		
35	M	49	A/RA	Piroxicam	BE	-		
36	M	30		Diclofenaco/dipirona	AE	-		
37	F	15	A/RA	Ibuprofeno	U/AE	-		
38	F	17	RA	Ibuprofeno	AE	-		
39	M	56		ASA	AE/AFX	-		
40	F	28		Dipironia	AE	-		
41	F	62	RA	Acetaminofén	AE	-		
42	M	40	U	Ibuprofeno	U	-		
43	F	56	U	Diclofenaco	U/AE	-		
44	F	42	A/RA	ASA	AE	-		

45	F	15	AE/U	Ibuprofeno/diclofenaco	U/AE/AFX	-
46	F	50		Ibuprofeno/diclofenaco/naproxeno	U	-
47	M	49	A	Diclofenaco	BE	-
48	F	34	RA	Dipirona	U/AE	-
49	M	16	A/RA	Ibuprofeno	AE	-
50	F	55	A/RA	ASA	BE	-
51	F	32	RA	Ibuprofeno	U/AE	-
52	F	44	A	ASA	U	-
53	F	47		Diclofenaco/ketoprofeno	U/AE	-
54	F	68		Piroxicam	U	-

TABLA 1. Características de los pacientes y resultados de las pruebas de provocación oral con inhibidores selectivos de la COX-2.

AEE: antecedentes de enfermedades alérgicas; RP: nueva provocación; (-): toleró; MLX: meloxicam; ETX: etoricoxib; A: asma; PN: pólipos nasales; AE: angioedema; AMC: alergia al medio de contraste; U: urticaria; RA: rinitis alérgica; BE: broncoespasmo; AFX: anafilaxia; ASA: ácido acetilsalícilico

pacientes (79,6 %) y con etoricoxib en los 11 restantes. Cinco (9 %) tuvieron una prueba positiva, todos ellos con meloxicam. La reacción presentada comprendió: urticaria en dos pacientes, urticaria más angioedema en uno y broncoespasmo en dos. Todos los pacientes que recibieron etoricoxib toleraron la prueba de provocación. En este sentido, la tolerancia global fue de 91 %, 88 % para los que recibieron meloxicam y 100 % para los que recibieron etoricoxib.

Todas las reacciones ocurrieron después de 60 minutos de iniciada la prueba, por lo que fueron presenciadas en el consultorio y requirieron manejo con antihistamínicos orales en el caso de las reacciones cutáneas y, broncodilatador inhalado de corta acción, en los dos casos de broncoespasmo.

De los cinco pacientes que reaccionaron con meloxicam, tres (todos con reacciones mucocutáneas) fueron sometidos a una nueva prueba de provocación con etoricoxib dos semanas después, en iguales condiciones a las descritas para la prueba inicial con meloxicam, y la toleraron de forma adecuada.

Discusión

La alergia o intolerancia a unos fármacos de uso tan amplio y frecuente como los AINE, es un problema clínico serio y real. En la mayoría de estos pacientes, la indicación para recibir AINE estaba relacionada con problemas osteo-musculares, y dolor en estados preoperatorios y posoperatorios, siendo necesario tener una alternativa para su manejo.

En esta serie, los hallazgos fueron similares a los

reportados en la literatura científica, como son una mayor prevalencia en el sexo femenino, una edad de presentación más frecuente en adultos jóvenes (tercera y cuarta década de la vida), tiempos de aparición de los síntomas muy variables –por lo general, más de un año–, y que pudieron ocurrir luego de la ingestión de varios AINE (fenómeno de intolerancia) o de uno solo de ellos (alergia). Asimismo, se observó una mayor asociación en aquellos pacientes con un trasfondo atópico –rinitis y dermatitis– y en los asmáticos, en especial, en el caso del paciente N° 3 con asma y pólipos nasales, que configura un cuadro de asma inducido por ácido acetilsalícílico y que presentó reacción cruzada con ibuprofeno. Este fue uno de los dos pacientes que presentó broncoespasmo como reacción durante la prueba, con sibilancias y caída del VEF₁. En estos pacientes es quizás en quienes más claro está el mecanismo fisiopatológico que lleva a un estado de inhibición predominantemente de la COX-1, favoreciendo la vía de la lipoxigenasa, con aumento subsecuente en los niveles de Cis-LT y prostaglandina D2. También, fue mayor la prevalencia en aquellos individuos con historia de urticaria crónica y angioedema.

Un punto para tener en consideración en futuros estudios, tiene que ver con un conocimiento más profundo y detallado de los polimorfismos de genes que codifican para la síntesis de leucotrieno-C4, y que sugieren un patrón de herencia en el caso del asma inducida por ácido acetilsalícílico y la urticaria crónica o idiopática¹². En esta serie no se documentó historia familiar para estas dos condiciones, pero sí para la atopía (rinitis y dermatitis).

GRUPO A	
AINE CON REACCIONES CRUZADAS EN LA MAYORÍA DE PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD (60 A 100 %)	
Ibuprofeno	Indometacina
Sulindac	Naproxeno
Fenoprofeno	Meclofenamato
Ketorolac	Etorolac
Diclofenaco	Ketoprofeno
Flurbiprofeno	Piroxicam
Nabumetona	Ácido mefenámico

GRUPO B	
AINE CON REACCIONES CRUZADAS EN LA MINORÍA DE PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD (2 A 10 %)	
Patrón rinitis/asma	Patrón urticaria/angioedema
Acetaminofén (<1 g)	Acetaminofén
Meloxicam	Meloxicam
Nimesulida	Nimesulida
	Inhibidores selectivos de COX-2 (celecoxib, rofecoxib)

GRUPO C	
AINE TOLERADOS EN TODOS LOS PACIENTES CON HIPERSENSIBILIDAD*	
Patrón rinitis/asma	Patrón urticaria/angioedema
Inhibidores selectivos de COX-2 (celecoxib, parvocoxib)	Nuevos inhibidores COX-2 selectivos (etoricoxib, parvocoxib)

* Algunos casos aislados reportados

TABLA 2. Clasificación de los diferentes grupos de AINE de acuerdo con su potencial de ocasionar reacción cruzada con otros fármacos
Adaptado de: Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Classification, diagnosis and management. Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. Allergy. 2011;66:818-29.¹³.

El meloxicam, un AINE con inhibición preferencial (específico) sobre la COX-2, catalogado en el grupo B según el comité europeo para la clasificación, diagnóstico y manejo de la hipersensibilidad a AINE (EAACI/ENDA – European Network of Drug Allergy/EAACI Interest Group on Drug Hypersensitivity – y GA2LEN/HANNA – European Network on Hypersensitivity to Aspirin and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs –), es decir que puede ocasionar reacciones cruzadas en la minoría de los pacientes (entre 2 y 10 %)¹³, fue bien tolerado en la mayoría de nuestros pacientes (88 %), al igual que en las series con un mayor número. En ellas se concluye que es una opción razonable, segura y con la ventaja de ser más asequible en el mercado que los inhibidores muy selectivos de COX-2, como celecoxib y etoricoxib, incluidos en el grupo C, categoría considerada como bien tolerada

por prácticamente todos los pacientes con reacciones de hipersensibilidad (**TABLA 2**)^{12,13}.

De los cinco pacientes que reaccionaron en la prueba con meloxicam, tres se sometieron de nuevo a la prueba exitosamente con etoricoxib, el inhibidor de COX-2 disponible con mayor selectividad *in vitro*, y que ha sido comparado en diferentes estudios con otros inhibidores selectivos de la ciclooxygenasa 2, como rofecoxib y celecoxib, encontrándose una mayor tolerancia a éste en los pacientes con intolerancia a AINE convencionales, principalmente aquellos con cuadros mixtos de reacciones cutáneas (urticaria y angioedema) y respiratorias. No obstante, no se ha probado en pacientes con cuadros respiratorios puros, o en aquellos con asma inducida por ácido acetilsalicílico¹⁴.

A pesar de que estos datos resultan alentadores, no

puede dejar de mencionarse el problema de seguridad, en particular por efectos adversos cardiovasculares de este grupo de medicamentos, que ha ocasionado múltiples alertas por parte de las agencias reguladoras e, incluso, el retiro del mercado de varios medicamentos.

Un aspecto que se debe resaltar es el hecho de haber utilizado un protocolo corto de provocación, de tan solo tres horas de duración y en tres pasos, incluyendo el placebo. En las series previas en las que se ha evaluado la tolerancia a inhibidores selectivos de la COX-2 en pacientes con alergia o intolerancia a los AINE, se han utilizado múltiples pasos, requiriéndose incluso dos días consecutivos de provocación para verificar la tolerancia^{9,10}. En esta serie se administró placebo y, posteriormente, se dividió la dosis convencional diaria de meloxicam o etoricoxib en dos tomas separadas entre sí por 30 minutos. Se observaron los pacientes dos horas y se hizo verificación telefónica de la tolerancia tardía 24 horas después, sin que se reportaran reacciones en dichas llamadas.

En conclusión, en esta serie, un gran porcentaje de sujetos con intolerancia o alergia a AINE convencionales, toleraron la administración de dos inhibidores selectivos de los COX-2 mediante una prueba corta de provocación oral llevada a cabo en el ambiente hospitalario. El uso de estos fármacos puede recomendarse siempre y cuando se haya probado previamente su tolerancia. Ésta constituye la primera serie de pacientes con alergia o intolerancia a los AINE y su tolerancia a inhibidores selectivos de la COX-2, publicada en nuestro país.

Referencias

1. Stevenson D. Aspirin and NSAID sensitivity. Immunol Allergy Clin North Am. 2004;24:491-505.
2. Valero A, Picado C. Asma e idiosincrasia a anti-inflamatorios no esteroideos. En: Quirce S, Carrillo T, Olaguibel J, editores. Asma (II). Madrid: MRA Editores; 2005. p. 143-60.
3. Serhan CN, Oliw E. Unorthodox routes to prostanoid formation; new twists in cyclooxygenase-initiated pathways. *J Clin Invest.* 2001;107:1481-9.
4. Capra V. Molecular and functional aspects of human cysteinyl leukotrienes receptor. *Pharmacol Res.* 2004;50:1-11.
5. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Ramón-Perez C. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001;87:201-4.
6. Stevenson DD, Hougham A, Schrank P, Gidlust MB, Wilson RR. Salsalate cross-sensitivity in aspirin-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;86:749-58.
7. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *Eur Respir J.* 2000;16:432-6.
8. Melillo G, Balzano G, Bianco S, Dahlén B, Godard P, Kowalsky ML, et al. Oral and inhalation tests for the diagnosis of aspirin-induced asthma. *Allergy.* 2001;56:899-911.
9. Valero A, Baltasar M, Enrique E, Pau L, Dordal T, Cisteró A, et al. NSAID-sensitive patients tolerate rofecoxib. *Allergy.* 2002;57:1214-5.
10. Göksel O, Aydin O, Misirligil Z, Demirel YS, Bavbek S. Safety of meloxicam in patients with aspirin/non-steroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *J Dermatol.* 2010;37:973-9.
11. Viñas M, Castillo MJ, Dordal MT, Serra R, Martí E. Meloxicam tolerance in hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16:364-6.
12. Weberschock TB, Monina-Müller S, Boehncke S, Boehncke WH. Tolerance to coxibs in patients with intolerance to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): A systematic structured review of the literature. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:169-75.
13. Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, et al. Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Classification, diagnosis and management. Review of the EAACI/ENDA and GA2LEN/HANNA. *Allergy.* 2011;66:818-29.
14. Sánchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A. Safety of etoricoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced urticaria and angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:154-8.



LA CIENCIA DEL REJUVENECIMIENTO™

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



Beneficios combinados.

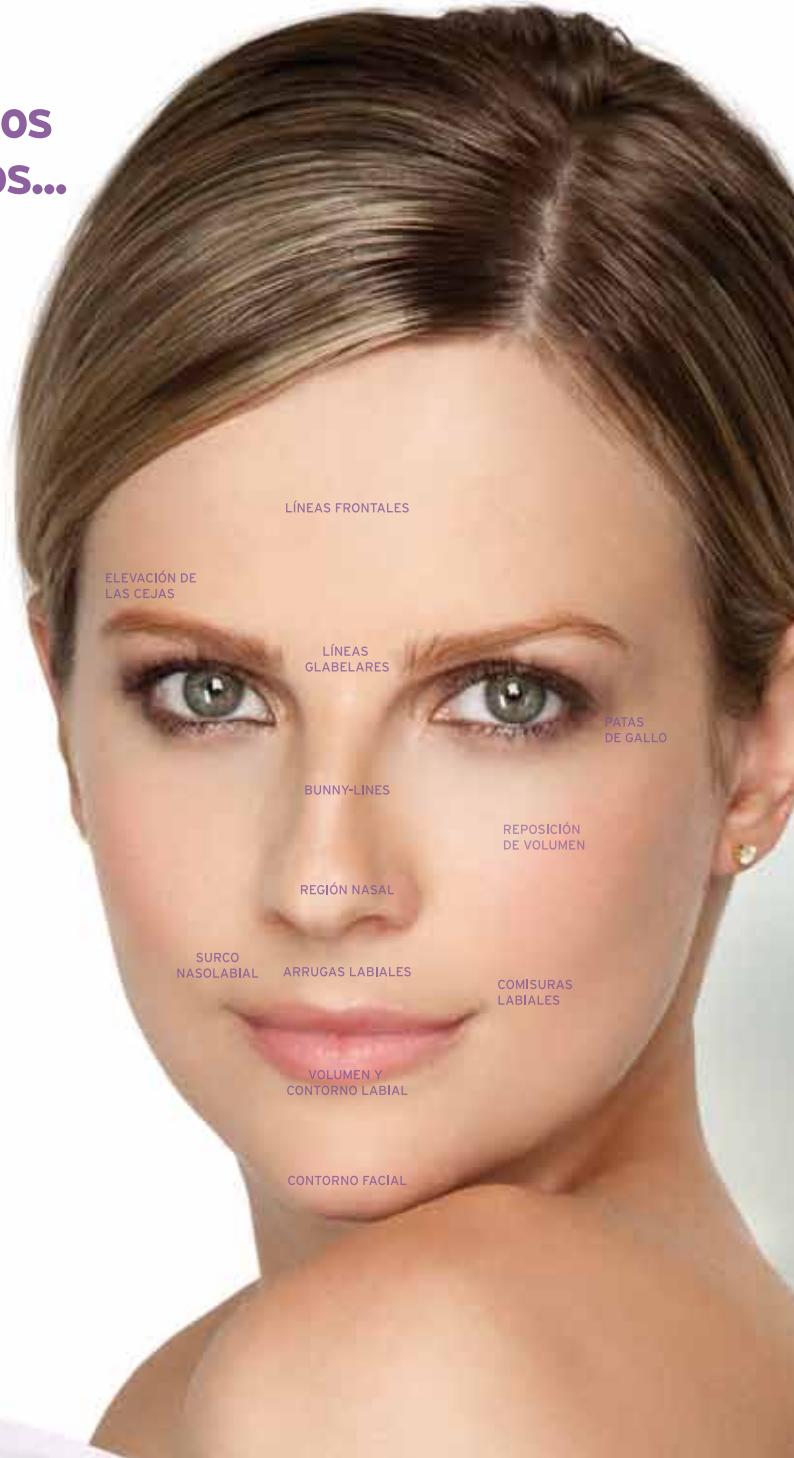
**ENFOQUE
TRIDIMENSIONAL¹**
centrado en las



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®

Ingrese: www.masquebelleza.com.co

©2010 Allergan, Inc., Irvine, CA 92612. ® Marca de propiedad de Allergan, Inc. Todos los derechos reservados.



Beneficios combinados.

En Dermatitis Seborreica



¡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

Sesurn® Amarillo Suspension al 2.5% Frasco x 180 ml. COMPOSICIÓN QUÍMICA Y CANTITATIVA: Cada 100ml. de Sesurn® Amarillo Suspension contiene: Sulfato de Selenio 2.50g.- Excepciones: c.s.p. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Sesurn® Amarillo Suspension está indicado en el Tratamiento de la Dermatitis Seborreica de cuero cabelludo, Pitiriasis Versicolor y Casca Común. PODOLOGÍA Y FÓRMA DE ADMINISTRACIÓN: Aplicar bien antes de usarlo. Dejar bien Carrollado. Para uso externo exclusivamente. Tratamiento de pitiriasis versicolor: 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, 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. Luego 1 vez por semana o más frecuentemente, si es necesario. Repetir los tratamientos según indicaciones del médico. CONTAMINACIONES: Sesurn® Amarillo Suspension no debe contener y excluir hidroxipropilmetil celulosa ni sus componentes. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO: Para uso externo exclusivamente. No debe aplicarse si hay lesiones inflamatorias o eritematosas.

de la piel ya que puede aumentar su absorción. Evitar el contacto con los ojos, los genitales o pieles de la piel ya que pueden causar irritación y sensación de quemadura. Las areas en las que se aplica el medicamento, deben lavarse con abundante agua luego del tratamiento. No dejar producto en contacto con el cabello o la pie por un tiempo superior al recomendado (Ver Pautas y Formas de Administración) ya que puede presentarse irritación y sensación de quemadura. El uso continuo de Sulfato de Se��io puede producir descoloración del cabello, especialmente si se utiliza en cabelloclaro (rubio o gris) o en cabello que ha sido tratado químicamente. En caso que ocurra una reacción alérgica, suspender su uso y consultar al médico. Manténgase en un lugar seguro, fuera del alcance de los niños. **Carcinogenicidad:** Aplicaciones tópicas de lociones de sulfato de se��io al 2.5% sobre ratones de laboratorio por un período de 86 semanas no demostraron ningún efecto carcinogénico. **Embarazo y Lactancia:** Cuando se usa para el tratamiento de la pápula venenosa, Selan® Amario está clasificado en una categoría de embarazo C. No se han realizado estudios con Selan® Amario en reproducción animal. En circunstancias ordinarias, Selan® Amario no debe utilizarse para el tratamiento de la pápula venenosa en mujeres embarazadas. **Población Pediatrica:** La seguridad y efectividad de Selan® Amario Suspensión en niños menores de 6 años no han sido establecidos. **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:** No se han reportado. **REACCIONES ADVERSAS:** Con frecuencia puede presentarse irritación de la piel y aumento de la caída del cabello. Se ha reportado ocasionalmente pérdida difusa y transitoria del cabello (alopecia) luego del uso del producto. Puede presentarse, aunque con menor frecuencia, descoloración del cabello (puede estarse o minimizarse enjuagando el cabello con abundante agua luego del tratamiento). Como sucede con otros champús, también puede presentarse resacada del cuero cabelludo y cabello o que el cabello se torna graso. **SOBREDOSIS:** Selan® Amario Suspensión es extremadamente poco uso normal. No hay reportes documentados de toxicidad humana como resultado de su ingestión aguda del Selan® Amario Suspensión. Sin embargo, estudios de toxicidad aguda en animales demuestran que ingerir grandes cantidades puede resultar potencialmente tóxico para los humanos. La evaluación del contenido estímulo se debe considerar en casos de ingestión aguda oral. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** Selan® Amario Suspensión pertenece al grupo farmacológico de los antifúngicos para uso dermatológico. Código ATC D01A13.

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.

Características clínicas y epidemiológicas de las toxicodermias en pacientes hospitalizados del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, 2007-2009

María Cristina Trujillo¹, Luz Adriana Vásquez²

1. Médica dermatóloga, Universidad Pontificia Bolivariana; docente, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, Universidad Pontificia Bolivariana; coordinadora, Unidad de Dermatología, Hospital Pablo Tobón Uribe; docente, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Resumen

Las reacciones cutáneas a medicamentos, o toxicodermias, son una complicación frecuente e importante en la práctica médica. Hasta el momento, en Medellín (Colombia), no existen estudios ni publicaciones sobre el comportamiento de las reacciones cutáneas a medicamentos.

Objetivo. Describir las características clínicas y epidemiológicas de las reacciones cutáneas a medicamentos en los pacientes hospitalizados en el Hospital Pablo Tobón Uribe.

Métodos. Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo retro-prospectivo, en pacientes hospitalizados que presentaron reacciones cutáneas a medicamentos, en el periodo comprendido entre el 1º de enero del 2007 y el 15 de noviembre de 2009.

Resultados. Se incluyeron 169 pacientes (52,7 % hombres y 47,3 % mujeres). El rango de edad de presentación de las reacciones cutáneas a medicamentos se registró entre los 8 meses de edad y los 97 años, con una media de $38,5 \pm 24,7$ años. Los antibióticos fueron los responsables de más de la mitad de los casos (54,4 %), seguidos por los analgésicos (22,5 %), los anticonvulsionantes (8,9%) y otros (8,9 %). En 66,3 % de los pacientes, se logró identificar un sólo medicamento como agente causal. Los patrones clínicos más comúnmente encontrados fueron el exantema máculo-papular (76,3 %) y la urticaria (13,6 %). El promedio de área de superficie corporal comprometida fue de $47,07 \pm 25,9$ %. El área corporal más afectada fue la cara anterior del tórax (76,3 %), seguida por los miembros superiores (70,4 %), los miembros inferiores (68,6 %) y la espalda (60,9 %). La cara y el cuello fueron las zonas menos afectadas, con 39,1% y 26 %, respectivamente.

Conclusión. Se demostró un comportamiento de las reacciones cutáneas a medicamentos en los pacientes hospitalizados, muy similares a lo descrito en otros países, sustentado en la presentación clínica de tipo exantema, más común en tórax y extremidades; también, los agentes causantes más frecuentes fueron los antibióticos y los analgésicos.

PALABRAS CLAVE: erupción por medicamentos, exantema, preparaciones farmacéuticas, antibióticos, anticonvulsionantes, analgésicos, toxicidad por medicamentos.

Correspondencia:

María Cristina Trujillo

Email:

maria_crys@hotmail.com

Recibido: 18 de junio de 2012.

Aceptado: 25 de agosto de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Cutaneous reactions to drugs are a common and important complication in medical practice where the dermatologist plays a key role. So far, in Medellin, Colombia, there are no studies or any publications about the behavior of drug eruptions.

Objective: The clinical and epidemiologic characteristics of drug eruptions were described in hospitalized patients at the Hospital Pablo Tobón Uribe.

Methods: An observational descriptive retro-prospective study was carried out in patients hospitalized in the Hospital Pablo Tobón Uribe who showed skin reactions to drugs in the period from January 1st, 2007, to November 15, 2009.

Results: The study included 169 patients (52.7% male and 47.3% women). The age range of presentation of skin reactions to drugs were recorded from 8 months to 97 years old, with a mean of 38.5 ± 24.7 years old. Antibiotics were responsible for more than half of the cases (54.4%), followed by analgesics (22.5%), anticonvulsants (8.9%) and others 8.9%. In 66.3% of patients, a single drug was identified as the causative agent. The most commonly encountered clinical patterns were macula-papular rash (76.3%) and urticaria (13.6%). The average body surface area involved was $47.07\% \pm 25.9$. The most affected body area was the anterior chest in 76.3%, followed by the upper limbs in 70.4%, 68.6% lower limbs and back 60.9%. The face and neck were less affected, with 39.1% and 26%, respectively.

Conclusion: This observational study showed a behavior of skin reactions to drugs in hospitalized patients of Hospital Pablo Tobón Uribe very similar to that reported in other countries supported by the clinical presentation type rash, most commonly in the thorax and limbs, and for being the most frequent causative agent antibiotics and analgesics.

KEYWORDS: Drug eruptions, exanthema, pharmaceutical preparations, anti-bacterial agents, anticonvulsants, analgesics, drug toxicity

Introducción

Las reacciones cutáneas a medicamentos, o toxicodermias, son una complicación frecuente e importante en la práctica médica. El dermatólogo juega un papel fundamental en la definición del patrón clínico, la identificación del agente causal, el diagnóstico, la prevención y el tratamiento. Aunque son pocos los datos existentes en la literatura científica mundial, la incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados es de 15,1 %, y las reacciones cutáneas a medicamentos corresponden a 1 a 3 %, lo cual lleva a un aumento en la morbilidad, la estancia hospitalaria y los costos^{1,3}.

Entre los fármacos más implicados en estas reacciones se incluyen los antibióticos, principalmente las penicilinas, el trimetoprim-sulfametoazol y las cefalosporinas. En segundo lugar, se involucran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), anticonvulsionantes y medicamentos

utilizados para quimioterapia, entre otros^{2,4}. Factores como la edad, el sexo, la presencia de enfermedades subyacentes y la genética, pueden influir en el comportamiento y la incidencia de las toxicodermias.

Las toxicodermias son el motivo más frecuente de interconsultas solicitadas por otras especialidades a la Unidad de Dermatología, en el servicio de hospitalización del Hospital Pablo Tobón Uribe. Hasta el momento, en Medellín no existen estudios ni publicaciones sobre el comportamiento de las toxicodermias y es por esto que se pretende describir las características clínicas y epidemiológicas de las toxicodermias en los pacientes de este hospital.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio observacional descriptivo retro-prospectivo en pacientes hospitalizados en el Hospital Pablo Tobón Uribe, que presentaron reacciones cutáneas o mu-

	Neoplasia n (%)	VIH n (%)	Exposición solar previa n (%)
Sí	27 (16)	7 (4,1)	6 (3,6)
No	142 (84)	162 (95,9)	156 (92,3)
Sin dato	0 (0)	0 (0)	7 (4,1)

TABLA 1. Presencia de neoplasias, VIH y antecedente de exposición solar.

Medicamento	n	%
Analgésicos	38	22,5
Antibióticos	92	54,4
Anticonvulsionantes	15	8,9
Antineoplásicos	5	3,0
Cardiovasculares	3	1,8
Otros	15	8,9
Sin dato	1	0,6
Total	169	100,0

TABLA 2. Grupo de medicamentos causantes de reacciones cutáneas a medicamentos.

Medicamento	n	%
Analgésicos	12	7,1
Antibiótico	34	20,1
Anticonvulsionantes	4	2,4
Cardiovasculares	1	0,6
Otros	6	3,6
Sin dato	112	66,3
Total	169	100,0

TABLA 3. Segundo grupo de medicamentos implicados en la aparición de reacciones cutáneas a medicamentos.

cosas a medicamentos, en el periodo comprendido entre el 1º de enero del 2007 y el 15 de noviembre de 2009.

Se excluyeron los que recibieron transfusiones sanguíneas y sus derivados, e insumos y materiales médico-quirúrgicos liberadores de medicamentos durante la hospitalización.

Al evidenciar una reacción adversa a medicamentos en cualquier paciente hospitalizado, el médico tratante diligenciaba un formato de fármaco-vigilancia establecido por el hospital en la historia clínica electrónica. El Grupo de Fármaco-vigilancia del hospital era el encargado de informar al Servicio de Dermatología cuando la reacción adversa presentada tuviera compromiso de piel y mucosas. El dermatólogo encargado registraba todos los datos en un formulario prediseñado. La información se recolectó en una base de datos en Excel™, para luego ser analizada con SPSS™, versión 13.

Se analizaron la frecuencia absoluta y relativa de las variables cualitativas, y el promedio y la desviación estándar de las variables cuantitativas.

Este trabajo es una investigación descriptiva sin ningún riesgo para los pacientes. Se obtuvo la aprobación del hospital para examinar los pacientes, revisar las historias clínicas y completar el formulario. Toda la información recolectada se consideró de carácter confidencial. La información que permitiera identificar al paciente que participó en el estudio, fue manejada con absoluta reserva.

Resultados

En el estudio se incluyeron 169 pacientes (52,7 % hombres y el 47,3% mujeres) hospitalizados en el Hospital Pablo Tobón Uribe, durante el periodo del 1º enero de 2007 al 15 noviembre de 2009.

El rango de edad de presentación de las reacciones cutáneas a medicamentos se registró entre los 8 meses de edad y los 97 años, con una media de $38,5 \pm 24,7$ años. El 24,9 % de los casos reportados eran menores de 18 años y el 31,6 %, mayores de 60 años. Los pacientes con piel de fototipo III fueron los más frecuentemente afectados (44,4 %), seguidos de aquellos con fototipo IV (27,8 %), fototipo II (13 %), fototipo V (2,4 %), fototipo I (1,8 %) y fototipo VI (0,6 %). El porcentaje y el número de los pacientes con presencia de neoplasias asociadas, VIH y exposición solar previa, se presentan en la TABLA 1.

La vía de administración más utilizada en los que presentaron reacciones cutáneas fue la intravenosa (74 %), seguida de la oral (25,4 %) y la intramuscular (0,6 %).

Entre los medicamentos implicados en la aparición de lesiones en piel, los antibióticos fueron responsables de más de la mitad de los casos (54,4 %). El segundo lugar fue ocupado por los analgésicos (22,5 %), seguidos por los anticonvulsionantes (8,9 %) y otros (8,9 %) (TABLA 2). En 66,3 % de los pacientes, se logró identificar un sólo medicamento como agente causal. En los restantes (33,7 %), un segundo medicamento

estuvo implicado y, entre ellos, el 20,7 % correspondió a antibióticos, el 7,1 % a analgésicos y el 2,4 % a anti-convulsionantes (**TABLA 3**). Un tercer medicamento fue encontrado como posible fuente de la reacción cutánea en 5,3 % de los pacientes.

De los medicamentos causantes de toxicodermias, se documentó que la dipirona y la vancomicina fueron los más reportados, con 17,2 % y 10,1 % de los casos, respectivamente. El resto de los medicamentos estuvieron representados por piperacilina-tazobactam (8,9%), ampicilina-sulbactam (7,7 %), ciprofloxacina (5,9 %), fenitoína (3,6 %) y trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina y carbamazepina, cada uno de ellos con 3,0 % (**TABLA 4**). Al combinar los grupos de medicamentos sospechosos en un mismo paciente polimedicado, no se encontraron datos que sugirieran que una molécula unida a otra pudiera comportarse como causante de una reacción cutánea.

De los pacientes incluidos en el estudio, 129 (76,3%) presentaron exantema máculo-papular, convirtiéndose este en el patrón clínico más comúnmente encontrado. De los pacientes, 23 (13,6 %) exhibieron inicialmente urticaria, seguida de eritrodermia en 7 (4,1 %), formas pustulares en 4 (2,4 %) y ampollosas en 3 (1,8%). El 0,6% (un caso) correspondió a un síndrome de Stevens-Johnson y otro (0,6 %) presentó una vasculitis de pequeños vasos. No se documentaron otras formas clínicas, como necrólisis epidérmica tóxica, ni erupción fija por medicamentos.

El tiempo entre la administración del fármaco y la aparición de los síntomas estuvo entre 8 y 72 horas en 57 (33,7 %) de los pacientes; entre 5 y 30 días, en 35 (20,7 %); fue menor de una hora en 31 (18,3 %); estuvo entre 1 y 8 horas, en 22 (13,0 %); entre 72 horas y 7 días, en 8 (4,7 %), y fue más de 30 días en 3 (1,8 %). En 13 pacientes (7,7%) el dato no fue reportado.

Al evaluar el tiempo de evolución de las lesiones en piel, los resultados mostraron que 94 (55,6 %) de los casos llevaban entre 8 y 72 horas con los signos clínicos al momento del diagnóstico, 32 (18,9 %), entre 7 y 30 días, 31 (18,3 %), entre 72 horas y 7 días, 4 (2,4 %), entre 1 y 8 horas, 4 (2,4 %), menos de una hora, y 2 (1,2 %), más de 30 días. En 1,2 % de los casos, no se encontró la información.

El promedio de área de superficie corporal (según la regla de los 9) comprometida fue de $47,07 \pm 25,9$ %, con un rango entre 2 y 95 %. En 99,4 % de los casos, las lesiones fueron múltiples y en el 0,6 % restante no se anotó el dato. El área corporal más afectada fue la cara anterior del tórax (76,3 %), seguida por los miembros superiores (70,4 %), los miembros inferiores (68,6 %) y la espalda (60,9 %). La cara y el cuello fueron las zonas anatómicas menos afectadas, con 39,1 % y 26 %, respectivamente.

Medicamento	n	%
Dipirona	29	17,2
Vancomicina	17	10,1
Piperacilina-tazobactam	15	8,9
Otros medicamentos	15	8,9
Ampicilina-sulbactam	13	7,7
Ciprofloxacina	10	5,9
Fenitoína	6	3,6
Amoxicilina	5	3,0
Trimetoprim-sulfametoxasol	5	3,0
Antineoplásicos	5	3,0
Carbamazepina	5	3,0
Cefazolina	4	2,4
Meropenem	4	2,4
Clindamicina	4	2,4
Otros antibióticos	3	1,8
Aztreonom	2	1,2
Amikacina	2	1,2
Ácido valproico	2	1,2
Ampicilina	2	1,2
Otros anticonvulsionantes	2	1,2
Enalapril	2	1,2
Morfina	2	1,2
Aspirina	2	1,2
Ibuprofeno	2	1,2
Levofloxacina	1	0,6
Antirretrovirales	1	0,6
Gentamicina	1	0,6
Dicloxacilina	1	0,6
Imipenem	1	0,6
Cefalexina	1	0,6
Meperidina	1	0,6
Tramadol	1	0,6
Amiodarona	1	0,6
Otros AINE	1	0,6
Sin dato	1	0,6
Total	169	100,0

TABLA 4. Medicamentos causantes de reacciones cutáneas a medicamentos.

Discusión

El nombre de “reacción adversa a medicamentos” fue definido por la Organización Mundial de la Salud como “cualquier efecto nocivo, no intencional e indeseado de un medicamento que ocurre a dosis utilizadas para prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad”⁵. Aunque en la literatura científica mundial los datos son poco exactos debido a que una gran parte de estas reacciones no son reportadas, en un metaanálisis entre 1966 y 1996, se reportó una incidencia de reacciones a medicamentos en pacientes hospitalizados de 15,1 %, siendo graves en el 6,7 %⁶.

Como se sabe, las reacciones adversas a medicamentos pueden comprometer cualquier órgano de la anatomía humana, pero se considera que entre 10 y 30% de ellas comprometen la piel y han sido llamadas reacciones cutáneas a medicamentos. Estas pueden ocasionar molestias leves o, incluso, pueden poner en riesgo la vida del paciente.

La incidencia de las reacciones cutáneas a medicamentos en los pacientes hospitalizados varía entre 1 y 3 %, considerando que estos pacientes toman en promedio entre 8 y 9 medicamentos^{2,3,7}. Los antibióticos son responsables de 7 % de las reacciones cutáneas a medicamentos que ocurren en los pacientes hospitalizados⁸.

En este estudio observacional retrospectivo y prospectivo, se destacaron algunos aspectos importantes: el exantema máculo-papular y la urticaria fueron los patrones clínicos más frecuentes (76,3 % y 13,6 %, respectivamente), lo cual coincide con los datos de la literatura científica mundial (95 % y 5 %, respectivamente)⁷. Las reacciones graves, como el síndrome de Stevens-Johnson fueron muy raras (0,6 %), tal como lo muestran algunos estudios publicados que indican que una de cada 1.000 reacciones cutáneas a medicamentos pueden poner en peligro la vida del paciente⁹⁻¹¹. En este trabajo no se presentaron muertes explicadas por reacciones cutáneas a medicamentos.

El rango de edad de presentación de estas reacciones varía entre 8 meses y los 97 años, lo que confirma los amplios intervalos de edad reportados en varios estudios. Sin embargo, el 75 % de los pacientes que presentaron reacciones cutáneas a medicamentos eran mayores de 18 años y, el 31,6 %, mayores de 60 años, hallazgos comparables con los de la literatura científica mundial^{6,12}.

Las toxicodermias son posiblemente más frecuentes en los ancianos, debido a la polifarmacia, a las múltiples enfermedades concomitantes y a las alteraciones en sus parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos, ocasionados por la disminución funcional de algunos órganos vitales como el riñón, entre otros^{13,14}.

Aunque en la literatura científica se describe que las

reacciones cutáneas a medicamentos son 1,05 y 1,63 veces más comunes en mujeres menores de 14 años y adultas, respectivamente, lo que se explica por el mayor consumo de medicamentos por parte de este sexo, las diferencias en el volumen de distribución del medicamento y los cambios hormonales, en comparación con los hombres, los resultados de este estudio sugieren pocas diferencias entre los dos sexos (52,7 % hombres y 47,3 % mujeres)^{15,16}.

En nuestro medio, el 44,4 % de los pacientes que presentaron un reacción cutánea a medicamentos tenían piel de fototipo III según la clasificación de Fitzpatrick, teniendo en cuenta que la gran mayoría de nuestra población pertenece a este fototipo.

En pocos trabajos se ha reportado la relación entre algunas condiciones médicas de base y el desarrollo de reacciones cutáneas y, por el momento, no existe una correlación entre el diagnóstico de base del paciente y su pronóstico con el desarrollo de lesiones en piel ocasionadas por medicamentos⁷. En este trabajo, el 16 % de los pacientes tenía una neoplasia de base y el 4,1 % estaba contagiados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH/sida); sin embargo, no es posible confirmar la relación exacta entre la aparición de toxicodermias y estas enfermedades, debido a la metodología y a los objetivos del estudio. En cuanto a la exposición solar previa a la reacción cutánea, no se consideró un factor precipitante clave para el desarrollo de las lesiones en piel.

Acorde a la literatura científica, los medicamentos comúnmente implicados en la aparición de reacciones cutáneas son, en primer lugar, los antibióticos, siendo la vancomicina el más frecuente; en segundo lugar, los analgésicos, donde la dipirona es responsable de la mayoría de las reacciones cutáneas, y, en tercer lugar, los anticonvulsionantes, principalmente la fenitoína y la carbamazepina. Otros medicamentos relacionados con la aparición de reacciones cutáneas a medicamentos en pacientes hospitalizados, incluyen diuréticos, opiáceos, antiplaquetarios, antihipertensivos, antidepresivos, hipolipemiantes, etc.¹⁷⁻¹⁹.

Uno de los problemas en la práctica diaria se presenta cuando el paciente está polimedicado, que es lo usual en los hospitalizados, lo que hace mucho más difícil distinguir el agente etiológico responsable de la reacción²⁰. En este estudio, se encontró que el 33,7 % tenía dos medicamentos sospechosos como causa y el 5,3 % recibía tres medicamentos implicados en el cuadro clínico; esto llevó al dermatólogo a usar algunos datos de la historia clínica relacionados con el tiempo de evolución de las lesiones, la fecha de inicio de los medicamentos y la relación con la aparición del cuadro clínico, entre otros, para determinar el agente causal más relacionado. Al combinar los grupos de medicamentos sospechosos en

el mismo paciente, no se encontraron datos que sugerían que una molécula unida a otra pueda comportarse como desencadenante de una reacción cutánea.

La mayoría de las reacciones cutáneas a medicamentos se presentaron en el primer mes después del inicio del medicamento y, al momento del diagnóstico, el 55,6 % de los casos llevaba entre 8 y 72 horas de evolución de aparición de las lesiones cutáneas, lo que resalta la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoces que eviten la progresión a formas más graves de toxicodermia. No se presentaron lesiones únicas como patrón clínico y, generalmente, los pacientes tenían un importante porcentaje de superficie de área corporal comprometido, con un promedio de $47,07 \pm 25,9$ %. Las lesiones se localizaron principalmente en el tronco y las extremidades, con menor tasa de compromiso de cara y cuello, de acuerdo con lo descrito en la literatura científica.

Conclusiones

Las reacciones cutáneas a medicamentos son una causa frecuente de consulta en la práctica dermatológica, convirtiéndose en un problema significativo en los pacientes hospitalizados y contribuyendo a su morbilidad y mortalidad. Este primer estudio observacional de reacciones cutáneas a medicamentos en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, demuestra que estas reacciones en esta población se comportan de una forma similar a lo que está descrito en otros países y continentes.

Con este estudio, se abren nuevas puertas para el desarrollo de nuevas investigaciones que busquen relacionar las manifestaciones en piel con enfermedades específicas, determinar interacciones medicamentosas que aumenten la aparición de reacciones cutáneas a medicamentos, costos, y aumento de morbilidad y mortalidad, entre otros.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Camilo Maya, por su colaboración, orientación y asesoría en el análisis estadístico; al Grupo de Farmacovigilancia y al Grupo de Dermatología del Hospital Pablo Tobón Uribe; a Claudia Patricia Palacios, Dermatóloga de la Universidad Pontificia Bolivariana, y a todas aquellas personas que en una u otra forma colaboraron en el presente trabajo.

Referencias

1. Gruchalla R. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet*. 2000;356:1505-11.
2. Svensson C, Cowen E, Gaspari A. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev*. 2000;53:357-79.
3. Beltrani V. Drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am*. 1998;18:867-95.
4. Gruchalla R. Allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:548-59.
5. World Health Organization. International drug monitoring: the role of the hospital. Technical Report Series No. 425. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1966.
6. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
7. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*. 2001;137:765-70.
8. Bigby M, Jick S, Jick M, Amdt K. Drug-induced cutaneous reactions: A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*. 1986;256:3358-63.
9. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331:1272-85.
10. Hunziker T, Künzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive Hospital Drug Monitoring (CHDM): Adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy*. 1997;52:388-93.
11. Fiszenzon AF, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand SC, Crickx B, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*. 2003;149:1018-22.
12. Sharma VK, Dhar S. Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in North India. *Ped Dermatol*. 1995;12:178-83.
13. Leach S, Roy SS. Adverse drug reactions: An investigation on an acute geriatric ward. *Age Ageing*. 1986;15:241-6.
14. Davies EC, Green CF, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospitals: A narrative review. *Curr Drug Saf*. 2007;2:79-87.
15. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:107-21.
16. Drici MD, Clement N. Is gender a risk factor for adverse drug reactions? *Drug Saf*. 2001;24:575-85.
17. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as a cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329:15-9.
18. Beijer HJM, Blaey CJ. Hospitalizations caused by adverse drug reactions (ADR): A meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24:46-54.
19. Suh DC, Woodall BS, Shin SK, Hermes-De Santis. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Ann Pharmacother*. 2000;34:1373-9.
20. Stephens MD. The diagnosis of adverse medical events associated with drug treatment. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1987;1:1-35.

emclarex®

Despigmentante



emclarex® crema y gel 30g.
Uso diario

Ahora con
LUMISKIN^{1,2,3}
(DAB)

que inhibe la acción
en todas las fases
de la melanogénesis:

1. Activación
2. Síntesis
3. Expresión de
la melanina

emclarex® es el coadyuvante
ideal en todos los tratamientos
fuertes de despigmentación.

JUVENTUS

Salud y juventud para tu piel

EMCLAREX® crema está compuesto: Lumiskin, Emblica, Ectoina, blend aha's, filtros solares UV-A - UV-B. Tubo colapsible de aluminio por 30 g. Reg. INVIMA NSC-2004CO13211. Gel, envase tubo colapsible de aluminio por 30 g Reg. INVIMA NSC-2006CO18771. REFERENCIAS: 1. Mas-Chamberlin C, Perchard O, Leroux R, et al. Di-acetyl-noraporphines: novel molecules and novel mechanism to inhibit melanogenesis. SÖFW-Journal. 2004;130:2-10. 2. A New Mechanism for Reducing Skin Pigmentation LUMISKINTM. Sederma Patent FR021081005/2003/V2. 3. Nuevos despigmentantes cutáneos (II) Diacetil boldina. Conceptos básicos de dermofarmacología VOL 25 NÚM 1 ENERO 2006. 4. SIM Pharmamix, Mercado Armado Despigmentantes. Diciembre 2011. Línea de atención: 018000 11851. www.juventus.com.co





La combinación perfecta para el
tratamiento del acné

Adapaleno 0,1% + PBO 2,5%

3 Acciones esenciales:

- Anticomедolítica y anticomedogénica
- Anti-inflamatoria e inmunoreguladora
- Anti-Microbiana



Vitamina D y piel

Vitamin D and skin

Ana Lucía Molina¹, Ángela Londoño²

1. Médica, residente III de Dermatología, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga y epidemióloga; docente, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Resumen

La vitamina D es un nutriente esencial que puede obtenerse por exposición solar, suplementos o en la dieta. Históricamente, se ha considerado como fundamental en la homeostasis del calcio y el fósforo, pero actualmente se han encontrado múltiples y diferentes funciones en la regulación del crecimiento y proliferación celular, como inmunomodulador, como antioxidante, en el control del sistema renina-angiotensina-aldosterona y en la producción de insulina, entre otras. Sus efectos están regulados por factores endógenos y exógenos, y su deficiencia se ha asociado a diferentes enfermedades como cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades cardiovasculares e infecciones.

El objetivo de este artículo fue hacer una revisión actualizada y completa sobre la vitamina D, sus efectos, sus funciones y las posibles complicaciones de su deficiencia. Se presenta esta revisión por ser un tema de actualidad, de gran controversia e importancia en el campo de la Dermatología.

PALABRAS CLAVE: vitamina D, neoplasias cutáneas, radiación ultravioleta.

Summary

Vitamin D is an essential nutrient, which may be obtained through sunlight exposition, supplements or healthy diet. It has been considered fundamental in calcium and phosphorus balance, but lately many other different functions have been published such as growth and cellular proliferation, immune function, control of insulin production, and rennin and aldosterone function, among others. The effects of vitamin D are regulated by endogenous and exogenous factors and its deficiency has been related to different pathologies such cancer, auto-immune and cardiovascular diseases and infections.

The purpose of this article was to make an updated review of vitamin D, its effects, functions and the possible complications of its deficiencies. We present this review because it is a current subject and very controversial and important in dermatological practice.

KEYWORDS: Vitamin D, skin cancer, solar UV radiation

Introducción

La vitamina D es un nutriente esencial que puede obtenerse por la radiación solar, en la dieta o por suplementos¹. Una de las funciones más antiguas y reconocidas de la vitamina D es mantener la hemostasia del calcio y del fósforo. Actualmente, se considera más

como una hormona que como una vitamina. Muchos autores se refieren a ella como la hormona de la luz solar, ya que se ha podido demostrar su papel como regulador de funciones de sistemas genómicos complejos, como son la diferenciación y el crecimiento celular, la regulación inmunitaria y la transformación neoplásica. Por todo esto, los niveles de vitamina D se deben mantener

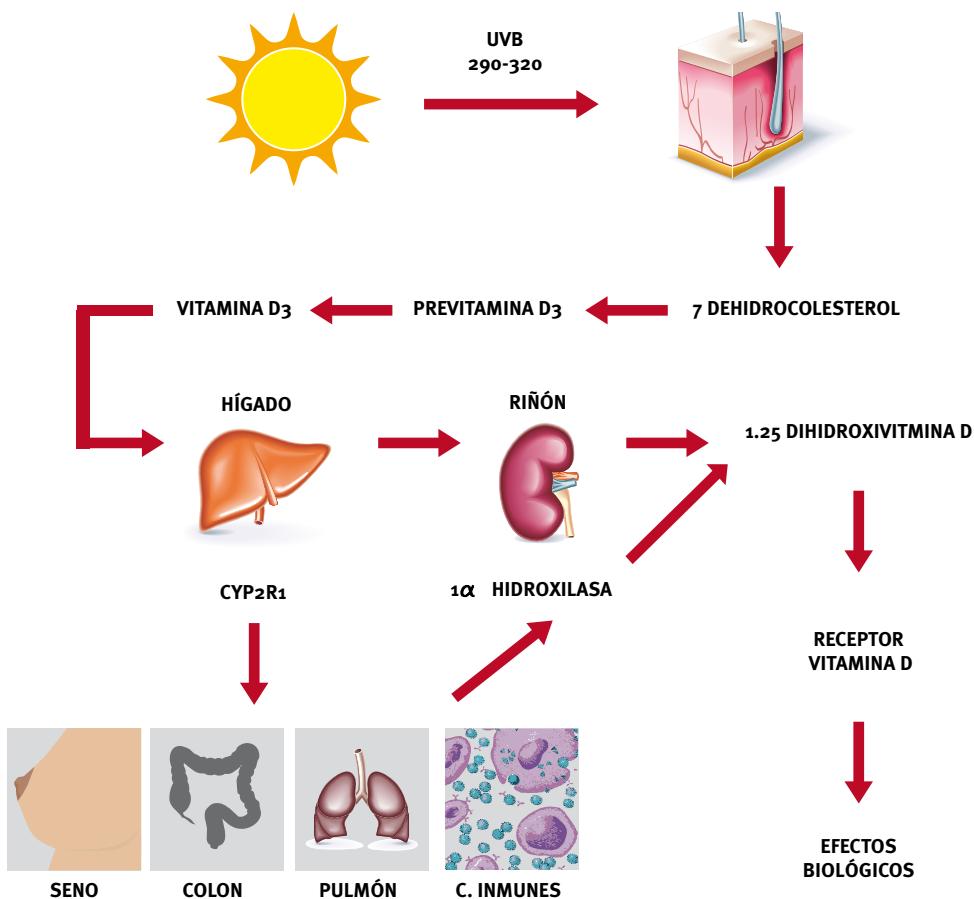


Figura 1. Fisiología de la vitamina D

en un rango adecuado para evitar un impacto negativo en la salud, además de los efectos ya conocidos como son el raquitismo y la osteomalacia. Recientemente, se ha asociado con el desarrollo de múltiples neoplasias, enfermedades autoinmunitarias, infecciones y enfermedades cardiovasculares, entre otras^{2,3}.

Para los humanos, la historia de la deficiencia de la vitamina D y sus consecuencias en la salud se apreciaron por primera vez en las zonas industrializadas del norte de Europa, donde existía gran polución y no había suficiente exposición solar de los niños, lo cual resultó en una enfermedad deformante de los huesos que fue reconocida por Glisson, en 1651, como raquitismo. En el siglo XX, 80 a 90 % de los niños que vivían en Holanda y en Boston sufrían de raquitismo. En 1919, Huldschinski, reportó que los niños que sufrían raquitismo y eran expuestos a las lámparas de mercurio presentaban mejoría en las radiografías óseas. En 1921, Hess y Unger descubrieron que los niños que sufrían de raquitismo y se exponían a la luz solar presentaban mejoría notable de sus

lesiones. Esto llevó al gobierno de los Estados Unidos a recomendar a todos sus ciudadanos a exponer a sus hijos al sol para prevenir el raquitismo. Steenbock hizo un estudio en el cual se demostró la importancia de fortificar la leche con vitamina D y esto llevó a que se erradicara el raquitismo en Estados Unidos y en Europa^{1,4,5}.

Fisiología

Como se mencionó anteriormente, la vitamina D puede obtenerse de la dieta, en suplementos o por la acción de la luz solar en la piel, principal fuente de vitamina D, que contribuye el 90 % (**FIGURA 1**). La exposición de la piel a los rayos ultravioleta de tipo B (UVB), con una longitud de onda de 290 a 315 nm, induce la conversión fotolítica del 7-dehidrocolesterol a previtamina D₃. Esto ocurre por unión de los carbonos 9 y 10. La previtamina D₃ es convertida rápidamente a vitamina D₃, conocida también como colecalciferol, por un proceso depen-

"Para los humanos, la historia de la deficiencia de la vitamina D y sus consecuencias en la salud se apreciaron por primera vez en las zonas industrializadas del norte de Europa, donde existía gran polución y no había suficiente exposición solar de los niños, lo cual resultó en una enfermedad deformante de los huesos que fue reconocida por Glisson, en 1651, como raquitismo".

diente del calor^{2,5,6}. Aproximadamente, 65 % del 7-dehidrocolesterol se encuentra en la epidermis, el resto se encuentra en la dermis. En algunos estudios experimentales se ha demostrado que el 50 % de la previtamina D₃ se puede convertir en la piel a vitamina D₃ en 2,5 horas y, 12 a 24 horas luego de la exposición a los rayos UVB, las concentraciones de vitamina D₃ en circulación son las máximas^{4,6,7,8}.

Es importante saber que la exposición solar excesiva no produce exceso de vitamina D₃ o previtamina D₃, porque cualquier exceso de estas es destruido por la luz solar. Posteriormente, la vitamina D₃ pasa al hígado donde ocurre el primer paso en la activación metabólica de la vitamina D, el cual consiste en la hidroxilación del carbón 25 por enzimas del citocromo p 450, principalmente la CYP2R1, y esto lleva a la producción de 25-hidroxivitamina D (25-OH vitamina D), la cual se considera como el principal indicador del estatus de vitamina D en cada paciente; este se utiliza porque se puede medir fácilmente, tiene la vida media más prolongada en la circulación (2 a 3 semanas) y se correlaciona adecuadamente con el cuadro clínico de los pacientes^{5,9}.

El segundo paso en la activación de la vitamina D es la formación de 1,25 dihidroxivitamina D, la forma activa de la vitamina D, conocida también como calcitriol, a partir de la 25-OH vitamina D, lo cual ocurre en el riñón, principalmente; esto se lleva a cabo por una enzima llamada 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilasa (CYP27B1).

La producción de esta forma activa es regulada por la acción de la paratohormona (PTH), los niveles séricos de calcio y fósforo y el factor de crecimiento de los fibroblastos. La 1 α -hidroxilasa se ha encontrado en muchos sitios diferentes al riñón, como son: próstata, seno, colon, pulmones, células pancreáticas, monocitos, células paratiroides, queratinocitos, melanocitos y sebocitos. En estos tejidos, la enzima actúa de forma

paracrina y actúa en células vecinas pero no produce aumento del calcitriol en el plasma^{3,10,11}.

La 1 α -hidroxilasa también es controlada por el calcitriol, el cual hace una retroalimentación negativa sobre esta para evitar la intoxicación por vitamina D.

El calcitriol es controlado e inhibido por una enzima llamada 24-hidroxilasa vitamina D, que lo convierte en un metabolito inactivo que es excretado por la bilis. Los metabolitos de la vitamina D son lipofílicos y deben ser transportados a la circulación unidos a proteínas; la más importante es la proteína unidora de vitamina D (*Vitamin D Binding Protein*, DBP), pero también, puede estar unida a albúmina y lipoproteínas. El nivel de DBP se disminuye cuando existe enfermedad hepática, síndrome nefrótico o desnutrición, y se encuentra aumentada en el embarazo y durante el tratamiento con estrógenos.

La mayoría de las acciones del calcitriol requieren de un receptor de gran afinidad, el cual es llamado receptor de alta afinidad de la vitamina D (*Vitamin D Receptor*, VDR). Este actúa como un factor de transcripción ligando activado; el dominio ligando localizado en la porción COOH terminal del VDR es el responsable de la gran afinidad del calcitriol.

La porción responsable del calcitriol de la unión al receptor es el anillo A que contiene el grupo 1 α -hidroxil. El VDR se encuentra en múltiples sitios diferentes al riñón, como son: queratinocitos, osteoblastos, linfocitos T y B, intestino delgado, próstata, colon, seno, corazón, cerebro, gónadas, hueso, folículo piloso, ovario, placenta y útero. Cuando el calcitriol se une al receptor en los diferentes órganos, se produce la respuesta biológica esperada^{7,12,13}.

La segunda forma más importante para obtener la vitamina D, es a partir de la dieta y los suplementos vitamínicos. Pocos alimentos contienen vitamina D₃ y D₂; estas se absorben en el sistema gastrointestinal y luego

Órgano	Función
Hueso, músculo	Mantenimiento y desarrollo de esqueleto mineralizado
Células inmunes	Inducción péptidos antimicrobianos, regulación CPA, células T y del IFN γ
SRAA	Regulación de presión arterial, electrolitos y hemostasis
Pancreas	Regula producción insulina
SNC	Neuro-protección
Diferentes células	Diferenciación y crecimiento celular

FIGURA 2. Funciones de la vitamina D.

son incorporadas a quilomicrones y transportadas al sistema linfático. Finalmente, pasan a la circulación venosa y sufren el mismo proceso fisiológico que la vitamina D producida por la luz solar para, después, convertirse en calcitriol. El aceite de pescado, principalmente de salmón, es una fuente excelente de vitamina D y contiene 500 a 1.000 UI por 3,5 onzas. Las comidas fortificadas con vitamina D incluyen la leche, el jugo de naranja, el pan, las margarinas, el queso, el yogur y los cereales, pero en Europa solo está fortificada la leche y prohíben la fortificación de otros alimentos por el riesgo de hipercalcemia. Cuando algunas circunstancias sociales, ambientales o fisiológicas previenen una adecuada exposición solar, debe ocurrir compensación del consumo de vitamina D en la dieta para prevenir su deficiencia y sus consecuencias^{14,15,16}.

Funciones

El calcitriol tiene funciones biológicas clásicas y no clásicas. Las clásicas son las funciones genómicas que se llevan a cabo mediante la regulación en la transcripción de genes y el resultado final es mantener la homeostasis del calcio por su acción en los riñones, en el intestino, el hueso y la paratohormona (FIGURA 2). El calcitriol producido en los riñones induce la absorción intestinal de calcio, control la remodelación del hueso e inhibe la función de la paratohormona. En el intestino aumenta la eficacia para absorber el calcio y el fósforo, por la interacción del calcitriol con el complejo del receptor formado por VDR y el receptor del ácido retinoico X, y este es llevado a la circulación general mediante la bomba Na-Ca⁺⁺-ATPasa. Luego es reconocido y captado por los osteoblastos, lo cual aumenta la expresión del receptor activador nuclear del factor kappa β (RANKL) en los preosteoclastos, lo que induce su maduración hacia osteoclastos. Los osteoclastos maduros eliminan el calcio

y el fósforo del hueso, y así, se mantienen sus niveles normales en la sangre. En el esqueleto, la vitamina D es esencial para el desarrollo y el mantenimiento de la mineralización ósea^{8,17,18}.

Las funciones no clásicas de la vitamina D se llevan a cabo mediante respuestas no genómicas, lo cual ocurre por activación de múltiples señales de transcripción; su efecto se produce por la interacción del calcitriol con el VDR en las diferentes células y tejidos en los cuales se encuentra. Las principales funciones no clásicas son las que se exponen a continuación^{1, 2, 19-21}.

DIFERENCIACIÓN Y PROLIFERACIÓN CELULAR

Como ya se mencionó, múltiples células tienen VDR, entre ellas, los queratinocitos. Se ha encontrado que la interacción entre el calcitriol y el VDR en estas células regula múltiples genes que son importantes en la diferenciación y crecimiento celular, en la inflamación y en la cicatrización. Esta interacción regula la proliferación epidérmica en la capa basal y promueve la diferenciación secundaria de los queratinocitos. La pérdida del VDR produce alteración en la diferenciación epidérmica, lo que resulta en aumento de la proliferación de las capas basales. Se ha encontrado que las concentraciones bajas de calcitriol producen estimulación del crecimiento de los queratinocitos *in vitro*, mientras que sus altas concentraciones producen inhibición del crecimiento. Esto se ha relacionado con el efecto que tiene el calcitriol en el aumento de los ligandos promotores del crecimiento; por esta razón, dosis altas de calcitriol o análogos de la vitamina D son buenas alternativas en el tratamiento de enfermedades cutáneas hiperproliferativas, como la psoriasis²¹⁻²⁴.

El calcitriol induce la producción de esfingomielinasa, la cual convierte la esfingomielina en ceramidas. Las

ceramidas estimulan el efecto prodiferenciador de los queratinocitos; además, este juega un papel muy importante en la inducción de apoptosis en diferentes células, incluyendo los queratinocitos. En concentraciones fisiológicas, el calcitriol no inicia la apoptosis en queratinocitos cultivados, pero, por el contrario, causa resistencia contra la acción proapoptótica de las ceramidas, radiación de los rayos UV y FNT α , y aumenta la filagrina y las glucoceramidas, que son importantes en el mantenimiento de la integridad de la epidermis^{25,26}.

Recientemente, se ha demostrado que el calcitriol es importante en el control de múltiples tumores, porque induce la transcripción de algunos genes que son capaces de detener el crecimiento del linaje de macrófagos y monocitos, y favorece su diferenciación; induce una proteína supresora de oncogenes llamada C/EBP, que inhibe la ciclina d1, implicada en tumores epiteliales; reduce los niveles de HRPA20, una fosfoproteína que aumenta el crecimiento y la supervivencia de células dependientes de prolactina –importante en el cáncer de mama–; al interactuar con los VDR en las células de la próstata, promueve el factor de crecimiento insulin-like binding protein 3 y genes receptores de insulina, lo cual juega un papel fundamental en el crecimiento y en el funcionamiento normal de la próstata y en la carcinogénesis prostática; y, finalmente, en las células de cáncer de mama, el calcitriol induce apoptosis mediante la modulación del bcl2 y bax, y, también, aumenta el calcio intracelular que activa la proteasa proapoptótica dependiente de calcio. Estos hallazgos demuestran que los efectos proapotóticos y antiapoptóticos son importantes en el desarrollo y la función del tejido normal, y en la inducción de detención del crecimiento del cáncer y alteraciones no malignas de hiperproliferación^{26,27}.

INMUNOMODULACIÓN

Los efectos inmunomoduladores de la vitamina D fueron descubiertos por la frecuente asociación de infecciones recurrentes en pacientes con raquitismo²⁸. Como se sabe, varias células que están involucradas en las reacciones inmunológicas tienen la maquinaria necesaria para la producción de vitamina D, como son los monocitos, los linfocitos T y B y las células de Langerhans. El calcitriol induce la producción de C/EBP y p21, los cuales median la función inmunitaria de monocitos-macrófagos; el C/EBP es crítico para la producción de IL12 (media la acción TH1) y para la acción contra virus y bacterias y la antitumoral de los macrófagos. La 1- α -dihidroxivitamina D inhibe la activación de las células T e induce la generación de linfocitos T reguladores CD25+/CD4+. En las células dendríticas, el calcitriol inhibe la maduración e induce un fenotipo que

promueve la tolerancia e inhibe la inmunidad luego de la estimulación antígenica; también, en estas suprime la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo II y moléculas coestimuladora, como CD40, CD80, y CD86; estimula la producción de IL10 e inhibe la producción de IL12, lo cual lleva a una supresión en la activación de células T.

Actualmente, se está considerando una relación entre la vitamina D y la dermatitis atópica. Se ha encontrado en algunos estudios que los pacientes con dermatitis atópica tienen niveles bajos de vitamina D en comparación con los controles; también, se ha demostrado que la vitamina D inhibe *in vitro* la IgE y la reacción cutánea mediada por esta. Estos efectos inmunomoduladores hacen que los análogos de la vitamina D se conviertan en buenas opciones de tratamiento en enfermedades inflamatorias, como la dermatitis atópica y la dermatitis de contacto^{25,26,29-31}.

Es importante reconocer el papel de la vitamina D en la infección por *Mycobacterium tuberculosis*, que puede explicarse por la producción local de vitamina D en los macrófagos activados. En estudios recientes se han dado nuevos datos sobre la regulación en la producción de citocinas por los macrófagos mediados por la vitamina D. El interferón γ (IF γ), la citocina que se encuentra elevada en la infección por micobacterias, es un inductor poderoso de la expresión del gen de la 1- α -hidroxilasa en los macrófagos y, por lo tanto, es importante en la producción de calcitriol. Cuando el IF γ está aumentado, no ocurre catabolismo del calcitriol y, por el contrario, se aumenta. El calcitriol producido por los macrófagos induce la función antibacteriana de los macrófagos y aumenta también la producción y actividad del IF γ ³². Cuando existe un daño en los mecanismos de barrera, los patógenos son reconocidos por los receptores toll-like y existe una regulación positiva de la enzima CYP27B1; hay un aumento de calcitriol y este actúa en los VDR de linfocitos T y B, monocitos y células asesinas naturales, y se induce la producción de catelicidinas, defensinas y péptidos antimicrobianos^{33,34}, los cuales pueden estimular el sistema inmunitario adaptativo e innato. El efecto antimicrobiano de las catelicidinas se ha demostrado contra *M. tuberculosis*. Liu, *et al.*, demostraron que la adición de calcitriol a macrófagos infectados por esta bacteria, llevaba a una disminución en el número de bacilos y que la inducción de catelicidina producía autofagia, que significa la ingestión de material secuestrado dentro de los fagosomas³⁵.

Ho-Pham, *et al.*, evaluaron la asociación entre el estatus de la vitamina D y de la paratohormona, y el riesgo de desarrollar tuberculosis en una población vietnamita. Se incluyeron 166 pacientes con tuberculosis y



FIGURA 3. Factores que afectan la producción de vitamina D

219 controles. Encontraron que la prevalencia de insuficiencia de vitamina D fue de 34,4 % en los hombres con tuberculosis y de 19,5 % en los controles ($p=0,001$); no obstante, en las mujeres no hubo una diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados sugieren que la insuficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para la tuberculosis en hombres pero no en mujeres, pero se requieren más estudios para confirmar este hallazgo³⁶.

ANTIOXIDANTE

Los rayos UVB son el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer no melanoma; estos inducen la producción de dímeros de ciclobutano de pirimidina (CPD) y otros foto-productos que inducen apoptosis e IL6. El cáncer ocurre por mutaciones desarrolladas por CPD no corregidas por el ADN. Recientemente, se ha demostrado que el calcitriol induce protección en los queratinocitos contra los CPD y parece tener un efecto protector en los queratinocitos *in vitro*, porque induce la producción de la proteína metalotioneína, la cual es reconocida como antioxidante^{23,37,38}.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Este sistema juega un papel fundamental en la regulación de la presión arterial, los electrolitos y la homeostasis. El calcitriol actúa como regulador negativo en el sistema renina-angiotensina-aldosterona. En ratones sin VDR se han demostrado niveles altos de renina y angiotensina, lo cual se asocia a hipertensión, cardiopatía hipertrófica y aumento en la ingestión de agua.

Los VDR se han encontrado en músculo liso, endotelio y cardiomocitos, y se ha demostrado que el calcitriol regula la proliferación y crecimiento de las células del músculo liso vascular y los cardiomocitos.

SECRECIÓN DE INSULINA

En animales experimentales, la deficiencia de vitamina D se asocia a diabetes más agresiva y de inicio más temprano; probablemente, esto esté relacionado con defectos en la función inmunitaria y alteración en la secreción de insulina mediada por glucosa, y puede ser reversado con la administración de calcitriol. Mediante el VDR, el calcitriol controla el influjo de calcio a los islotes pancreáticos, lo cual afecta la liberación de insulina. El hallazgo de la enzima 1- α -hidroxilasa en las células pancreáticas, ha llevado a pensar que existe una función autocrina mediada por el calcitriol sobre el control de la insulina.

CONTROL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Existe evidencia reciente que sustenta el papel de la vitamina D en la función y el desarrollo cerebrales, incluyendo neuroprotección *in vitro*; esto se sucede mediante inmunomodulación, regulación del calcio neuronal, mecanismos antioxidantes, aumento en la conducción nerviosa y por mecanismos de desintoxicación. En pacientes con Alzheimer, se encontraron puntajes más altos del cuando existían niveles suficientes de vitamina D, en comparación con cuando son insuficientes^{1,39,40}.

Parámetros

Aunque no existe un consenso sobre cuáles son los niveles óptimos de vitamina D, se considera que son deficientes cuando son menores de 20 ng/ml, insuficientes, cuando están entre 21 y 29 ng/ml, y suficientes, cuando están por encima de 30 ng/ml; la intoxicación por vitamina D se puede producir con niveles por encima de 150 ng/ml. Con estos parámetros, se ha estimado que, aproximadamente, un billón (10^9) de personas en todo el mundo tiene deficiencia o insuficiencia de vitamina D. Estudios recientes demuestran que, aproximadamente, 40 a 100 % de los ancianos de ambos sexos en Estados Unidos y Europa, más del 50 % de las mujeres posmenopáusicas que toman suplemento de calcio para osteoporosis, tienen niveles subóptimos de esta vitamina⁴¹. Los niños y adolescentes también están en riesgo de sufrir deficiencia; en un estudio en Boston, se encontró que 52 % de preadolescentes hispanos y negros, y 40% de los blancos tenían niveles de vitamina D menor de 20 ng/ml. En otro estudio se encontró que 42 % de las mujeres de raza negra de 15 a 49 años de edad tenían niveles menores de 25 ng/ml en Estados Unidos y 32% de los médicos residentes sanos tenía niveles de menos de 20 ng/ml, a pesar de tomar un vaso de leche al día, tomar multivitamínicos y comer salmón una vez por semana.

Quienes viven cerca a la línea del Ecuador y se exponen al sol sin protección, tienen niveles adecuados (mayores de 30 ng/ml), pero, inclusive en verano, si se cubren del sol es común la deficiencia¹². A pesar de que la mayoría considera los niveles mayores de 30 ng/ml adecuados, muchos creen que esto no es suficiente y que se necesitan niveles de 50 a 80 ng/ml para lograr la prevención de enfermedades crónicas y cáncer⁴²⁻⁴⁵.

Factores que afectan la producción

Es importante reconocer todos los factores que afectan la producción de vitamina D. Estos se pueden clasificar en endógenos y exógenos (FIGURA 3).

FACTORES ENDÓGENOS

Pigmentación

La melanina es un protector solar natural excelente, que absorbe eficientemente la radiación ultravioleta, incluyendo los rayos UVB, por lo cual compite por los fotones de los rayos UVB y, por lo tanto, disminuye

la eficacia de la fotosíntesis del precolecalciferol. En un estudio en 182 personas, quisieron evaluar la importancia del nivel previo de vitamina D, del color de la piel y del nivel del colesterol qué tanto afecta la producción de vitamina D, y encontraron que el nivel basal de vitamina es importante en su producción después de la exposición solar; aquellos pacientes que tenían niveles de vitamina D insuficientes, respondían mejor a la exposición a la UVB. Se desconoce la causa de esto, pero se puede relacionar con que la 25-OH vitamina D inhibe la 25-hidroxilasa en el hígado; el hígado promueve la hidroxilación de vitamina D₃ hacia 25-hidroxivitamina D. También, se encontró que el nivel de colesterol era importante. Sostienen que un nivel bajo de colesterol puede ser problemático para la síntesis de vitamina D cuando su fuente es la comida; la síntesis se inicia en el epitelio intestinal con la oxidación del colesterol de la comida o de la bilis hacia 7-dehidrocolesterol, el cual es transportado hacia la piel (epidermis) donde ocurre el mismo proceso con los rayos UVB. No obstante, hasta el momento no se ha visto que el tratamiento con estatinas afecte la producción de vitamina D. También, se concluyó que el color de la piel no importaba en la producción de vitamina D durante el invierno; puede que en verano sí sea diferente, pues se encuentra más melanina en las capas basales que puede competir con la producción de vitamina D⁴⁶.

En otro estudio se encontró que los pacientes de raza blanca y negra tienen la misma capacidad de producir vitamina D. La diferencia está en la cantidad de melanina. Los pacientes de ambas razas se expusieron a la misma cantidad de sol; en los de raza negra se detectó una cantidad mínima de vitamina D. En este estudio se demostró que la conversión epidérmica del 7-dihidrocolesterol a previtamina D en la piel de fototipo II es, aproximadamente, 5 a 10 veces más eficiente que en una piel de fototipo V^{47,48}.

Edad

El envejecimiento tiene un efecto importante en la piel. La producción de la vitamina D se ve afectada, ya que el grosor de la piel disminuye linealmente con el aumento de la edad luego de los 20 años y la concentración de 7-dihidrocolesterol en la epidermis a los 70 años es 20 % de la que encuentra a los 20 años. Se hizo un análisis comparando la concentración de vitamina D de un joven y un paciente de edad expuestos a la misma cantidad de sol, en el mismo lugar y por el mismo tiempo, y se demostró que en el joven la concentración máxima fue de 30 ng/ml y en adulto mayor (62 a 80 años) fue de 20 ng/ml. Otros factores que ponen en riesgo a los pacientes de edad es la falta de movilidad, no exponerse

al sol, no consumir suplementos, la disminución en la producción renal de calcitriol y la malabsorción⁴⁷.

Obesidad

Se ha encontrado que los pacientes con peso corporal aumentado (% de grasa) tienen niveles más bajos de vitamina D, en comparación con personas con peso normal. Esto ocurre por baja disponibilidad de vitamina en la piel luego de la exposición solar, disminución en la capacidad de producción, aumento en el secuestro de la vitamina D en el tejido celular subcutáneo, deficiencia en la dieta y falta de exposición al sol. La evaluación de la concentración de vitamina D luego de 24 horas de irradiación de todo el cuerpo, era 57 % más baja que en los controles no obesos^{49,50}.

En un estudio en 127 niños, se evaluó la relación entre obesidad, deficiencia de vitamina D y resistencia a la insulina, estación y raza. Se encontró que los pacientes obesos tenían concentraciones más bajas de vitamina D, lo cual fue mucho mayor en otoño e invierno y en pacientes de raza negra e hispanos, y se halló una relación negativa entre los niveles de vitamina D y la hemoglobina A1C⁵¹.

Otros factores

Se ha encontrado que los pacientes quemados tienen niveles bajos de 7-dehidrocolesterol en la piel. Los pacientes con malabsorción, disminución en la producción (enfermedad hepática o renal), embarazo o lactancia, pueden estar en riesgo de desarrollar deficiencia de vitamina D⁴⁷.

FACTORES EXÓGENOS

Ozono

El ángulo de cenit depende de la latitud, la estación y la hora del día. Mientras más directo sea el rayo solar (perpendicular), existe menor ángulo de cenit, es menor el recorrido de los rayos UV y es menor la absorción por la capa de ozono. La capa estratosférica absorbe en forma eficiente la radiación solar menor de 290 nm. Los clorofluoro-hidrocarbonos producen disminución de esta capa, lo que resulta en transmisión de grandes cantidades de fotones ultravioletas de alta energía.

Latitud

El sol está presente siempre a latitudes altas y bajas. Los fotones de UVB disponibles para la producción de vitamina D solo están disponibles en una parte del día, por-

que el sol en las latitudes altas no alcanza una posición tan alta en comparación con las latitudes bajas. Por lo tanto, los rayos UVB tienen una distancia más larga que recorrer y, cuando llegan a la superficie de la tierra, están más atenuados³². En regiones con latitudes altas, la síntesis de vitamina D durante el verano o la primavera parece ser suficiente para producir una buena reserva de vitamina D en la grasa y el músculo para garantizar adecuados niveles en el invierno, pero, cuando se analizan los niveles de rayos UV, se demuestra que en una amplia zona en la región norte del hemisferio no hay suficiente rayos UV para permitir una producción adecuada de vitamina D, inclusive en pacientes con piel de fototipos I o II. En latitudes 40° N (Boston) existe radiación de UVB insuficiente para la producción de vitamina D desde noviembre hasta marzo; en Canadá, latitud 52° N, la deficiencia va desde octubre hasta marzo⁴⁸.

Estación

Es bien sabido que la deficiencia de vitamina D es más prevalente en los meses de invierno. En esta estación las personas pasan poco tiempo al aire libre y usan más ropa, lo cual disminuye el área de superficie expuesta a la luz solar. El ángulo de cenit del sol aumenta en el otoño y el invierno, y la cantidad de radiación solar que alcanza la tierra es mucho menor. En Boston se hizo un estudio para evaluar la estación y la hora del día en relación con las concentraciones de vitamina D y se encontró que en julio y junio, la fotólisis cutánea del 7-dehidrocolesterol a precolecalciferol estaba al máximo; de agosto a octubre, había una disminución gradual de la eficacia de conversión; en octubre, la conversión era menos de 4 % de 11:30 a.m. a 2:00 p.m., y de noviembre a marzo, no se detectaba o era mínima la conversión. En los Ángeles y Puerto Rico, la producción ocurre todo el año⁵².

Altitud

A mayor altitud existe menor distancia de los rayos solares y menor densidad de la capa de ozono, lo cual aumenta los rayos que atraviesan la atmósfera y llegan a la piel; por cada 300 m que aumente la altitud, se aumenta en 4 % la cantidad de rayos que llegan a la piel.

Ambiente

En las ciudades industrializadas donde existe tanta contaminación ambiental, los rayos UVB no atraviesan la atmósfera y no son absorbidos por la piel, lo cual puede producir deficiencia de vitamina. La cobertura de nubes también es un factor importante; cuando están bajas y gruesas, tienen mayor habilidad de disminuir el paso de los rayos UVB; las nubes gruesas pueden prevenir que

99 % de los rayos UVB alcancen la tierra y pueden prevenir la síntesis de vitamina^{47,52}.

Protectores solares

La exposición solar produce efectos nocivos para la salud. Por esta razón, se adelantan campañas que recomiendan evitar la exposición solar y promueven el uso masivo de protectores solares. Este es un punto muy importante para los dermatólogos y, actualmente, existe controversia sobre su uso, ya que bloquean los mismos rayos UV que son necesarios para la producción de vitamina D. Uno de los primeros estudios fue el de Matsuoka, *et al.*; reclutaron 20 pacientes que se aplicaron un antisolar con ácido paraaminobenzoico (PABA) antes de salir a la calle por más de un año. Se compararon con los de un grupo control que consistía en 20 pacientes blancos, sanos, con exposición solar similar. Se encontró que la concentración sérica de 25-OH vitamina D era menor en el grupo de los casos que en sus controles, $9,1 \pm 6,2$ Vs. $40,2 \pm 3,2$ nmol/L, respectivamente, con una p significativa⁵³.

Existen algunos grupos de pacientes en los cuales la exposición solar está contraindicada, ya sea porque exacerba su condición de base o por el alto riesgo de sufrir cáncer de piel, y son los que más utilizan los protectores solares; por lo tanto, se encuentran en riesgo de sufrir déficit de vitamina D. Algunos ejemplos son los pacientes con trasplantes, en tratamiento inmunosupresor, con lupus eritematoso sistémico y con algunos síndromes con predisposición a desarrollar prematuramente cáncer de piel (xerodema pigmentoso, síndrome de Gorlin, etc.), entre otros. Se han llevado a cabo múltiples estudios tratando de evaluar el riesgo de desarrollar déficit de vitamina D, pero hasta el momento no existe un consenso. En un estudio que se hizo en 31 pacientes con trasplante renal, que utilizaban antisolar diariamente, ropa protectora y evitaban la exposición solar, se encontró que los niveles de 25-OH vitamina D eran significativamente menores en los pacientes con trasplantes, en comparación con el grupo control⁵⁴.

A pesar de que en muchos estudios se han encontrado niveles anormales de vitamina D por el uso de antisoles, hasta el momento existen pocos estudios a gran escala que pueda confirmar estos hallazgos. Marks, *et al.*, hicieron un estudio doble ciego de asignación aleatoria controlado con placebo, en el cual se evaluaron los efectos del uso de protector solar de amplio espectro con factor de protección (FPS) 17, en pacientes sanos de Australia con niveles normales de vitamina D, y se compararon con un grupo que se aplicaba placebo. Se midió la vitamina D al inicio y al final, y se encontró que no hubo diferencia estadísticamente significativa en el

aumento de 25-OH vitamina D entre los dos grupos⁵⁵.

La experiencia de la mayoría con el uso de protector solar es que, a pesar de su aplicación, se queman o broncean luego de la exposición casual al sol.

El factor de protección solar es estrictamente determinado por la *Food and Drug Administration* (FDA) con base en la aplicación de 2 mg/cm², pero en un estudio se informó que la mayoría de la gente solo se aplica 0,5 mg/cm², lo cual reduce dicho factor de 16 a 2. Otros factores que influyen en que el protector solar no se utilice como se debe, que no se aplica sino hasta llegar a la playa, la uniformidad en la aplicación, la durabilidad, la cantidad, la aplicación periódica repetida y, finalmente, aunque se aplique correctamente, por definición no bloquea completamente los rayos UVB; un factor de protección solar de 15 permite la penetración de 1/15 o 6 % de los fotones de UVB. Por todo lo anterior, es muy poco probable que el uso de protector solar produzca déficit de vitamina D⁵⁶.

Ropa

Se ha demostrado que las personas que utilizan ropa de pies a cabeza por cuestiones culturales, pueden presentar déficit de vitamina D⁵⁷.

Consecuencias

ÓSEAS

La consecuencia clínica establecida de la deficiencia de vitamina D es el hiperparatiroidismo secundario, en el cual se compensa la inadecuada absorción del calcio intestinal con la movilización de calcio del hueso hacia el torrente sanguíneo y eliminando fósforo por la orina. Finalmente, el depósito inadecuado de calcio en el hueso lleva a una mineralización ósea inadecuada y esto produce raquitismo en niños y osteomalacia en adultos.

CÁNCER

La conexión entre cáncer y deficiencia de vitamina D se notó desde 1615, cuando se dieron cuenta de que los pacientes que se exponían más al sol tenían más riesgo de sufrir cáncer de piel, pero menor riesgo de otros tumores malignos^{58,59}.

El déficit de vitamina D se ha asociado al desarrollo de múltiples tumores malignos, los más frecuentes son de colon, de mama, de próstata y el melanoma.

El cáncer colorrectal es la tercera causa de cáncer en mujeres y hombres en Estados Unidos. En los estudios se ha demostrado una correlación inversa entre

"La deficiencia de vitamina D se ha asociado a diabetes mellitus de tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, entre otras enfermedades".

la exposición solar y el cáncer de colon. Grant, *et al.*, demostraron que la radiación UVB se relacionaba inversamente con la mortalidad por diversos cánceres; la asociación más fuerte fue con cáncer colorrectal. También, se encontró que la mortalidad por cáncer de colon era 20 a 30 % menos en los meses de otoño en comparación con los de invierno y que la exposición solar durante un periodo antes del diagnóstico se asociaba con mejor supervivencia porque los niveles de vitamina D estaban más altos^{60,61}.

En un estudio de Wactawski-Wende, *et al.*, doble ciego, de asignación aleatoria y controlado con placebo de 36.282 mujeres posmenopáusicas, 18.176 tomaban 1.000 mg de calcio más 400 UI de vitamina D y 18.106 recibieron placebo por un promedio de siete años. Se encontró que no hubo diferencia en la incidencia de cáncer colorrectal invasivo entre los dos grupos. Aunque algunos autores han criticado este estudio por la dosis baja de vitamina D utilizada, lo que se espera que aumente la 25-OH vitamina D luego de 400 UI es menos de 3 ng/ml. También, han criticado este estudio pues, según los datos epidemiológicos, se requiere tomar vitamina D, por lo menos, 10 años para lograr el objetivo de disminuir el riesgo de cáncer colorrectal en estudios tempranos y porque el cáncer de colon tiene un periodo de latencia muy largo (10 a 20 años)⁶².

A pesar de la falta de estudios a gran escala, la mayoría de los autores recomienda el suplemento de vitamina D para alcanzar niveles óptimos y evitar el desarrollo de cáncer de colon⁶³.

El de próstata es la tercera causa de cáncer en hombres en todo el mundo. Se hizo un metanálisis buscando la relación entre este y la vitamina D. Cuando se evaluó la relación con la vitamina D de la dieta, se encontró que los pacientes que consumían menores cantidades de vitamina D tenían mayor riesgo de sufrir cáncer de próstata. Se ha demostrado que el consumo de 4.600 UI de vitamina D reduce en 40 % el riesgo de sufrirlo, lo cual indica que la cantidad de vitamina D obtenida por la dieta no es suficiente para prevenir el riesgo de cáncer de próstata. Se han llevado a cabo

hasta el momento 10 estudios en los que se evalúa la relación entre la exposición solar y el riesgo de sufrir cáncer de próstata, y en nueve de ellos se encontró un papel protector de la exposición solar. A pesar de que los estudios epidemiológicos son conflictivos, no se debe ignorar el hecho de que la deficiencia de vitamina D se ha encontrado en asociación con cáncer de próstata, ya sea por exposición solar, dieta o alteraciones endógenas. Los ensayos clínicos prospectivos darán luz sobre este tema controversial⁶⁴.

El cáncer de mama es una de las principales neoplasias en las mujeres. Se encuentra regulado por estrógenos y progestágenos, pero también, se ha asociado a otros factores ambientales como son la exposición solar y la dieta. En múltiples estudios se ha evaluado la relación de la exposición solar, la vitamina D y el cáncer de mama, como por ejemplo, el de Esther, *et al.*, para examinar los posibles efectos protectores de la vitamina D en el cáncer de mama. Analizaron datos del *National Cohort Study NHANES I Epidemiologic Follow Up Study*. Evaluaron la relación de la exposición solar y la dieta y el suplemento de vitamina D con el subsecuente desarrollo de cáncer. Se incluyeron 5.009 mujeres y encontraron que la exposición solar se asociaba a disminución en el riesgo de cáncer de mama en 20 a 33 %. Las pacientes con cáncer de mama tenían menor ingestión de vitamina D por la dieta o suplementos⁶⁵.

En otro estudio de Kupper, *et al.*, se evaluó la asociación entre la dieta o suplemento de vitamina D y la exposición solar, y el riesgo de desarrollar cáncer de mama, en una cohorte de mujeres suizas de edad media. Se incluyeron 41.889 mujeres, las cuales se siguieron por un promedio de 12,9 años. De estas, a 840 se les diagnosticó cáncer invasivo de mama, pero no encontraron ninguna relación entre exposición solar o la ingestión de vitamina D y el riesgo de cáncer de mama⁶⁶.

Aunque la información sobre la relación entre vitamina D y cáncer de mama está inconclusa, es indiscutible que las células mamarias están bajo la regulación de la vitamina D y es muy probable que los niveles bajos de vitamina D sí se relacionen con el desarrollo

de cáncer de mama. Se requieren ensayos clínicos que confirmen estos hallazgos⁶⁷.

El melanoma es el cáncer de piel más letal y se asocia con exposición intermitente intensa al sol y por quemaduras solares en la niñez, pero no con exposición crónica, y para algunos, esta es protectora probablemente debido a la síntesis de vitamina D. Las células de melanoma cultivadas pueden sintetizar calcitriol a partir de la 25-OH vitamina D, expresan los VDR, proliferan más despacio como respuesta al calcitriol; éste induce apoptosis in vitro de las células de melanoma maligno humano, tiene un efecto inhibitorio en las células que diseminan el melanoma, y evita la invasión tumoral y la angiogénesis. La asociación del polimorfismo de VDR con melanoma poco se ha estudiado, pero se ha encontrado que el alelo f del fokI se asocia con un aumento en el riesgo de melanoma y el alelo B en el BsmI se asocio con una disminución en el riesgo de melanoma y se ha visto que el polimorfismo del VDR es más importante en el pronóstico del paciente que en el desarrollo como tal del tumor⁶⁸.

En muchos estudios se ha demostrado que la incidencia del melanoma aumenta con latitudes más cercanas al Ecuador terrestre, lo cual sugiere que el efecto mutagénico de la luz solar es mayor que el efecto protector de la síntesis cutánea de vitamina D. No obstante, en latitudes más altas, menos extremas, con exposición solar limitada, el equilibrio entre protección y daño del sol puede cambiar, incluso, en Europa se ha encontrado una relación reversa con las latitudes. Hay pocos estudios sobre la influencia de las latitudes sobre el melanoma; en un estudio en Australia, se demostró que, a pesar de que vivían más cerca del Ecuador, tenían más incidencia de melanoma, pero las lesiones eran más in situ y menos gruesas. Esto también se demostró en otro estudio; Nürnberg, *et al.*, encontraron que los pacientes que presentaban melanoma en estadio IV tenían niveles más bajos de vitamina D, y aquellos con 25-OH vitamina D de menos de 10 ng/ml presentaban los tumores más gruesos y metástasis a distancia más temprano⁶⁹.

La asociación entre radiación solar y melanoma es muy compleja, y se requieren más estudios. Por el momento, se recomienda continuar la protección solar y asegurar niveles adecuados de vitamina D, lo cual puede lograrse con dieta y suplemento⁷⁰.

Enfermedades autoinmunitarias

La deficiencia de vitamina D se ha asociado a diabetes mellitus de tipo 1, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, entre otras enfermedades. Se ha observado que la ingestión de 2.000 UI diarias de vitamina D reduce en 78 % el riesgo de desa-

rrollar diabetes mellitus de tipo 1; también, que vivir en latitudes por encima de 35° en los primeros 10 años de la vida aumenta el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple en 100 %. Las mujeres que ingieren 400 UI diarias de vitamina D tienen 42 % menos riesgo de sufrir esclerosis y 40 % de artritis reumatoidea y osteoartritis. Se ha demostrado que los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen niveles más bajos de vitamina D y que esto puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Por esto, es fundamental realizar tamización y dar suplemento en caso de ser necesario (porque la protección solar es indispensable), ya que en estudios in vitro en ratones lograr niveles adecuados de vitamina D se asocia con menos proteinuria y mayor supervivencia⁷¹.

Enfermedad cardiovascular

En 1997, Rostand reportó que vivir en latitudes altas se asociaba con aumento en el riesgo de sufrir hipertensión arterial sistémica; a esto siguieron otras observaciones según las cuales los pacientes con hipertensión arterial sistémica y con niveles más altos de vitamina D circulante, expuestos a la radiación UVB, tenían niveles más bajos de presión arterial sistólica y diastólica. Existen reportes recientes que afirman que la deficiencia de vitamina D aumenta el riesgo de infarto de miocardio por más del 50 %⁷². En un estudio de una cohorte de 3.358 pacientes, se encontró que 463 (2,8 %) murieron de causa cardiaca y, 251 (34,1 %), de causa no cardiaca, y se demostró que la muerte cardiovascular fue más frecuente con niveles más bajos de vitamina D⁷³. En otro estudio se evaluó prospectivamente la relación del estatus de la vitamina D con la incidencia de eventos cardiovasculares en individuos libres de enfermedad cardiovascular de base. Se incluyeron 1.739 pacientes; de estos, 120 tuvieron un evento cardiovascular primario, la tasa de enfermedad cardiovascular fue dos veces más alta en pacientes con menos de 15 ng/ml de vitamina D que en aquellos con más de 15 ng/ml. Con estos resultados, pudieron concluir que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Se requieren más estudios que validen estos datos y determinar si el suplemento de vitamina D contribuirá a la prevención de enfermedades cardiovasculares⁷⁴.

Cómo prevenir la deficiencia de vitamina D

Para los dermatólogos, la determinación de la 25-OH hidroxivitamina D y el suplemento adecuado con base

en estos niveles, pueden ser la mejor opción para la prevención del cáncer de piel cuando existen niveles bajos de vitamina D, particularmente, para aquellos pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar deficiencia, como son los niños alimentados con lactancia materna, adultos mayores, o con exposición solar limitada, ya sea por enfermedad, uso de protector solar o costumbre cultural, pacientes de raza negra, obesos o quienes presentan malabsorción. Sin embargo, desde el punto de vista de salud pública, el mejor método para manejar el estatus de la vitamina D es la fortificación de los alimentos. El suplemento se recomienda según la edad: de 0 a 50 años, debe ser de 200 UI diarias, de 51 a 70 años, de 400 UI diarias, y para mayores de 71 años, de 600 UI diarias. La American Academy of Dermatology, la American Academy of Pediatrics y el Consenso Nacional de da Prevención de Cáncer de Piel, recomiendan que en pacientes en riesgo de deficiencia, la vitamina D se debe obtener de la dieta o con suplemento, y no por exposición solar; además, recomiendan dosis más altas de vitamina D, así: adultos 1.000 a 2.000 UI diarias, y para niños, 400 UI diarias. Cuando ya existe deficiencia como tal, el suplemento debe ser de 50.000 UI cada semana por ocho semanas^{75,76}.

Las recomendaciones de fotoprotección de los dermatólogos deben ser moderadas. Es importante advertir al paciente sobre evitar la exposición solar prolongada, evitar la exposición al medio día en todas las latitudes, usar ropa protectora y buscar la sombra. Las exposiciones muy cortas y limitadas son suficientes para alcanzar niveles adecuados de vitamina D. La exposición del cuerpo en vestido de baño a una dosis de eritema mínimo, es equivalente a ingerir 10.000 UI de vitamina D y se ha reportado que la exposición de 18 % de superficie corporal (manos, cara, brazos) 2 a 3 veces por semana entre un tercio y la mitad de eritema mínimo (aproximadamente, cinco minutos para adultos de fototipo II) en primavera, verano y otoño, es suficiente. Cualquiera que quiera o intente exponerse más de esto, debe protegerse con un protector solar adecuado para prevenir quemaduras y efectos dañinos de exposición solar, ya que la exposición solar prolongada se considera innecesaria y la mayoría de las personas que la practican no lo hacen por salud sino por lograr un bronceado atractivo⁷⁷.

Referencias

- Dusso A, Brown A, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289:F8-28.
- Lehmann B, Meurer M. Vitamin D metabolism. Dermatol Ther. 2010;23:2-12.
- Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol. 2006;92:4-8.
- Kochupillai N. The physiology of vitamin D: Current concepts. Indian J Med Res. 2008;127:256-62.
- Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: Physiology and biomarkers. Am J Clin Nutr. 2008;88:500S-6.
- Norman A. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin Nutr. 2008;88:491-9.
- Holick M. Vitamin D: A D-Lightful health perspective. Nutr Rev. 2008;66:182-94.
- Jurutka P, Bartik J, Whitfield G, Mathern D, Barthel T, Gurevich M, et al. D receptor: Key roles in bone mineral pathophysiology, molecular mechanism of action, and novel nutritional ligands. J Bone Miner Res. 2007;22:2-10.
- Holick M. The cutaneous photosynthesis of previtamin D₃: A unique photoendocrine system. J Invest Dermatol. 1981;77:51-8.
- Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. Nutr Rev. 2008;66:S153-64.
- Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: A global perspective. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50:640-6.
- Holick M. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266-81.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004;80:1678-88.
- Calvo M, Whiting S, Barton C. Vitamin D intake: A global perspective of current status. J Nutr. 2005;135:310-6.
- Hanley D, Davison K. Vitamin D insufficiency in North America. J Nutr. 2005;135:332-7.
- Ashwell M, Stone EM, Stolte H, Cashman KD, Macdonald H, Lanham-New S, et al. Fraser DUK Food Standards Agency Workshop Report: An investigation of the relative contributions of diet and sunlight to vitamin D status. 2010;104:603-11.
- Vanchinathan V, Lim HW. A dermatologist's perspective on vitamin D. Mayo Clin Proc. 2012 Apr;87(4):372-80.
- Stechschulte S, Robert B, Kirsner S, Federman D. Vitamin D: Bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. Am J Med. 2009;122:793-802.
- Cranney A, Horsley T, O'Donnell S, Weiler H, Puil L, Ooi D, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evid Rep Technol Assess. 2007;158:1-235.
- Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochard P. Vitamin D revisited: A cornerstone of health? Arch Pediatr. 2010;13:115-20.
- Nagpal S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev. 2005;26:662-87.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic, features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004;80:1689-96.
- Lehmann B, Querings K, Reichrath J. Vitamin D and skin: New aspects for dermatology. Exp Dermatol. 2004;3:111-5.
- Reichrath J, Perez A, Chen TC, Kerber A, Bahmer FA, Holick MF. The effectiveness of topical 1,25-dihydroxyvitamin D₃

- (1,25(OH)2D3) application in the treatment of psoriasis: An immunohistological evaluation. *Acta Derm Venereol.* 1997;77:268-72.
25. Bikle D. Vitamin D and the skin. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:117-30.
 26. Lehmann B. Role of the vitamin D₃ pathway in healthy and diseased skin facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol.* 2009;18:97-108.
 27. Banerjee P, Chatterjee M. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs-a brief overview. *Mol Cell Biochem.* 2003;253:247-54.
 28. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res.* 2009;65:106-13.
 29. van Etten E, Decallone B, Verlinden L, Verstuyf A, Bouillon R, Mathieu C. Analogs of 1_a,25 dihydroxyvitamin D₃ as pluripotent immunomodulators. *J Cell Biochem.* 2003;88:223-26.
 30. Heine G, Anton K, Henz B M, Worm M. 1_a,25-D hydroxyvitaminD₃ inhibits anti-CD40 plus IL-4-mediated IgE production in vitro. *Eur J Immunol.* 2002;32:3395-404.
 31. Katayama I, Minatohara K, Yokozeki H, Nishioka K. Topical vitamin D₃ downregulates IgE-mediated murine biphasic cutaneous reactions. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111:71-6.
 32. Miller J, Gallo R. Vitamin D and innate immunity. *Dermatol Ther.* 2010;23:12-22.
 33. Hong SP, Kim MJ, Jung MY, Jeo H, Goo J, Ahn SK, et al. Biopositive effects of low-dose UVB on epidermis: Coordinate upregulation of antimicrobial peptides and permeability barrier reinforcement. *J Invest Dermatol* 2008;128:2880-7.
 34. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:261-6.
 35. Fabri M, Modlin RL. A vitamin for autophagy. *Cell Host Microbe* 2009;6:201-3.
 36. Ho-Pham L, Nguyen N, Nguyen T, Bui P, Nguyen V, Nguyen T. Association between vitamin D insufficiency and tuberculosis in a Vietnamese population. *BMC Infect Dis.* 2010;25:306-10.
 37. Hanada K, Sawamura D, Nakano H, Hashimoto I. Possible role of 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced metallothionein in photoprotection against UVB injury in mouse skin and cultured rat keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 1995;9:203-8.
 38. Reichrath J. Vitamin D and the skin: An ancient friend, revisited. *Exp Dermatol.* 2007;16:618-25.
 39. Oudshoorn C, Mattace-Raso FU, van der Velde N, Colin EM, van der Cammen TJ, et al. Higher serum vitamin D₃ levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25:539-43.
 40. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Preventing "D"ecline? *Mol Aspects Med.* 2008;29:415-22.
 41. D'Holick MF, Siris ES, Binkley N. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3215-24.
 42. Mullin GE, Turnbull L, Kines K. Vitamin D: A D-lightful health supplement. *Nutr Clin Pract.* 2009;24:642-4.
 43. Holick M. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:353-73.
 44. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:18-28.
 45. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet.* 1998;351:805-6.
 46. Morten KB, Schmedes B, Philipsen P, Thieden E, Wulf H. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol.* 2010;130:546-53.
 47. Chen T, Chimeh F, Lua Z, Mathieu J, Person K, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007;460:213-7.
 48. Parra E. Human pigmentation variation: Evolution, genetic basis, and implications for public health. *Am J Phys Anthropol.* 2007;45:85-105.
 49. Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: Implications on vitamin D levels. *Intern Med J.* 2009;39:256-8.
 50. Wortsman J, Matsuoka J, Chen T, Lu Z, Holick M. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:690-3.
 51. Alemzadeha R, Kichlerb J, Babara G, Calhouna M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: Relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism.* 2008;57:183-91.
 52. Holick M. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995;61:638S-45S.
 53. Matsuoka L, Wortsman J, Hanifan N, Holick M. Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 5-hydroxyvitamin D. A preliminary study. *Arch Dermatol.* 1988;124:1802-4.
 54. Querings K, Girndt M, Geisel J, George T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:526-9.
 55. Marks R, Foley P, Jolley D, Knight K, Harrison J, Thompson S. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. Results of a randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* 1995;131:415-21.
 56. Reichrath J. Skin cancer prevention and UV-protection: How to avoid vitamin D-deficiency? *Brit J Dermatol.* 2009;161:60.
 57. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, Gökpalp AS. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr.* 2005;135:218-2.
 58. Grant W. An estimate of premature cancer mortality in the U.S. due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002;94:1867-75.
 59. Holick M. Vitamin D and sunlight: Strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1548-54.
 60. Moan J, Porojnicu A, Robsahm T, Dahlback A, Juzeniene A, Tretli S, Grant W. Solar radiation, vitamin D and survival rate of colon cancer in Norway. *J Photochem Photobiol B.* 2005;78:189-93.
 61. Kampman E, Slattery M, Caan B, Potter J. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). *Cancer Causes Control.* 2000;11:459-66.
 62. Wactawski-Wende J, Kotchen J, Anderson G, Assaf A, Brunner R, O'Sullivan M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:684-96.
 63. Giovannucci E. Epidemiological evidence for vitamin D and colorectal cancer. *J Bone Miner Res.* 2007; 22:81-5.

64. Gupta D, Lammersfeld CA, Trukova K, Lis CG. Vitamin D and prostate cancer risk: A review of the epidemiological literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009;12:215-26.
65. John E, Schwartz G, Dreon M, Koo J. Vitamin D and breast cancer risk: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8:399-406.
66. Kuper H, Yang L, Sandin S, Lof M, Adami H, Weiderpass E. Prospective study of solar exposure, dietary vitamin D intake, and risk of breast cancer among middle-aged women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:2558-61.
67. Pérez-López F, Chedraui P, Haya J. Vitamin D acquisition and breast cancer risk. *Reprod Sci.* 2009;16:7-19.
68. Gandinia S, Raimondia S, Gnagnarella P, Dore'b J, Maisonneuve P, Testoric A. Vitamin D and skin cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45:634-41.
69. Nürnberg B, Gräber S, Gärtner B, Geisel J, Pföhler C, Schaden-dorf D, Tilgen W, Reichrath J. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. *Anticancer Res.* 2009;29:3669-74.
70. Osborne J, Hutchinson J. Vitamin D and systemic cancer: Is this relevant to malignant melanoma? *Br J Dermatol.* 2002;147:197-213.
71. Kamen D, Cooper G, Bouali H, Shaftman S Hollis B, Gilkeson G. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006;5:114-7.
72. Holick M. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: Mechanisms of action. *Mol Aspects Med.* 2008;29:361-8.
73. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008;168:1340-9.
74. Wang T, Pencina M, Booth S, Jacques P, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117:503-11.
75. Weinstock M, Moses A. Skin cancer meets vitamin D: The way forward for dermatology and public health. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:720-4.
76. Robert J, Lim W. Recommendations on photoprotection and vitamin D. *Dermatol Ther.* 2010;23:82-5.
77. Reichrath J. Protecting against adverse effects of sun protection. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:1204-6.

LIPOSOMAL FERULAC

ANTI-AGING SYSTEM

Antioxidante

- protege las vitaminas C y A.
- protege el ADN celular.

Despigmentante

- controla la actividad de la tirosinasa (inhibición).

Fotoprotector

- protege el ADN celular.
- Potencia la acción de otros fotoprotectores.

Antienvejecimiento

- Estimula la síntesis y reparación de colágeno dérmico fortaleciendo la estructura fundamental de la piel.

Antiinflamatorio

Antioxidantes,
acción
sinérgica
en profundidad



Activos encapsulados
en nanosomas



Nuevo

La mejor defensa Anti-Aging

sesderma®
listening to your skin

ANGIOSES GEL

Prevención y tratamiento de ojeras oscuras

- Disminución del acúmulo de hemosiderina.
- Efecto drenante y antiinflamatorio.
- Descongestiona y calma la zona a tratar.
- Recomendado tras procedimientos operatorios, (blefaroplastia) y traumatismos.

Activos Quelantes,
Clarificantes,
Antioxidantes,
vasoprotectores
y antiinflamatorios



sesderma



Nuevo

sesderma®
listening to your skin



La respuesta dermatológica y cosmética



4 Pasos para Iluminarte más

Con el Sistema Iluminador Tópico Lumixyl



TECNOLOGÍA ESTÉTICA AVANZADA

Diseñado para actuar eficazmente en la piel
sin dañar su estructura natural.

PRO-INFUSIÓN Lumixyl Hiperpigmentación

Mejora el aspecto de
decoloración de la piel.

PRO-INFUSIÓN Vitamina C Desintoxicación

Aporta los antioxidantes
que exfolian, iluminan y
protegen la piel de los
daños causados
por los radicales libres.

PRO-INFUSIÓN Hidratante Piel seca

Hidrata la piel reseca, por
su fórmula rica en nutrientes.

PRO-INFUSIÓN CLARIFYING Acné

Proporciona alivio a los
tipos de piel más sensibles
y propensas al acné.



El procedimiento de rejuvenecimiento
de la piel no invasivo.



Transversal 23 No. 93 - 23 - PBX.: 646 1046 Bogotá, D.C.

W W W . e s t e l e n a . c o m

Tendencia de la incidencia y la mortalidad en melanoma maligno en los últimos 60 años y análisis de los datos del Registro Poblacional (sic.) de Cáncer de Cali

Trends in cutaneous melanoma incidence and mortality in the last 60 years and analysis of the Registro Poblacional de Cáncer de Cali

Catalina Oliveros¹, Juan Carlos Bravo², Ángela Zambrano³, Magda Cepeda⁴, Ana Francisca Ramírez⁵

1. Médica, residente de primer año de Dermatología, Universidad Icesi, Cali, Colombia
2. Médico patólogo, Fundación Valle del Lili, Universidad Icesi, Cali, Colombia
3. Médica oncóloga, Fundación Valle del Lili, Universidad Icesi, Cali, Colombia
4. Médica, candidata a M.Sc. en Epidemiología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
5. Médica dermatóloga, oncóloga, Fundación Valle del Lili, Universidad Icesi, Cali, Colombia

Resumen

Introducción. El melanoma maligno cutáneo es uno de los cánceres más agresivos que existen y uno de los de mayor crecimiento global en el mundo. La velocidad con que creció su incidencia después de 1950 ha sido tal, que ha sido considerado por muchos autores como una epidemia que azota a algunos países.

Materiales y métodos. Se hizo una búsqueda en Pubmed utilizando los términos MeSH *melanoma [AND] trends*; de los artículos resultantes, se utilizaron los trabajos originales, teniendo en cuenta para la discusión la incidencia, prevalencia, mortalidad, factores de riesgo, factores socioeconómicos, área corporal, sexo y edad.

Resultados y conclusiones. La incidencia del melanoma maligno cutáneo ha aumentado en la mayoría de países. El mayor número de casos y la mayor mortalidad continúan presentándose en hombres, así como las lesiones más avanzadas y de peor pronóstico, en etnias minoritarias y en personas con bajo estrato socioeconómico y pobre acceso a servicios de salud. La mortalidad ha aumentado en la población mayor de 65 años. En Cali, según el análisis del registro de cáncer de Cali, se observa que la incidencia y la mortalidad son más elevadas en hombres y mujeres mayores, con un aumento en la proporción de hombres sobre mujeres.

PALABRAS CLAVE: melanoma, tendencia, incidencia, tasa de mortalidad, prevalencia.

Correspondencia:

Ana Francisca Ramírez

Email:

anafranciscar@gmail.com

Recibido: 27 de abril de 2012.

Aceptado: 25 de junio de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Background: Cutaneous melanoma is one of the most aggressive neoplasms; the number of cases has been increasing all over the world since 1950, reaching epidemic proportions.

Methods: We searched Pubmed using the MeSH terms “melanoma (AND) trends”, to analyze incidence, prevalence, surveillance, risk factors, socioeconomic status, gender, localization and age of patients with melanoma.

Results and conclusions: Melanoma incidence has increased worldwide for

men and women. The incidence and mortality is greater in males, who have thicker tumors when diagnosed; low socioeconomic status is also related to thicker tumors. Mortality and late stage melanomas are higher among adults over 65 years of age. In Cali, incidence and mortality are greater among older adults, principally in men.

KEY WORDS: Melanoma, trends, mortality rate, incidence, prevalence.

Introducción

El melanoma maligno cutáneo es uno de los cánceres con más rápido aumento y de mayor agresividad en el mundo. Se evidencia una tendencia mundial al aumento de su incidencia (estimada en un millón de casos anuales en Estados Unidos) y la estabilización de las tasas de mortalidad¹. La exposición intermitente a los rayos ultravioleta es el principal factor de riesgo del melanoma maligno cutáneo². La mayor incidencia y mortalidad continúan presentándose en hombres³⁻⁵, pero, debido a los cambios en los estilos de vida, la incidencia en mujeres ha aumentado en las últimas tres décadas⁶. El incremento importante que ha tenido esta enfermedad en el mundo ha llevado a que se considere una epidemia^{7,8}.

A pesar de los esfuerzos que desde la salud pública se han generado para su prevención, al implementar campañas de educación, promoción y prevención, el problema continúa creciendo en la población general. En Colombia, aunque los fototipos de riesgo no son muy prevalentes, se ha observado una tendencia similar a la mundial en términos de prevalencia y mortalidad del melanoma maligno cutáneo⁹.

El objetivo de esta revisión sistemática fue examinar la literatura científica publicada sobre las tendencias de la incidencia y la prevalencia en el mundo, en términos de la evolución de la enfermedad en el tiempo y los instrumentos empleados para determinar su comportamiento en los últimos 60 años.

Materiales y métodos

Revisión sistemática

Se hizo una búsqueda sistemática de los artículos publicados en Pubmed usando los términos MeSH *melanoma [AND] trends*. Los artículos se seleccionaron según la pertinencia del título y del resumen, y aquellos que se relacionaran con la pregunta de investigación fueron leídos por dos revisores, quienes extrajeron la información relevante del artículo.

Del total de artículos seleccionados en la búsqueda inicial, por la revisión del título y del resumen, se descartaron los que no mostraban relación directa con el tema, los que tenían un enfoque superficial o los que no eran relevantes sobre el tema. Asimismo, se descartaron las revisiones de tema y las cartas al editor. Aquellos en los que no hubiera consenso en su inclusión, fueron resueltos con la opinión de un tercer revisor.

De los artículos resultantes, se utilizaron los trabajos originales, teniendo en cuenta para la discusión la incidencia, prevalencia, mortalidad, factores de riesgo, factores socioeconómicos, área corporal, sexo y edad. Las revisiones de tema se tuvieron en cuenta de manera informativa para el marco teórico, pero no, para la discusión y las conclusiones.

Análisis secundario de registro del melanoma maligno cutáneo en Cali

Se tomaron los datos del Registro Poblacional (sic.) de Cáncer de Cali, como base para el análisis del comportamiento nacional del melanoma maligno cutáneo. Este registro general de cáncer cuenta con datos estadísticos ininterrumpidos de los diferentes tipos de cáncer en la población de la región, desde 1962 hasta 2007. Los resultados de las tasas de mortalidad contenidas en este registro, no están discriminados por tipo de cáncer cutáneo sino como el total de las muertes por cáncer cutáneo; a pesar de ello, se tuvieron en cuenta los datos y se consideraron relevantes debido a que la mortalidad por cáncer cutáneo es atribuida globalmente, en más del 87 % de los casos, al melanoma maligno.

Resultados de la búsqueda

Tendencia mundial

El melanoma maligno cutáneo es de relevancia en salud pública. Debido a que este tipo de cáncer está en un aumento continuo, se considera una epidemia a nivel mundial^{4,10}. El melanoma maligno cutáneo constituye el 1,2% de todos los casos nuevos de cáncer en el mundo,

con 700.000 casos nuevos diagnosticados al año, aproximadamente¹¹. Según los datos publicados por la International Agency for Research on Cancer (IARC) en *Cancer Incidence in Five Continents*, durante el periodo 1978-2002, al analizar la tendencia del melanoma cutáneo a nivel mundial se observa un aumento progresivo de su incidencia máxima en esos 25 años, con un pico entre 1987 y 2002 que generó una alerta mundial por considerarse una “epidemia de melanoma”^{3,4,7,12,13}.

Distribución mundial por países y sexo

Es el cuarto cáncer más común en Australia y Nueva Zelanda, el décimo en Norteamérica y la península escandinava, y el decimoctavo en Gran Bretaña y Bélgica¹¹.

El aumento en las tasas de incidencia anual de melanoma maligno cutáneo observado en las últimas seis décadas en la población (primordialmente blanca), ha sido de 3 a 7 %^{4,11,14}; en Estados Unidos, pasó de 6 casos por 100.000 habitantes, en los años setenta, a 18, al inicio del 2000. En Canadá hubo entre 11,1 y 15,9 casos en hombres, y entre 9,8 y 14,1 casos en mujeres, por 100.000 habitantes, en los últimos 20 años¹⁵.

Esta tendencia se observó también en Europa central, donde se pasó de 3 o 4 casos por 100.000 habitantes a 10 a 15 casos, en los últimos 15 años^{16,17}. En Gran Bretaña, se observó un aumento de la incidencia de 3,1 a 8,4 casos en hombres, y de 4,9 a 12 casos en mujeres, por 100.000 habitantes, en el periodo comprendido entre 1984 y 2006^{2,5}. En la cuenca del Mediterráneo, se observó un aumento de 30,94 % en la incidencia de melanomas *in situ* en pacientes evaluados entre 1988 y 2006 (18,19). En Alemania, entre 1976 y 2003, se evidenció que la incidencia de melanoma maligno cutáneo se triplicó, llegando a 10,3 casos en mujeres y a 13,3 casos en hombres, por 100.000 habitantes y por año¹².

En Puerto Rico, la incidencia de melanoma maligno cutáneo aumentó un 50 % entre 1987 y 2002, con una razón hombre a mujer de 1:1²⁰. El aumento en la incidencia de casos en Oceanía es el mayor de los registrados en el mundo, siendo de 40 a 60 casos por 100.000 habitantes¹⁴. La tasa más alta para ambos sexos se alcanza en Queensland (Australia), de 41,1 por 100.000 mujeres y de 55,8 por 100.000 hombres; a pesar de contar con una disminución de la incidencia en la población joven, sigue siendo muy alta en adultos mayores²¹⁻²³. En Europa, la tasa más alta para ambos sexos se presentó en Suiza, con una tasa estandarizada de 19,6 por 100.000 en mujeres y de 18,6 por 100.000 en hombres. Noruega y Suiza son los países europeos que presentan las mayores incidencias de melanoma cutáneo^{3,4,24}.

Un estudio en los países nórdicos, de 1964 a 2003, encontró que la incidencia de melanoma maligno cutáneo

se había incrementado cuatro veces durante dicho periodo, aunque fue diferente en los cinco países participantes (Noruega, Finlandia, Dinamarca, Islandia, Suecia); en el periodo de 1999 a 2003, dio como resultado una incidencia que oscilaba entre 9 (Finlandia) y 14,5 (Noruega) hombres por 100.000 habitantes, y entre 7,8 (Finlandia) y 19,8 (Islandia) mujeres por 100.000 habitantes. Hasta el final de la década de 1980, Islandia y Finlandia tuvieron la menor incidencia entre ambos sexos, pero, desde entonces se observó un rápido incremento en las tasas de Islandia. Los hombres y mujeres noruegos tuvieron las mayores tasas de incidencia en todo el periodo. Las mujeres de Islandia presentaron la incidencia más alta en los últimos cuatro años del estudio.

La mortalidad fue estable en el tiempo, contrario a la incidencia; sin embargo, hubo una duplicación de las tasas durante el periodo de observación, con el mayor incremento entre los hombres islandeses y noruegos. La tasa de mortalidad fue mayor entre los hombres de Noruega durante el periodo de estudio, mientras que los hombres finlandeses e islandeses presentaron las tasas más bajas. En el año 2003, las tasas de mortalidad variaron de 2,0 (Islandia) a 3,9 (Noruega) hombres por 100.000 habitantes, y de 1,0 (Finlandia) a 2,5 (Noruega) mujeres por 100.000 habitantes. A pesar de que la incidencia fue similar en hombres y mujeres de todo el periodo, para todas las edades la mortalidad fue mayor entre los hombres.

La supervivencia aumentó en Noruega entre 1999 y 2003, oscilando entre 78 y 93 % entre los hombres y entre 88 y 92 % entre las mujeres. Los pacientes suecos siempre han tenido las mayores tasas de supervivencia, mientras que los pacientes finlandeses y daneses presentaron la menor supervivencia. El exceso de muertes por 100 personas por año fue consistentemente más alto en los hombres que las mujeres, alrededor de 2 a 5 años después del diagnóstico entre las personas mayores de 50 años. La supervivencia a cinco años fue mayor en el grupo más joven y disminuyó con la edad en todos los países a lo largo del periodo^{25,26}.

El aumento de la incidencia de melanoma se observó en ambos sexos y los mayores aumentos se registraron para el melanoma del tronco, en los hombres, y para el de las extremidades, en las mujeres^{10,13,27,28} que siguen siendo las zonas corporales prevalentes en cada sexo. Los melanomas de cabeza y cuello han aumentado su incidencia global²⁹. La incidencia de melanoma sigue siendo mayor en personas mayores de 50 años³⁰. Este comportamiento se mantuvo para Europa, Norteamérica y Suramérica^{11,19,20,31}.

La incidencia de melanoma maligno cutáneo global no tiene un comportamiento homogéneo, lo cual se evi-

"Aunque se ha visto un aumento en la incidencia y prevalencia del melanoma maligno cutáneo en muchos países, también debe tenerse en cuenta que actualmente se diagnostica en forma más acertada y precoz, lo que podría generar un efecto de artefacto".

dencia en los reportes europeos que muestran una incidencia mayor en mujeres (19,4 para mujeres y 14,4 para hombres, por 100.000 habitantes)^{7,26,32}, en contraste con los reportes de Norteamérica y Australia, donde es mayor en hombres (38,5 para hombres contra 26,5 para mujeres, por 100.000 habitantes)³. En los países bajos se observa un aumento en la incidencia de melanoma maligno cutáneo, muy similar entre ambos sexos: 4,8% en hombres y 4,3 % en mujeres, entre 1980 y 2002²².

En muchas poblaciones, el riesgo de melanoma se ha incrementado a lo largo del tiempo, siendo de un caso en 1.500, en 1935, a uno en 75, en el año 2000¹¹. El melanoma maligno cutáneo es el cáncer de mayor incremento en la población blanca¹⁴, pero este comportamiento no es similar en grupos como los africanos, asiáticos y latinoamericanos, en los cuales la incidencia es menor que la registrada en la población blanca norteamericana, europea y de Oceanía. Además, en estos grupos de población hay una tendencia al desarrollo de lesiones en ubicaciones atípicas (protegidas del sol), de tipo distal (*acral*), subungular y en mucosas. Infortunadamente, este tipo de presentación poco evidente hace que el diagnóstico sea tardío³³.

El gradiente de latitud se visualiza como un factor determinante en la incidencia de melanoma maligno cutáneo. Esta asociación se ve claramente en un estudio noruego con datos desde 1966 hasta 2007, donde la incidencia es 2 a 2,5 veces mayor en el sur del país; asimismo, en el sur del país, se observa una mayor incidencia de melanomas en el tronco, por la mayor exposición intermitente a los rayos ultravioleta, y en el norte, mayor incidencia en cabeza y cuello²⁷.

La incidencia varía en Europa, donde es mayor en la península escandinava y en los países bajos que en el resto del continente, al igual que en la población australiana descendiente de inmigrantes europeos; esto se asocia con el fenotipo de la población, probablemente,

con la mutación germinal en el gen CDKN2A (gen importante en el control de entrada en el ciclo celular) que se ha encontrado en determinadas zonas geográficas (Mediterráneo, Suecia y Escocia), con el pelo rojo y con las pecas. También se ha encontrado que variantes genéticas del receptor 1 de melanocortina (M1CR) se asocian con piel blanca, ojos claros, pelo rojo y una mayor predisposición a presentar un melanoma maligno. Según lo anterior, una explicación genética molecular y de factores fenotípicos evidencia la asociación entre melanoma, piel blanca y cabello rubio o rojo^{3,32}.

Aunque se ha visto un aumento en la incidencia y prevalencia del melanoma maligno cutáneo en muchos países, también debe tenerse en cuenta que actualmente se diagnostica en forma más acertada y precoz, lo que podría generar un efecto de artefacto. No obstante, al analizar las estadísticas mundiales también se observa un subreporte de casos que puede estimarse en 9 a 25 %, sobre todo para tumores *in situ* en comparación con lesiones de mayor grosor¹¹. Además, debido a que la mayor parte de la información se obtiene de los registros de cáncer de cada nación y estos suelen separar el melanoma lentiginoso maligno y el lentigo maligno nodular y las variedades superficiales, se genera una variación en el registro general del melanoma maligno cutáneo. No existe una política general para registrar el grosor preciso de los tumores y su localización, y se suele generar un excesivo registro de tumores secundarios o subsecuentes del mismo tipo patológico³. En Canadá, Estados Unidos y Gran Bretaña se ha demostrado que la incidencia de melanoma maligno cutáneo sí ha aumentado y no se trata únicamente de un efecto generado por el aumento en el diagnóstico precoz de la enfermedad³⁴⁻³⁶.

En el momento del diagnóstico, los melanomas presentes en mujeres suelen ser más superficiales (grosor de Breslow menor de 1mm) y, por ende, tienen mejor

pronóstico³⁷ que en hombres, en quienes suelen encontrarse formas más profundas³⁴. Esto se relaciona con que los hombres se demoran más en consultar al dermatólogo y llegan con la enfermedad en estadios más avanzados³².

Melanoma maligno cutáneo y diferencias étnicas

Las minorías étnicas suelen presentar lesiones más gruesas y ulceradas, y con evidencia de compromiso sistémico³³. Aún existe mucho desconocimiento sobre la etiología del melanoma en minorías étnicas con un estilo de vida, ocupación o riesgo ambiental no determinados. Aunque se sabe que la luz ultravioleta juega un papel importante en el desarrollo del melanoma maligno cutáneo, esta predisposición puede ser mayor en etnias minoritarias con ancestros europeos. Por lo anterior, las diferencias ancestrales de los grupos étnicos minoritarios tienen una significancia muy importante y generan confusión desde el punto de vista etiológico⁴⁴. Lo que se encuentra es que, debido a la baja sospecha, el bajo nivel socioeconómico y el pobre acceso a los servicios de salud de los pacientes latinos y negros en los Estados Unidos, el diagnóstico de melanoma es tardío y se hace en estadios avanzados que tienen un peor pronóstico^{36,38-41}.

En el norte y occidente de Europa, se evidencian diferencias histológicas más favorables con respecto al sur y el oriente, y estas diferencias se ven claramente afectadas por las campañas de promoción y diagnóstico temprano del melanoma en países como Noruega, Alemania y Suecia, en contraposición con países como Eslovenia, la antigua Checoslovaquia e Italia¹³.

Factores de riesgo

En los últimos 15 años, en Europa y Estados Unidos se ha observado un aumento de tres veces, aproximadamente, de la incidencia de melanoma en mujeres, con un aumento considerable de la presentación en el tronco de mujeres jóvenes, asociado con el cambio en el tipo de exposición, el uso de bikinis y las cámaras de bronceado^{7,32,42-44}.

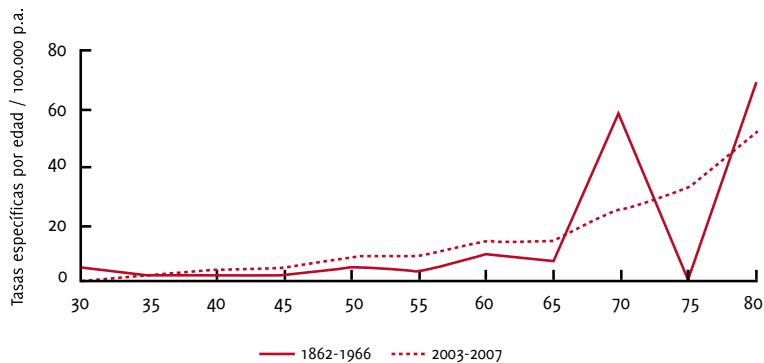
En Estados Unidos, el melanoma maligno cutáneo es el cáncer más común en el grupo de 25 a 29 años en ambos sexos y es el segundo cáncer más común en el grupo de mujeres con edad entre 30 y 34 años¹¹. La mayor esperanza de vida ha contribuido al aumento de la incidencia de melanoma en personas de edad avanzada (mayores de 60 años) y en este grupo, en especial, la enfermedad se encuentra en fase avanzada con presencia de lesiones de mayor grosor y, por ende, de

peor pronóstico⁴. A pesar de que el melanoma maligno cutáneo se ha incrementado por la exposición a la radiación solar, también se ha visto una disminución en la incidencia en niños y adolescentes desde los años noventa, posiblemente, secundaria a las campañas locales de salud pública⁴⁵.

A pesar de existir un factor genético de predisposición para desarrollar melanoma maligno cutáneo⁴⁶, la exposición intermitente a la radiación ultravioleta es el principal factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de piel^{2,7,47}. La radiación ultravioleta en la superficie de la tierra contiene UVA (320-400 nm) y UVB (280-320 nm). El grupo de trabajo de la IARC clasificó como carcinógenos del grupo 1 a los rayos ultravioleta de longitud de onda entre 100 y 400 nm (UVA, UVB y UVC), los cuales incluyen a los emitidos por las cámaras bronceadoras⁷. En las últimas décadas se ha producido un cambio en los estilos de vida que conlleva a mayores exposiciones a la radiación ultravioleta. Esto, asociado a un mayor envejecimiento de la población general, lleva a tener un mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel.

Los melanomas de tronco y extremidades están asociados con exposición a rayos ultravioleta de manera intermitente, razón por la cual están asociados a períodos vacacionales en los que se expone la piel que usualmente está cubierta en temporadas frías, mientras que la presentación en cabeza y cuello se asocia con la exposición continua a rayos ultravioleta⁴². Los registros muestran, globalmente, que la incidencia de melanoma maligno cutáneo ha aumentado y su presentación es más común en el tronco en los hombres y en las extremidades en las mujeres, aunque en este último grupo ha aumentado en el tronco a raíz del uso común de prendas de vestir más pequeñas. A su vez, la incidencia y prevalencia de la enfermedad continua siendo más alta en los adultos mayores. El tipo de melanoma cutáneo predominante es el superficial (grosor de Breslow de menos de 1 mm), lo que se asocia a diagnósticos más tempranos de la enfermedad y ha campañas educativas de prevención. Estas características se evidencian en diferentes estudios que abarca rangos de tiempo desde 1966 hasta 2007^{5,20,27,32,48}.

Según el estrato socioeconómico no se evidencian diferencias radicales en la incidencia de melanoma, lo cual se ha relacionado con una exposición intermitente a los rayos ultravioleta similar en todos, por contar con la misma cantidad de días de descanso o de festividades, por el uso del mismo tipo de ropa de verano y por la disminución en las tarifas de planes vacacionales que hace accesible el turismo a mayor cantidad de personas⁴⁹. No obstante, sí se evidencia un aumento en la incidencia de melanoma maligno cutáneo en estadios avanzados en la población con pobre acceso a servicios de salud, debido a un bajo nivel socioeconómico³⁶.

**FIGURA 1.** Tasas de incidencia de melanomas en

hombres por edad, 1962-1966 y 2003-2007

CON AUTORIZACIÓN DEL REGISTRO POBLACIONAL (SIC.) DE
CÁNCER DE CALI**FIGURA 2.** Tasas de incidencia de melanomas en
mujeres por edad, 1962-1966 y 2003-2007.CON AUTORIZACIÓN DEL REGISTRO POBLACIONAL (SIC.) DE
CÁNCER DE CALI

Situación del melanoma maligno cutáneo en Cali

Con respecto a Cali, el Registro Poblacional (sic.) de Cáncer de Cali incluye el melanoma maligno cutáneo, con registro continuo desde 1962 y con datos confirmados hasta 2007, según aparece en su página web (<http://rpcc.univalle.edu.co/es/index.php>). Se observa que la tendencia de la incidencia de melanoma es diferente por sexo y que este cambio no ha sido igual en los períodos de 1962 a 1966 y de 2003 a 2007. Se observa que las tasas de incidencia en mujeres son constantemente más bajas comparadas con las de hombres; en ellos, la tasa llega a 20 por 100.000 hacia los 70 años, mientras que en las mujeres lo hace hacia los 75 años, en el segundo período observado para este evento, entre 2003 y 2007. Para el primer cuatrienio observado, entre 1962 y 1966, se encontró un pico de incidencia en hombres de 70 años, mientras que en las mujeres se había presentado de manera consistentemente mayor, pero no superaba en conjunto la observada para los hombres en este período (FIGURAS 1-3)⁹.

Mortalidad

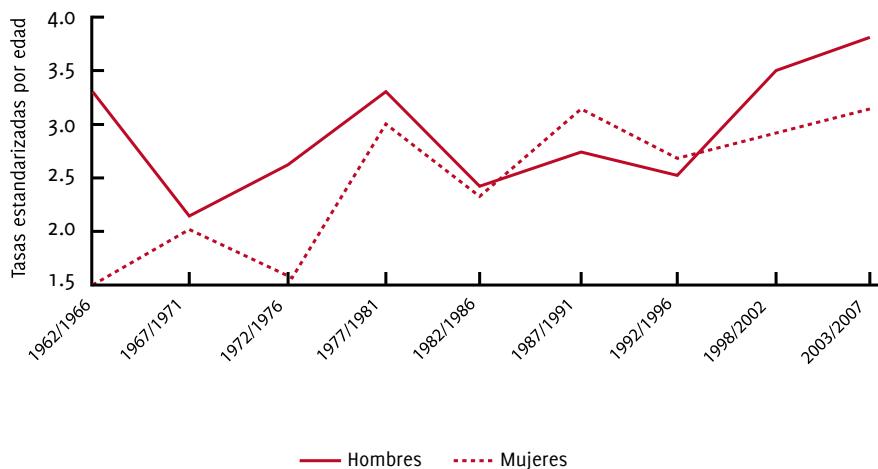
La mortalidad por melanoma maligno cutáneo en

diferentes países del mundo compuestos por varias razas, ha mostrado ser mayor en hombres que en mujeres y, en la raza blanca, mayor que en las otras^{4,5}. En Gran Bretaña, las tasas de mortalidad aumentaron de 0,1 a 1,7 por 100.000 personas por año para los hombres y de 0,6 a 1,8 por 100.000 personas por año para las mujeres, durante el período 1955-2007, siendo similares al inicio para ambos sexos y con un aumento en el tiempo para las mujeres hasta los años ochenta, cuando se estabilizó^{5,50}.

Este tipo de cáncer presenta uno de los crecimientos de mayor ritmo a nivel mundial^{4,43}. Se observó que para ambos sexos la tasa de mortalidad fue considerablemente diferente entre los países occidentales y los orientales, siendo mayor en los países orientales, especialmente en Australia^{8,14}. Sin embargo, tiende a estabilizarse, sobre todo en adolescentes y adultos jóvenes, al parecer por la instauración de medidas de protección contra la radiación ultravioleta y el diagnóstico más temprano, por lo tanto, con un menor grosor de Breslow, lo que se traduce en mejor pronóstico^{4,47,51}.

La mortalidad por melanoma aumentó desde la década de los cincuenta, con predominio en edades entre 60 y 79 años^{5,47,52}. En el período 1960-1990, en Australia y Estados Unidos, la mortalidad en el grupo de edad de 30 a 59 años aumentó anualmente, aproximadamente,

FIGURA 3.
TASAS DE INCIDENCIA DE MELANOMAS SEGÚN
SEXO, 1962-2007
CON AUTORIZACIÓN DEL REGISTRO
POBLACIONAL (SIC.) DE CÁNCER DE CALI



2 % en hombres y 1 % en mujeres. El mayor aumento se encontró en Europa central, donde la tasa aumentó anualmente en 9,16 %, sin diferencias significativas según el sexo. En el grupo de edad de 60 a 79 años, los incrementos en las tasas de mortalidad fueron los mayores y predominaron en hombres⁵³. El porcentaje anual de su aumento para hombres y mujeres de 60 a 79 años de edad fue, respectivamente, 12 % y 4 % en Australia, 7 % y 2 % en los Estados Unidos, 9 % y 4 % en los países nórdicos^{54,55}, 6 % y 4 % en Canadá, 6 % y 4 % en Japón y 7 % y 5 % en el Reino Unido. En el centro de Europa fue de 27 a 33 % en hombres y de 15 a 24 % en mujeres⁵².

Se puede decir que la mortalidad sufrió una estabilización global después de los años ochenta^{7,56,57}, aunque en algunas zonas de Europa central, entre 1987 y 2003 se evidenció un aumento en la tasa de mortalidad femenina¹⁶. Esta tendencia mundial es más evidente en mujeres que en hombres^{14,44}. En los países nórdicos se presentó, en los últimos 50 años, una disminución en la mortalidad, pero en ese tiempo se duplicó con respecto a los hallazgos previos. En los individuos más jóvenes, las tasas de mortalidad son similares en los dos性os y están en declive²⁶.

En Latinoamérica, específicamente en Brasil, en los últimos 25 años se evidenció un aumento en la mortalidad por melanoma maligno cutáneo, mayor en hombres que en mujeres. A pesar de la heterogeneidad étnica de la región, la mortalidad fue mayor en blancos, que se considera viven en su mayoría al sur del continente. La incidencia fue mayor en edades por encima de los 50 años, con tendencia a la estabilización en menores de esa edad⁵⁸. Los reportes mundiales sugieren que hay pequeños descensos en la mortalidad por esta enfermedad, los cuales fueron evidentes inicialmente

en Australia, Estados Unidos y los países nórdicos, seguidos de Gran Bretaña, Alemania y Canadá³⁵⁻⁵⁹. Por el contrario, en algunos países europeos centrales (Francia, Italia, República Checa y Eslovaquia), se observa que la mortalidad sigue aumentando, claro está, con pequeñas excepciones locales⁶⁰. Lo anterior sugiere que las diferentes poblaciones se encuentran, al mismo tiempo, en diferentes niveles de la curva de la mortalidad por melanoma maligno cutáneo, lo que puede estar relacionado con las diferencias en la implementación de los planes de promoción y prevención en los diferentes países⁵², o con la inmunoterapia adyuvante o quimioinmunoterapia usada en los pacientes con enfermedad avanzada, que antes no se utilizaba⁶⁰. Solo la educación sobre melanoma maligno cutáneo y la implementación de los planes de promoción y prevención, sobre todo el diagnóstico precoz de la enfermedad, generarán una disminución significativa en la mortalidad por melanoma⁵⁷, ya que los factores de riesgo externos continuarán siendo inamovibles.

Con respecto al registro de Cali⁹, la tasa de mortalidad no muestra diferencias importantes en sus cifras en las mujeres, entre los dos períodos observados (1984-1988 y 2004-2008). Sin embargo, se observa de manera característica un descenso en la mortalidad en hombres en el primer período observado desde los 75 años, mientras que en mujeres muestra solo un ligero descenso. Para el segundo período observado, existe una tendencia similar en la mortalidad hasta los 65 años, edad a partir de la cual se acelera más la mortalidad en hombres, para alcanzar la tasa de 30 por 10.000 para los 80 años, mientras que en las mujeres apenas supera los 15 por 10.000 personas (**FIGURAS 4-6**)⁹.

Independientemente de la edad de los pacientes, que

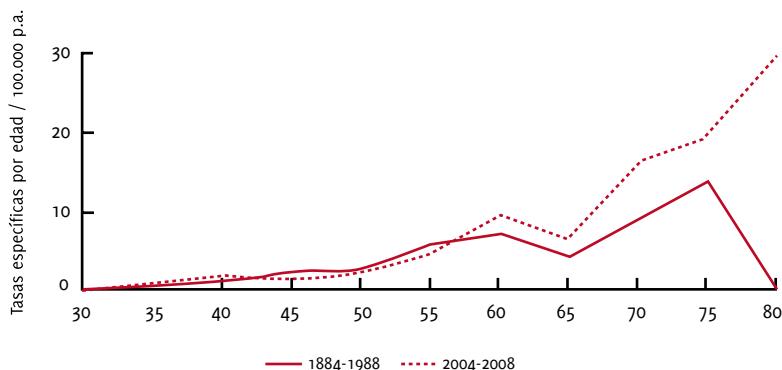


FIGURA 4. Tasas de mortalidad para hombres por edad, por melanoma y otros cánceres de piel, 1984-1988 y 2004-2008

CON AUTORIZACIÓN DEL REGISTRO POBLACIONAL (SIC.) DE CÁNCER DE CALI

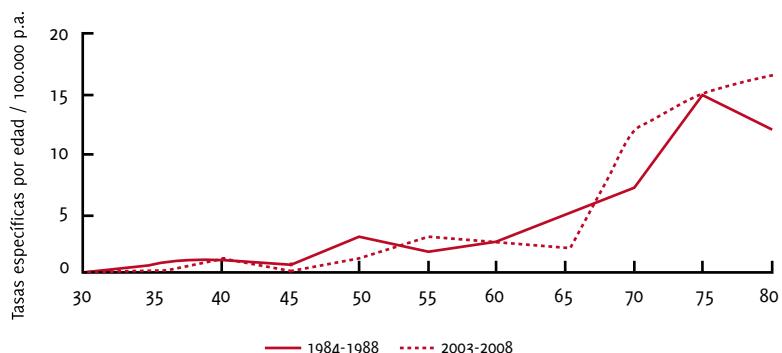


FIGURA 5. Tasas de mortalidad para mujeres por edad, por melanoma y otros cánceres de piel, 1984-1988 y 2003-2008

CON AUTORIZACIÓN DEL REGISTRO POBLACIONAL (SIC.) DE CÁNCER DE CALI

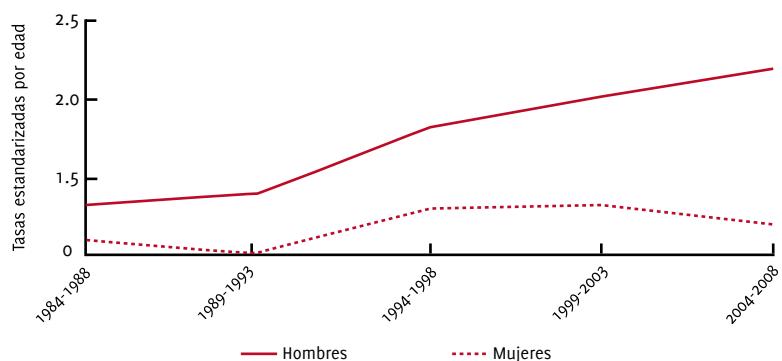


FIGURA 6. Tasas de mortalidad por sexo por melanoma y otros cánceres de piel, 1984-2008

CON AUTORIZACIÓN DEL REGISTRO POBLACIONAL (SIC.) DE CÁNCER DE CALI

podría explicar el efecto temporal sobre la tendencia de la incidencia, al ajustar por edad se observa que en los hombres la incidencia de melanoma es constantemente superior que en las mujeres, desde 1982 hasta 2007, con una ligera inversión de la curva entre 1982 y 1996; aunque esto no es comparable con las curvas de mortalidad, ya que estas incluyen otros tipos de cáncer de piel, se observa una tendencia significativamente superior en hombres que en mujeres a lo largo de todo el periodo de observación⁹. Probablemente, al igual que en los países subdesarrollados o en desarrollo, esto refleja deficiencias en el acceso a servicios médicos com-

petentes, demoras en la asignación de consultas y otros problemas socioeconómicos.

La tendencia al alza en la incidencia y la supervivencia del melanoma maligno cutáneo en los países nórdicos, puede estar relacionada, principalmente, con el resultado de grandes cambios en los hábitos de tomar el sol o los rayos ultravioleta y otros, y más recientemente, con mayor conciencia en la comunidad médica y el público sobre la detección precoz del melanoma²⁶.

Por el comportamiento que ha presentado, se prevé que su incidencia continuará aumentando, con predominio en la raza blanca; esta tendencia se mantendrá a nivel

"La mortalidad por melanoma ha tendido a estabilizarse en los últimos 30 años, gracias al diagnóstico temprano y a la mejor supervivencia que esto conlleva, pero, sigue siendo mayor en hombres que en mujeres y, en ambos sexos, en la sexta y la séptima décadas de vida".

mundial, al menos en los próximos 20 años⁴, pudiendo llegar a un aumento de hasta 100 %⁶¹⁻⁶³, excepto en la población joven, en la cual se presume que disminuirá⁶⁴. Este fenómeno se ve agravado por el daño continuo en la capa de ozono y por la cultura del bronceado⁴⁷. La tendencia en la presentación histológica del melanoma maligno cutáneo, seguirá siendo una mayor incidencia de las formas superficiales (delgados, de menos de 1 mm), con mejor pronóstico en cuanto a la supervivencia^{37,65}; esto se debe a las crecientes campañas de promoción y prevención en los diferentes países, al uso de bloqueadores solares y al diagnóstico temprano^{5,13,18,21,66}.

Discusión

En los últimos 60 años, la incidencia y la prevalencia del melanoma maligno cutáneo han aumentado de manera global en todo el mundo, con cifras significativas; han llegado a un aumento de 7 % en algunos países, que se espera sea de 100 % en los próximos 20 años.

A mediados de la década de los ochenta, el pico de incidencia llegó al máximo, lo cual coincidió con el aumento de la exposición solar vacacional, el uso de vestidos de baño más pequeños y la exposición de un área mayor de piel por actividades deportivas y las cámaras de bronceado. La incidencia ha aumentado en las mujeres jóvenes, debido al comportamiento asociado con la cultura del bronceado, lo que se evidencia de manera más notoria en poblaciones con predominio de los fototípos I y II. La incidencia en niños y adolescentes ha tendido a disminuir, gracias a las campañas de los gobiernos de algunos países que fomentan la exposición mesurada al sol. En promedio, la edad de mayor incidencia es la sexta década, tanto en hombres como en mujeres; sin embargo, según el estadio histológico, los hombres presentan enfermedad más avanzada y, por ende, con peor pronóstico.

En la mayoría de los países, la incidencia del melanoma ha aumentado a expensas de aquellos *in situ* o delgados, lo que se asocia con más y mejores diagnós-

ticos en los estadios iniciales, gracias a la concientización de la población y a las campañas de promoción y prevención de los gobiernos. En general, las minorías étnicas presentan menor incidencia de melanoma maligno cutáneo, pero suele diagnosticarse en estadios avanzados. Esto se asocia con diagnósticos tardíos por baja sospecha y con dificultados en el acceso a servicios de salud de calidad por deficiencias socioeconómicas.

La exposición intermitente a los rayos ultravioleta (A, B y C) continúa considerándose el principal factor de riesgo para desarrollar melanoma maligno cutáneo, incluida la radiación de las cámaras de bronceado. Las zonas corporales más afectadas continúan siendo el tronco en los hombres y los miembros inferiores en las mujeres, pero, debido a la exposición de más área corporal, la incidencia en el tronco de las mujeres está en aumento. El melanoma maligno en cabeza y cuello ha presentado un incremento relacionado con la edad del paciente.

La mortalidad por melanoma ha tendido a estabilizarse en los últimos 30 años, gracias al diagnóstico temprano y a la mejor supervivencia que esto conlleva, pero, sigue siendo mayor en hombres que en mujeres y, en ambos sexos, en la sexta y la séptima décadas de vida. Para evitar el desarrollo de esta enfermedad, se considera absolutamente necesario implementar y mejorar las campañas de promoción y prevención, incluyendo el uso de bloqueadores solares, la exposición controlada a los rayos ultravioleta y su diagnóstico temprano ante cualquier sospecha.

Referencias

1. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. J Natl Cancer Inst. 2001;93:678-83.
2. Hall HI, Miller DR, Rogers JD, Bewerse B. Update on the incidence and mortality from melanoma in the United States. J Am Acad Dermatol. 1999;40:35-42.
3. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. Ann Oncol. 2009;20(Suppl.6):1-7.

4. Aceituno-Madera P, Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Serrrano-Ortega S. Changes in the incidence of skin cancer between 1978 and 2002. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:39-46.
5. Montella A, Gavin A, Middleton R, Autier P, Boniol M. Cutaneous melanoma mortality starting to change: A study of trends in Northern Ireland. *Eur J Cancer.* 2009;45:2360-6.
6. Bulliard JL, Cox B. Cutaneous malignant melanoma in New Zealand: Trends by anatomical site, 1969-1993. *Int J Epidemiol.* 2000;29:416-23.
7. Héry C, Tryggvadóttir L, Sigurdsson T, Olafsdóttir E, Sigurgeirsson B, Jonasson JG, et al. A melanoma epidemic in Iceland: Possible influence of sunbed use. *Am J Epidemiol.* 2010;172:762-7.
8. Marcos-Gragera R, Vilar-Coromina N, Galceran J, Borràs J, Clèries R, Ribes J, et al. Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: Increasing impact or future epidemic? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1083-8.
9. Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Colombia. Melanoma, 1962-2007. Fecha de consulta: 11 de agosto de 2011. Disponible en: rpcc.univalle.edu.co.
10. Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA.* 1989;262:2097-100.
11. Brochez L, Naeyaert JM. Understanding the trends in melanoma incidence and mortality: Where do we stand? *Eur J Dermatol.* 2000;10:71-5.
12. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkievicz R, Eigenthaler T, Breuninger H, Metzler G, et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: Trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer.* 2006;107:1331-9.
13. de Vries E, Bray FI, Eggermont AM, Coebergh JW; European Network of Cancer Registries. Monitoring stage-specific trends in melanoma incidence across Europe reveals the need for more complete information on diagnostic characteristics. *Eur J Cancer Prev.* 2004;13:387-95.
14. Garbe C, Leiter U. Melanoma epidemiology and trends. *Clin Dermatol.* 2009;27:3-9.
15. Metelitsa AI, Dover DC, Smylie M, de Gara CJ, Lauzon GJ. A population-based study of cutaneous melanoma in Alberta, Canada (1993-2002). *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:227-32.
16. Chellini E, Crocetti E, Carli P, Martini A, Giovannetti L. The melanoma epidemic debate: Some evidence for a real phenomenon from Tuscany, Italy. *Melanoma Res.* 2007;17:129-30.
17. Pellacani G, Lo Scocco G, Vinceti M, Albertini G, Raccagni AA, Baldassari L, et al. Melanoma epidemic across the millennium: Time trends of cutaneous melanoma in Emilia-Romagna (Italy) from 1997 to 2004. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:213-8.
18. Marcoval J, Moreno A, Torras A, Baumann E, Graells J, Gallego MI. Changes in incidence of malignant melanoma in the last 19 years in a tertiary hospital on the Mediterranean coast. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:464-8.
19. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Lapetra-Peralta J, Conejo-Mir JS. Has mortality from malignant melanoma stopped rising in Spain? Analysis of trends between 1975 and 2001. *Br J Dermatol.* 2005;152:997-1000.
20. Valentín SM, Sánchez JL, Figueroa LD, Nazario CM. Epidemiology of melanoma in Puerto Rico, 1987-2002. *P R Health Sci J.* 2007;26:343-8.
21. Whiteman DC, Bray CA, Siskind V, Green AC, Hole DJ, Mackie RM. Changes in the incidence of cutaneous melanoma in the west of Scotland and Queensland, Australia: hope for health promotion? *Eur J Cancer Prev.* 2008;17:243-50.
22. Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GR, Ring I. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. *Cancer Causes Control.* 2006;17:21-7.
23. Buettner PG, MacLennan R. Geographical variation of incidence of cutaneous melanoma in Queensland. *Aust J Rural Health.* 2008;16:269-77.
24. Holterhues C, Vries E, Louwman MW, Koljenovi S, Nijsten T. Incidence and trends of cutaneous malignancies in the Netherlands, 1989-2005. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1807-12.
25. Hallberg O. A theory and model to explain the skin melanoma epidemic. *Melanoma Res.* 2006;16:115-8.
26. Tryggvadóttir L, Gislum M, Hakulinen T, Klint A, Engholm G, Storm HH, et al. Trends in the survival of patients diagnosed with malignant melanoma of the skin in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol.* 2010;49:665-72.
27. Cicarma E, Juzeniene A, Porojnicu AC, Bruland ØS, Moan J. Latitude gradient for melanoma incidence by anatomic site and gender in Norway 1966-2007. *J Photochem Photobiol B.* 2010;101:174-8.
28. Pérez-Gómez B, Aragonés N, Gustavsson P, Lope V, López-Abente G, Pollán M. Do sex and site matter? Different age distribution in melanoma of the trunk among Swedish men and women. *Br J Dermatol.* 2008;158:766-72.
29. Stang A, Pukkala E, Sankila R, Söderman B, Hakulinen T. Time trend analysis of the skin melanoma incidence of Finland from 1953 through 2003 including 16,414 cases. *Int J Cancer.* 2006;119:380-4.
30. Newnham A, Møller H. Trends in the incidence of cutaneous malignant melanomas in the south east of England, 1960-1998. *J Public Health Med.* 2002;24:268-75.
31. Bulliard JL, Cox B, Semenciw R. Trends by anatomic site in the incidence of cutaneous malignant melanoma in Canada, 1969-93. *Cancer Causes Control.* 1999;10:407-16.
32. de Vries E, Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Nijsten T, van de Schans SA, Eggermont AM, et al. Up-to-date survival estimates and historical trends of cutaneous malignant melanoma in the south-east of The Netherlands. *Ann Oncol.* 2007;18:1110-6.
33. Shoo BA, Kashani-Sabet M. Melanoma arising in African-, Asian-, Latino- and Native-American populations. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28:96-102.
34. Ulmer MJ, Tonita JM, Hull PR. Trends in invasive cutaneous melanoma in Saskatchewan 1970-1999. *J Cutan Med Surg.* 2003;7:433-42.
35. Downing A, Newton-Bishop JA, Forman D. Recent trends in cutaneous malignant melanoma in the Yorkshire region of England; incidence, mortality and survival in relation to stage of disease, 1993-2003. *Br J Cancer.* 2006;95:91-5.
36. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1666-74.
37. Levi F, Te VC, Randimbison L, La Vecchia C. Trends in incidence of various morphologies of malignant melanoma in Vaud and Neuchatel, Switzerland. *Melanoma Res.* 2005;15:73-5.
38. Rouhani P, Hu S, Kirsner RS. Melanoma in Hispanic and black Americans. *Cancer Control.* 2008;15:248-53.
39. Rouhani P, Pinheiro PS, Sherman R, Arheart K, Fleming LE, Mackinnon J, et al. Increasing rates of melanoma among nonwhites in Florida compared with the United States. *Arch Dermatol.* 2010;146:741-6.
40. Hu S, Parmet Y, Allen G, Parker DF, Ma F, Rouhani P, Kirsner RS. Disparity in melanoma: A trend analysis of melanoma incidence and stage at diagnosis among whites, Hispanics, and blacks in Florida. *Arch Dermatol.* 2009;145:1369-74.
41. Bellows CF, Belafsky P, Fortgang IS, Beech DJ. Melanoma in African-Americans: Trends in biological behavior and clinical characteristics over two decades. *J Surg Oncol.* 2001;78:10-6.

42. Bradford PT, Anderson WF, Purdue MP, Goldstein AM, Tucker MA. Rising melanoma incidence rates of the trunk among younger women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:2401-6.
43. Dal H, Boldemann C, Lindelöf B. Does relative melanoma distribution by body site 1960-2004 reflect changes in intermittent exposure and intentional tanning in the Swedish population? *Eur J Dermatol.* 2007;17:428-34.
44. Nieto A, Ruiz-Ramos M, Abdel-Kader L, Conde M, Camacho F. Gender differences in rising trends in cutaneous malignant melanoma in Spain, 1975-98. *Br J Dermatol.* 2003;148:110-6.
45. Karlsson PM, Fredrikson M. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Sweden, 1993-2002: The increasing trend is broken. *Int J Cancer.* 2007;121:323-8.
46. Hemminki K, Zhang H, Czene K. Incidence trends and familial risks in invasive and in situ cutaneous melanoma by sun-exposed body sites. *Int J Cancer.* 2003;104:764-71.
47. Gaudette LA, Gao RN. Changing trends in melanoma incidence and mortality. *Health Rep.* 1998;10:29-41.
48. Lipsker D, Engel F, Cribier B, Veltén M, Hedelin G. Trends in melanoma epidemiology suggest three different types of melanoma. *Br J Dermatol.* 2007;157:338-43.
49. Doherty VR, Brewster DH, Jensen S, Gorman D. Trends in skin cancer incidence by socioeconomic position in Scotland, 1978-2004. *Br J Cancer.* 2010;102:1661-4.
50. Streetly A, Markowe H. Changing trends in the epidemiology of malignant melanoma: Gender differences and their implications for public health. *Int J Epidemiol.* 1995;24:897-907.
51. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Vigil E, Conejo-Mir JS. Effect of age, birth cohort and period of death on skin melanoma mortality in Spain, 1975 through 2004. *Int J Cancer.* 2008;122:905-8.
52. Severi G, Giles GG, Robertson C, Boyle P, Autier P. Mortality from cutaneous melanoma: Evidence for contrasting trends between populations. *Br J Cancer.* 2000;82:1887-91.
53. Stang A, Valiukeniene S, Aleknaviciene B, Kurtinaitis J. Time trends of incidence, mortality, and relative survival of invasive skin melanoma in Lithuania. *Eur J Cancer.* 2006;42:660-7.
54. Månsson-Brahme E, Johansson H, Larsson O, Rutqvist LE, Ringborg U. Trends in incidence of cutaneous malignant melanoma in a Swedish population 1976-1994. *Acta Oncol.* 2002;41:138-46.
55. Bleyen L, De Bacquer D, Myny K, Brochez L, Naeyaert JM, De Backer G. Trends in mortality from cutaneous malignant melanoma in Belgium. *Int J Epidemiol.* 1999;28:40-5.
56. Giles GG, Armstrong BK, Burton RC, Staples MP, Thursfield VJ. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *BMJ.* 1996;312:1121-5.
57. Baade P, Coory M. Trends in melanoma mortality in Australia: 1950-2002 and their implications for melanoma control. *Aust N Z J Public Health.* 2005;29:383-6.
58. Mendes GL, Koifman RJ, Koifman S. Mortality frequency and trends attributed to melanoma in Brazil from 1980-2005. *J Toxicol Environ Health A.* 2010;73:850-7.
59. Stang A, Jöckel KH. Changing patterns of skin melanoma mortality in West Germany from 1968 through 1999. *Ann Epidemiol.* 2003;13:436-42.
60. Crocetti E, Carli P. Unexpected reduction of mortality rates from melanoma in males living in central Italy. *Eur J Cancer.* 2003;39:818-21.
61. Crocetti E, Carli P, Miccinesi G. Melanoma incidence in central Italy will go on increasing also in the near future: A registry-based, age-period-cohort analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2007;16:50-4.
62. Zhou J, Enewold L, Zahm SH, Devesa SS, Anderson WF, Potter JF, McGlynn KA, Zhu K. Melanoma incidence rates among whites in the U.S. Military. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:318-23.
63. Klit A, Drejøe JB, Drzewiecki KT. Trends in the incidence of malignant melanoma in Denmark, 1978-2007. Incidence on the island of Bornholm compared with the whole country incidence in Denmark. *Dan Med Bull.* 2011;58:A4229.
64. Bosetti C, La Vecchia C, Naldi L, Lucchini F, Negri E, Levi F. Mortality from cutaneous malignant melanoma in Europe. Has the epidemic leveled off? *Melanoma Res.* 2004;14:301-9.
65. Balzi D, Carli P, Giannotti B, Paci E, Buiatti E. Cutaneous melanoma in the Florentine area, Italy: Incidence, survival and mortality between 1985 and 1994. *Eur J Cancer Prev.* 2003;12:43-8.
66. Insinga RP, Reither EN, Remington PL, Stephenson-Vine L. Trends in malignant melanoma incidence and mortality in Wisconsin, 1979-1997. *WMJ.* 2001;100:27-31.

Enfermedad de Behçet asociada a trombosis venosa

Behçet's disease associated to venous thrombosis

Yury Alexander Usuga¹, Gloria Andrea Vargas², Margarita María Velásquez², Luis Alfonso Correa³

1. Médico dermatólogo, Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Médico dermatólogo; profesor, Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM, Medellín, Colombia
3. Médico patólogo, profesor de Dermatopatología, Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM y Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Medellín, Colombia

Resumen

La enfermedad de Behçet es una enfermedad crónica y multisistémica, caracterizada por uveítis, úlceras orales y úlceras genitales recurrentes. Se reporta un paciente con enfermedad de Behçet asociada a trombosis venosa profunda, que presentó edema en la pierna derecha, úlceras orales y genitales, y pápulo-pústulas en rodillas. Hubo mejoría clínica con la administración de colchicina y prednisolona.

PALABRAS CLAVE: úlceras, pathergia, uveítis, Behçet, trombosis venosa

Correspondencia:

Margarita Velásquez
Email:mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 7 de mayo de 2012.

Aceptado: 20 de junio de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Behçet's disease is a chronic multisystemic disorder, characterized by recurrent mouth and genital ulcers and uveitis. We describe the case of a 31 years-old man, with edema in his right leg due to venous thrombosis, recurrent mouth and genital ulcers, and papules-pustules on his knees. He was treated with colchicine and prednisolone.

KEY WORDS: Ulcers, pathergy, uveitis, Behçet, venous thrombosis

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 31 años de edad, albañil, natural y residente en Medellín, Antioquia. Consultó por dolor de dos meses de evolución en los músculos gemelos de la pierna derecha, con impotencia funcional para la marcha. En la revisión por sistemas, refirió la aparición de úlceras recurrentes y dolorosas en la cavidad oral en los últimos seis años, que desaparecían de manera espontánea en tres meses y, recientemente, úlceras dolorosas en los genitales.

En el examen físico se encontraron úlceras orales con bordes bien definidos, rodeadas de halo eritematoso y fondo amarillo, de 10 mm de diámetro, localizadas en la mucosa oral, el paladar duro y el blando, y la cara lateral de la lengua (**FIGURA 1**). En los genitales se encontraron úlceras con bordes bien definidos, de fondo

limpio y con engrosamiento hacia la periferia, localizadas en el escroto y en el cuerpo del pene (**FIGURA 2**). En la zona de los gemelos de la pierna derecha, se encontró edema, eritema y dolor a la palpación; además, pápulo-pústulas en la rodilla y el maléolo externo de la misma extremidad.

Con estos hallazgos, se hizo una impresión diagnóstica de enfermedad de Behçet. Se solicitaron exámenes de laboratorio (**TABLA 1**) y ecografía Doppler venosa de miembros inferiores, que demostró trombosis de la vena femoral superficial derecha desde el territorio medio al poplíteo, tronco tibio-peroneo y gemelar.

Se tomaron biopsias de piel y los hallazgos histopatológicos más llamativos se apreciaron en el labio: úlceras superficiales con pisos tapizados con fibrina, linfocitos, histiocitos y polimorfonucleares neutrófilos;

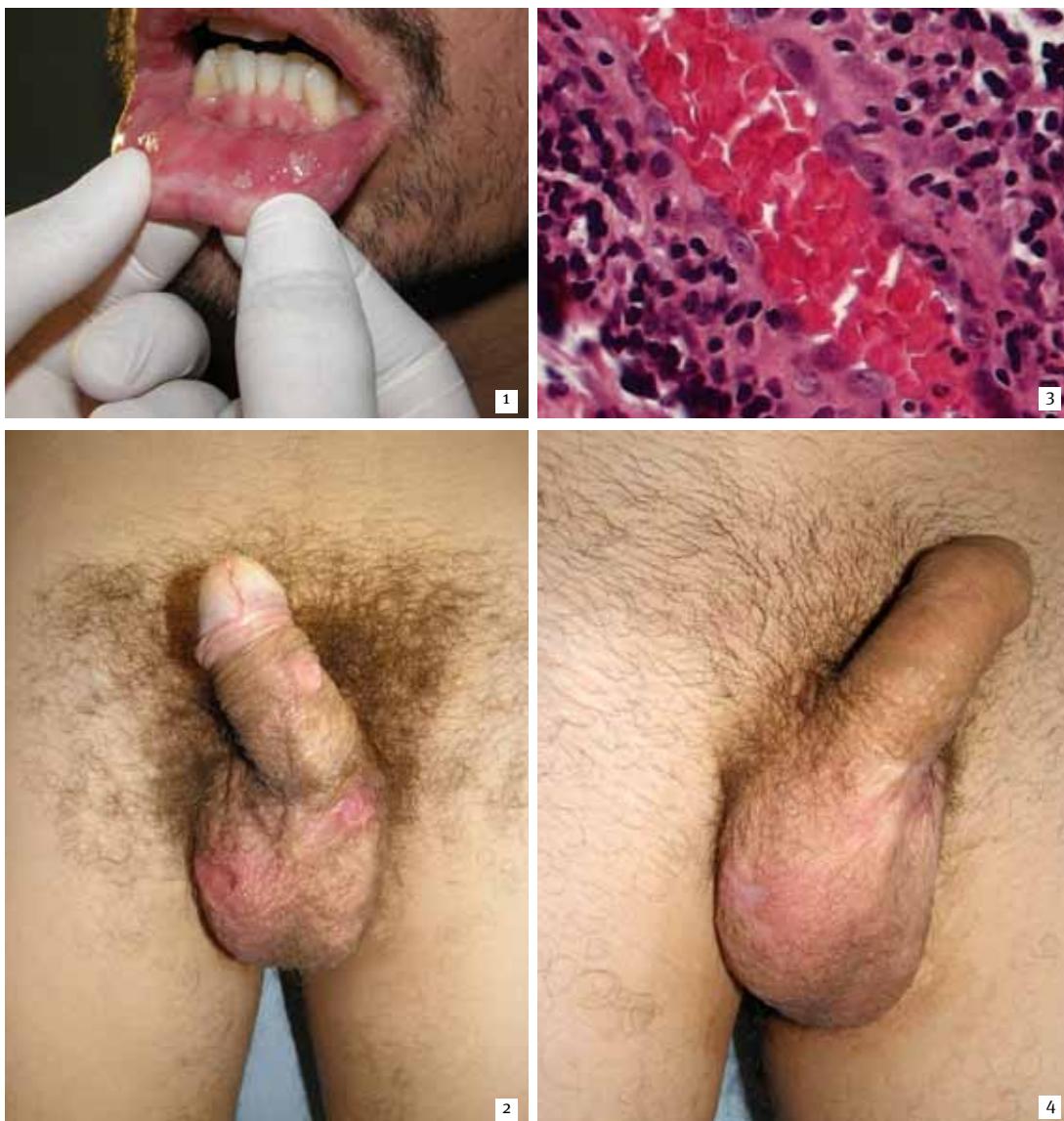


FIGURA 1. Úlceras en el labio inferior y la comisura labial, redondeadas, con base limpia y centro blanquecino
FIGURA 2. Úlceras irregulares en el cuerpo del pene y la región escrotal, con engrosamiento hacia la periferia y base limpia.

FIGURA 3. Vaso con ectasia y congestión con endotelio prominente y tumefacto, sin necrosis fibrinoide, rodeado por un denso infiltrado inflamatorio crónico con algunos linfocitos que penetran la pared.

FIGURA 4. Resolución de las lesiones después de tratamiento.

el infiltrado era más denso en el corion cutáneo y era de predominio crónico, con algunos plasmocitos. Los vasos presentaban dilatación, eran congestivos, con endotelios prominentes y tumefactos. Existía escasa leucocitoclasis, extravasación eritrocitaria y penetración de linfocitos a la pared vascular, sin necrosis fibrinoide (**FIGURA 3**). Los márgenes epidérmicos de la úlcera eran acantósicos con algunos disqueratocitos, acompañados

de espongiosis y exocitosis de linfocitos y polimorfonucleares neutrófilos.

Recibió tratamiento con 1 mg diario de colchicina y 15 mg al día de prednisolona. De forma transitoria, se le administraron 5 mg diarios de warfarina por seis días, y al comprobarse el diagnóstico de enfermedad de Behçet se descontinuó dado que en estos pacientes no es necesaria la anticoagulación porque los trombos

son inflamatorios y adherentes, y no producen embolia; el riesgo de la anticoagulación es mayor, porque se producen hemorragias pulmonares. El paciente evolucionó favorablemente de la trombosis venosa y las lesiones cutáneas en 20 días (**FIGURA 4**).

Discusión

La enfermedad de Behçet es una alteración inflamatoria y multisistémica, caracterizada por úlceras orales y genitales recurrentes, pápulo-pústulas en las extremidades y uveítis. Otras manifestaciones incluyen artritis, prueba positiva de patergia, tromboflebitis, alteraciones neurológicas y gastrointestinales¹.

La enfermedad fue descrita por Hipócrates en el siglo V a. C. y, sólo hasta 1936, Hulusi Behçet reportó el primer caso en un paciente turco. En 1966, Hamza la definió como una enfermedad autoinmunitaria determinada genéticamente².

La enfermedad de Behçet es más frecuente entre la segunda y la cuarta década de la vida, pero se han reportado casos en niños y ancianos. Afeta ambos sexos, con mayor prevalencia en hombres del Mediterráneo y mujeres del continente asiático³. Es más grave en hombres jóvenes que en mujeres.

La etiología es desconocida. Sin embargo, se ha propuesto que antígenos de agentes infecciosos, como los del virus *Herpes simplex* y *Streptococcus* spp., y las proteínas de choque térmico, disparan una respuesta autoinmunitaria en individuos genéticamente predispuestos. La asociación genética más fuerte es con el HLA-B51, aunque también, se han implicado los HLA-B15, 102, 108 y 109. El antígeno viral o bacteriano es captado y procesado por las células presentadoras de antígenos para presentarlo a los linfocitos T CD4+. Las citocinas como la IL-1, IL-8, IL-12 e IL-15, el interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), promueven el daño tisular por el reclutamiento de numerosas células inflamatorias y la producción de especies reactivas de oxígeno y óxido nítrico⁴.

El diagnóstico se orienta por la tríada de úlceras orales, úlceras genitales y uveítis. Las úlceras orales son recurrentes, con bordes bien definidos, rodeadas de un halo eritematoso, fondo amarillo y variables en tamaño y número; suelen ser dolorosas y afectan usualmente la cara interna de los labios, las mejillas y el borde de la lengua. Tienden a resolverse en dos semanas y curan sin dejar cicatriz.

Las úlceras genitales son similares a las aftas orales. En los hombres se localizan en el escroto y en el pene, y en las mujeres tienen predilección por los labios mayores y menores, y dejan cicatriz.

Las manifestaciones mucocutáneas son las más fre-

Examen de laboratorio	Resultado	Valor de referencia
Glóbulos blancos por μ l	16.400	5.000 a 10.000
Neutrófilos (%)	69,3	37-73
Linfocitos (%)	19	20-55
Monocitos (%)	8,5	2,5-10
Eosinófilos (%)	2,4	0,5-11
Basófilos (%)	0,8	0-2
Hemoglobina (g/dl)	12,1	12-16
Hematocrito (%)	35,7	36-45
Neutrófilos por μ l	11.300	1.500 a 8.000
Linfocitos por μ l	3.100	1.500 a 4.000
Velocidad de sedimentación globular (mm en una hora)	53	0 a 20
Proteína C reactiva cuantitativa (mg/dl)	4,51	0-0,82
BUN (mg/dl)	12	7-17
Creatinina (mg/dl)	0,9	0,5-1,1
Glucemia (mg/dl)	95	70-100
Tiempo de protrombina (s)	13,1	9 a 12,6 s
Tiempo parcial de tromboplastina (s)	30	24,3 a 35
INR	1,25	1,5 a 4
ANCA	Negativo	Negativo
ANA (diluciones)	Negativo	1:80 diluciones)
Anticoagulante lúpico	Negativo	(≤2 s)

TABLA 1. Exámenes de laboratorio.

cuentes, pero las oculares, vasculares y neurológicas son más graves, y se presentan como cambios del comportamiento, convulsiones y seudoaneurismas cerebrales. Pueden existir cambios en el hábito intestinal, acompañados de úlceras en la mucosa.

Es frecuente la formación de pápulo-pústulas con traumas mínimos, que aparecen a las 24 horas, considerándose como un fenómeno positivo de patergia⁵.

El diagnóstico de la enfermedad de Behçet es clínico. Sin embargo, la histopatología y la inmunofluorescencia directa ayudan a excluir otras enfermedades.

El Grupo Internacional de Estudio de la Enfermedad de Behçet propuso los criterios diagnósticos (**TABLA 2**)⁶.

El compromiso vascular está presente en 7 a 49 % de los casos; la oclusión venosa es mayor que la arterial y es más frecuente en hombres jóvenes. La tromboflebitis

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Úlceras orales, al menos, tres recurrencias en un periodo de un año.

Dos o más de los siguientes hallazgos:

- 1) Úlceras genitales recurrentes.
- 2) Uveítis.
- 3) Lesiones cutáneas.
- 4) Fenómeno positivo de patergia.

Ausencia de otros diagnósticos alternativos, como infección por herpes, artritis reactiva y enfermedad intestinal inflamatoria, entre otros.

TABLA 2. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet.

y la trombosis venosa profunda ocurren en 30 a 40 % de los casos, en especial, en la vena cava; sin embargo, pueden comprometer cualquier vaso. La anticoagulación no se recomienda y debe hacerse seguimiento del paciente. La vasculitis arterial ocurre en 1 a 7 %, su compromiso puede ser aislado o múltiple, y genera, en especial, aneurismas aórticos y pulmonares, con una mortalidad del 50 %¹⁹.

El tratamiento de elección es 1 mg al día de colchicina por tiempo indefinido y 15 mg al día de prednisolona según necesidad⁷. Existen otras alternativas para el manejo de las úlceras orales y genitales, como dapsona, metotrexato, talidomida e IFN- α 2a, entre otros⁸.

La resolución de las lesiones ocurre en el primer mes. Sin embargo, es necesario el seguimiento a largo plazo⁹.

Conclusión

Se reporta el caso de un paciente que consultó por edema e impotencia funcional del miembro inferior derecho. En el examen físico se encontraron úlceras orales y genitales. Con la correlación clínico-patológica y la ecografía Doppler venosa, se hizo el diagnóstico de enfermedad de Behçet asociada a trombosis venosa profunda. Con el tratamiento con colchicina y prednisolona, presentó una evolución clínica favorable.

Referencias

1. Behçet H. Some observations on the clinical picture of the so-called triple symptom complex. *Dermatologica*. 1940;81:73-83.
2. Erdemir AD, Oncel O. Prof. Dr. Hulusi Behçet (a famous Turkish physician) (1889-1948) and Behçet's disease from the point of view of the history of medicine and some results. *J Intl Soc Hist Islamic Med*. 2006;5:51-63.
3. Tsai J, Chen GS, Lu YW, Wu CS, Lan CC. Late-onset Behçet's disease does not correlate with indolent clinical course: Report of seven Taiwanese patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:596-600.
4. Pay S, Simsek I, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize to the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int*. 2007;27:417-24.
5. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J*. 2007;48:573-85.
6. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H. Behçet's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:38-42. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet's disease. *Surv Ophthalmol*. 2005;50:297-350.
7. Calgüneri M, Oztürk MA, Ertenli I, Kiraz S, Apra S, Ozbalcan Z. Effects of interferon a treatment on the clinical course of refractory Behçet's disease: An open study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:492-3.
8. Hatemi G, Silman A, Bang D, Bodaghi B, Chamberlain AM, Gul A, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1656-62.

Síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico

Paraneoplastic autoimmune multiorganic syndrome

Manuela Cadavid¹, Franchezca Zapata¹, Maddy Mejía², Juliana Calle³, Ana Cristina Ruiz⁴

1. Médica, residente de Dermatología. Universidad CES, Medellín, Colombia
2. Médica, *fellow* en Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
3. Médica dermatóloga; docente de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
4. Médica dermatopatóloga; docente de Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

Resumen

El síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico se caracteriza por la asociación de erosiones mucosas dolorosas, erupción polimorfa en piel y neoplasia oculta o conocida. Cuando se asocia al timoma, pueden encontrarse manifestaciones clínicas de tipo autoinmunitario como pénfigo, miastenia gravis y anemia aplásica, así como alteraciones en la inmunidad celular que llevan a un incremento en la frecuencia de infecciones oportunistas.

Se presenta el caso de un paciente con un síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico asociado a timoma de tipo A, con mucositis persistente a pesar de la tumección, que, además, presentaba aplasia pura de células rojas e infección mucocutánea por los virus herpes y citomegalovirus.

PALABRAS CLAVE: síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico, pénfigo paraneoplásico, timoma.

Summary

Paraneoplastic autoimmune multiorganic syndrome is characterized by painful mucosal erosions, a polymorphous cutaneous rash and an occult or known malignancy. When associated to thymoma, it can also present with other autoimmune pathologies such as pemphigus, myasthenia gravis and aplastic anemia, as well as other alterations in the cellular immunity, leading to an increased frequency of opportunistic infections.

We report a patient with paraneoplastic autoimmune multiorganic syndrome associated with a type A thymoma with persistent mucositis despite thymectomy, who also had a pure red cell aplasia, mucocutaneous herpes virus infection and cytomegalovirus infection.

KEYWORDS: Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome, paraneoplastic pemphigus and thymoma.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 74 años de edad, residente en Medellín, que consultó al Servicio de Dermatología del Hospital General de Medellín, por un cuadro clínico de tres meses de evolución de aftas orales, asociadas a ardor y limitación para la alimentación.

En la revisión por sistemas refería lesiones en la región interglútea, diarrea crónica y pérdida de peso de 9 kg en los últimos siete meses. No presentaba antecedentes personales ni familiares relevantes.

En el examen físico se observaba un paciente en regulares condiciones generales, que presentaba máculas y placas violáceas simétricas en los márgenes palpe-



FIGURA 1. Estomatitis grave resistente.



FIGURA 2. Placas eritemato-violáceas descamativas sugestivas de liquen plano.

brales de ambos ojos, y una placa lineal violácea, hiperpigmentada, sobre toda la línea blanca de los labios, en algunos sitios cubierta con costras hemáticas. En la cavidad oral se observaban aftas geográficas blanquecinas de gran tamaño en lengua y carrillos, de bordes regulares, con fondo fibrinoide, friable, asociadas a halitosis (FIGURA 1).

En la cara anterior del tórax tenía placas eritemato-violáceas descamativas, de 0,8 cm de diámetro (FIGURA 2). Las lesiones en los glúteos eran placas descamativas eritematosas, además de algunas vesículas agrupadas en la región interglútea.

Se practicaron tres biopsias, una de cada lesión; en las lesiones orales se halló infección por el virus del herpes simple; en las lesiones de tórax, reacción liquenoide de tipo liquen plano (FIGURA 3), y, en la biopsia de la región glútea, signos sugestivos de infección por citomegalovirus, por lo que se le inició tratamiento con ganciclovir por vía intravenosa.

Además, se solicitaron exámenes de laboratorio y estudios de extensión, en la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, se encontró una masa sólida en el mediastino anterior, la cual fue confirmada posteriormente por biopsia como un timoma de tipo A, el cual fue resecado. Se decidió tomar una nueva biopsia de la mucosa oral por persistencia de las lesiones a pesar del tratamiento con ganciclovir por 21 días; en esta última se encontró mucositis con infiltrado liquenoide, esta vez, sin hallazgos de herpes simple (FIGURA 4). La inmunofluorescencia directa fue negativa.

Se hizo el diagnóstico de síndrome autoinmunitario paraneoplásico de variedad liquenoide, en un paciente con timoma de tipo A, asociado a infección por virus herpes y citomegalovirus.

Nueve meses después de la timectomía y del tratamiento tópico con tacrolimus y esteroides, persistía la estomatitis grave, por lo que se inició tratamiento con un esteroide sistémico. Además, se diagnosticó aplasia pura de células rojas y se inició tratamiento con ciclosporina. Actualmente, el paciente se encuentra en seguimiento por oncología, hematología y dermatología, con buena evolución clínica y sin evidencia de recidiva tumoral.

Discusión

El síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico, conocido también como pénfigo paraneoplásico, fue descrito inicialmente por Anhalt en 1990 y, desde entonces, se han publicado cerca de 250 casos. Se caracteriza por la asociación de erosiones mucosas dolorosas, erupción polimorfa en piel y neoplasia oculta o conocida. Varios autores han hecho modificaciones a la descripción original de Anhalt y se ha propuesto la denominación de “síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico”, teniendo en cuenta que los anticuerpos contra las plaquinas no se detectan solo en la piel, sino que también están dirigidos contra otros órganos. Por otro lado, el nombre de “pénfigo” paraneoplásico se considera poco preciso, ya que las manifestaciones cutáneas son polimorfas y no siempre incluyen ampollas^{1,2,3}.

Esta enfermedad es de distribución mundial, con una mayor prevalencia entre los 45 y los 70 años, sin predilección por ningún sexo³.

Como principales mediadores en la etiopatogenia de esta enfermedad, se han encontrado autoanticuerpos dirigidos contra la envoplaquina y la periplaquina, parte

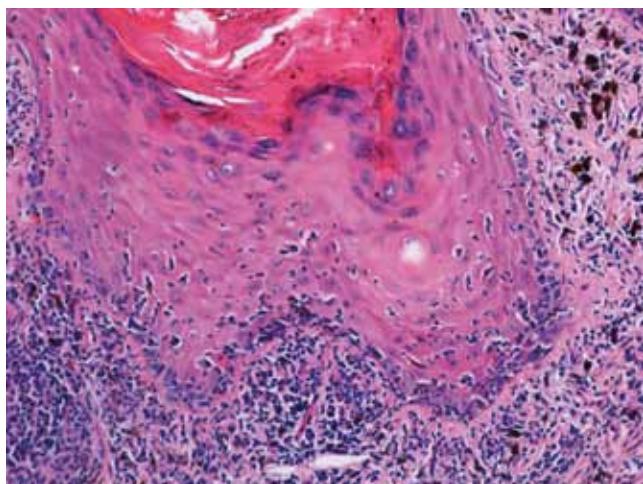


FIGURA 3. Hiperqueratosis, hipergranulosidad, hiperplasia epidérmica e infiltrado inflamatorio linfocitario de patrón liquenoide con melanófagos. Hematoxilina y eosina, 40X.

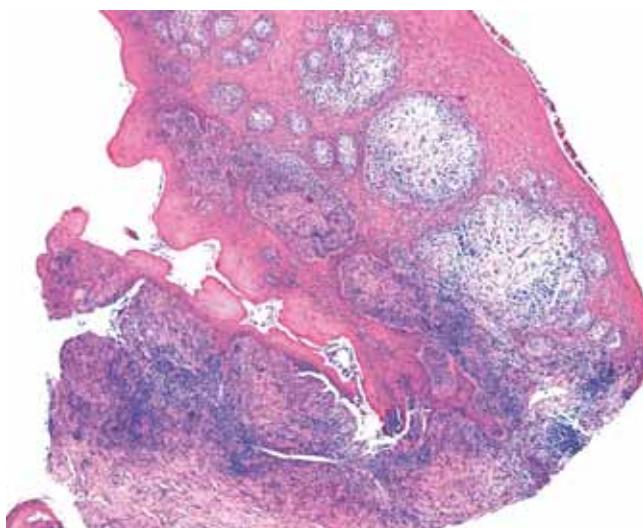


FIGURA 4. Mucosa escamosa hiperplásica con infiltrado inflamatorio linfocitario de patrón liquenoide. Hematoxilina y eosina, 10X.

estructural de los desmosomas, mediando de esta forma el daño epitelial. También, se ha encontrado que, además de la inmunidad humoral, la inmunidad celular juega un papel importante, dando así origen a un espectro clínico-patológico de lesiones que van desde el tipo pénfigo en el extremo de la inmunidad humoral, seguidos de los tipos penfigoide ampolloso, eritema multiforme, enfermedad injerto contra huésped y el tipo liquen plano, éste último en el polo de inmunidad celular^{1,3,4}.

Las neoplasias malignas linfoproliferativas son las más comúnmente asociadas (linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, enfermedad de Castleman y timoma)^{3,5}. Por ser un tumor de origen linfoide, el timoma

se asocia a alteración de la regulación inmunitaria que puede ir desde la autoinmunidad, siendo comunes la miastenia gravis, el pénfigo y la aplasia pura de células rojas, hasta déficit en la respuesta inmunológica con la subsecuente presencia de infecciones^{6,7,8}. No existen criterios definidos para el diagnóstico de esta enfermedad y la histología no se considera específica. La inmunofluorescencia directa es una herramienta con muy buena especificidad; sin embargo, su baja sensibilidad hace que no se considere un criterio indispensable⁹.

El tratamiento se basa en los reportes de caso, siendo los esteroides sistémicos la primera línea. Una característica de esta enfermedad es la mucositis resistente al tratamiento, a diferencia de las otras lesiones cutáneas asociadas que mejoran con mayor facilidad¹⁰. El pronóstico depende, no solo del tipo de neoplasia maligna que presenta el paciente (en tumores sólidos la resección produce resolución del cuadro), sino de las complicaciones propias de la enfermedad, como sepsis y bronquiolitis obliterante^{3,9}.

Conclusión

Se presenta el caso de un paciente con síndrome autoinmunitario multiórgánico paraneoplásico asociado a un timoma de tipo A, con mucositis persistente a pesar de la timectomía y resistente al tratamiento tópico con esteroides y tacrolimus; debido a la alteración de la regulación inmunitaria, también presentaba aplasia pura de células rojas e infección mucocutánea por herpes virus y citomegalovirus.

El diagnóstico de síndrome autoinmunitario multiorgánico paraneoplásico, debe tenerse en cuenta en cualquier paciente que presente mucositis dolorosa y resistente al tratamiento asociada a una erupción polimorfa en piel, ya que, haciendo un diagnóstico oportuno, se limitan las complicaciones asociadas a la neoplasia de base y a las propias de esta enfermedad.

Referencias

1. Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, Webber RJ, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: A reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001;137:193-206.
2. Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol.* 2011;50:905-14.
3. Frew JW, Murrell DF. Paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome): Clinical presentations and pathogenesis. *Dermatol Clin.* 2011;29:419-25.

4. Zimmermann J, Bahmer F, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:598-606.
 5. Coelho S, Reis JP, Tellechea O, Figueiredo A, Black M. Paraneoplastic pemphigus with clinical features of lichen planus associated with low-grade B cell lymphoma. *Int J Dermatol.* 2005;44:366-71.2.
 6. Heymann WR. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:631-2.
 7. Shelly S, Agmon-Levin N, Altman A, Shoenfeld Y. Thymoma and autoimmunity. *Cell Mol Immunol.* 2011;8:199-202.
 8. Holbro A, Jauch A, Lardinois D, Tzankov A, Dirnhofer S, Hess C. High prevalence of infections and autoimmunity in patients with thymoma. *Hum Immunol.* 2012;73:287-90.
 9. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:619-26.
 10. Frew JW, Murrell DF. Current management strategies in paraneoplastic pemphigus (paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome). *Dermatol Clin.* 2011;29:607-12.
-
-

Virilización por un tumor de ovario de células esteroideas

Virilization by a steroid cell tumor of the ovary

Cristina Escobar¹, Gabriel Ceballos², Luis Alfonso Correa³

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

2. Médico dermatólogo; docente, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

3. Médico patólogo; profesor titular, Dermatopatología, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Resumen

El hiperandrogenismo se caracteriza por hirsutismo, acné, alopecia y oligomenorreia o amenorrea; algunas de sus causas son el síndrome de ovario poliquístico y los tumores de ovario o glándulas suprarrenales.

Se presenta el caso de una paciente con virilización secundaria a un tumor de células esteroideas de ovario, quien mejoró luego de su resección.

PALABRAS CLAVE: hiperandrogenismo, hirsutismo, virilización, tumor de ovario, tumor de células esteroideas.

Correspondencia:

Cristina Escobar

Email:crisescoval@yahoo.com

Recibido: 21 de enero de 2012.

Aceptado: 3 de abril de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Abstract

Hyperandrogenism is characterized by hirsutism, acne, alopecia and oligomenorrhea, among its causes are polycystic ovaries and ovarian or adrenal tumors. We present the case of a patient with virilization secondary to a steroid cell tumor of the ovary that improved after resection.

KEYWORDS: hyperandrogenism, hirsutism, virilization, ovarian tumor, steroid cell tumor.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 37 años, natural y residente en Condoto (Chocó), auxiliar de enfermería y con tres hijos. Tres años atrás consultó a endocrinología por una irregularidad menstrual, asociada a la aparición de vello en la cara y los brazos, acné y dolor pélvico ocasional.

En los exámenes de laboratorio se encontró: testosterona libre, 37,14 pg/ml (valor normal: 0,15 a 2,57 pg/ml); 17 hidroxiprogesterona mayor de 200 ng/dl, y DHEA (dehidroepiandrosterona), 825,9 µg/dl (valor normal: 12 a 535 µg/dl). La ecografía pélvica fue normal.

Por el cuadro clínico caracterizado por importante y acelerada hiperandrogenización, a favor de una alteración suprarrenal de tipo hiperplasia adrenal congénita NOS clásica, sin poder descartar un origen ectópico, le

solicitaron una tomografía computadorizada (TC) de abdomen, y concentraciones de sodio, potasio y cortisol en orina de 24 horas. Según los resultados obtenidos, se inició la administración diaria de 10 mg de prednisolona y 100 mg de espironolactona.

Regresó a control con dolor pélvico y amenorrea, sin TC ni concentración de cortisol urinario, le formularon 50 mg diarios de ciproterona y anticonceptivos cíclicos, con 2 mg de acetato de ciproterona y 0,035 mg de etinilestradiol, medicación que la paciente suspendió posteriormente por su costo. Se citó para nueva consulta de control en cuatro meses, con exámenes de testosterona libre y 17 hidroxiprogesterona.

Un año después, consultó al Servicio de Ginecología por amenorrea de seis meses, persistencia del dolor hipogástrico, acné y aumento del vello corporal con dis-



FIGURA 1. Hirsutismo en la cara, pseudofoliculitis de la barba.



FIGURA 2. Hirsutismo en piernas.

tribución androide. En el examen físico se observó importante hirsutismo en la cara, el pecho, el abdomen, los glúteos y las extremidades (puntaje de Ferriman: mayor de 16) (**FIGURA 1 Y 2**), clitoromegalia, moderada atrofia mamaria y masa pélvica palpable de 5 a 6 cm de diámetro. Con una impresión diagnóstica de tumor de ovario de tipo Sertoli y Leydig, hiperandrogenismo, dolor pélvico y amenorrea secundaria, fue hospitalizada para estudio y manejo quirúrgico.

Se practicó una ecografía pélvica en la cual el ovario derecho era normal y el izquierdo no se visualizó, y se demostró una masa sólida dentro de líquido ascítico, móvil, ecogénica de 76 x 60 x 63 mm, muy irrigada.

En los exámenes de laboratorio se encontró: antígeno carcinoembionario, 2,2 ng/ml; alfafetoproteína, 23,73 ng/ml, y glucoproteína CA-125, 14 U/ml (valor normal: 0 a 35 U/ml). El hemograma, los tiempos de protrombina y tromboplastina, la creatinina y la radiografía de tórax se encontraron dentro de límites normales.

En la laparoscopia diagnóstica, se observó un tumor en el ovario izquierdo, de 10 x 6 cm, irregular, con torsión y sin necrosis. En la biopsia por congelación se reportó un tumor de células lipídicas. Se sometió a salpingooforectomía e hysterectomía.

En el estudio anatomopatológico se observó entre la trama vascular fina de tipo sinusoidal, una neoplasia con disposición uniforme, constituida por células polícílicas con citoplasma abundante, microvacuolar, núcleos pequeños, excéntricos, con una ligera variabilidad del tamaño y escasas mitosis (**FIGURA 3 Y 4**). Con el

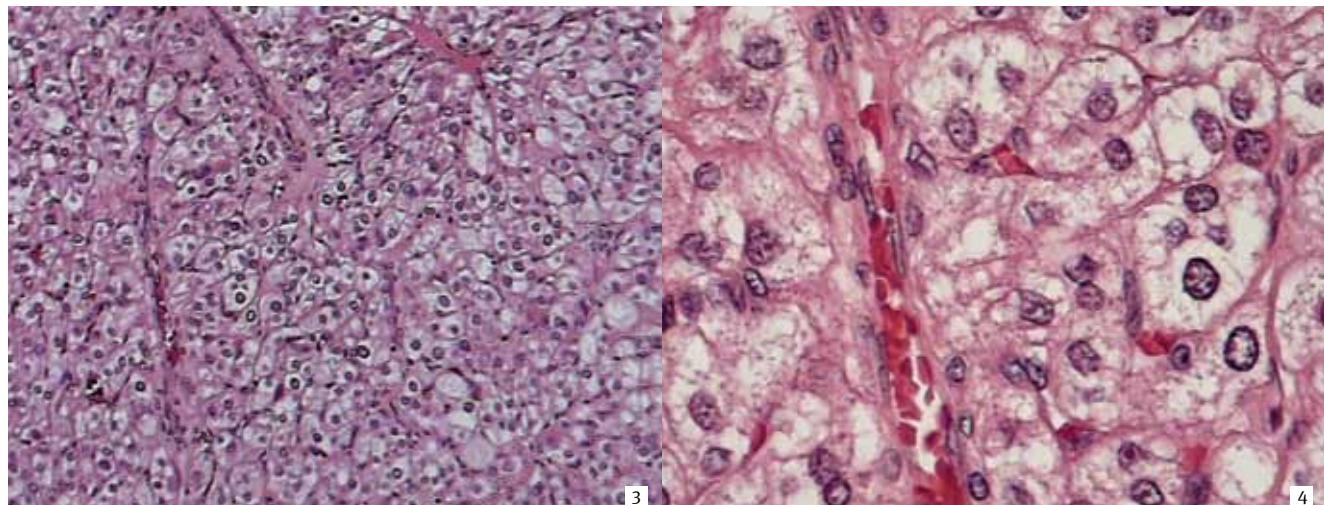
resultado positivo de las coloraciones de inmunohistoquímica (inhibina, calretinina, vimentina y melan A) se diagnosticó un tumor de células esteroideas.

En la evaluación por Dermatología se observaron pápulas en mejillas y mentón, y vello grueso y afeitado en cara, región intermamaria, abdomen y piernas. En el cuero cabelludo se observó alopecia frontal y retroceso de la línea de implantación con patrón masculino. Se diagnosticó pseudofoliculitis de la barba, acné, hirsutismo y alopecia androgénica. Se formuló ácido retinoico tópico y se explicó a la paciente que su condición mejoraría con el tratamiento de la enfermedad de base.

Recibió tratamiento con 100 mg de espironolactona cada 12 horas y 0,625 mg diarios de estrógenos conjugados. Un año después de la resección del tumor de ovario se apreció disminución del vello, mejoría del acné, cambio de la voz y ausencia del dolor pélvico. La ecografía y la vaginoscopia reportaron ausencia posoperatoria de útero y anexos, sin otros hallazgos patológicos.

Discusión

Los andrógenos son las hormonas más relacionadas con el crecimiento del pelo; participan en la queratinización, prolongan la fase anágena del ciclo, estimulan la transformación del vello en terminal, miniaturizan los folículos pilosos en el cuero cabelludo, produciendo alopecia androgénica, y participan en el desarrollo del acné. No existe una buena correlación entre los síntomas y la cantidad circulante de andrógenos^{1,2}.



FIGURAS 3 Y 4. Lesión tumoral con células poligonales, núcleo central ovoide y citoplasma claro, vacuolado, con aspecto lipoide y vascularización evidente. Hematoxilina y eosina, 10X, 40X, respectivamente.

El hirsutismo se define como el crecimiento de pelo terminal grueso con patrón masculino en mujeres y niños. Puede estar asociado a enfermedades subyacentes, pero incluso cuando es secundario a un proceso benigno, es más que un problema cosmético, ya que se asocia con disminución de la autoestima, la calidad de vida y choque en la identidad femenina^{1,3}.

La virilización es una condición en la cual el exceso de andrógenos es tal que modifica la apariencia femenina y produce, además de hirsutismo, engrosamiento de la voz, atrofia mamaria, clitoromegalia, y aumento de la masa muscular y de la libido⁴.

El hirsutismo, el acné, la alopecia y las alteraciones menstruales son expresiones clínicas del hiperandrogenismo. La causa más frecuente es el síndrome de ovario poliquístico (más de 95 %), pero, cuando se trata de una paciente que no está entre los 15 y 20 años, que tiene una progresión rápida de los síntomas, con virilización y niveles de testosterona sérica que duplican el valor máximo de referencia, es necesario indagar sobre los antecedentes familiares y el grupo racial, y buscar pistas en el examen físico como apariencia cushingoide para hacer un diagnóstico alternativo de otras causas menos frecuentes, como hiperplasia suprarrenal congénita (1 a 2 %), tumor ovárico o suprarrenal secretor de andrógenos (menos de 1 %), síndrome de Cushing (menos de 1 %) e hipertecosis (menos de 1 %)^{2,5}.

Los tumores del ovario pueden ser productores de hormonas propias, causar exceso de hormonas no propias del ovario (*struma ovarii*) o pueden producir síndromes paraneoplásicos (cáncer de ovario epitelial). Dentro del primer grupo, pueden ser productores de estrógenos (tumor de células de la granulosa o tecoma) o de andró-

genos (tumor de células de Sertoli-Leydig o tumor de células de Leydig).

Los tumores del estroma de Sertoli (Sertoli-Leydig) representan menos de 1 % de los tumores ováricos y son la neoplasia virilizante más común. La mitad no son funcionales, sólo el 30 % son virilizantes y un pequeño porcentaje son hiperestrogénicos. El 75 % de las pacientes afectadas tiene menos de 30 años de edad.

El tumor de células de Leydig es un subtipo de tumor de células esteroideas y representa, aproximadamente, el 0,1 % de las neoplasias de ovario. Se subdivide en luteoma del estroma, tumor de células de Leydig y tumor de células esteroideas no especificado en otra parte. Son más comunes en mujeres posmenopáusicas y el 75 % son virilizantes⁶.

Desde 1979, Scully usó el término tumor de células esteroideas de ovario. Estos tumores anteriormente eran clasificados como tumores lipídicos o de células lipoideas, pero este nombre se prestaba para confusiones porque algunos tenían muy pocas células lipídicas o no las tenían. Los tumores de células esteroideas NOS se componen de dos tipos de células poligonales de apariencia similar, que se diferencian sólo en su apariencia citoplásica, eosinofílica en lugar de vacuolada (parecidas a las de la corteza suprarrenal). Se diferencian de los tumores de las células de Leydig porque carecen de cristales de Reinke en su citoplasma⁷.

Los tumores de células esteroideas NOS aparecen entre la cuarta y la quinta década de la vida, 94 % son unilaterales, la mayoría son sólidos, de tamaño variable y hay malignidad en 25 a 43 % de ellos. El hirsutismo y la virilización son los síntomas más comunes (56 a 77 %)^{7, 8, 9, 10}.

El diagnóstico es difícil en los casos de masas de ovario que no son palpables. El tratamiento es quirúrgico, conservador o con salpingooforectomía, según el deseo de fertilidad. Cuando el diagnóstico se hace en las etapas tempranas, tanto la recurrencia como las metástasis son inusuales y se conoce poco sobre su respuesta a la quimioterapia o la radioterapia⁸.

Conclusión

Se presenta el caso de una mujer de 37 años, que consultó por amenorrea, dolor pélvico e hirsutismo; se diagnosticó un tumor de células esteroideas de ovario de baja incidencia (menos de 0,1 %) y difícil diagnóstico, con mejoría clínica después de la resección quirúrgica.

Aunque la mayoría de las causas de hirsutismo son benignas, es primordial encontrar la enfermedad de base, porque puede ser signo de una neoplasia subyacente o la manifestación cutánea de una enfermedad de otro tipo.

Referencias

1. Brodell LA, Mercurio MG. Hirsutism: Diagnosis and management. *Gend Med.* 2010;7:79-87.
2. Karrer-Voegeli S, Rey F, Reymond MJ, Meuwly J-Y, Gaillard RC, Gomez F. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: Retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism. *Medicine.* 2009;88:32-45.
3. Choudhary SV, Banode PJ, Bhake A, Dwivedi S, Gupta S, Koley S, et al. Hirsutism with virilization in a postmenopausal woman due to a rare ovarian steroid cell tumor. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2010;76:216.
4. Salim S, Palamaner G, Shantha S, Patel AD, Kumar AA, Ganeshram P, et al. Case report virilizing ovarian steroid cell tumor in a 40 year old South Indian female: a case report. *Cases J.* 2009;2:7521.
5. Dennedy MC, Smith D, Shea DO, McKenna TJ. Investigation of patients with atypical or severe hyperandrogenaemia including androgen-secreting ovarian teratoma. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:213-20.
6. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics.* 2010;30:903-19.
7. Reedy MB, Richards WE, Ueland F, Uy K, Lee EY, Bryant C, et al. Ovarian steroid cell tumors, not otherwise specified: A case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 1999;75: 293-7.
8. Haji AG, Sharma S, Babu M, Vijaykumar DK. Androgen secreting steroid cell tumor of the ovary in a young lactating women with acute onset of severe hyperandrogenism: A case report and review of literature. *J Med Case Rep.* 2007;1:182.
9. Smith D, Crotty TB, Murphy JF, Crofton ME, Franks S, McKenna TJ. A steroid cell tumor outside the ovary is a rare cause of virilization. *Fertil Steril.* 2006;85:227.
10. Gorgojo JJ, Almodóvar F, López E, Vicente del Cerro J, Tejerina E, Donnay S. Coincidental diagnosis of an occult hilar steroid cell tumor of the ovary and a cortisol-secreting adrenal adenoma in a 49-year-old woman with severe hyperandrogenism. *Fertil Steril.* 2003;80:1504-7.

Melanoniquia longitudinal como manifestación de un carcinoma escamocelular *in situ* de la matriz ungular

*Longitudinal melanonychia as the manifestation of squamous cell carcinoma *in situ* of the nail matrix.*

Santiago Andrés Ariza¹, Marian Rolon², Manuel Fernando Ortiz³

1. Médico dermatólogo oncólogo; profesor asociado, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia

2. Médica dermatopatóloga. Bogotá, D.C., Colombia

3. Médico, residente de tercer año de Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

La melanoniquia longitudinal es una manifestación común de lesiones melanocíticas de la matriz ungular. Sin embargo, existen otras causas no melanocíticas descritas. Se presenta el caso de un paciente con melanoniquia longitudinal en la mano ocasionada por un carcinoma escamocelular *in situ* de la matriz ungular y se revisa la literatura científica sobre el tema.

PALABRA CLAVE: carcinoma escamocelular ungular, melanoniquia, unidad ungular

Summary

The longitudinal melanonychia is a common manifestation of melanocytic lesions of the nail matrix. Nevertheless, nonmelanocytic rare causes have been described. We present the case of a patient with a longitudinal melanonychia in a fingernail caused by squamous cell carcinoma *in situ* of the nail matrix and a review of the literature on the subject

KEY WORDS: Nail matrix squamous cell carcinoma melanonychia, nail unit.

Introducción

Los tumores malignos de la unidad ungular son raros. El carcinoma escamocelular es el tumor maligno más frecuente en esta área anatómica. Establecer el diagnóstico de un carcinoma escamocelular ungular puede ser difícil, dado que puede simular otras enfermedades como verruga viral, paroniquia, trauma a repetición, exostosis subungular e infecciones bacterianas o fúngicas crónicas^{1,2}.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 43 años de edad, que consultó por una lesión pigmentada en la uña del segundo dedo de la mano izquierda, de ocho meses de evolución, sin antecedentes de importancia.

Clínicamente, se observaba una banda pigmentada longitudinal de color homogéneo y de 2 mm de ancho, que se extendía desde la matriz ungular hasta el borde distal de la lámina.

Le fue practicada una biopsia inicial en otra institución, en la cual solo se observaron células epiteliales del lecho ungular sin representación de la matriz ungular (**FIGURA 1**). Por esta razón, fue necesario tomar una nueva biopsia amplia y longitudinal de la matriz y el lecho ungular, con la sospecha de un melanoma *in situ* de la matriz ungular. En la nueva muestra se observó importante acantosis y proliferación intraepitelial de células de aspecto escamoso, algunas de ellas pigmentadas dentro del epitelio, frecuente disqueratosis y abundante retención de núcleos sobre el estrato córneo del lecho (**FIGURA 2**).

Para confirmar el origen epitelial de esta lesión y des-

cartar de forma definitiva una lesión melanocítica se practicaron marcadores de inmunohistoquímica, los cuales fueron positivos para la mezcla de queratina AE-1 y AE-3 y negativos para MELAN-A y HMB-45. Con los anteriores hallazgos se estableció el diagnóstico de carcinoma escamocelular *in situ* de la matriz ungual, pigmentado.

El paciente fue manejado quirúrgicamente con una resección local amplia del tumor y matricectomía parcial (**FIGURA 3**).

Discusión

La melanoniquia longitudinal es una causa frecuente de consulta. Las causas más comunes de esta alteración ungular son: la pigmentación ungular de origen melanocítico, entre las que se encuentran la activación melanocítica focal, el melanoma maligno, el nevus melanocítico y el síndrome de Laugier-Hunziker; la pigmentación ungular de origen no melanocítico, como las hemorragias y los hematomas ungulares; la pigmentación exógena por aplicación tópica de agentes químicos, por exposición ocupacional o por medicamentos como minociclina, psoralenos, ciclofosfamida y zidovudina, entre otros; las infecciones bacterianas o fúngicas; los déficit nutricionales como la deficiencia de vitamina B 12 o de ácido fólico; la pigmentación racial o étnica, especialmente en fototipos V y VI; los tumores no melanocíticos, como la enfermedad de Bowen que se describe en este caso³.

El carcinoma escamocelular es el tipo más frecuente de cáncer maligno en el aparato ungual, principalmente en el lecho de la uña⁴. La presentación clínica del carcinoma escamocelular ungular es muy variada, lo que dificulta su diagnóstico. Se ha descrito la onicólisis⁵, la distrofia ungular, la paroniquia, la eritroniquia longitudinal¹ y la melanoniquia longitudinal, la cual es una manifestación muy inusual de carcinoma escamocelular ungular⁶. Hasta donde tenemos conocimiento, solo se han descrito 15 casos de carcinoma escamocelular de la unidad ungular, manifestado como melanoniquia longitudinal^{1,2,4,7,8}.

La etiología del carcinoma escamocelular ungular es desconocida. Sin embargo, se ha asociado con infeción por el virus del papiloma humano, principalmente en pacientes con epidermodisplasia verruciforme y en aquellos con trasplante renal. Aunque el serotipo HPV-16 es el más frecuente, el serotipo HPV-56 ha sido reportado en más de cinco casos asociados a carcinoma escamocelular ungular manifestado clínicamente como melanoniquia⁹.

Otras causas de carcinoma escamocelular ungular son la exposición a arsénico o alquitrán, el trauma, la pa-



FIGURA 1. Melanoniquia longitudinal del borde lateral de la uña y alteración de la solución de continuidad de la lámina ungual por biopsia previa.

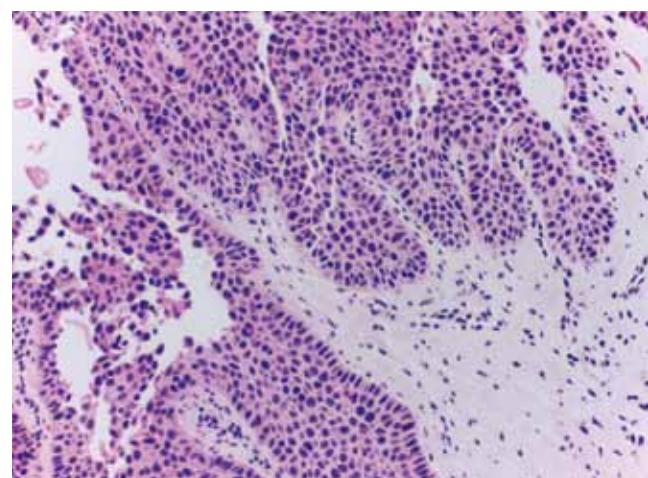


FIGURA 2. Proliferación intraepitelial de células de aspecto escamoso, algunas de ellas pigmentadas, y frecuente disqueratosis. Hematoxilina y eosina, 10X.

quioniquia crónica, la exposición a rayos X y las infecciones crónicas¹⁰.

El carcinoma escamocelular ungular tiene baja incidencia de metástasis y solo se ha reportado afección ganglionar en el 2 % de los casos. La presencia de nódulos, ulceración o sangrado puede indicar que el carcinoma escamocelular ungular se ha vuelto infiltrante¹⁰.

El tratamiento del carcinoma escamocelular ungular depende de la extensión y la profundidad histológica de la lesión: la escisión local amplia con matricectomía es una técnica adecuada para las lesiones *in situ* con un compromiso menor de 50 % de la unidad ungular^{2,10}. La cirugía micrográfica de Mohs es otra opción efectiva en las lesiones que no son invasivas.

Cuando existe compromiso invasor, especialmente óseo, la amputación de la falange es el tratamiento adecuado¹⁰.



FIGURA 3. Resección local amplia del tumor y matricectomía parcial.

Se reporta el caso de un carcinoma escamocelular *in situ* de la matriz ungular cuya presentación clínica fue una melanoniquia longitudinal en un dedo de la mano. Aunque en primera instancia la presencia de una melanoniquia debe suscitar la sospecha de una lesión melanocítica en la matriz ungular, bien sea de origen benigno o maligno, se deben tener en cuenta otros diagnósticos diferenciales, entre los cuales se debe incluir el carcinoma escamocelular de la matriz.

Referencias

1. Cohen PR. Longitudinal erythronychia, individual or multiple linear red bands of the nail plate: A review of clinical features and associated conditions. Am J Clin Dermatol. 2011;12:217-31.
2. Dalle S, Depape L, Phan A, Balme B, Ronger S, Thomas L. Squamous cell carcinoma of the nail apparatus: Clinico-pathological study of 35 cases. Br J Dermatol. 2007;156:871-4.
3. Braun R, Baran R, Le Gal FA, Dalle S, Ronger S, Pandolfi R, et al. Diagnosis and management of nail pigmentation. J Am Acad Dermatol. 2007;56:835-47.
4. Oon HH, Kumarasinghe SP. Subungueal squamous cell carcinoma masquerading as a melanotic macule. Singapore Med J. 2008;49:e77.
5. Hale LI, Dawber R. Subungueal squamous cell carcinoma presenting with minimal nail changes: A factor in delayed diagnosis? Australas J Dermatol. 1998;39:86-8.
6. Domínguez J, Roldán R, Pichardo P, Valente C, Fonte V, Vega M, et al. Melanonychia, melanocytic hyperplasia, and nail melanoma in a Hispanic population. J Am Acad Dermato. 2008;59:785-91.
7. Shimizu A, Tamura, Abe M, Motegi S, Nagai Y, Ishikawa O, et al. Detection of human papillomavirus type 56 in Bowen's disease involving the nail matrix. Br J Dermatol. 2008;158:1273-9.
8. Saxena K, Campanelli L, Humphreys W. Pigmented Bowen's disease clinically mimicking melanoma of the nail. Dermatol Surg. 2006;32:1522-5.
9. Inokuma D, Aoyagi S, Saito N, Maroto M, Homma E, Hamasaka C, et al. Bowen's disease of the nail matrix presenting as melanonychia: Detection of human papillomavirus type 56. Acta Derm Venereol. 2009;89:638-9.
10. Baran R, Richert B. Common nail tumors. Dermatol Clin. 2006;24:297- 311.

Dermatoses acuáticas

Aquatic dermatoses

Víctor Otero

1. Médico dermatólogo; docente, Facultad de Medicina, Universidad del Sinú, Montería, Colombia

Resumen

Existen dermatosis relacionadas con las actividades acuáticas, sin embargo, a pesar de que en nuestro país contamos con costas sobre dos océanos, es poco lo que en nuestro medio los dermatólogos publicamos sobre ello. La dermatitis por contacto con medusas, o aguamala, la dermatitis por cercarias y la erupción del bañista pueden ser frecuentes pero no las diagnosticamos porque muchas veces son de resolución espontánea o por desconocimiento de ellas. Presentamos dos casos clínicos como ilustración y hacemos una corta revisión de estas dermatosis.

PALABRAS CLAVE: dermatitis por medusas, dermatitis por cercarias, erupción del bañista

Summary

There are dermatoses related to water activities, but even though our country has coastline on two oceans, there are very few articles published about them. Jellyfish sting, swimmer's itch and seabather's eruption may be frequent in our country but not often be diagnosed due to self-limited evolutions or misdiagnosis. We present two cases for illustration and to make a short review of these dermatoses.

KEY WORDS: Jellyfish sting, swimmer's itch, seabather's eruption

Introducción

A pesar de que nuestro país tiene costas sobre dos océanos, es muy poco lo que se publica sobre las dermatosis relacionadas con las actividades marinas. Tal vez, la condición dermatológica más frecuente en este campo sea la "picadura" por medusas (aguamala), pero como la mayoría de las veces es de resolución espontánea no se le da trascendencia. Dos situaciones especiales en las que los antecedentes y la localización de la dermatosis creaban dudas diagnósticas, nos motivó a revisar el tema encontrándonos con diagnósticos diferenciales olvidados o desconocidos y cuyo reconocimiento va más allá de un simple ejercicio académico.

Existe una variedad de dermatosis relacionadas con las actividades acuáticas: unas, infecciosas; otras, por veneno de animales, las cuales se dan en buzos, pisci-

cultores, etc., aunque las ocasionadas por moluscos, celentéreos y otros animales invertebrados son más comunes entre gente del común¹.

CASO 1. Se trata de una paciente de 30 años de edad, de raza blanca, abogada, que consultó por presentar lesiones pruriginosas en las extremidades inferiores. En la cara externa de ambas piernas y en el muslo izquierdo, presentaba pápulas eritematosas sobre piel sana, de tres días de evolución, que tendían a confluir (**FIGURA 1**). Las lesiones aparecieron a las pocas horas de salirse del mar en Coveñas (Sucre), con prurito que se exacerbó a partir de las seis horas. Los síntomas persistieron por lo que acudió a la consulta. No refería antecedentes de prurito o alergias cutáneas. Tomó antihistamínicos orales con lo que disminuyó el prurito. Se hizo un diagnóstico clínico retrospectivo de dermatitis por cercarias.



FIGURA 1. Dermatitis por cercarias, se observan pápulas eritematosas agrupadas sobre una piel sana en la cara externa de la pierna.



FIGURA 2. Dermatitis por medusas: se observan ampolla y vesículas lineales sobre una piel con equimosis en la cara lateral del tronco.

CASO 2. Se trata de una paciente de 23 años de edad, de raza mestiza, secretaria de profesión, que consultó por presentar una lesión vesiculosa lineal extensa en la cara lateral del tórax, de 5 días de evolución, sobre una piel eritemato-violácea. Refería la paciente que estando dentro del mar en Coveñas (Sucre) algo le “picó”. Inmediatamente sintió ardor y mucho prurito, y se le formó en la piel una lesión urticante extensa, en banda, sobre la cual aparecieron horas después, vesículas y ampollas continuas de disposición lineal, en una extensión de 15 cm (**FIGURA 2**). En el momento del examen la sintomatología había desaparecido. Se hizo el diagnóstico clínico de dermatitis por medusas o aguamala.

Discusión

La dermatitis por cercarias es producida por la infestación de la piel por larvas de trematodos de los géneros *Schistosoma* o *Trichobilharzia*. Los parásitos adultos viven en los vasos mesentéricos de patos y gansos, sus huéspedes definitivos, y llegan al intestino por vía sanguínea; sus huevos salen con las heces, eclosionan y se liberan en el agua como miracidios, forma en la que penetran a los caracoles y en cinco o seis semanas se transforman en cientos de cercarias que al abandonarlos se mantienen en la vegetación acuática y en la superficie del agua de lagos y mares^{2,3}. Como cercarias entran a un huésped definitivo o a uno accidental, como el hombre^{1,4}, al que infesta la piel terminando ahí su ciclo vital, aunque es posible que este no sea el órgano final⁵.

En un primer contacto con el parásito, el paciente se sensibiliza y hay pocas lesiones y poco prurito. En exposiciones repetidas, los síntomas aparecen más tempranamente y son más intensos. Las lesiones en piel se notan en los sitios inmersos en el agua. Inician como manchas eritematosas que en 24 horas se vuelven pápulas pruriginosas de 5 a 10 mm y a veces pápulo-vesículas con escoriaciones; otras veces son ronchas o placas edematosas dolorosas⁶. El diagnóstico se basa en la clínica.

En nuestro paciente, la presencia de pápulas y no de ronchas, más el antecedente de haber estado en el mar, nos sembró duda del diagnóstico inicial de dermatitis (como debería llamarse y no picadura) por medusas o aguamala, con el cual estábamos familiarizados. Por esta razón, consideramos que el diagnóstico de dermatitis por cercarias está sub registrado.

El número de lesiones no es proporcional a la cantidad infectante de cercarias. Sus glándulas secretoras liberan peptidasas y aglutininas que en una primera exposición estimulan una respuesta inflamatoria en la piel formada por citocinas de clase Th1-Th2, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos. En exposiciones repetidas se producen las interleucinas IL-1B, IL-12 e IL-6, histamina, Ig E y IgG1^{7,8,9}.

En la histopatología de estas lesiones se observa una imagen inespecífica de vasculitis linfocítica con presencia de linfocitos en la pared de los vasos producto de una reacción de hipersensibilidad tardía⁵.

La dermatitis por cercarias se puede confundir con picadura de insectos, prurigo, erupción del bañista, fitofotodermatitis y urticaria.

Dermatosis acuáticas			
Etiología	Dermatitis por Scyphozoa.	Dermatitis por cercarias de <i>Schistosoma</i> spp.	Erupción del bañista por <i>Linuche unguiculata</i> .
Localización	Áreas expuestas	Áreas descubiertas.	Áreas cubiertas y pliegues.
Morfología	Ronchas lineales y ampollas.	Manchas eritematosas, pápulas y vesículas.	Manchas, pápulas, papulo-vesículas, pápulas urticantes.
Síntomas	Dolor, prurito y ardor.	Prurito tardío intenso.	Prurito intenso.
Evolución	Síntomas inmediatos, lesiones en horas, que involucionan en días.	Síntomas horas después, que empeoran a las 12-24 horas. Desaparecen en días, dejando pigmentación.	Síntomas cuando están en el agua u horas más tarde. Involucionan en semanas.

TABLA 1. Dermatosis acuáticas: diagnósticos diferenciales.

El tratamiento es sintomático. Los medicamentos antipruriginosos y los corticoides tópicos con antihistamínicos orales son de utilidad. Se recomienda ducharse tan pronto como se sale del agua para limpiar el cuerpo y prevenir la entrada de más cercarias en la piel.

La medusa es un invertebrado acuático que pertenece al filo de los Cnidaria el cual incluye la clase Scyphozoa (verdadera aguamala). El término Scyphozoa viene del griego *skyphos* que quiere decir “en forma de copa”, aludiendo al aspecto del animal. En los bordes de la copa y en los largos tentáculos tiene células especializadas, llamadas cnidocitos o nematocistos, que liberan toxinas al contacto con la piel, que son capaces de producir reacciones anafilácticas o citotóxicas¹.

En la Costa Caribe colombiana las aguamalas existentes son de la clase Scyphozoa y Cubozoa¹⁰. Esta última produce mayor morbilidad. Su presencia es más evidente en los primeros meses del año en los mares de temperaturas cálidas como los nuestros.

El contacto con medusas origina inmediatamente ronchas, vesículas dolorosas y pruriginosas con sensación urente, además de eritema y edema. Raras veces llegan a causar necrosis. Las lesiones van desapareciendo en horas al igual que el dolor. Pueden persistir más tiempo en el sitio del contacto o en nuevos sitios debido a una reacción de hipersensibilidad de tipo II y IV.

La presencia de serotonina, histamina o de factores liberadores de ellas en el veneno, podrían explicar el dolor y las ronchas¹¹.

Ocasionalmente, la reacción alérgica urticante puede ser generalizada dependiendo del grado de contacto y de la edad del paciente, siendo los niños más propensos¹¹. Se pueden asociar con fiebre, debilidad general y espasmos musculares. El diagnóstico se puede confundir con fitofotodermatitis o urticaria.

El tratamiento va encaminado a tres propósitos: neutra-



FIGURA 3. *Chiropsalmus* spp. en las playas de Santa Marta; debe evitarse su manipulación porque puede producir reacciones en la piel.

lizar el veneno, aliviar el dolor y controlar los efectos sistémicos. El lavado con vinagre inactiva los nematocistos que permanecen en la piel. Deben evitarse el uso de alcohol, orina y bebidas gaseosas, o frotar arena caliente porque la mayoría de las veces empeoran el cuadro^{11,12}. Como el contacto con agua dulce libera más toxinas, se debe usar agua de mar para enjuagar la piel. La papaína tópica (Prodegel®) también inactiva el veneno³. Para aliviar el dolor es de utilidad el uso de compresas frías o bolsas de hielo que proporcionan analgesia inmediata. En caso de persistir el dolor se pueden usar analgésicos orales; además, deben tenerse en cuenta los antihistamínicos orales y los corticoides tópicos potentes.

La otra dermatosis que se debe tener en cuenta es la erupción del bañista (TABLA 1). Esta dermatitis es relativamente común entre quienes se bañan en el mar Caribe desde México hasta Suramérica. Es el resultado de

una reacción de hipersensibilidad al contacto con una toxina que se encuentra en una células (cnidocitos) de los tentáculos de larvas o adultos de aguamalas, especialmente de *Linuche unguiculata*¹⁴. Estas toxinas están en los nematocistos, unos organelos que pueden permanecer después que el animal muere^{1,6} (**FIGURA 3**).

Las larvas o las formas adultas de la medusa, al quedar atrapadas entre la piel y el vestido de baño o en los pliegues del cuerpo, son comprimidas y liberan la toxina que ocasiona manchas o pápulas eritematosas, pápulo-vesículas y ronchas, más evidentes en las zonas de la piel cubiertas por el vestido de baño. Las lesiones pueden ser sintomáticas mientras se está en el agua, pero casi siempre el prurito es más intenso horas después. Pueden aparecer nuevas lesiones días más tarde. El antecedente de haber estado bañándose en el mar, la distribución de las lesiones y la morfología de las mismas orientan al diagnóstico clínico. Debe distinguirse de la dermatitis por medusas, las picaduras de insectos y la urticaria.

Como los nematocistos adheridos a la piel no liberan inmediatamente la toxina, se recomienda desvestirse y evitar ducharse con agua dulce al salir del mar pues el choque osmótico libera más toxina y aplicar vinagre en la piel que cubría el vestido de baño¹⁵.

Los corticoides, los antipruriginosos tópicos y los antihistamínicos orales son de utilidad en el control de los síntomas.

Conclusión

Dado que en Colombia tenemos un medio propicio para que algunas dermatosis acuáticas se presenten, suponemos que son más frecuentes de lo esperado.

En el caso de la dermatitis por cercarias aquí presentado, al inicio se hizo una impresión clínica mas no un diagnóstico definitivo, porque la morfología y la evolución prolongada (tres días) no encajaban para un accidente por aguamala que sería lo habitual en nuestro medio; por eso se trató sintomáticamente con corticoides tópicos muy potentes y antihistamínicos orales. El diagnóstico fue retrospectivo. Referente al paciente con dermatitis por aguamala nos llamó la atención la persistencia de la ampolla cinco días después del contacto lo que indicaría la intensidad de la reacción. En este caso el diagnóstico fue evidente.

Consideramos pertinente tener en cuenta estas dermatosis cuando exista la presencia de pápulas, ronchas,

vesículas o ampollas pruriginosas y el antecedente de haber estado en el mar ya que ocasionalmente pueden presentarse complicaciones serias.

Agradecimientos

A los biólogos marinos del Proyecto Medusa, a Cristina Cedeño por la revisión del manuscrito y a Mauricio Beltrán por la fotografía de la Figura 3.

Referencias

- Haddad V, Lupi O, Lonza JP, Tyring S. Tropical dermatology: Marine and aquatic dermatology. J Am Acad Dermatol. 2009;61:733-50.
- Gonzales E. Schistomiasis, cercarial dermatitis and marine dermatitis. Dermatol Clin. 1989;7:291-300.
- Brant G, Cohen A. Cercarial dermatitis transmitted by exotic marine snail. Emerg Infect Dis. 2010;19:1357-65.
- Brant S, Loker J. Schistosomes in the southwest United States and their potential for causing cercarial dermatitis or "swimmer's itch". J Helminthol. 2009;83:191-8.
- Vuong PN, Bayssa-Dedufour C. Cercarial dermatitis: Histological and immuno-histochemical study of human case. Med Mal Infect. 2002;32:284-93.
- Paller A, Mancini A. Other cutaneous parasites. In: Hurwitz S, Paller A, Mancini A, editors. Clinical Pediatric Dermatology. Third edition. Chicago: Elsevier Saunders; 2006. p. 496-501.
- Kourilova P, Hogg K, Kolarova L. Cercarial dermatitis cause by bird schistosomes comprises both immediate and late phase cutaneous hypersensitivity reactions. J Immunol. 2004;172:3766-74.
- Horak P, Kolarova L. Molluscan and vertebrate immune responses to bird schistosomes. Parasite Immunol. 2005;27:247-55.
- Lichtenbergova L, Kolbekova P, Kourilova P. Antibody responses induced by *Trichobilharzia regenti* antigens in murine and human host exhibiting cercarial dermatitis. Parasite Immunol. 2008;30:585-95.
- Caribe, Colombia, Fauna Marina. Fecha de consulta: 28 de enero de 2012. Disponible en: www.banrepucultural.org/blaavirtual/geografia/carcol/faumari1.htm.
- Fisher A. Aquatic dermatitis I: Dermatitis caused by coelenterates. Cutis. 1999;64:84-6.
- Field-Cortazar J, Calderón-Campos R. Picadura por aguamala. Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2009;26:38-42.
- Randow K. Best treatment of jellyfish sting? Postgrad Med. 2000;107:27.
- Segura-Puerta L, Ramos E, Aramburo C. One *Linuche* mystery solved: All 3 stages of the coronate Scyphomedusa cause seabather's eruption. J Am Acad Dermatol. 2001;44:624-8.
- Burnett JW, Rubinstein H, Galton GJ. First aid for jellyfish envenomation. South Med J 1983;76:870-2.

Accidente cerebro-vascular isquémico en cirugía dermatológica

Stroke in dermatologic surgery

Catalina Oliveros¹, Jairo Quiñones²

1. Médico, residente de Dermatología, Universidad Icesi, Cali, Colombia
2. Médico neurólogo, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Resumen

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 61 años de edad, con antecedentes de enfermedad cardiovascular importante, que sufrió un accidente cerebro-vascular isquémico posterior a una cirugía dermatológica, que provocó su muerte. Además de sus múltiples enfermedades de base, tenía como antecedente el haber suspendido el ácido acetilsalicílico antes de la cirugía.

La necesidad de suspender la antiagregación plaquetaria en un paciente con riesgo cardiovascular que va a ser sometido a cirugía se limita a procedimientos con posibilidad de pérdidas masivas de sangre o en los que el desarrollo de un hematoma pueda conllevar a una morbilidad importante. En el caso de cirugías menores, como es el caso de la cirugía dermatológica, pese a aumentar el riesgo de sangrado y de sufrimiento de los colgajos si se trata de cirugías complejas, se sugiere continuar con la antiagregación plaquetaria.

PALABRAS CLAVE: accidente cerebro-vascular isquémico, suspensión de antiagregante plaquetario, carcinoma basocelular.

Summary

We present the case of a male patient aged 61 with a history of significant cardiovascular disease, who suffered an ischemic stroke that ended in death after dermatological surgery. The patient had stopped using antithrombotic medication. The requirement for antiplatelet suspension in a cardiovascular risk patient that is going to be taken to surgery is limited to surgeries with the possibility of massive loss of blood or the development of a hematoma that could lead to significant morbidity. In the case of minor surgery, as in the case of dermatological surgery, there is no indication of suspension of antiplatelet treatment.

KEYWORDS: Ischemic stroke, antiplatelet suspension, basal cell carcinoma.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 61 años de edad con diagnóstico de carcinoma basocelular torácico izquierdo, con antecedentes de hipertensión arterial, infarto agudo del miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, que tomaba 100 mg diarios de ácido acetilsali-

cílico como antiagregante plaquetario y que suspendió el medicamento siete días antes de la resección de un carcinoma basocelular.

Después de la resección de la lesión, presentó pérdida de la conciencia, desviación de la comisura labial a la izquierda y hemiparesia derecha. Ingresó a urgencias una hora después del inicio de la sintomatología en ven-

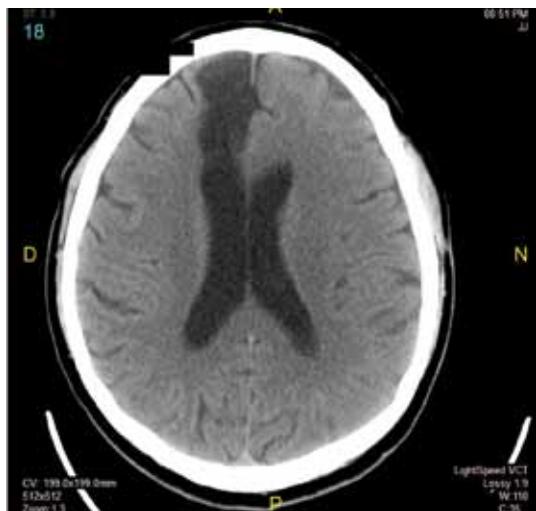


FIGURA 1.Imagen al ingreso a urgencias, tomografía cerebral con lesión de encefalomalacia frontal derecha como signo de lesión isquémica antigua.

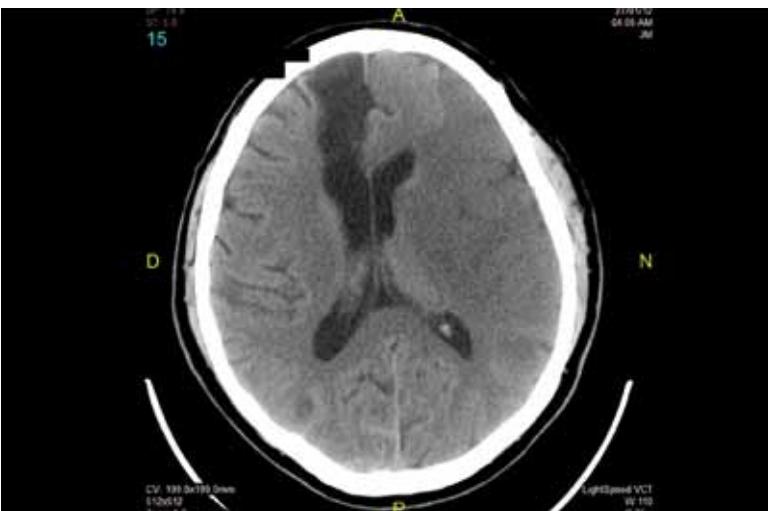


FIGURA 2.Tomografía 18 horas después del ingreso: accidente isquémico agudo en el territorio de la arteria cerebral media izquierda, hemorragia subaracnoidea occipital bilateral y área de encefalomalacia frontal

tana de trombólisis. Se hizo el diagnóstico de accidente cerebro-vascular isquémico de la arteria cerebral media izquierda. La tomografía computadorizada (TC) cerebral simple al ingreso fue normal (**FIGURA 1**).

Dado que la resección del carcinoma basocelular se considera una cirugía menor, no se consideró como contraindicación para el tratamiento trombolítico con activador tisular del plasminógeno (RT-PA). Se usó trombólisis, la cual no mejoró la condición neurológica del paciente. Durante el procedimiento, se presentó un ligero sangrado en el área de resección del carcinoma, que cedió con la aplicación de compresión externa. En la TC de control, 18 horas después del ingreso, se observó un extenso infarto isquémico del territorio de la arteria cerebral media izquierda, posterior al tratamiento trombolítico con RT-PA (**FIGURA 2**). El paciente persistía con hemiplejia derecha y afasia.

A las 32 horas después del ingreso, presentó una crisis epiléptica tónico-clónica generalizada. En la TC cerebral de control se observó un accidente cerebrovascular isquémico en evolución (**FIGURA 3**).

A las 48 horas después del ingreso, continuaba con compromiso de su estado neurológico, y requirió intubación orotraqueal. Se hizo un control tomográfico y se encontró un infarto cerebral muy extenso, con signos de herniación subfalcina (**FIGURA 4**). A las 52 horas, el paciente falleció.

Discusión

La enfermedad tromboembólica es una de las principales complicaciones de los pacientes con cardiopatías,

tanto por su alta prevalencia y su frecuencia como por su gravedad. Afecta, principalmente, al territorio cerebro-vascular y coronario, seguido de la oclusión arterial aguda de las extremidades. La enfermedad cerebro-vascular es la tercera causa de muerte en los países industrializados¹.

Existen varios tipos de agentes antiagregantes que se diferencian por su mecanismo de acción y por la duración de su efecto. Los más utilizados son el ácido acetilsalicílico (inhibición de la ciclooxygenasa y síntesis de tromboxano A2 plaquetario), el dipiridamol (parece incrementar los niveles de AMP cíclico por inhibición de la fosfodiesterasa y desaminasa de adenosina), el copidogrel (bloquea el receptor para ADP e interacciona con la glucoproteína IIb/IIIa plaquetaria), los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden producir una inhibición reversible de la ciclooxygenasa plaquetaria². Debido a la alta prevalencia de la enfermedad cardiovascular y tromboembólica secundaria, los antiagregantes plaquetarios tienen un uso masivo para la prevención de trombosis coronaria y cerebral. No obstante, este uso no es indiscriminado, las indicaciones de su empleo están establecidas.

Las indicaciones en cardiología son: infarto agudo del miocardio, síndromes coronarios agudos (angina estable, angina inestable-infarto agudo del miocardio sin onda Q), angioplastia coronaria percutánea con colocación de stent coronario, fibrilación auricular, cirugía coronaria y algunas valvulopatías. Las indicaciones en neurología son: fase aguda del infarto cerebral, angioplastia carotídea con colocación de stent, prevención secundaria de los accidentes cerebro-vasculares en pacientes sin



FIGURA 3. Tomografía 32 horas después del ingreso: accidente isquémico en evolución en el territorio de la arteria cerebral media izquierda, trombo en la arteria cerebral media del mismo lado, área de encefalomalacia frontal derecha y hemorragia subaracnoidea y occipital

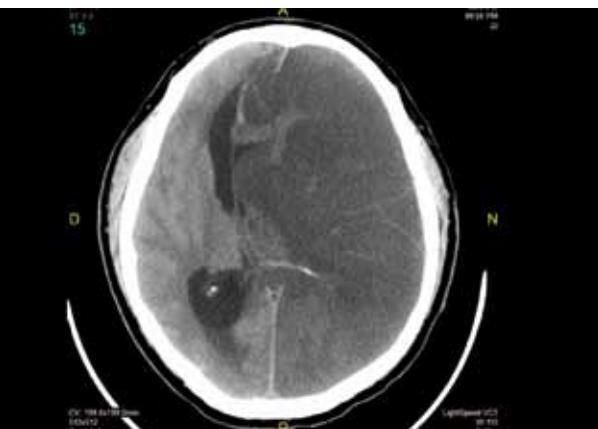


FIGURA 4. Tomografía cerebral simple 48 horas después del ingreso. Infarto hemisférico izquierdo extenso, con herniación subfalcina.

cardiopatía generadora de embolia. Existen otras indicaciones, como prótesis vascular, estenosis carotídea generadora de embolia y arteriopatías periféricas^{3,4}.

En pacientes con enfermedad cerebro-vascular o coronaria, se recomienda (grado de recomendación A) el tratamiento antiagregante a largo plazo, que puede ser suspendido en el periodo perioperatorio solamente cuando, comparado con los beneficios, el riesgo hemorrágico inherente al procedimiento quirúrgico sea superior al riesgo cardiovascular asociado a la suspensión de los antiagregantes³.

Se sugiere la suspensión de los antiagregantes plaquetarios para los procedimientos quirúrgicos amplios, que requieren grandes abordajes, disecciones ganglionares extensas –como los oncológicos–, y procedimientos plásticos o reconstructivos complejos de gran tamaño. También, en aquellos procedimientos en que un hematoma puede causar una catástrofe, como en los neuroquirúrgicos. Por el contrario, las cirugías limitadas a un territorio pequeño –como la herniorrafia inguinal–, cirugías superficiales –como las dermatológicas–, o en terrenos poco irrigados –como la cirugía de catarata–, no necesitan suspensión de la antiagregación plaquetaria^{5,6}.

En el caso específico de la cirugía dermatológica, se ha observado que la tasa de complicaciones en pacientes con antiagregación plaquetaria o con anticoagulación es mayor en aquellos que reciben clopidogrel o warfarina. En un estudio se valoraron 220 pacientes de cirugía de Mohs que recibían clopidogrel; se encontró que los que recibían este medicamento tenían 28 veces más riesgos de complicaciones importantes que los que no recibían ningún medicamento antiagregante, y 6 veces más riesgos que los que recibían ácido acetilsalicílico como

monoterapia. Las complicaciones eran 8 veces más frecuentes en pacientes que recibían ácido acetilsalicílico y clopidogrel, que los sujetos control en monoterapia con ácido acetilsalicílico⁷. En otro estudio se valoraron 1.911 pacientes de cirugía dermatológica, de los cuales, 38 % estaba con anticoagulación o con antiagregación plaquetaria; se observó que los que recibían clopidogrel y warfarina, tenían 40 veces más riesgos de complicaciones por sangrado; los cierres con colgajos complejos tenían mayor riesgo de complicaciones⁸. Pese a esto, en las cirugías de piel, se recomienda continuar el uso de estos medicamentos para evitar tromboembolias.

Conclusión

La historia clínica del paciente que requiere una intervención quirúrgica dermatológica debe hacerse con sumo cuidado, ahondando en sus antecedentes patológicos y farmacológicos.

La antiagregación plaquetaria debe suspenderse únicamente en las cirugías en las que el sangrado condiciona el éxito de la intervención, en aquellas con riesgo hemorrágico importante y en las que la hemostasia es difícil.

La cirugía dermatológica no requiere suspensión de la antiagregación plaquetaria. En este caso, el riesgo de compromiso cardiovascular es muy alto frente a una hemostasia de fácil manejo.

El dermatólogo no debe sugerir ni realizar cambios en la medicación de un paciente con riesgo cardiovascular. Estos casos deben ser remitidos al cardiólogo o anestesiólogo, quien evaluará de forma objetiva cada paciente en particular.

Referencias

1. Galindo G, Peiró R, Plana A, Navarro MA, Berdié J, Morató J. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en enfermos con cardiopatía. Aten Primaria. 2000;26:293-7.
 2. Vademecum Internacional Online. CMP Medicom.Editorial. Capitán Haya, 38. 6º Izqda 28020 Madrid. Fecha de consulta: 30 ene 2012. Disponible en: <http://www.vademecum.medicom.es>
 3. Isetta PDC, Juliard JM, Lasne D, Leys D, Mismetti P; Expert Group. Antiplatelet agents in the perioperative period: Expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001—summary statement. Can J Anesth. 2002;49:S26-35.
 4. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: Evidence-base guidelines. Chest. 2004;126:163-696.
 5. Lecompte T, Hardy JF. Antiplatelet agents and perioperative bleeding. Can J Anesth. 2006;53:S103-12.
 6. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK. Regional anesthesia in anticoagulated patient: Defining the risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). Reg Anesth Pain Med. 2003;28:172-97.
 7. Cook-Norris RH, Michaels JD, Weaver AL, Phillips PK, Brewer JD. Complications of cutaneous surgery in patients taking clopidogrel-containing anticoagulation. J Am Acad Dermato. 2011;65:584-91.
 8. Bordeaux JS, Martires KJ, Goldberg D, Pattee SF, Fu P, Maloney ME. Prospective evaluation of dermatologic surgery complications including patients on multiple antiplatelet and anticoagulant medications. J Am Acad Dermatol. 2011;65:576-83.
-
-

Hombre joven con nódulo indoloro en la oreja, ¿cuál es su diagnóstico?

Young man with a painless nodule on the ear, what is your diagnosis?

Paula Andrea López¹, Alejandro Posada²

1. Médica, residente de primer año de Dermatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médico residente de primer año de Patología Anatómica y Clínica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

RESPUESTA: PSEUDOQUISTE MUCINOSO DE LA OREJA

Resumen

El pseudoquiste auricular es una entidad rara y asintomática, descrita principalmente en hombres jóvenes y adultos. Se aprecia como un nódulo no doloroso en el pabellón auricular. La reapertura de los planos tisulares del interior del cartílago, debida a dilatación linfática en el tejido conjuntivo que lo rodea, podría ser el mecanismo causal más probable, y el traumatismo menor repetido, ser un requisito para su desarrollo. En el estudio histopatológico se observan cavidades intracartilaginosas sin revestimiento epitelial, llenas de material mucinoso. La presencia de eritrocitos en el interior de las cavidades puede inducir al diagnóstico erróneo de hemangioma.

PALABRAS CLAVE: quiste, cartílago auricular, pabellón auricular.

Correspondencia: Alejandro Posada

Email: alposadare@unal.edu.co

Recibido: 14 de junio de 2012.

Aceptado: 15 agosto de 2012.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

The auricular pseudocyst is a rare and asymptomatic condition, described mainly in young and adult men. It can be seen as a painless nodule in the ear. The reopening of the planes inside the cartilage tissue due to lymphatic dilatation in the surrounding tissue could be the most likely causal mechanism, and the repeated minor trauma is a requirement for its development. We did not observe any epithelial lining intra-cartilaginous cavities filled with mucinous material. The presence of erythrocytes inside the cavities can induce the misdiagnosis of haemangioma.

KEY WORDS: cyst, ear cartilage, ear auricle.

Comentario

El pseudoquiste mucinoso auricular es una entidad no inflamatoria, rara y asintomática, descrita principalmente en hombres jóvenes y adultos en la cuarta década de la vida¹.

Clínicamente, consiste en un nódulo o masa edematoso fluctuante y no dolorosa, asentada en la superficie antero-superior del pabellón auricular, más frecuentemente en la fosa triangular y escafoide. Si se punciona, se obtiene un fluido claro o amarillento, viscoso, estéril,

descrito como similar al aceite de oliva, que al análisis de laboratorio revela una concentración de glucosa, proteínas, colesterol y albúmina similar a la del plasma².

Su etiología es desconocida: una hipótesis plantea que es causado por un trauma leve repetido, como el roce crónico por el uso de audífonos, de casco de motocicleta o incluso dormir sobre una superficie dura; otra hipótesis plantea que existe un defecto embriológico congénito que predispone al desarrollo del pseudoquiste. También, se sugiere que la patogénesis más probable sea la reapertura de los planos tisulares presentes nor-

malmente en el interior del cartílago, debida a dilatación linfática en el tejido conjuntivo que lo rodea, y que un estímulo adicional, como el trauma menor a repetición, pueda ser lo que se requiere para su desarrollo³.

En la histopatología, se observan una o varias cavidades intracartilaginosas sin revestimiento epitelial y con presencia de un material mucinoso en su interior. Estos son los hallazgos esenciales para el diagnóstico¹ (**FIGURAS 3 Y 4**). La presencia de eritrocitos en las cavidades intracartilaginosas del caso demostrado, probablemente, es resultado del trauma durante la toma de la biopsia. Sugieren la presencia de vasos sanguíneos, pero el cartílago no tiene vasos y las cavidades no tienen revestimiento endotelial o de otro tipo. Además, se pueden encontrar más cambios histológicos en el pericondrio, como tejido de granulación, el cual indica que ha ocurrido un proceso reparativo o de regeneración; también, puede haber degeneración eosinofílica con hialinización del cartílago, de distribución difusa^{1,4}. La epidermis y la dermis son normales⁴.

Como dificultad diagnóstica, la presencia de eritrocitos dentro de las cavidades intracartilaginosas puede desviar al patólogo hacia el diagnóstico de hemangioma (**FIGURAS 1 Y 2**). Se debe tener en cuenta que en el cartílago no hay capilares y que los espacios no presentan revestimiento endotelial (**FIGURAS 3 Y 4**), lo cual descarta esta posibilidad diagnóstica. Probablemente, la presencia de eritro-

citos sea secundaria al proceso de toma de la biopsia.

En nuestro caso se observan espacios intracartilaginosos de diferente tamaño, sin revestimiento epitelial (**FIGURAS 1 Y 2**), algunos llenos de mucina (**FIGURAS 3 Y 4**), hallazgos que nos permiten hacer el diagnóstico definitivo de pseudoquiste mucinoso auricular.

Agradecimientos

A Viviana Arias y Gerzaín Rodríguez, por su guía en la elaboración de este artículo.

Referencias

1. Salgado CJ, Hardy JE, Mardini S, Dockery JM, Matthews MS. Treatment of auricular pseudocyst with aspiration and local pressure. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2006;59:1450-2.
2. Paul AY, Pak HS, Welch ML, Toner CB, Yeager J. Pseudocyst of the auricle: Diagnosis and management with a punch biopsy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(Suppl.):S230-2.
3. Lee JA, Panarese A. Endochondral pseudocyst of the auricle. *J Clin Pathol.* 1994;47:961-3.
4. Weedon D. Cysts, sinuses, and pits. In: Weedon D. *Weedon's Skin Pathology*. Third edition. London: Churchill Livingstone-Elsevier; 2010. p. 454-5.

Carta al Editor

Bogotá, agosto 21, 2012
 Doctora Ana Francisca Ramírez
 Editora, Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
 Cali

Estimada doctora Ana Francisca:

Como lector habitual y como miembro del Comité Editorial de la Revista de nuestra Asociación, le envío los siguientes comentarios sobre un artículo publicado en el último número¹:

1. El título del trabajo no corresponde con su contenido. No se hace una revisión del tema.
2. El fenotipo y la procedencia de los pacientes indican que son indígenas. No se hace referencia a este aspecto epidemiológico importante, que tampoco se discute. El *fogo selvagem* se presenta en nuestro país en varias tribus indígenas del Vaupés, Guainía y Arauca², así como en indígenas de la tribu Terena, en la reserva de Limao Verde, estado de Matto Grosso do Sul, Brasil³, pacientes de donde han salido hallazgos significativos y novedosos como la detección de anticuerpos IgM antidesmogleína 1 solo en el pénfigo foliáceo⁴, la presencia de anticuerpos IgG1 no patógenos contra el epitope EC5 de la desmogleína 1 durante 1-7 años, que luego cambian a IgG4, y por propagación antigénica dentro de los epitopes de la molécula de desmogleína 1, reaccionan contra los llamados EC1 o EC2 y desencadenan la enfermedad⁵. También se ha establecido una ligazón etiopatogénica con la presencia de leishmaniasis cutánea, oncocercosis y enfermedad de Chagas en estas poblaciones⁶.
3. En la discusión se afirma que la producción de IgG antidesmogleína 1 es la responsable de la existencia de lesiones exclusivamente cutáneas en el pénfigo foliáceo, con respecto de las mucosas¹. Se desconoce la teoría de compensación de las desmogleínas, que demuestra la abundancia de desmogleína 3 en la mucosa oral y la menor presencia allí de desmogleína 1, que es más abundante en los estratos epidérmicos granulosos de la piel⁷.
4. En la presentación del caso 1 se afirma: "En el cuero

cabelludo se observaban varias placas de base eritematosa cubiertas por escamas, que comprometían más del 90 % de la superficie corporal...."

5. En la discusión se menciona que el *fogo selvagem* ocurre en Tunisia. En español corresponde a Túnez.
6. En el Reglamento de Publicaciones la Revista se afirma que "cada manuscrito es presentado al Comité Editorial...", lo cual no ocurrió con este trabajo ni ocurre con ninguno, por razones lógicas. También se afirma que uno de los objetivos más claros de la Revista es "lograr una mejor educación dermatológica continua", lo cual no se cumple con este trabajo.
7. En conclusión, estimo que los autores del trabajo, los evaluadores, el corrector de estilo y la editora no leyeron ni analizaron con seriedad y espíritu académico este trabajo.

Referencias

- ¹ Cortés C, Peñaranda E, Rodríguez M. *Fogo selvagem*: reporte de dos casos y revisión del tema. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2012; 20: 183-6.
- ² Rodríguez G, Sarmiento L, Silva A. Pénfigo foliáceo endémico en indígenas colombianos. Rev Asoc Col Dermatol 1993; 2: 91-4.
- ³ Hans-Filho G, Dos Santos V, Katayama JH, Aoki V, Rivitti EA, Sampaio S et al. An active focus of high prevalence of fogo selvagem on an Amerindian reservation in Brazil. J Invest Dermatol. 1996; 107: 68-75.
- ⁴ Diaz LA, Prisavanh PS, Dasher DA, Li N, Evangelista F, Aoki V et al. The IgM anti-desmoglein 1 response distinguishes Brazilian pemphigus foliaceus (*fogo selvagem*) from other forms of pemphigus. J Invest Dermatol. 2008; 128: 667-75.
- ⁵ Li N, Aoki V, Hans-Filho G, Rivitti EA, Diaz LA. The role of intramolecular epitope spreading in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus (*fogo selvagem*). J Exp Med. 2003; 197: 1501-10.
- ⁶ Diaz LA, Arteaga LA, Hilario-Vargas J, Valenzuela JG, Li N, Warren S et al. Anti-desmoglein-1 antibodies in onchocerciasis, leishmaniasis and Chagas disease suggest a possible etiological link to fogo selvagem. J Invest Dermatol. 2004; 123: 1045-51.
- ⁷ Amagai M. Desmoglein as a target in autoimmunity and infection. J Am Acad Dermatol. 2003; 48: 244-52.

ATENTAMENTE,
Gerzaín Rodríguez MD,
miembro del Comité Editorial.

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 Tuberculosis debe ser evaluado en cuanto a la infección latente o activa. Debe tenerse precaución cuando etanercept sea administrado en 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 agioedema 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 pectopenia; convulsiones, eventos desmielinizantes de SNC, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclastica), lupus eritematoso dismórfico, 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 concurrente con anakinra ha mostrado una mayor tasa de infecciones serias. En estudios clínicos, la administración concurrente 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. **Dosificación:** **Uso en adultos.** **Artritis Reumatoidea, Artritis psoriásica y Espondilitis Anquilosante:** Pacientes de 18 años de edad ó 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. **Uso 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 esteroideos (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 descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas. Si está indicado el retratamiento 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

