

Editora

Ana Francisca Ramírez

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

Director Comercial

Carlos Horacio González Esp. en Dermatología, Armenia.

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.

Juan Guillermo Chalela

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

María Teresa Ochoa

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

Anilza Bonelo

MSc en Microbiología, PhD 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.

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 Gonzalez

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

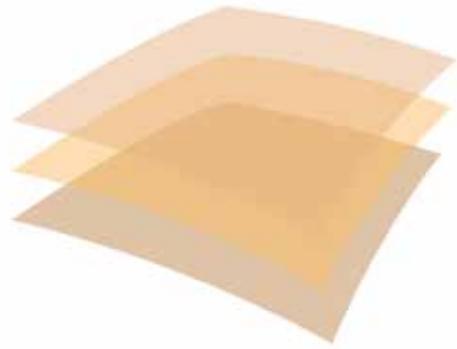
Carlos Arturo Hernández

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

Diseño Editorial

María Fernanda Ramírez

Diseñadora Gráfica, Universidad del Valle. Santiago de Cali, 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 Medina (Manizales)

Tesorera

Mónica Elena Rivera Jay-Lung (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 indexada en:



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

Reglamento de publicaciones

La Revista Colombiana de Dermatología es un órgano de expresión de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, sus sociedades filiales y los capítulos regionales; su contenido es esencialmente de tipo científico, aun cuando eventualmente pudieran aparecer contribuciones de carácter gremial o informativo cuando sean de muy particular importancia. Uno de sus objetivos más claros es lograr una mejor educación dermatológica continuada, y son bienvenidos todos aquellos trabajos que cumplan con esta meta. Los escritos deben ser enviados a:

Ana Francisca Ramírez, Editora - Jefe
 Revista Asociación Colombiana de Dermatología
 y Cirugía Dermatológica
 revistaacd@gmail.com

Información para los autores

La revista acoge las normas publicadas por el *International Committee of Medical Journal Editors* en sus requerimientos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas y las incorpora en su proceso de revisión y publicación. La versión electrónica oficial en inglés de estas normas se encuentra disponible en: www.icmje.org

Todos los miembros de la asociación, bien sea como individuos o como integrantes de las sociedades filiales, de los capítulos regionales o de las escuelas de formación de pre y posgrado, están invitados a participar en cualquiera de las secciones que se relacionan a continuación:

1. Artículo de investigación

Debe tener una extensión máxima de cinco mil palabras. Incluir: introducción, material y métodos o informe de casos, resultados, comentarios y referencias. Requiere un resumen estructurado de máximo doscientas cincuenta palabras en español e inglés. (Deben indicarse 3 - 6 “palabras clave”).

2. Artículo de revisión

Hasta seis mil palabras; serán trabajos didácticos, de actualización sobre un campo particular de la dermatología, con una extensión bibliográfica no mayor de setenta referencias. El resumen, en español y en inglés, no será mayor de ciento cincuenta palabras. (Deben indicarse 3- 6 “palabras clave”).

3. Educación médica continua

Hasta seis mil palabras; serán trabajos didácticos, de actualización sobre un campo particular de la dermatología, con una extensión bibliográfica no mayor de setenta referencias. El resumen, en español y en inglés, no será mayor de ciento cincuenta palabras. (Deben indicarse tres a seis “palabras clave”). Se debe anexar un cuestionario de diez preguntas relacionadas con el tema.

4. Artículo de reflexión

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

5. Reportes de caso

Sección de comunicación de experiencias clínico terapéuticas o histopatológicas. Extensión máxima: mil palabras. El resumen en español y en inglés, no mayor de cincuenta palabras. Deben indicarse de tres a seis palabras clave en español y en inglés. Contendrá una descripción del caso clínico, un corto comentario y conclusión final. Máximo diez referencias, relacionadas con el tema. Se incluirán tres fotografías clínicas o histológicas.

6. Revisión de la literatura

Resúmenes cortos de artículos de importancia publicados en revistas internacionales. Su extensión máxima, excluida la referencia bibliográfica, será de cien palabras.

7. Dermatopatología

Artículos con la misma categoría de los numerales 1-3, pero especialmente orientados al tema.

8. Cirugía dermatológica

Artículos con la misma categoría de los numerales 1-3, pero especialmente orientados al tema.

9. Noticias y eventos

Comunicación de informes, obituarios, reuniones de la Asociación o eventos nacionales o extranjeros de importancia para el dermatólogo. Extensión máxima: doscientas cincuenta palabras.

10. Carta al editor

Comentarios, opiniones o informaciones relacionados con publicaciones previas e inquietudes acerca de la re-

vista o la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. La correspondencia publicada podrá editarse por razones de extensión, corrección gramatical o de estilo, y de ello se informará al autor antes de su publicación.

Evaluación de los artículos

Cada artículo será evaluado por dos árbitros quienes decidirán sobre la conveniencia de su publicación. Los árbitros serán escogidos entre expertos en el tema tratado por cada artículo y sugerirán correcciones en caso necesario, que serán transmitidas a los autores vía correo electrónico, por parte del comité editorial. El proceso de revisión por pares es realizado de manera que ni los revisores conocen el nombre de los autores ni los autores saben quienes aceptan o rechazan el artículo, con el fin de garantizar la mayor objetividad posible en la evaluación.

Presentación del trabajo

Los trabajos serán enviados junto con una carta de presentación que deberá incluir el título del trabajo y la sección en la que se solicita publicación, con una declaración que precise que todos los autores han leído y aprueban el contenido del trabajo, y que éste o parte del mismo no ha sido publicado con anterioridad ni enviado a otra publicación; que fue conducido bajo reglas éticas; que transfieren los derechos del autor del artículo a la revista. A juicio del comité editorial habrá excepciones para material publicado previamente, en cuyo caso se deberá adjuntar el permiso de la publicación que posea el copyright. El autor deberá realizar los trámites para dicho permiso.

A esta carta también puede adjuntarse la declaración de conflictos de intereses, si los hubiere, y si no se ha incluido en el escrito. Si hay conflictos de intereses deben ser informados en el artículo (Ejemplo: Auspiciado por el laboratorio X, productor del medicamento Y).

Todo trabajo será enviado al correo electrónico de la revista. La revista tendrá como idioma oficial el español, pero podrá aceptar colaboraciones en inglés.

La primera página debe incluir:

- Título del trabajo en español.
- Título del trabajo en inglés.
- Subtítulo (si lo amerita).
- Apellidos 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 correo electrónico del autor a quien se le enviará la correspondencia.

- Fuentes de financiación, equipo, medicamentos o todos estos.
- Conteo de palabras del texto (excluyendo el resumen, los agradecimientos, las leyendas de las figuras y las referencias) y conteo de palabras del resumen.
- Número de figuras y cuadros.
- Título abreviado para encabezamientos de página.

La segunda página será el resumen en español y su traducción al inglés (a doble espacio).

Se deben incluir de tres a seis palabras clave referentes al tema central del trabajo. Deben emplearse los descriptores del Índice de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) publicados en <http://decs.bvs.br> y los del *Index Medicus*, Medical Subject Headings (MESH), en www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html

Debe utilizarse un mínimo de abreviaturas, las cuales serán definidas la primera vez antes de su empleo. Siempre usar nombres genéricos de medicamentos. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá citar una vez, entre paréntesis, luego de su primera mención. Toda medida será expresada en sistema métrico decimal. Las referencias se identificarán en el texto con números arábigos entre paréntesis, en su orden de aparición.

La lista de referencias secuencial irá a doble espacio, en hojas aparte de las del trabajo. Deberá seguir los requisitos uniformes para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas. Un listado completo de ejemplos puede ser revisado en el volumen 12, número 2, de junio de 2004 de la revista de la Asociación. Los títulos de las revistas deben ser abreviados de acuerdo con el estilo usado en la lista de revistas indexadas en el *Index Medicus*, que puede obtenerse en el sitio web www.nlm.nih.gov. Las comunicaciones personales no se deben incluir en esta lista, pero serán citadas entre paréntesis en el texto. Verifique que las referencias en el texto estén de acuerdo con esta lista.

Ejemplos de referencias

Se deben listar los primeros 6 autores seguidos por *et al.*

Artículos de revistas: Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen: página inicial - final del artículo.

Libros: Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

Capítulos de libros: Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: director/coordinador/editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año; página inicial-final del capítulo.

Medio electrónico: Autor/es. Título [sede Web]. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación [fecha de actualización; fecha de acceso]. Dirección electrónica.

Ilustraciones y cuadros

Cada una de las ilustraciones y cuadros se debe enviar en un archivo adicional al texto del artículo. Son suplementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo podrá llevar un número razonable de fotos; para los minicasos, máximo tres. El número de fotos podrá ser aumentado a seis cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del comité editorial.

Las fotografías deben enviarse en formato JPEG o TIFF en alta resolución (300 DPI) en un archivo anexo al artículo. Deben numerarse con cifras arábigas, tener un título breve y ser autoexplicativas. Las fotografías de

histopatología deben indicar el tipo de tinción y la escala de magnificación utilizada. Las ilustraciones se numeran con cifras, de acuerdo con su mención en el texto. Las leyendas correspondientes deberán anexarse al final del trabajo. Si han sido publicadas previamente, deberá darse el crédito completo en dichas leyendas. Además, si la fotografía permite reconocer la identidad del sujeto, se requiere un consentimiento escrito del paciente para su publicación. Cuando se obtenga este consentimiento, deberá mencionarse en el artículo publicado. No se debe incluir información que permita identificar al paciente, como nombre, iniciales, o números de historia clínica.

Los gráficos o tablas deberán enviarse en sus archivos de origen (Excel, Powerpoint...)

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 pro-

prias 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.

©1991 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.
Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

Diseño y diagramación:

al punto.

email: alpunto32@gmail.com

Impresión:

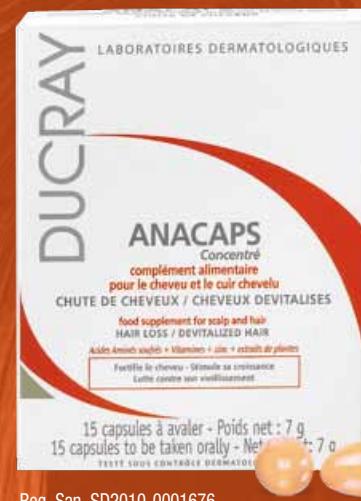
Impresora Feriva S.A.

Cali - Colombia, 2010



NUEVO ANACAPS

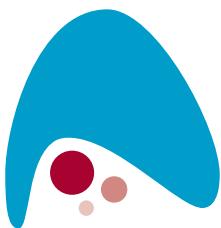
- Unico con Isoflavonas de Soya, Zinc y Biotina
- Excelente tolerancia
- Cápsulas blandas fáciles de digerir



Reg. San. SD2010-0001676



Interest of a nutritional supplement containing Methionine and cystine in hair loss treatment. A. Jerome1, M. Ambonati 2, V. Durosier 3, C-J. Latge 4, 1,2,3 Laboratoires Dermatologiques Ducray, Lavaur, France. 4 Développement Nutrition Pierre Fabre, Ramonville, France.



Advantan®

Aceponato de metilprednisolona

La ventaja en dermatitis

**Soft esteroide
eficaz y con
excelente perfil
de seguridad**

- Indicado desde los 4 meses de edad¹
- Rápido inicio de acción²
 - Alta penetración⁴
- Mínimos efectos locales²
- Sin efectos sistémicos aún después de su uso prolongado³

1
vez
al día²



ADVANTAN® Cada 100 g de crema contienen: Metilprednisolona Aceponato 0,1g. Cada 100 g de emulsión contienen: Aceponato de Metilprednisolona 0,1g. ADVANTAN® está indicado en la dermatitis atópica (eczema endógeno, neurodermatitis) y eczema de contacto, eczema degenerativo, eczema disidrótico, eczema vulgar, eczema en niños. ADVANTAN® Emulsión está indicado en la Terapia corticosteroide para dermatitis. Contraindicaciones y advertencias: Tuberculosis o procesos sifilíticos en el área a tratar, afecciones virales (varicela, herpes zoster)*, rosácea, dermatitis perioral y reacciones cutáneas postvacunales en el área a tratar, hipersensibilidad al medicamento. Niños menores de cuatro (4) meses de edad. Venta con prescripción facultativa. Registro Sanitario No.: ADVANTAN® Crema: INVIMA 2008 M-007197 R-1. ADVANTAN® Emulsión: INVIMA 2002 M-0000950. Presentación Comercial: ADVANTAN® Crema: Caja con un tubo por 15 g y caja con un tubo por 5 g. ADVANTAN® Emulsión: Caja con un tubo por 20 g. Fabricado por Newprod S.A.I.C. Argentina. Para mayor información consulte nuestros textos más detallados. Línea de Orientación al Usuario BSP 018000 910858 e.mail: direcciónmedica.bhc-bsp.dn@bayer-ag.de

REFERENCIAS: 1. Advantan® Información para prescribir. 2. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate* in eczema and other inflammatory skin disorders – a clinical update. Blacwell Publishing Ltd Int J Clin Pract, January 2006, 60, 1, 85-92. 3. Hanke E. Long-term treatment with 6 α-Methylprednisolone aceponate. J Eur Academy Dermatology & Venereology 1994; 3 (Suppl 1): 19-22. 4. Zaumseil R, Fuhrmann H, Kecske A, Tauber U and Töppert M. Methylprednisolone aceponate (Advantan®) – an effective topical corticoid therapy with few side effects. J Der Dermatologie 1992/1993 S.247-263.



Bayer HealthCare

Línea gratuita de servicio: 018000 910858 • Teléfono fijo: 3649270

L.CO.GM.09.2010.0069

Editorial

96

Acné, un enfoque cambiante

Beatriz Orozco

Haga usted el diagnóstico

98

Haga usted el diagnóstico de dermatopatología

Fabio Bonilla, Andrea Caicedo, Andrés Vidal, Liliana Muñoz, Johanna Schweineberg, Edwin Carrascal, Joaquin Rosales. Cali, Colombia.

Artículos de investigación

100

Caracterización de los pacientes con psoriasis en tratamiento con fototerapia

Natalia Vélez, Liliana Bohórquez, María Fernanda Corrales, Susana Orrego, Sol Beatriz Jiménez, Ángela Zuluaga de Cadena, Francisco Luis Ochoa. Medellín, Colombia.

100

Efectividad del ketoconazol oral en el tratamiento de la dermatitis seborreica moderada a grave

Camilo Andrés Morales, Guillermo Sánchez. Bogotá, Colombia

109

Concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico en pacientes con lesiones dermatológicas

David Andrés Londoño, María Angélica Mendoza, Luis Alfonso Correa, Juan Guillermo Hoyos, Santiago Estrada. Bogotá, Colombia

119

Artículos de revisión

126

Guías colombianas para el manejo del acné:**una revisión basada en la evidencia por el Grupo Colombiano de Estudio en Acné**Grupo Colombiano de Estudio en Acné: Beatriz Orozco, Martha Elena Campo, Liliana Adriana Anaya, Juan Atuesta, Mabel Janeth Ávila, Luis Fernando Balcázar, *et al.*

126

Reportes de caso

158

Carcinoma seudolinfoepitelioma cutáneo

Mariam Rolón, Juliana Maldonado, Andrés Castro, Erick Aun Bogotá, Colombia

158

Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia: manifestación clínica atípica

Ana Milena Montes, Ángela Londoño, Rodrigo Restrepo. Medellín, Colombia

163

Linfoma de células T del adulto por HTLV1 con compromiso cutáneo

Ana Lucía Molina, Verónica Molina, Juan Esteban Arroyave, Luz Adriana Vásquez, María Isabel Arredondo, Ana Cristina Ruiz

169

Osteoartropatía hipertrófica primaria

María Isabel Moreno, Carolina Cortés, Elkin Omar Peñaranda. Bogotá, Colombia

172

Crioglobulinemia de tipo I, reporte de caso

Liliana González, Elkin Peñaranda

175

FOTOGRAFÍA DE LA PORTADA: Vacuolización endotelial. Hematoxilina-eosina, 200X. Tomada del artículo Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia: manifestación clínica atípica. Autores: Ana Milena Montes, Ángela Londoño, Rodrigo Restrepo. Medellín, Colombia

Editorial

Acné, un enfoque cambiante

La dermatología y el estudio de la piel, normal y afectada, han ido cambiando con el tiempo y el avance de la medicina. Han pasado de la forma descriptiva, que permitía clasificar en grupos a las enfermedades por sus características clínicas e identificar enfoques y tratamientos, a una forma más científica basada en el entendimiento de la causa y la respuesta inmunitaria a las diferentes afecciones. En el acné, y en las dermatosis en general, el estudio de la dermatología se ha basado clásicamente en descripciones semiológicas, y las imágenes diagnósticas, los atlas dermatológicos y los pacientes afectados han aportado buena parte de la formación del buen ojo clínico del dermatólogo en el diagnóstico y el tratamiento.

Sin embargo, la dermatopatología ha cambiado muchos de los conceptos que se tenían de las enfermedades cutáneas y ha permitido reorganizar las clasificaciones, al conjugar lo clínico con los hallazgos del estudio anatomo-patológico del tejido.

El avance en los conocimientos médicos de la inmunología y de la respuesta de nuestro organismo a los diferentes retos antigénicos, propios o exógenos, sigue abriendo nuevos horizontes en el entendimiento de las enfermedades dermatológicas y ha conducido al descubrimiento de nuevos tratamientos, cada vez más específicos y más enfocados a tratar la enfermedad en su sitio de origen.

El acné es una entidad muy conocida por los médicos dermatólogos y, de hecho, en la actualidad es la primera causa de consulta dermatológica. Existen muchos productos –y cada día se producen más de ellos– orientados a tratar este problema que, algunas veces, es simple, pero que puede revestir características diferentes según el compromiso generado y las secuelas que deja, como las cicatrices definitivas.

De la concepción simplista de que toda persona, especialmente entre los 12 y los 25 años, presenta algún tipo de acné que debe tratarse según su extensión, y de considerar al acné como una enfermedad de resolución espontánea, que no tiene importancia, se ha pasado a entenderla como una enfermedad crónica con una amplia variedad de factores que implican un tratamiento diferente para cada situación clínica.

Un aspecto relevante que se debe investigar es el hecho de encontrar acné en la mujer adulta y acné asociado a la obesidad, el hirsutismo y la seborrea, con alteraciones

en la relación de la insulina y la glucemia o sin ellas, y las consecuencias que conlleva. Estas alteraciones, al interactuar con otros factores hormonales, pueden llevar a configurar el síndrome metabólico. Los andrógenos juegan un papel importante en el acné, pues su aparición coincide con la producción de hormonas en la pubertad; además, los individuos insensibles a los andrógenos no desarrollan acné. Los receptores de los andrógenos, presentes en los folículos pilosos, son estimulados para desarrollar acné, y, por lo tanto, las enfermedades asociadas con hiperandrogenismo, como el síndrome de ovario poliquístico o los tumores secretores de andrógenos, pueden acompañarse de la aparición de acné. Además, se cuenta con una amplia gama de medicamentos cuyo efecto antiandrógénico debe entenderse para poderlos asociar al tratamiento del acné.

En todos los casos de acné, el tratamiento de mantenimiento es muy importante con el fin de disminuir el número de recaídas. Se debe crear conciencia de su importancia para así evitar múltiples tratamientos que, la mayoría de las veces, consisten de antibióticos para combatir *Propionibacterium acnes* y que podrían configurar un uso inadecuado y exagerado. Asimismo, se puede aumentar la probabilidad de resistencia bacteriana de *P. acnes* y, además, transmitirla a otras bacterias residentes en el organismo, e incrementar el problema de las bacterias multirresistentes.

Existen diversas características para que se considere el acné como una enfermedad crónica, especialmente, su patrón de períodos de fase activa con los de curación casi completa y las recaídas en tiempo variable. El acné no tiene una duración definida, como sucede en otras enfermedades agudas, sino que dura varios años y, a veces, toda la vida; su inicio puede ser agudo, aunque generalmente es insidioso, lento y progresivo.

Es una enfermedad crónica con un impacto emocional importante, especialmente en los adolescentes, que están enfrentados a la aceptación de la transformación de su aspecto físico. El tener una permanente erupción cutánea en la cara durante la etapa de desarrollo, puede ser un factor determinante en la forma como se enfrenta y se interactúa con el grupo social.

Se hace un llamado especial a los padres, a las instituciones prestadoras de salud y a los diferentes actores de la atención médica en Colombia, para que entiendan que el acné es una enfermedad crónica con un impacto muy

importante en la persona, que debe asumirse con mayor responsabilidad. Se necesita que esta entidad sea considerada en los sistemas de salud como una enfermedad de importancia vital durante un periodo prolongado de la vida y que se disponga, en los planes de suministro de medicamentos, de las alternativas necesarias para controlarla. De esta manera, con un tratamiento oportuno se podrían evitar las secuelas emocionales producidas por una baja autoestima durante la adolescencia debida a la erupción cutánea y las cicatrices permanentes que quedan.

Es difícil establecer prioridades en la atención de salud, pues tan importantes son la enfermedad aguda, el cáncer y la atención materno-infantil, como otras entidades que afectan la vida del paciente y le causan un impacto emocional y social importante en sus relaciones interpersonales. Por lo tanto, el acné, y todas las enfermedades, es prioritario y se debe disponer de los elementos necesarios para su atención.

El acné, como enfermedad crónica de alta prevalencia, lo sufren casi todas las personas en algún momento de su vida. No obstante, en el Plan Obligatorio de Salud (POS) de Colombia son pocos los recursos con los que se cuenta para brindar una buena atención a los pacientes con acné y no se puede acceder a un tratamiento temprano y agresivo como estrategia para limitar sus consecuencias físicas y sicológicas. Sólo aquellos con recursos económicos suficientes –una élite social con acceso a la consulta dermatológica– reciben una adecuada atención médica y dermatológica.

Como resultado de lo anterior, proliferan productos y falsos tratamientos de todo tipo, vendidos como “mágicos” para resolver estos problemas, que aparentemente satisfacen este vacío de la atención en salud pero que sólo enriquecen a unos pocos dado que su impacto en la enfermedad crónica del acné es muy precario.

En la actualidad, existe un amplio campo de investigación sobre el acné que trata los aspectos tradicionales de la alteración en la unidad pilosebácea y los procesos inflamatorios que se relacionan con el estímulo hormonal y con otros aspectos hormonales y metabólicos que hacen muy complejo el entendimiento de la enfermedad, pero que abren una puerta al advenimiento de nuevos tratamientos más específicos desde el punto de vista inmunológico, endocrino, genético y fisiopatológico. Ya no sólo se trata la lesión primaria –el comedón– sino que se intenta comprender las relaciones de todos los aspectos antes mencionados para lograr un tratamiento más racional e integral y

para aceptar los nuevos medicamentos, si se concibe la enfermedad como inflamatoria crónica y no simplemente bajo el concepto inicial de enfermedad infecciosa, y para buscar que actúen en la modificación de la respuesta *in situ* y que el tratamiento sea más específico.

El conocimiento de los mediadores hormonales y de los receptores celulares que inician la respuesta inflamatoria, ha sido de gran relevancia para el tratamiento del acné. La existencia de familias y de poblaciones que no presentan acné, en contraste con otras que tienen gran prevalencia de las formas graves, habla de la necesidad de entender mejor esta entidad y los factores que la afectan.

En la práctica dermatológica, el estudio de la fisiopatología de la inflamación en el acné se ha tornado muy importante, y cada día aparecen más artículos e investigaciones relacionadas con este aspecto y con el descubrimiento de los receptores específicos, conocidos como *toll-like*, entre otros; asimismo, todo lo relacionado con la interacción de las hormonas y su expresión clínica, como acné, hirsutismo y seborrea, o con el llamado síndrome metabólico, que llevan a la comprensión de que hay otros procesos asociados que pueden producir aumento del acné, incluyendo la respuesta a la dieta con alto contenido de glucosa.

La piel es el órgano más grande que tenemos y, también, el más visible y, por ello, el acné es una entidad que afecta especialmente al adolescente y al adulto joven, con un gran impacto emocional en un momento de la vida en el que el cambio corporal y la formas de relación social son cruciales, razón por la cual, es fundamental brindar un tratamiento adecuado con el arsenal terapéutico disponible.

Los estudios recientes ofrecen nuevas luces sobre los nuevos mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo del acné, principalmente los relacionados con los lípidos, el sebo, las hormonas y los mediadores inflamatorios, y se espera que en los próximos años contemos con tratamientos más específicos, orientados a bloquear *in situ* los factores que lo desencadenan.

Por todo lo anterior, se hace un llamado urgente a todos los médicos dermatólogos para que fortalezcan el estudio de esta entidad tan antigua, y, al mismo tiempo, con nuevos hallazgos en su fisiopatología y respuesta inflamatoria, y luchar porque todos los pacientes en Colombia tengan acceso al tratamiento adecuado para el acné.

Beatriz Orozco Mora

Haga usted el diagnóstico de dermatopatología

make your own diagnosis

**Fabio Bonilla¹, Andrea Caicedo¹, Andrés Vidal², Liliana Muñoz³,
Johanna Schweineberg⁴, Edwin Carrascal⁵, Joaquín Rosales⁶**

1. Médico, residente de III año, Departamento de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili-Universidad CES, Cali, Colombia
2. Médico dermatólogo, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
3. Médica dermatopatóloga, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
4. Médica nefróloga, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
5. Médico patólogo, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia
6. Médico hematólogo, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Caso clínico

Se trata de un paciente de 68 años, con antecedentes de hipertensión arterial. Consultó por un cuadro clínico de 8 meses de evolución, consistente en pérdida de peso (aproximadamente, 30 kg), hiporexia y adinamia; además, edema progresivo de miembros inferiores y ampollas hemorrágicas en la piel de manos y pies. También, presentó deposiciones sanguinolentas, disminución en la capacidad funcional y cambios en la voz.

En el examen físico se encontró un paciente afebril, con aspecto de enfermo crónico, con cifras bajas de tensión arterial e hipotensión ortostática. Presentaba disfonía, macroglosia, edema de grado III con fóvea en los miembros inferiores, y ampollas hemorrágicas en los dedos de las manos y de los pies. No se encontró ictericia, adenopatías, sinovitis ni déficit neurológico.

Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron: creatinina, 4,4 mg/dl; depuración de creatinina, 15 ml por minuto; potasio, 5,6 mmol/L; BUN, 29 mg/dl; calcio, 10,9 mg/dl, y 1 g de proteínas en orina de 24 horas. La resonancia magnética de abdomen no demostró tumores sólidos.

Se tomaron biopsias de piel (**FIGURAS 1-6**) y radiografías de cráneo (**FIGURA 7**).

Se practicaron exámenes de laboratorio complementarios: la proteína de Bence-Jones fue positiva; la B2 microglobulina estaba elevada y se encontraron cadenas livianas kappa-lambda en orina y suero, con evidente disociación; la albúmina fue de 3,0 g/dl; la electroforesis de proteínas, la TSH, la PTH, el cortisol y los tiempos de coagulación, estuvieron dentro de parámetros normales. Se descartaron infecciones como hepatitis C, VIH, tuberculosis o bacterianas.

En la ecocardiografía transtorácica se encontró una fracción de eyección de 65%, hipertrofia de las paredes de las cavidades con engrosamiento del tabique (14 mm) y válvulas normales. En la biopsia de médula ósea se observó una población de células plasmáticas de fenotipo patológico, menor de 1%, y se descartó mieloma múltiple; la tinción de rojo Congo fue negativa.

Correspondencia:

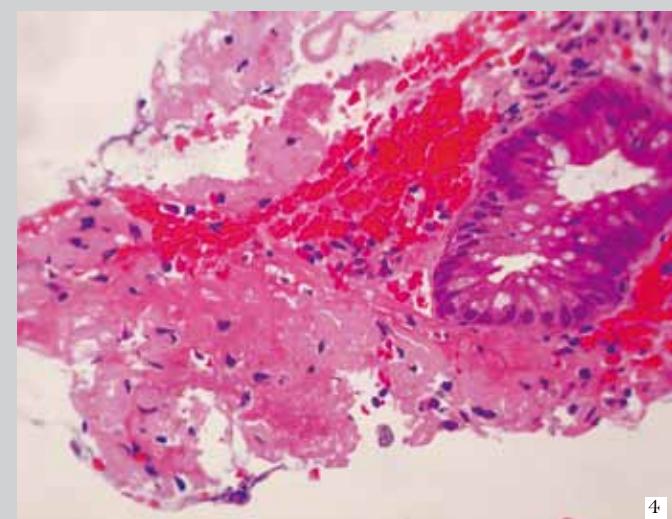
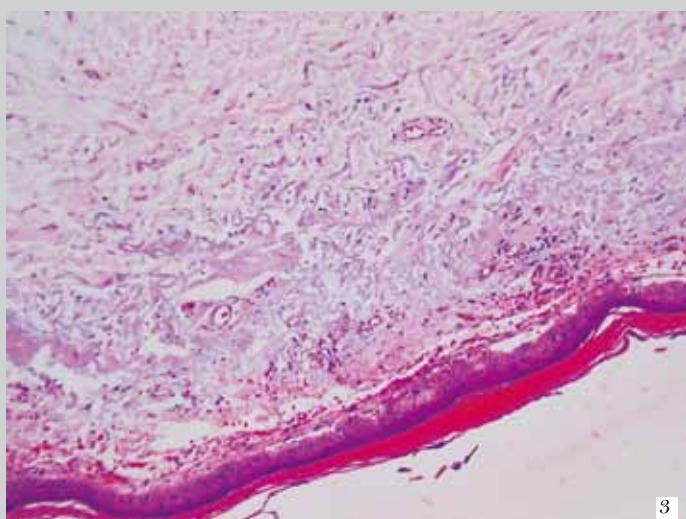
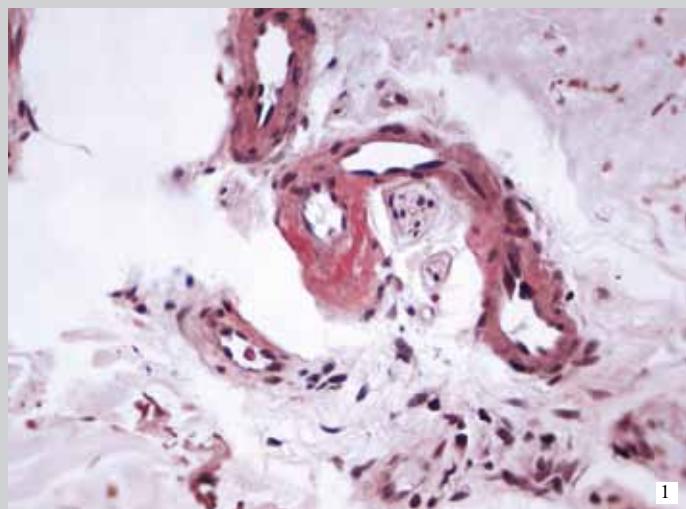
Fabio Bonilla

Email: fbac82@hotmail.com

Recibido: 15 de marzo de 2011.

Aceptado: 17 de abril de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.



A partir de la descripción del caso clínico, las fotografías histológicas (1-6), y la radiografía de cráneo (7),
¿Cuál es su diagnóstico?

Haga usted el diagnóstico de dermatopatología
pasa a la página 179

Caracterización de los pacientes con psoriasis en tratamiento con fototerapia

Characterization of psoriasis patients treated with phototherapy

Natalia Vélez¹, Liliana Bohórquez¹, María Fernanda Corrales², Susana Orrego², Sol Beatriz Jiménez³, Ángela Zuluaga de Cadena³, Francisco Luis Ochoa⁴

1. Médica, residente de tercer año, Departamento de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

2. Estudiante de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

3. Médica dermatóloga, Departamento de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia

4. Médico, magíster en Epidemiología, Universidad CES, Medellín, Colombia

Resumen

INTRODUCCIÓN. La psoriasis es una enfermedad crónica que afecta del 1 al 3% de la población mundial, y tiene mayor incidencia entre los 15 y los 35 años. Se define como una enfermedad de origen inmunológico, genética y ambiental. Se asocia con otras enfermedades que incluyen las metabólicas y las del sistema cardiovascular, y con alteraciones en la calidad de vida. El tratamiento depende de la seriedad de la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS. Se hizo un estudio observacional descriptivo de corte, de los pacientes con diagnóstico de psoriasis tratados con fototerapia en el Centro Dermatológico CES, Sabaneta (Antioquia), que ingresaron entre el 1º de enero de 2006 y el 30 de septiembre de 2009. Se recopiló información de 93 pacientes a partir de la historia clínica, una encuesta y la aplicación de las escalas de medición de Glogau, DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) y PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*).

RESULTADOS. De los 93 pacientes, 43% eran mujeres y 57% hombres, con edad media de 45 años. El promedio de evolución de la enfermedad fue de 14 años y 43% tenía enfermedades asociadas. Todos habían recibido tratamiento tópico y 54,8% había recibido tratamientos sistémicos. El promedio de acumulado de julios fue de 393 J/cm² y el de milijulios fue de 45.320 mJ/cm². El valor promedio del PASI fue de 7, y en 41,9% de los pacientes no hubo afectación de la calidad de vida. El 57,1% tenía fotoenvejecimiento de grado III. El 38,7% de los pacientes presentaba compromiso ungular y 23,6% refirió dolor articular.

CONCLUSIÓN. Los resultados obtenidos en este estudio son similares a los reportados en la literatura científica mundial. Es importante comenzar a recolectar nuestra propia estadística.

PALABRAS CLAVE: psoriasis, características de la población, fototerapia, fotoenvejecimiento, Colombia.

Summary

INTRODUCTION: Psoriasis is a chronic disease that affects 1-3% of the worldwide population; its greater incidence is between 15 to 35 years of age. It is defined as a disorder of immunological, genetic and environmental origin. It is associated with comorbidities including metabolic and cardiovascular diseases, besides, alterations in life quality. Treatment depends on the severity of the presentation.

Correspondencia:

Sol Beatriz Jiménez

Email: Sjimenez@ces.edu.co

Recibido: 10 de noviembre de 2010.

Aceptado: 19 febrero de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

MATERIALS AND METHODS: A cross sectional study was carried out in patients diagnosed with psoriasis treated with phototherapy at the Centro Dermatológico CES in Sabaneta (Antioquia), admitted between January 1st, 2006, and September 30th, 2009. Information from 93 patients was taken from medical charts, a survey and the application of the measuring scales of Glogau, DQLI and PASI.

RESULTS: 43% of the 93 patients were women, and 57% men, the age mean was 45 years. The average evolution time was 14 years and 43% had comorbidities. All of them received topical therapy and 54.8% received systemic treatments. The average of accumulated joules was 393 J/cm², and the milijoules average was 45,320 mJ/cm². The average PASI value was 7 and 41.9% of the patients did not have their quality of life affected. 57.1% had stage III photoaging, 38.7% of the patients presented nail affection, and 23.6% referred articular pain.

CONCLUSION: The results obtained in this study are similar to those reported in the world literature, it is important to gather our own statistics.

KEY WORDS: psoriasis, population characteristics, phototherapy, skin aging, Colombia.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica, relativamente frecuente en la consulta dermatológica, que afecta la piel, las uñas y las articulaciones. Si bien no se ha determinado una cifra exacta de las personas afectadas, se estima que la padecen entre 1 y 3% de la población mundial¹. Puede aparecer a cualquier edad, aunque se ha visto una mayor incidencia entre los 15 y los 35 años. Afecta por igual a ambos sexos, y es más precoz en mujeres y en personas con antecedentes familiares de la enfermedad².

En la actualidad, se define como una enfermedad de origen inmunológico, con participación de las células T y sus productos proinflamatorios. En personas con predisposición genética, puede ser desencadenada por factores psicológicos, ambientales, metabólicos y endocrinos, además de situaciones como el trauma, el uso de ciertos medicamentos y el padecimiento de enfermedades infecciosas².

Clínicamente, tiene diferentes patrones de presentación. La psoriasis vulgar o en placas es la forma más común y se manifiesta como placas eritemato-descamativas bien definidas, cubiertas con escamas blancas o plateadas, distribuidas de manera simétrica^{1,2}. Existen otros hallazgos asociados, como la artritis psoriásica y la psoriasis ungual^{2,3}.

Se ha encontrado asociación con otras enfermedades concomitantes que incluyen distintas enfermedades metabólicas y del sistema cardiovascular que conllevan una mayor morbimortalidad². Además, los individuos con esta condición presentan mayor inseguridad y rechazo de su figura corporal debido a su aspecto físico que los lleva a aislarse de su entorno y a recurrir a medidas de escape como

el cigarrillo y el licor, situaciones que, a su vez, pueden empeorar la psoriasis y dificultan su tratamiento⁴.

El tratamiento de la psoriasis depende de su gravedad y las opciones terapéuticas disponibles incluyen tratamientos tópicos, sistémicos, la fototerapia y la terapia biológica⁵. La fototerapia con luz ultravioleta B (UVB) es segura, efectiva y costo-efectiva, mientras que la UVB de banda estrecha (*narrow band*) (NB-UVB) es más efectiva que la banda ancha y se requieren dos a tres sesiones semanales para obtener una mejoría significativa. El tratamiento con PUVA es muy efectivo, con períodos mayores de remisión pero, a largo plazo, tiene mayor riesgo de producir efectos secundarios, como carcinoma escamocelular, melanoma y fotoenvejecimiento, sin contar con los efectos gastrointestinales producidos por la ingestión del psoraleno⁶.

El Departamento de Dermatología de la Universidad CES cuenta con el servicio de fototerapia en el Centro Dermatológico CES Sabaneta, uno de los pocos centros de referencia en Antioquia para el manejo de la psoriasis. Con el objeto de conocer las características de la población de pacientes con esta enfermedad que fueron tratados en dicho centro, se realizó este estudio, que servirá de base para futuros trabajos de investigación que contribuyan a un mejor conocimiento y abordaje de los pacientes.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio observacional descriptivo de corte, en el que se analizaron los pacientes con diagnóstico de psoriasis que asistieron a fototerapia entre el 1º de enero de 2006 y el 30 de septiembre de 2009, en el Centro Dermatológico CES Sabaneta. Se incluyeron 93 personas

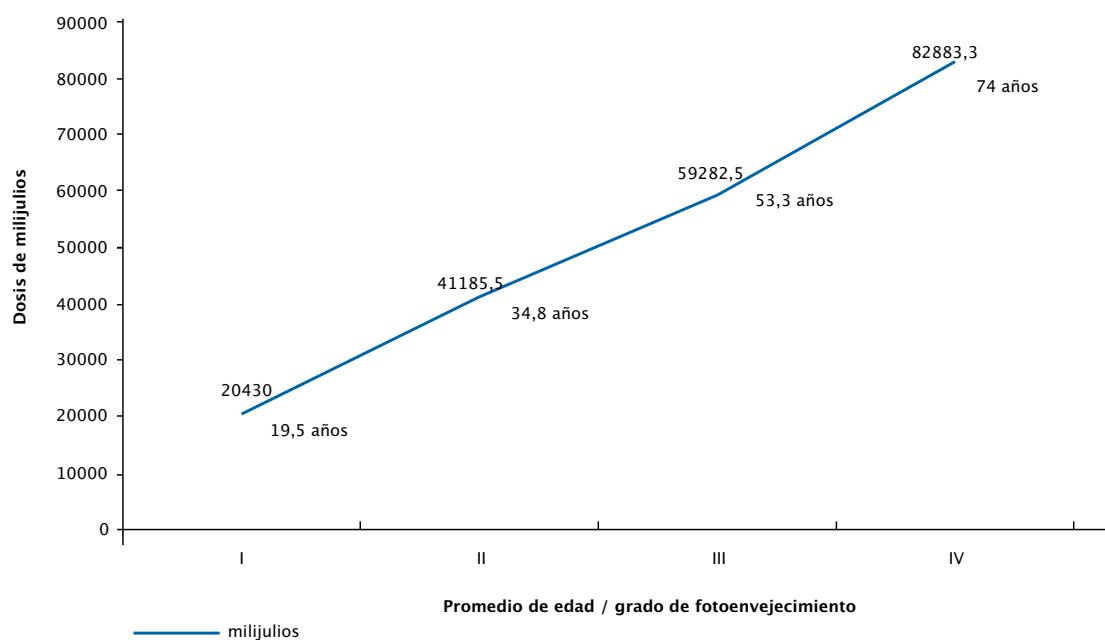


FIGURA 1. Dosis de milijulios, grado de envejecimiento y promedio de edad de los pacientes.

que cumplieron los criterios de inclusión: mayores de 12 años, con cualquier tipo de psoriasis, que estuvieran recibiendo fototerapia y participaran voluntariamente. La información se obtuvo de las historias clínicas y de la entrevista personal con cada uno de ellos; se les hizo una encuesta y se les aplicaron las escalas de medición de fotoenvejecimiento (Glogau), el índice de calidad de vida dermatológica (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) y el índice de área y gravedad de la psoriasis (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI)⁷⁻¹⁰.

Se evaluaron algunas variables demográficas, el tiempo de evolución de la enfermedad, los tratamientos sistémicos recibidos, la fototerapia previa y actual, la dosis acumulada de julios o milijulios, los efectos secundarios a la fototerapia, el cumplimiento de la fototerapia –determinada por el número de sesiones a las cuales el paciente no asistió por trimestre, considerándose bueno, la inasistencia a menos de cuatro sesiones; regular, la inasistencia de cinco a diez sesiones, y mala, la inasistencia a más de diez sesiones–, los antecedentes patológicos, los hábitos de consumo, los antecedentes familiares de psoriasis y tuberculosis, el compromiso ungular y los síntomas articulares.

Simultáneamente, se les hizo una encuesta que buscaba medir el grado de satisfacción con la fototerapia recibida, mediante el empleo de una escala subjetiva de 1 a 10.

A todos los pacientes se les practicó examen físico que incluyó la búsqueda de criterios clínicos de síndrome metabólico, según la *American Heart Association* (AHA). Para su diagnóstico, se deben incluir criterios clínicos como: circunferencia abdominal mayor de 88 cm en mujeres y

102 cm en hombres; presión arterial mayor de 130/85 mm Hg o estar recibiendo tratamiento para hipertensión; criterios de laboratorio, como glucemia en ayunas igual o mayor de 100 mg/dl, HDL menor de 40 mg/dl en hombres y de 50 mg/dl en mujeres, y triglicéridos iguales o mayores de 150 mg/dl¹¹. En este estudio sólo se determinaron los criterios clínicos mencionados, además del peso, la talla y el índice de masa corporal.

Los datos se tabularon en Excel® y se analizaron en el programa EpiInfo, 6.04. Se consideró como significativo un valor de p menor de 0,05 para la comparación de los grupos y la construcción de los intervalos se hizo con una confianza del 95%.

Resultados

De 285 pacientes con psoriasis que asistieron a fototerapia al Centro Dermatológico CES Sabaneta, entre el 1º de enero de 2006 y el 30 de septiembre de 2009, 192 habían terminado el tratamiento y no aceptaron participar o no se pudieron contactar. Finalmente, ingresaron al estudio 93 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. De éstos, 43% eran mujeres y 57% eran hombres, con un promedio de edad de 45 años (intervalo de confianza del 95% (IC₉₅): 42,1-48,7). El 70% estaban casados o en unión libre y 19,3% eran solteros. En relación con el nivel de escolaridad, el 52,8% tenía un bajo nivel escolar y el resto registró tener estudios superiores (tecnológicos o carrera universitaria).

El tiempo de evolución de la enfermedad tuvo un rango

DLQI	%
0-1, sin afectación	41,9
2-5, poca afectación	38,7
6-10, afectación moderada	11,8
11-20, gran afectación	5,37
21-30, afectación extrema	1,07

DLQI: Dermatology Life Quality Index.

TABLA 1. Índice de calidad de vida.

de 1 a 50 años, con una media de 14 años ($IC_{95\%}$: 11,7-16,5), y fue mayor en aquellos con enfermedades asociadas (16,8 años Vs. 12,1 años; $p=0,053$).

Todos habían recibido tratamiento tópico con esteroides, derivados de la vitamina D y retinoides tópicos (los tres o, al menos, una de ellos), y el 54,8% había recibido tratamiento sistémico diferente a la fototerapia: 48,3%, metotrexato y 11,8% acitretín. Se encontró que el 70,9% de los pacientes estudiados estaba recibiendo NB-UVB, 9,3%, UVA, y 19,3% estaba recibiendo o había recibido UVA y NB-UVB.

La dosis acumulada de milijulios para NB-UVB fluctuó entre 1.400 y 247.286, con una media de 45.320 mJ/cm², y el rango de julios acumulados de UVA fue de 26 a 921 J/cm² con una media de 393,3 ($IC_{95\%}$: 345,5 - 441,4). El 44% de los pacientes reportó efectos secundarios a la fototerapia; los más frecuentes fueron: xerosis (53,6%); prurito (39%); quemaduras de primer grado (39%); ardor

(19,5%), y síntomas gastrointestinales (9,7%). En cuanto al cumplimiento, se encontró que en 82,8% fue bueno, en 12,9% fue regular y en 4,3% fue malo.

A todos se les evaluó el grado de fotoenvejecimiento, según la escala de Glogau, y se encontró que 6,5% eran grado I; 31,8%, grado II; 57,1%, grado III, y 4,3%, grado IV. Se encontró que a mayor dosis acumulada también era mayor el grado de fotoenvejecimiento y, a su vez, para cada uno de los grados de fotoenvejecimiento también aumentaba el promedio de edad (FIGURA 1).

La calidad de vida se midió por el DLQI y se encontró una media de 3,2 ($IC_{95\%}$: 2,4 - 3,9); se resalta que el 80 % de los pacientes reportaron nula o escasa afectación de la calidad de vida (TABLA 1).

En la respuesta de la escala subjetiva de satisfacción a la fototerapia, 64,5 % de los pacientes manifestó gran satisfacción (puntaje de 7 a 10), 26,8 %, satisfacción moderada (puntaje de 4 a 6), y 8,6 %, poca satisfacción (puntaje de 1 a 3). En el 27,9 % de los pacientes había historia familiar de psoriasis, y de tuberculosis en el 6,5 %. En el 38,7 % se encontró compromiso ungular caracterizado por: onicólisis distal (75%); hiperqueratosis subungular (38,8%); mancha en gota de aceite (27,7%); leuconiquia (2,77 %), y lesiones punteadas de la uña (*pitting*) (22,2 %). El 23,6 % de los pacientes refirieron dolor articular, y las articulaciones más comprometidas fueron las interfalángicas de manos (59 %) (FIGURA 2).

A todos los pacientes se les determinó la gravedad de la psoriasis mediante la escala de medición del PASI, independientemente del número de sesiones de fototerapia que hubieran recibido; se encontraron valores de 0 a 28, con una media de 7. No se encontraron diferen-

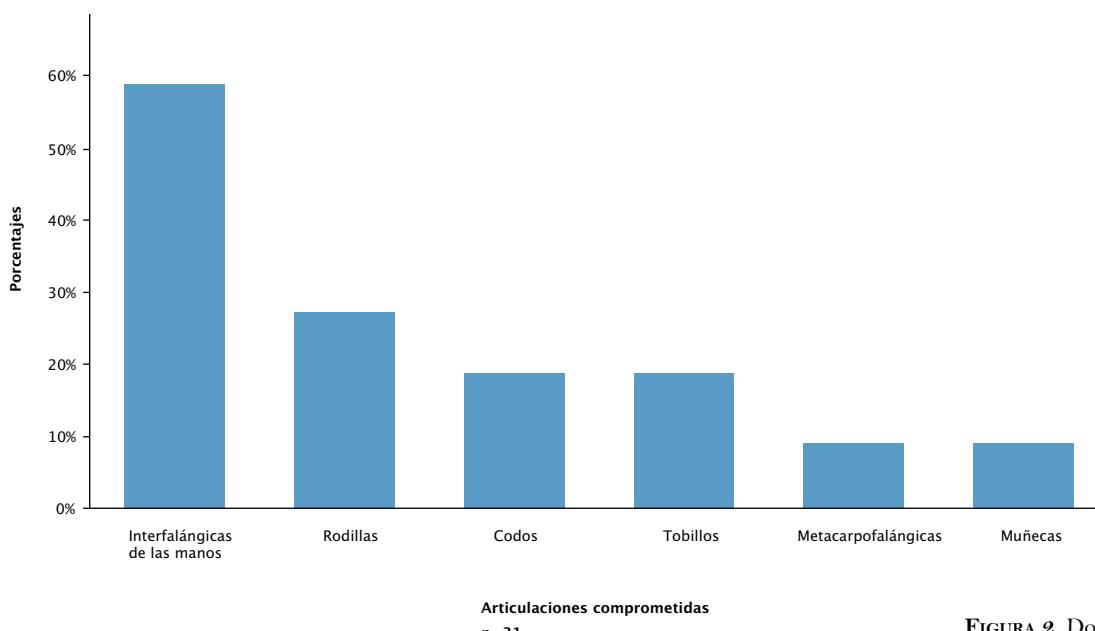


FIGURA 2. Dolor articular.

cias en el PASI según el consumo de cigarrillo y la presencia de enfermedades concomitantes (hipertensión, diabetes y dislipidemia, $p>0,05$), pero sí se encontraron diferencias en el PASI de los pacientes que no consumían licor con aquéllos que consumían más de 10 copas a la semana ($p=0,015$).

El 43 % de los pacientes tenía enfermedades asociadas; entre éstas, las más frecuentes fueron: dislipidemia (26,8%); hipertensión arterial (18,3%); diabetes mellitus (5,4%), y otras enfermedades (18,3%). En cuanto a los criterios clínicos del síndrome metabólico, el 4,3% tenía presión arterial mayor de 130/85 mm Hg, y 18,2% estaba en tratamiento para hipertensión arterial. El 20,4% de las mujeres y el 15% de los hombres cumplían el criterio de circunferencia abdominal según la AHA, 11,8% tenía índice de masa corporal mayor de 30 y 41,9% tenía índice de masa corporal entre 25 y 29,9.

Discusión

La psoriasis es una enfermedad frecuente en nuestro medio, tiene una distribución mundial y se presenta por igual en ambos sexos². Sin embargo, en este estudio fue más frecuente en hombres, lo cual coincide con las estadísticas reportadas recientemente en el Hospital Militar Central de Bogotá¹², probablemente por la forma en que fueron seleccionados los pacientes. Se evaluaron 93 pacientes, un número representativo al compararlo con otros estudios¹³⁻¹⁷.

La psoriasis es una enfermedad crónica y recurrente; se encontró un promedio de 14 años de evolución de la misma, motivo por el cual todos los pacientes habían recibido múltiples tratamientos tópicos y sistémicos antes de llegar a la fototerapia.

Según las guías de manejo de psoriasis del 2008⁶, la NB-UVB es la primera línea de tratamiento ya que tiene menos efectos secundarios que la UVA. Siguiendo estas recomendaciones, en nuestro servicio se ha implementado este tipo de tratamiento y la mayoría de los pacientes recibían NB-UVB y había acumulando altas dosis de milijulios. El daño producido por la radiación acumulada fue evidente, ya que se observó que la mayoría de ellos tenía fotoenvejecimiento grado III y esto se suma al fotodaño adquirido por vivir en un país tropical, lo cual se reflejó en el hecho de que, en la medida en que aumentaba la edad, era mayor el tiempo de evolución de la enfermedad y la exposición a la radiación, lo que aumentaba el grado de fotoenvejecimiento. Sin embargo, ninguno de los pacientes había presentado cáncer de piel.

La fototerapia es una opción terapéutica, aceptada y reconocida por los pacientes, lo cual se evidenció en la encuesta de satisfacción y del buen cumplimiento del tratamiento; ello, a su vez, mejora la calidad de vida de los

pacientes, como lo demuestra el bajo puntaje del DLQI en la mayoría de ellos. A las personas que no tenían parejas estables, la psoriasis los afectaba más, dificultando sus relaciones interpersonales, un hallazgo que es coincidente con la mayoría de estudios en el tema⁴.

Se encontró que existía un bajo porcentaje de pacientes con historia familiar de tuberculosis, a pesar de ser un país endémico para la enfermedad. Esto es importante pues frecuentemente los pacientes con psoriasis son sometidos a inmunosupresión con tratamientos, como metotrexato y terapia biológica, lo cual aumenta el riesgo de adquirir o reactivar la tuberculosis. Es obligatorio que el dermatólogo busque, explícitamente y de manera temprana, contactos epidemiológicos o historia personal de tuberculosis¹⁸⁻²⁰.

El PASI promedio determinado en el momento de la realización de la encuesta, fue de siete, que se considera alto a pesar de estar todos los pacientes en tratamiento, ya que para la mayoría de los autores un PASI mayor de 10 o de 12 se considera como enfermedad grave²¹; esto podría deberse a la heterogeneidad de la muestra, ya que algunos pacientes llevaban pocos meses de tratamiento, y a la recurrencia característica de la enfermedad.

De manera similar a lo reportado en la literatura científica, en la que se establece que el alcohol empeora la psoriasis, en este trabajo también se encontró un PASI mayor en los pacientes que consumían más de 10 copas de licor a la semana. Se han planteado varios mecanismos por medio de los cuales el alcohol empeora la enfermedad, entre ellos podemos destacar la alteración de la inmunidad, la producción de citocinas proinflamatorias que aumentan la proliferación y la activación de linfocitos, y la inducción de proliferación de queratinocitos, causada principalmente por la acetona, uno de los metabolitos del alcohol²²⁻²⁴.

En el estudio se encontró que el 23,6 % de los pacientes tenía síntomas articulares, a pesar de no haberse confirmado alteraciones mediante estudios radiológicos. En la literatura médica se describe que el 40 %, aproximadamente, de los pacientes con psoriasis tiene compromiso articular. Esta entidad ha sido poco reconocida por el dermatólogo y, siendo él quien tiene un mayor contacto con el paciente, debe estar alerta para detectarla tempranamente, ya que produce una degeneración progresiva e irreversible de las articulaciones^{6,25-27}.

De igual manera, un porcentaje importante de los pacientes presentaba compromiso ungular, lo cual corrobora que es una manifestación frecuente que se ha descrito hasta en 50% de los casos, con diferentes manifestaciones como las halladas en el estudio²⁸.

Casi la mitad de la población tenía enfermedades asociadas y en este grupo la evolución de la psoriasis era más prolongada. Está claramente establecida su asocia-

ción con el síndrome metabólico que, cuando se inicia a edad temprana, puede comportarse de forma más seria, con enfermedades concomitantes que ponen en riesgo la vida del paciente^{29,30}. Más de la mitad de la población (53,7%) presentaba sobrepeso u obesidad y, a pesar de que no se hicieron exámenes de laboratorio para poder definir de manera completa el síndrome metabólico, un porcentaje importante de pacientes cumplía los criterios clínicos para la enfermedad, evidenciando, una vez más, la asociación de la psoriasis con enfermedades como diabetes, dislipidemia, hipertensión o enfermedades cardiovasculares.

En conclusión, la psoriasis es una enfermedad crónica, recurrente e inmunológicamente mediada, que afecta no sólo la piel, las uñas y las articulaciones, sino que se asocia al síndrome metabólico con enfermedades concomitantes que pueden poner en peligro la vida del paciente. La caracterización de la población afectada y los factores de riesgo deben ser conocidos y manejados adecuadamente por el dermatólogo.

Aunque existen múltiples estudios en el mundo sobre la enfermedad, en Colombia carecemos de estudios epidemiológicos propios que nos revelen la verdadera dimensión de la enfermedad. Por esta razón, este estudio de una población importante de pacientes en tratamiento con fototerapia, nos acerca a conocer las características de los pacientes, y las bondades y efectos secundarios de la fototerapia.

Referencias

- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007;370:263-71.
- Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Seventh edition. United States: McGraw Hill; 2008. p. 169-93.
- Jiaravuthisan MM, Saserville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. J Am Acad Dermatol. 2007;57:1-27.
- Griffiths CE, Richards HL. Psychological influences in psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2001;26:388-42.
- Mrowietz U, Reich K. Psoriasis. New insights into pathogenesis and treatment. Dtsch Arztebl Int. 2009;106:11-9.
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2008;58:826-50.
- Bronsard V, Paul C, Prey S, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. What are the best outcome measures for assessing quality of life in plaque type psoriasis? A systematic review of the literature. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(Suppl.2):17-22.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19:210-6.
- Fadzil MH, Ihtatho D, Affandi AM, Hussein SH. Area assessment of psoriasis lesions for PASI scoring. J Med Eng Technol. 2009;33:426-36.
- Glogau RG. Physiologic and structural changes associated with aging skin. Dermatol Clin. 1997;15:555-9.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. Circulation. 2009;120:1640-5.
- González C, Castro LA, De la Cruz G, Arenas CM, Beltrán A, Santos AM. Caracterización epidemiológica de la psoriasis en el Hospital Militar Central. Rev Asoc Col Dermatol. 2008;17:11-7.
- Kirke SM, Lowder S, Lloyd JJ, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of selective broadband UVB and narrowband UVB in the treatment of psoriasis. J Invest Dermatol. 2007;127:1641-6.
- Chauhan PS, Kaur I, Dogra S, De D, Kanwar AJ. Narrow-band ultraviolet B versus psoralen plus ultraviolet A therapy for severe plaque psoriasis: An Indian perspective. Clin Exp Dermatol. 2011;36(2):169-73.
- Akarapanth R, Kittipavara Y, Voravutinon N, Wachiratarapadorn U, Gritiyarangsang P. Efficacy of a far erythemogenic dose of narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque-type psoriasis. J Dermatol. 2010;37:140-5.
- Hallaji Z, Barzegari M, Balighi K, Mansoori P, Taheri A, Mansoori P. A comparison of three times Vs. five times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for the treatment of chronic plaque psoriasis. Photodermat Photoimmunol Photomed. 2010;26:10-5.
- Duarte I, Cunha JA, Bedrikow RB, Lazzarini R. What is the most common phototherapy prescription for psoriasis: NB-UVB or PUVA? Prescription behavior. An Bras Dermatol. 2009;84:244-8.
- Keane J, Bresnihan B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: Diagnostic and therapeutic strategies. Curr Opin Rheumatol. 2008;20:443-9.
- Lamb SR. Methotrexate and reactivation tuberculosis. J Am Acad Dermatol. 2004;51:481-2.
- Binyamin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2001;40:341-2.
- Louden BA, Pearce DJ, Lang W, Feldman SR. A simplified Psoriasis Area Severity Index (SPASI) for rating psoriasis severity in clinic patients. Dermatol Online J. 2004;10:7.
- Farkas A, Kemény L. Psoriasis and alcohol: Is cutaneous ethanol one of the missing links? Br J Dermatol. 2010;162:711-6.
- Hayes J, Koo J. Psoriasis: Depression, anxiety, smoking, and drinking habits. Dermatol Ther. 2010;23:174-80.

24. Gerdes S, Zahl VA, Weichenthal M, Mrowietz U. Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology*. 2010;220:38-43.
25. Finzi AF, Gibelli E. Psoriatic arthritis. *Int J Dermatol*. 1991;30:1-7.
26. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:1-19.
27. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten TJ, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:573.
28. Jiaravuthisan MM, Saserville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:1-27.
29. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: A systematic review of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(Suppl.2):23-30.
30. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: Epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:416-22.

Afelius®

Cumple con todos los estándares de protección solar.



NUEVA
PRESENTACIÓN
Ahora con vitamina E
TUBO COLAPSIBLE



La fórmula Original

de Kligman y Willis contra el Melasma adaptada a la terapéutica actual.

Hidroquinona 4%
Dexametasona 0,04%
Ácido Retinoico 0,025%

El tubo colapsible en aluminio genera una barrera contra el oxígeno que minimiza la exposición de los activos frente al ambiente, garantizando la estabilidad de sus principios activos (Hidroquinona, Dexametasona y Ácido Retinoico).

Además el modo de aplicación es más práctico y se puede controlar la cantidad a aplicar.



Productos Fabricados por

Piloskin®

Champú anticaida con Biotina, acondicionador y efecto anti frizz.

Contiene

PANTENOL (vitamina B5)
fortalece e hidrata el cabello.

Mantiene el cabello brillante,
sedoso, suave, elástico
y fuerte.



Aportándole más elasticidad y resistencia.
También previene la pérdida y despigmentación
prematura del cabello.

Con BIOTINA

S
SKINDRUG

Efectividad del ketoconazol oral en el tratamiento de la dermatitis seborreica moderada a grave

Effectiveness of oral ketoconazole in the treatment of moderate to severe seborrheic dermatitis

Camilo Andrés Morales¹, Guillermo Sánchez².

1. Médico dermatólogo, Oficina de Docencia e Investigación, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia
2. Médico epidemiólogo, M.Sc. en Epidemiología Clínica, Oficina de Docencia e Investigación, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

INTRODUCCIÓN: La dermatitis seborreica es una enfermedad inflamatoria crónica de difícil manejo, que puede afectar diferentes zonas anatómicas. Su tratamiento con derivados imidazólicos, como el ketoconazol, produce resultados variables que dependen tanto de la seriedad y extensión de las lesiones como de la vía de administración del medicamento.

El ketoconazol oral ha sido el tratamiento de elección en el manejo de la dermatitis seborreica moderada a grave en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta; sin embargo, no existen estudios clínicos en Colombia que hayan evaluado su efectividad.

El objetivo del presente estudio fue establecer la efectividad del ketoconazol oral en casos de dermatitis seborreica moderada a grave, comparando el compromiso clínico antes del tratamiento y después de él.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se llevó a cabo un estudio clínico seudoexperimental para evaluar la efectividad de un ciclo de tratamiento con 200 mg diarios de ketoconazol durante treinta días. Se incluyeron 96 pacientes con diagnóstico de dermatitis seborreica moderada a grave, que aceptaron participar en el estudio siguiendo los principios de buenas prácticas clínicas.

Para establecer el grado de compromiso, se utilizó la escala de gravedad de dermatitis seborreica de la guía de práctica clínica del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. Esta escala incluye el grado de descamación, la presencia de prurito y eritema, y la localización anatómica. Los valores se establecen en un rango de 0 a 100, donde 100 es el nivel de compromiso máximo. Se incluyeron pacientes con puntuaciones iguales o superiores a 50, punto de corte para establecer el compromiso moderado. Se consideraron casos graves los que obtuvieron valores superiores a 75 puntos.

El porcentaje de mejoría obtenido se calculó a partir de la diferencia entre el grado de compromiso inicial y el compromiso al final del ciclo. Un tratamiento fue considerado efectivo cuando la mejoría obtenida al final del tratamiento fue igual al 70% o mayor.

RESULTADOS: Ochenta y seis sujetos finalizaron el estudio, con un porcentaje de pérdidas en el seguimiento de 11%. La media de compromiso al ingreso fue de 67 puntos y al terminar el ciclo de tratamiento, de 33 puntos. Se establecieron diferencias significativas en las medias antes del tratamiento y después de él ($p=0,001$). El 48% ($IC_{95\%}$: 37-58) de los sujetos alcanzaron un porcentaje de mejoría clínica igual al 70% o mayor. Se presentaron efectos secundarios en 11 pacientes (12,8%; $IC_{95\%}$: 6,5-21,7), definidos como leves y de resolución espontánea.

Correspondencia:

Camilo Andrés Morales
Email: camiderm@yahoo.com

Recibido: 23 de Octubre de 2010.

Aceptado: 7 de Febrero de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

CONCLUSIONES: El ketoconazol oral es una alternativa terapéutica en el tratamiento de pacientes con dermatitis seborreica moderada a grave, con un perfil de seguridad adecuado a las dosis utilizadas y durante el tiempo establecido en este estudio.

PALABRAS CLAVE: ketoconazol, dermatitis seborreica, efectividad, dermatología.

Summary

INTRODUCTION: Seborrheic dermatitis is a chronic inflammatory disease difficult to treat that mainly affects seborrheic areas of skin and scalp. Successful therapy with imidazole derivatives like ketoconazole is variable depending on the severity of the lesions and the affected areas, as well as medication administration. Oral ketoconazole has been considered the first-line therapy for moderate to severe seborrheic dermatitis at the Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, nevertheless no clinical trials evaluating the action and effectiveness of ketoconazole in seborrheic dermatitis are available in Colombia. The aim of this study was to establish the effectiveness of oral ketoconazole in moderate to severe cases of seborrheic dermatitis by comparing clinical parameters before and after the treatment.

MATERIALS AND METHODS: A quasi-experimental design was used to evaluate effectiveness of ketoconazole at 200 mg once daily for 30 days. The study population included 96 patients with diagnosis of moderate to severe seborrheic dermatitis who accepted to participate in the study following the principles of good clinical practice. The seborrheic dermatitis severity scale of the Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta clinical practice guideline was used to assess the grade of severity of seborrheic dermatitis. This scale includes scaling, itching, erythema and anatomic location. The scores are set in ranges from 0 to 100, where the maximum level is 100. Patients with scores equal to or greater than 50 were included as a cut-off score to define moderate severity. Those who scored above 75 points were considered severe cases. General improvement degree was calculated from the difference between initial and final measure values. A treatment was considered effective when at least a 70% improvement was reached.

RESULTS: Eighty-six patients finished the study, and 11% were lost to follow-up. Mean score was 67 points at start and 33 points at end. We found statistically significant differences between means before and after treatment (p -value: 0,001). Forty-eight percent of patients showed at least a 70% improvement. There were adverse effects in 11 patients (12,8 %; CI_{95%}: 6,5-21,7) all of them were minor and self-limiting.

CONCLUSION: Oral ketoconazole is a therapeutic alternative in the treatment for patients with moderate to severe seborrheic dermatitis. It has an adequate side effect profile at the doses used and during the time described in this study.

KEY WORDS: ketoconazole, seborrheic dermatitis, effectiveness, dermatology.

Introducción

La dermatitis seborreica es una enfermedad dermatológica crónica, inflamatoria y no infecciosa, caracterizada por la presencia de eritema, descamación y prurito, que compromete principalmente el cuero cabelludo, el rostro, el tórax anterior y la región interescapular.¹ Afecta de

2 al 5% de la población, aparece con mayor frecuencia en hombres y no existe predilección racial. Es más frecuente durante los tres primeros meses de vida en los niños y en adultos se presenta entre los 30 y los 60 años de edad.²

En el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E, se atendieron 2.539 consultas por dermatitis se-

borreica durante el año 2009, ocupando el cuarto lugar entre los motivos de consulta (4,6% del total). El ketoconazol oral ha sido el medicamento de elección en el manejo de la dermatitis seborreica moderada a grave en esta institución, debido a su mecanismo de acción como antiproliferativo, antiinflamatorio y antifúngico³⁻⁷, ya que regula la proliferación celular mediante la inhibición de la síntesis de ácido retinoico endógeno⁸⁻¹⁰, inhibe el crecimiento de los queratinocitos al modificar su metabolismo lipídico y reducir la conversión de lanosterol a colesterol hasta en 50%, con lo cual se incrementa la síntesis de ácidos grasos y se genera toxicidad celular⁸, disminuye la producción de leucotrienos a partir de la inhibición de la enzima 5-lipooxygenasa y por inhibición competitiva de la calmodulina modula diferentes vías metabólicas involucradas en procesos como la proliferación celular y la respuesta inflamatoria cutánea^{8,9}. Además, su potente acción antifúngica reduce la población de *Malassezia* spp.^{6,7}, levaduras con capacidad para activar el complemento por ambas vías^{9,11}.

La etiopatogenia de la dermatitis seborreica es un tema siempre actual, controversial y poco entendido. A partir de la publicación de la *Note sur le champignon du pitiriasis simple*, escrita por Malassez en 1874, se empezó a considerar a *Malassezia* spp. como un germen patógeno infeccioso responsable de la enfermedad¹².

Esta teoría, un tanto reduccionista, permaneció indiscutible hasta la década de los años 60 y 70, cuando algunos grupos de investigación sugirieron que la erradicación de la levadura con antifúngicos tópicos con sulfuro de selenio, anfotericina B, nistatina y econazol modificaba la descamación del cuero cabelludo sólo en forma transitoria y que la enfermedad persistía o reaparecía rápidamente a pesar de la ausencia de microorganismos¹³⁻¹⁶.

En 1976, Leyden debatió la relación entre *Pityrosporum ovale* y dermatitis seborreica cuando documentó recaídas en pacientes que habían presentado mejoría clínica luego del tratamiento con sulfuro de selenio y que continuaron aplicándose anfotericina B tópica para evitar la recolonización¹⁴. Se relegó el protagonismo inicial de *Malassezia* spp. a un papel secundario como agravante de la enfermedad, se propuso una "hipótesis hiperproliferativa" y se relacionó el control de la enfermedad con las propiedades citostáticas de los antifúngicos.

Años más tarde, otros autores cuestionaron esta hipótesis, criticaron la confiabilidad de los métodos utilizados en los estudios y argumentaron que *Malassezia* spp. era el microorganismo asociado cuantitativamente con mayor frecuencia en los casos de dermatitis seborreica. La reducción del porcentaje de colonización del microorganismo con el tratamiento antifúngico disminuiría la cantidad de escamas (objetivamente medible) y la recolonización por *Malassezia* spp. sería la causa de las recu-

rrencias. La posibilidad de que la dermatitis seborreica fuera una condición hiperproliferativa primaria y que los antifúngicos tuvieran actividad citostática, también fue descartada según estas investigaciones¹².

En la actualidad, se considera que la dermatitis seborreica es mucho más que un trastorno de la capa córnea y que puede ser resultado de la convergencia de una alteración de la epidermis con hiperproliferación, cambios en el metabolismo lipídico relacionados con la colonización por diferentes especies de *Malassezia* y una respuesta inflamatoria variable a la liberación de ácidos grasos insaturados en individuos sensibles¹⁷⁻¹⁹. También se ha asociado con factores inmunológicos, neurológicos y hormonales, y deficiencias nutricionales², pero sin suficientes estudios que permitan confirmarlo.

El objetivo de este trabajo fue establecer la efectividad del ketoconazol oral en pacientes con dermatitis seborreica moderada a grave, comparando el compromiso clínico antes del tratamiento y después de él, y describir los efectos secundarios del mismo.

Materiales y métodos

Entre octubre de 2008 y marzo de 2009, se llevó a cabo en el Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta un estudio clínico seudoexperimental de los pacientes entre 18 y 60 años con diagnóstico clínico de dermatitis seborreica moderada a grave, sin antecedentes de tratamiento con antifúngicos, corticoides tópicos o sistémicos, o ambos, durante los 30 días previos al ingreso. Se excluyeron los pacientes con diagnóstico asociado de enfermedad tiroidea o neurológica, alcoholismo, VIH, cáncer y dermatitis atópica.

Intervención

A cada paciente se le suministró un tratamiento oral de ketoconazol consistente en dosis de 200 mg/día, durante 30 días consecutivos. La entrega se hizo a través de la Oficina de Docencia e Investigación del Centro.

Obtención de datos y medición de efectividad

El compromiso clínico fue establecido por un dermatólogo experimentado, aplicando la escala de gravedad de la dermatitis seborreica de la guía de práctica clínica del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, basada en criterios clínicos que incluyen la presencia de prurito, eritema y descamación, así como la localización de las lesiones (cuero cabelludo, cara y tronco).

Para el cálculo del puntaje con la escala de gravedad de la dermatitis seborreica, cada criterio se clasifica de 0 a 3 (ausente, leve, moderado, grave). Para la localización, se asigna un punto cuando existen lesiones en cuero cabelludo; dos puntos, si se localizan en el tronco,

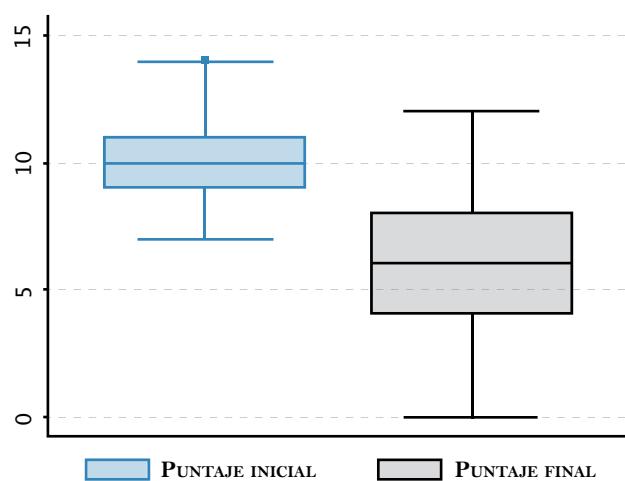


FIGURA 1. Comparación entre el puntaje inicial y el puntaje final.

y tres puntos, si lo hacen en la cara. El máximo valor teórico de la escala es de 15 puntos (1-6: leve; 7-10: moderado; >10: grave).

Se incluyeron los pacientes con puntuaciones iguales o superiores a 7. Se hizo una evaluación basal y otra a los 35 días de tratamiento (± 5). Se calculó la diferencia de medias entre los puntajes basales y finales. Se calculó el porcentaje de mejoría en cada caso, teniendo en cuenta el puntaje basal y el puntaje final. Para considerar la efectividad del medicamento, se definió una mejoría igual o superior a 70%. Además, al finalizar el tratamiento se le solicitó al paciente que calificara el porcentaje de mejoría percibido.

Tamaño de la muestra

Se empleó la fórmula propuesta por Machin y Campbell²⁰ para calcular el tamaño muestral de promedios relacionados, con una confianza del 95%, un poder de 80%, una media esperada de 6 puntos y un promedio alterno de 7 puntos, para una muestra mínima de 82 sujetos. Esta muestra se incrementó en 10% calculando las pérdidas potenciales, para una muestra final de 90 sujetos.

Análisis estadístico

Se utilizaron las herramientas de la estadística descriptiva. Para establecer la diferencia de medias, se empleó la prueba t de Student, previa verificación de los supuestos de normalidad. Se consideró una diferencia significativa con valores p menores de 0,05. Cada estimación se presentó con su respectivo intervalo de confianza del 95%. Los análisis se hicieron en el paquete estadístico Stata 10®.

Aspectos éticos

El presente estudio cumplió con la normatividad nacional e internacional²¹⁻²³. Todos los pacientes fueron instruidos sobre la clasificación del riesgo del proyecto, sus objetivos, la confidencialidad y la posibilidad de renunciar

sin que se afectara la calidad de su atención. Todos los pacientes aceptaron participar mediante la firma de un consentimiento informado.

El proyecto fue avalado por el Comité Científico Institucional y por el Comité de Ética del Centro. No existió ningún aporte o patrocinio de la industria farmacéutica.

Resultados

Se incluyeron 96 pacientes con diagnóstico clínico de dermatitis seborreica moderada a grave, de los cuales, 86 completaron el seguimiento (90%). La edad de los participantes osciló entre los 18 y los 60 años, con una media de 33 años. Se incluyeron 39 mujeres (40%) y 57 hombres (60%).

Efectividad basada en valores absolutos de la escala de gravedad

Los puntajes basales de la escala de gravedad oscilaron entre 7 y 14 para la totalidad de la muestra, con promedio y mediana de 10 y desviación estándar de 1,58. Al finalizar el seguimiento, los puntajes de la muestra oscilaron entre 0 y 12, con promedio de 5,8, mediana de 6 y desviación estándar de 2,9. La diferencia de medias basal-final resultó ser estadísticamente significativa (diferencia de 4,2; IC_{95%}: 3,7-4,8; p=0,001). En la FIGURA 1 se puede observar el cambio entre el puntaje inicial y el puntaje final obtenido con la escala.

Efectividad basada en el porcentaje de mejoría entre evaluación inicial y final

Con base en el criterio definido, en el cual se consideró que un tratamiento era efectivo cuando un paciente alcanzaba una mejoría mayor o igual a 70%, la efectividad alcanzada fue de 48% (IC_{95%}: 37-59), es decir que el 48% de los sujetos incluidos en el estudio (41/86) alcanzaron porcentajes de mejoría iguales o superiores a 70%. Al plantear un análisis de sensibilidad en el que los pacientes perdidos (n=10) hubieran alcanzado niveles iguales o superiores a 70%, la efectividad llegaría a 53% (IC_{95%}: 43-63); en el caso opuesto, en el que los casos perdidos no hubieran alcanzado el porcentaje de mejoría definido, la efectividad se reduciría a 43% (IC_{95%}: 33-53).

La efectividad del medicamento se incrementa cuando se reduce el punto de corte para definir un tratamiento efectivo a niveles de 40, 50 y 60% (TABLA 1).

Mejoría subjetiva

El promedio de mejoría subjetiva referido por los 86 pacientes que finalizaron el seguimiento fue de 58% (IC_{95%}: 47-68%).

Efectos secundarios

El porcentaje de sujetos que presentaron efectos secundarios fue de 12,8 % (IC_{95%}: 6,5-21,7). En total, ocurrieron

	Porcentaje de mejoría			
	≥40	≥50	≥60	≥70
CASOS EFECTIVOS	69	63	54	41
PORCENTAJE DE EFECTIVIDAD (%)	80	73	63	48
IC _{95%}	70-88	62-82	52-73	37-59

IC: intervalo de confianza.

TABLA 1. Efectividad del ketoconazol oral en el tratamiento de la dermatitis seborreica con diferentes puntos de corte (40 %, 50 %, 60 % y 70 %).

Síntoma	n	%
Epigastralgia	4	29
Náuseas	3	22
Dolor abdominal	2	14
Mareo	2	14
Anorexia	1	7
Somnolencia	1	7
Cefalea	1	7
Total	14	100

TABLA 2. Efectos secundarios.

Fecha de publicación	Tratamiento	n	Efectividad (%)	Presentación comercial	Referencia
1984	Ketoconazol	9	88	Crema al 2%	(29)
1992	Bifonazol	100	43	Crema al 1%	(34)
1996	Terbinafina	20	61	Crema al 1%	(25)
1996	Ketoconazol	575	88	Champú al 2%	(31)
2001	Terbinafina	129	44	Crema al 1%	(35)
2002	Ketoconazol	331	73	Champú al 2%	(36)
2003	Ketoconazol	269	30	Emulsión al 2%	(37)
2003	Ketoconazol	303	44	Gel al 2%	(38)
2005	Ciclopiroxolamina	949	45-58	Champú al 1%	(39)
2006	Ketoconazol	459	25	Gel al 2%	(33)
2007	Ketoconazol	1.162	56	Espuma al 2%	(40)

TABLA 3. Efectividad de algunos antifúngicos tópicos en el tratamiento de la dermatitis seborreica.

14 eventos en 11 pacientes, todos leves, transitorios y de resolución espontánea. En ningún caso fue necesario suspender el tratamiento. La descripción de los efectos secundarios se presenta en la **TABLA 2**.

Discusión

Ante la evidencia de la participación directa o indirecta de *Malassezia* spp. en la etiopatogenia de la dermatitis seborreica, los estudios con antifúngicos han intentado establecer cuál de estos medicamentos tiene mayor actividad contra *Malassezia* y, por lo tanto, mayor capacidad para reducir la cantidad de colonias del microorganismo²⁴⁻²⁸. Desde su introducción en la década de los años 80, se conoce la actividad del ketoconazol contra *Malassezia* spp.⁶. En 1984, se reportó por primera vez el uso tópico del medicamento²⁹ y desde entonces varios estudios

han validado su efectividad con diferentes preparaciones (**TABLA 3**) para casos de dermatitis seborreica leve y moderada^{5,30-33}, pero los hallazgos y los estudios realizados con ketoconazol oral han sido escasos (**TABLA 4**).

En la revisión de la literatura científica indexada sólo se encontraron cuatro estudios que evaluaban la efectividad del ketoconazol oral en pacientes con dermatitis seborreica o psoriasis del cuero cabelludo^{10,41-43}. El único ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 19 pacientes con dermatitis seborreica, examinó la eficacia de la molécula original de ketoconazol oral (Nizoral®) y reportó una respuesta clínica positiva en 14 pacientes (73%), la cual aumentó a 17 pacientes (90%) con el doble de la dosis inicial⁴¹.

El presente estudio demuestra que el ketoconazol oral fue efectivo en 48% de los pacientes con dermatitis seborreica de moderada a grave y modificó los puntajes

Fecha de publicación	Tratamiento	n	Efectividad (%)	Dosis (mg/día)	Referencia
1984	Ketoconazol	19	73	200	(41)
1987	Ketoconazol	37	78	200-400	(44)
2004	Itraconazol	32	39	200	(45)
2005	Terbinafina	174	70	250	(46)
2005	Itraconazol	29	83	200	(47)
2006	Fluconazol	38	31	50	(48)
2007	Pramiconazol	10	68	200	(49)
2008	Itraconazol	60	55	200	(50)

TABLA 4. Efectividad de algunos antifúngicos sistémicos en el tratamiento de la dermatitis seborreica.

basales con una diferencia de medias estadísticamente significativa, antes del ciclo y después de él.

Aunque la escala utilizada aún no ha sido validada y la observación por parte de un solo observador puede constituir un sesgo, la reducción en el grado de la descamación, el prurito y el eritema antes del tratamiento y después de él fueron comparables con el porcentaje de mejoría subjetiva referido por los pacientes al finalizar el ciclo de tratamiento. La mejoría subjetiva ha sido utilizada como parámetro en diferentes estudios de efectividad y se ha comparado con medidas objetivas aún no disponibles en nuestro medio⁵¹.

La dificultad para medir el compromiso clínico en la dermatitis seborreica cuando se comparan diferentes tratamientos sigue siendo ampliamente discutida; el ensayo clínico realizado por Pierard-Franchimont *et al.*, en el que se comparó la efectividad del champú de ketoconazol en dos concentraciones diferentes, utilizó una evaluación biometrológica que se correlacionó con la clínica y sugirió que las herramientas utilizadas hasta ese momento en los ensayos clínicos, basadas en la percepción del investigador, carecían de sensibilidad³⁰. Sin embargo, en la mayoría de los estudios realizados se siguen utilizando escalas visuales que miden la intensidad de la descamación y los síntomas de 1 a 10, y escalas numéricas que miden prurito, eritema y descamación con grados que van de 0 a 3 (ausente, leve, moderado y grave), como la que se utilizó en esta investigación.

Nuestra escala consideró, además, la asignación de tres puntos adicionales según la localización anatómica de las lesiones (se asignó un punto cuando existían lesiones en el cuero cabelludo; dos puntos, en el tronco, y tres puntos, en la cara), para un máximo teórico de 15 puntos. Lo anterior se hizo teniendo en cuenta que los estudios previos con ketoconazol oral en pacientes con psoriasis, aplicables a la dermatitis seborreica, han reportado mayor efectividad en los casos con lesiones en el cuero cabelludo, probablemente en relación con la mayor colo-

nización por *Malassezia* spp. en esta zona^{10,12,43}. Aunque no se puede hablar de un estándar, otras escalas no validadas utilizadas en estudios de efectividad han incluido mediciones fotográficas del cuero cabelludo, índices escamométricos y sebométricos y densidad de colonias de *Malassezia* spp., entre otros parámetros⁵¹⁻⁵³.

El haber definido un desenlace de efectividad igual o superior a 70% de mejoría, orienta los resultados a casos graves que presentaron una gran efectividad. Si se disminuyera el punto de corte, la efectividad se incrementaría hasta alcanzar porcentajes tan altos como los reportados en otros estudios (TABLA 4). En la TABLA 1 se observa el análisis de sensibilidad del presente estudio, en la que se comparan diferentes puntos de corte y la efectividad alcanzada en cada caso. Sin embargo, los resultados de este trabajo no son comparables con la efectividad reportada en los estudios que utilizaron tratamientos tópicos en pacientes que sólo tenían compromiso facial o de cuero cabelludo, dermatitis seborreica leve o cuando se combinaron los tratamientos orales con los tópicos.

Los principales efectos secundarios asociados con los antifúngicos orales son los gastrointestinales y el 72% de los reportados en este estudio fueron de este tipo (TABLA 2). Aunque el ketoconazol oral es un medicamento potencialmente hepatotóxico, el riesgo estimado de daño hepático establecido por la literatura varía de 1 en 2.000 a 15.000 pacientes expuestos⁵⁴⁻⁵⁶; la mayoría de casos reportados de toxicidad hepática son ancianos, pacientes que toman otros medicamentos o pacientes inmunosuprimidos que siguieron tratamientos con dosis mayores de 200 mg/día y durante más de 4 semanas^{10,57-62}.

En una cohorte con 69.830 pacientes se estimó un riesgo de toxicidad hepática aguda de 134 por 100.000 sujetos por mes de tratamiento⁶³, y en otra, con 137 pacientes que tomaron ketoconazol como tratamiento para onicomicosis, el 17% presentó elevación asintomá-

tica y reversible de las transaminasas y el 3% tuvo hepatitis medicamentosa con recuperación sin secuelas⁶⁴. No es posible determinar si alguno de los 86 pacientes que completaron este estudio presentó elevación asintomática de las transaminasas, porque no se realizaron pruebas de función hepática.

El tiempo de seguimiento de 35 días (± 5) no permitió estimar las recurrencias con este tratamiento, pero es probable que sean tan frecuentes como ocurre con cualquiera de las otras alternativas terapéuticas, teniendo en cuenta la fisiopatología y el carácter recurrente de la enfermedad.

Referencias

- Holden C, Berth-Jones J. Eczema, lichenification, prurigo and erythroderma. En: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. Seventh edition. Malden: Blackwell Science; 2004. p. 11-5.
- Schwartz RA, Janusz CA, Janniger CK. Seborrheic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician*. 2006;74:125-30.
- Borgers M, Degreef H. The role of ketoconazole in seborrheic dermatitis. *Cutis*. 2007;80:359-63.
- Gupta AK, Nicol K, Batra R. Role of antifungal agents in the treatment of seborrheic dermatitis. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:417-22.
- Faergemann J, Borgers M, Degreef H. A new ketoconazole topical gel formulation in seborrhoeic dermatitis: an updated review of the mechanism. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:1365-71.
- Faergemann J. In vitro and in vivo activities of ketoconazole and itraconazole against *Pityrosporum orbiculare*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984;26:773-4.
- Strippoli V, Piacentini A, D'Auria FD, Simonetti N. Antifungal activity of ketoconazole and other azoles against *Malassezia furfur* in vitro and in vivo. *Infection*. 1997;25:303-6.
- van Cutsem J, van Gerven F, Cauwenbergh G, Odds F, Janssen PA. The antiinflammatory effects of ketoconazole. A comparative study with hydrocortisone acetate in a model using living and killed *Staphylococcus aureus* on the skin of guinea-pigs. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:257-61.
- Hegemann L, Toso SM, Lahijani KI, Webster GF, Uitto J. Direct interaction of antifungal azole-derivatives with calmodulin: a possible mechanism for their therapeutic activity. *J Invest Dermatol*. 1993;100:343-6.
- Farr PM, Krause LB, Marks JM, Shuster S. Response of scalp psoriasis to oral ketoconazole. *Lancet*. 1985;2:921-2.
- Sohnle PG, Collins-Lech C. Activation of complement by *Pityrosporum orbiculare*. *J Invest Dermatol*. 1983;80:93-7.
- Shuster S. The aetiology of dandruff and the mode of action of therapeutic agents. *Br J Dermatol*. 1984;111:235-42.
- Ackerman AB, Kligman AM. Some observations on dandruff. *J Soc Cosmet Chem*. 1967;20:81-101.
- Leyden JJ, McGinley KJ, Kligman AM. Role of microorganisms in dandruff. *Arch Dermatol*. 1976;112:333-8.
- Alexander S. Do shampoos affect dandruff? *Br J Dermatol*. 1967;79:92-5.
- Aron-Brunetiere R, Dompmartin-Pernot D, Drouhet E. Treatment of pityriasis capitis (dandruff) with econazole nitrate. *Acta Derm Venereol*. 1977;57:77-80.
- Ro BI, Dawson TL. The role of sebaceous gland activity and scalp microfloral metabolism in the etiology of seborrheic dermatitis and dandruff. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2005;10:194-7.
- Pierard-Franchimont C, Hermanns JF, Degreef H, Pierard GE. From axioms to new insights into dandruff. *Dermatology*. 2000;200:93-8.
- Gupta AK, Bluhm R, Cooper EA, Summerbell RC, Batra R. Seborrheic dermatitis. *Dermatol Clin*. 2003;21:401-12.
- Machin D, Campbell MJ. *Statistical tables for the design of clinical trials*. Oxford, St. Louis: Blackwell Scientific Publications; 1987.
- Ministerio de Salud. Resolución N° 008430 de 1993: normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; 1993. Fecha de consulta: 19 de julio de 2010. Disponible en: <http://201.234.78.165:8080/portalcol/downloads/archivosSoporteConvocatorias/751.pdf>.
- World Health Organization. WHO drug information. Current topics: Declaration of Helsinki and placebo-controlled clinical trials. Geneva: World Health Organization; 2001. Fecha de consulta: 19 de julio de 2010. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2989e/h2989e.pdf>.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects; 2001. Fecha de consulta: 19 de julio de 2010. Disponible en: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>.
- McGrath J, Murphy GM. The control of seborrhoeic dermatitis and dandruff by antipityrosporal drugs. *Drugs*. 1991;41:178-84.
- Faergemann J, Jones JC, Hettler O, Loria Y. *Pityrosporum ovale* (*Malassezia furfur*) as the causative agent of seborrhoeic dermatitis: new treatment options. *Br J Dermatol*. 1996;134:12-5.
- Bergbrant IM. Seborrhoeic dermatitis and *Pityrosporum* yeasts. *Curr Top Med Mycol*. 1995;6:95-112.
- Sei Y, Hamaguchi T, Ninomiya J, Nakabayashi A, Takiuchi I. Seborrhoeic dermatitis: treatment with anti-mycotic agents. *J Dermatol*. 1994;21:334-40.
- van Cutsem J, van Gerven F, Fransen J, Schrooten P, Janssen PA. The in vitro antifungal activity of ketoconazole, zinc pyrithione, and selenium sulfide against *Pityrosporum* and their efficacy as a shampoo in the treatment of experimental pityrosporosis in guinea pigs. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22:993-8.
- Farr PM, Shuster S. Treatment of seborrhoeic dermatitis with topical ketoconazole. *Lancet*. 1984;2:1271-2.
- Pierard-Franchimont C, Pierard GE, Arrese JE, De Doncker P. Effect of ketoconazole 1% and 2% shampoos on severe dandruff and seborrhoeic dermatitis: clinical, squamometric and mycological assessments. *Dermatology*. 2001;202:171-6.
- Peter RU, Richarz-Barthauer U. Successful treatment and prophylaxis of scalp seborrhoeic dermatitis and dandruff with 2% ketoconazole shampoo: results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 1995;132:441-5.

32. Green CA, Farr PM, Shuster S. Treatment of seborrhoeic dermatitis with ketoconazole. II. Response of seborrhoeic dermatitis of the face, scalp and trunk to topical ketoconazole. *Br J Dermatol.* 1987;116:217-21.
33. Elewski B, Ling MR, Phillips TJ. Efficacy and safety of a new once-daily topical ketoconazole 2% gel in the treatment of seborrheic dermatitis: a phase III trial. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:646-50.
34. Zienicke H, Korting HC, Braun-Falco O, Effendy I, Hagedorn M, Kuchmeister B, et al. Comparative efficacy and safety of bifonazole 1% cream and the corresponding base preparation in the treatment of seborrhoeic dermatitis. *Mycoses.* 1993;36:325-31.
35. Dupuy P, Maurette C, Amoric JC, Chosidow O. Randomized, placebo-controlled, double-blind study on clinical efficacy of ciclopiroxolamine 1% cream in facial seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2001;144:1033-7.
36. Pierard-Franchimont C, Goffin V, Decroix J, Pierard GE. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrhoeic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2002;15:434-41.
37. Dreno B, Chosidow O, Revuz J, Moyse D. Lithium gluconate 8% vs ketoconazole 2% in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a multicentre, randomized study. *Br J Dermatol.* 2003;148:1230-6.
38. Chosidow O, Maurette C, Dupuy P. Randomized, open-labeled, non-inferiority study between ciclopiroxolamine 1% cream and ketoconazole 2% foaming gel in mild to moderate facial seborrheic dermatitis. *Dermatology.* 2003;206:233-40.
39. Shuster S, Meynadier J, Kerl H, Nolting S. Treatment and prophylaxis of seborrhoeic dermatitis of the scalp with antiptyrosporal 1% ciclopirox shampoo. *Arch Dermatol.* 2005;141:47-52.
40. Elewski BE, Abramovits W, Kempers S, Schlessinger J, Rosen T, Gupta AK, et al. A novel foam formulation of ketoconazole 2% for the treatment of seborrhoeic dermatitis on multiple body regions. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:1001-8.
41. Ford GP, Farr PM, Ive FA, Shuster S. The response of seborrhoeic dermatitis to ketoconazole. *Br J Dermatol.* 1984;111:603-7.
42. Hjorth N, Clemmensen OJ. Treatment of dermatitis of the head and neck with ketoconazole in patients with type I hypersensitivity for *Pityrosporum orbiculare*. *Semin Dermatol.* 1983;2:26-9.
43. Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. *Arch Dermatol.* 1982;118:370-1.
44. Wishner AJ, Teplitz ED, Goodman DS. *Pityrosporum*, ketoconazole, and seborrhoeic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:140-1.
45. Baysal V, Yildirim M, Ozcanli C, Ceyhan AM. Itraconazole in the treatment of seborrhoeic dermatitis: a new treatment modality. *Int J Dermatol.* 2004;43:63-6.
46. Vena GA, Micali G, Santoianni P, Cassano N, Peruzzi E. Oral terbinafine in the treatment of multi-site seborrhoic dermatitis: a multicenter, double-blind placebo-controlled study. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2005;18:745-53.
47. Kose O, Erbil H, Gur AR. Oral itraconazole for the treatment of seborrhoeic dermatitis: an open, noncomparative trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:172-5.
48. Zisova LG. Fluconazole and its place in the treatment of seborrhoeic dermatitis-new therapeutic possibilities. *Folia Med (Plovdiv).* 2006;48:39-45.
49. Pierard GE, Ausma J, Henry F, Vroome V, Wouters L, Borgers M, et al. A pilot study on seborrhoeic dermatitis using pramiconazole as a potent oral anti-*Malassezia* agent. *Dermatology.* 2007;214:162-9.
50. Shemer A, Kaplan B, Nathansohn N, Grunwald MH, Amichai B, Trau H. Treatment of moderate to severe facial seborrhoeic dermatitis with itraconazole: an open non-comparative study. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:417-8.
51. Park HS, Chong HW, Lee YW, Huh CH, Lee HI, Kim BJ, Kim MN. A study upon parameters useful for evaluating the antidandruff efficacy of 1% zinc pyrithione shampoo. *Int J Trichol.* 2009;1:60-1.
52. Leyden JJ MK, Kligman AM. Shorter methods for evaluating antidandruff agents. *J Soc Cosmet Chem.* 1975;26:573-80.
53. Piérard Franchimont C, Uhoda E, Loussouarn G, Saint Léger D, Piérard G. Effect of residence time on the efficacy of anti-dandruff shampoos. *Int J Cosmet Sci.* 2003;25:267-71.
54. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Analysis of 33 cases. *Gastroenterology.* 1984;86:503-13.
55. Janssen PA, Symoens JE. Hepatic reactions during ketoconazole treatment. *Am J Med.* 1983;74:80-5.
56. Stricker BH, Blok AP, Bronkhorst FB, van Parys GE, Desmet VJ. Ketoconazole-associated hepatic injury. A clinicopathological study of 55 cases. *J Hepatol.* 1986;3:399-406.
57. Bercoff E, Bernauau J, Degott C, Kalis B, Lemaire A, Tilly H, et al. Ketoconazole-induced fulminant hepatitis. *Gut.* 1985;26:636-8.
58. Findor JA, Sorda JA, Igartua EB, Avagnina A. Ketoconazole-induced liver damage. *Medicina (B Aires).* 1998;58:277-81.
59. Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Unintentional rechallenge resulting in a causative relationship between ketoconazole and acute liver injury. *Int J Clin Pract.* 2003;57:829-30.
60. van Parys G, Evenepoel C, van Damme B, Desmet VJ. Ketoconazole-induced hepatitis: a case with a definite cause-effect relationship. *Liver.* 1987;7:27-30.
61. Duarte PA, Chow CC, Simmons F, Ruskin J. Fatal hepatitis associated with ketoconazole therapy. *Arch Intern Med.* 1984;144:1069-70.
62. Klausner MA. Ketoconazole and hepatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:1028-30.
63. Garcia-Rodriguez LA, Duque A, Castellsague J, Perez-Gutthann S, Stricker BH. A cohort study on the risk of acute liver injury among users of ketoconazole and other antifungal drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:847-52.
64. Chien RN, Yang LJ, Lin PY, Liaw YF. Hepatic injury during ketoconazole therapy in patients with onychomycosis: a controlled cohort study. *Hepatology.* 1997;25:103-7.

NUEVO

Tretinova®

ISOTRETINOINA 20 mg
Cápsula de Gelatina Blanda



***"La fórmula estable que actúa
sobre la etiopatogenia del acné"***

Tretinova®

Es isotretinoína oral sistémica. Es fotoestable por su presentación en aluminio (Alu-Alu), que evita la fotodegradación de la isotretinoína por su sensibilidad a la luz y al oxígeno.

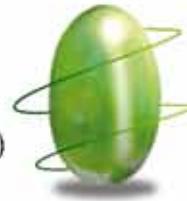
Tretinova®

Posee ventajas en su absorción por su forma farmacéutica en cápsula de gelatina blanda.

Indicaciones:

Tretinova® está indicado en acné severo, acné papulopustuloso, acné conglobata y acné noduloquístico.

Caja x 30 Cápsulas
de Gelatina Blanda de
20 mg en blíster (Alu-Alu)



NovaDerma
LABORATORIOS

www.laboratoriosnovaderma.com

Cra 47 No 106-52, Teléfono: 6348400, Bogotá Colombia

Registro Sanitario No. INVIMA 2008M - 0007688

FISIOGEL®

El verdadero restaurador de la barrera de lípida

Eczema²

- Irritantes
- Alergenos
- Psicológicos
- Ambientales
- Microbianos

Xerosis¹

La xerosis es una condición de la piel que puede ser una manifestación aislada

- Signo que acompaña el envejecimiento / Climaterio
- Manifestación enfermedad sistemática DM / Hipotiroidismo / hepatitis crónica / transtorno nutricional / vih / linfomas
- Efecto secundario a retinoides e hipolipemiantes

El ritual de una piel saludable



1.Baran E. Products of the treatment of dry skin.Clinic of Dermatology,Venerology and Allergology of the medical Academy in Wroclaw. 2.Data on file Stiefel Compañía GSK,Colombia 2010. Módulo prurito inflamación, dermatosis eczema.Manual de entrenamiento. Línea Dermatológica Stiefel una compañía GSK.

• FISIOGEL® A. I. CREMA/ FISIOGEL® A. I. CREMALIQUIDA/BODY LOTION Sin corticoesteroides.Coadyuvante en el manejo de la dermatitis atópica. u otras condiciones inflamatorias de la piel. Restaurador de la barrera lipídica con N-Palmitoletanolamina (PEA),anti inflamatorio,anti pruriginoso y antoixidante que optimiza los resultados en el tratamiento de la Dermatitis atópica en áreas localizadas y extensas de la piel. Hidratación fisiológica para todo tipo de piel, especialmente piel sensible o seca. Triglicéridos, escualano, ceramida 3, fosfolípidos, fitoesteroles, palmitamida MEA y acetamida MEA.Tubo por 30 g y Frasco por 120 ml. Si presenta alguna irritación suspender el uso y consultar a su médico. Frasco x 120 ml. Reg. San. NSC2008RC029134 / Tubo x 30 gr. NSC2006C018616

• FISIOGEL® CREMA® /CREMA LIQUIDA®/ Triglicéridos, escualano, ceramida 3, fosfolípidos, fitoesteroles. Tratamiento de la xerosis. El verdadero restaurador de la barrera lipídica áreas localizadas/áreas extensas o en pieles muy secas. Tubo por 75 g y Frasco por 120 ml y 240 ml. Si presenta alguna irritación suspender el uso y consultar a su médico. Frasco x 120 ml . Frasco x 240 ml. Reg. San. NSC2005C014422. Tubo x 75 gr. Reg. San. NSC2004C012979

• FISIOGEL® DERMOLIMPIADOR- HIDRATANTE Gel de baño que proporciona una limpieza eficaz y mejor hidratación para la piel seca y delicada. Limpiadores hipoalérgicos/triglicéridos escualano, ceramida 3, fosfolípidos, fitoesteroles.Tubo por 150 ml. Si presenta alguna irritación suspender el uso y consultar a su médico. Reg. San. NSC2007C024571

MAYOR INFORMACION: GLAXOSMITHKLINE Colombia S.A. Avenida Eldorado No. 91-50 Calzada Norte.
Tels.: 417 8686 - 425 1270. Pág. Web: www.gsk.com Línea nacional gratuita: 01 8000 118686.

Concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico en pacientes con lesiones dermatológicas

Correlation between clinical and histopathological diagnoses in patients with skin lesions

David Andrés Londoño¹, María Angélica Mendoza², Luis Alfonso Correa³, Juan Guillermo Hoyos⁴, Santiago Estrada⁵

1. Médico, residente de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Médica, residente de Patología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
3. Médico patólogo; docente de Dermatopatología, Sección de Dermatología, Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Universidad de Antioquia; patólogo, Laboratorio Clínico, Congregación Mariana, Medellín, Colombia
4. Médico dermatólogo; docente, Sección de Dermatología, Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Universidad de Antioquia; dermatólogo Clínica Diagnóstica Especializada, Congregación Mariana, Medellín, Colombia
5. Médico microbiólogo clínico; director general, Laboratorio Clínico, Congregación Mariana, Medellín, Colombia

Resumen

INTRODUCCIÓN. El estudio histopatológico es una herramienta diagnóstica importante en dermatología. Sin embargo, existen pocos estudios que evalúen la concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico, razón por la cual se llevó a cabo esta investigación.

OBJETIVOS. Evaluar la concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico, y establecer si mejora cuando el dermatólogo aporta dos o más diagnósticos.

MATERIALES Y MÉTODOS. Se evaluaron 1.000 casos enviados por médicos dermatólogos al Laboratorio de Patología de la Congregación Mariana, durante el año 2008. Se obtuvo la proporción de concordancia y el intervalo de confianza ($IC_{95\%}$) por grupos de diagnóstico, y de acuerdo con el número de diagnósticos clínicos.

RESULTADOS. La proporción de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico fue de 63 % ($IC_{95\%}$, 59,9 - 66,0) (índice kappa=0,55). No hubo diferencias en la proporción de concordancia entre los grupos de diagnóstico histopatológico, ni de acuerdo con el número de diagnósticos clínicos.

CONCLUSIÓN. La fuerza de la concordancia entre los diagnósticos clínico e histopatológico en dermatología, fue moderada. No se encontró una mayor proporción de concordancia con mayor número de diagnósticos clínicos.

PALABRAS CLAVE: concordancia clínico-patológica, diagnóstico dermatológico, diagnóstico histopatológico.

Summary

BACKGROUND: The histopathological examination is an important diagnostic tool in dermatology. However, there are only a few studies evaluating the correlation between clinical and histopathological diagnoses; this is the reason why this research project was conducted.

OBJECTIVES: To evaluate the correlation between clinical and histopathological diagnoses and to determine whether improvement is achieved when dermatologists contribute with two or more diagnoses.

MATERIALS AND METHODS: 1,000 cases sent by dermatologist to Laboratorio de

Correspondencia:

Juan Guillermo Hoyos
Email: juanhoyosgaviria@une.net.co

Recibido: 07 de noviembre de 2010.

Aceptado: 7 de Marzo de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Patología de la Congregación Mariana were evaluated during the year 2008. Proportional correlation at a confidence interval of 95% (CI_{95%}) was obtained by groups of diagnoses and according to the number of clinical diagnoses.

RESULTS: The proportional correlation between clinical diagnoses and histopathology diagnoses was 63% (CI_{95%}, 59.9 - 66.0) (kappa index=0.55). There was no difference noted in the proportional correlation between groups of histological diagnosis, or according to the number of clinical diagnoses.

CONCLUSION: The strength of the correlation between clinical and histopathological diagnoses in dermatology was moderate. A greater proportional correlation on larger number of clinical diagnoses was not found.

KEYWORDS: clinic-pathological correlation, dermatology diagnosis, histopathological diagnosis.

Introducción

El estudio histopatológico de las muestras de piel es una de las herramientas diagnósticas más importante con las que cuenta el dermatólogo para llegar al diagnóstico preciso de las enfermedades cutáneas¹. Sin embargo, surgen dos interrogantes: ¿en qué proporción el diagnóstico clínico del dermatólogo concuerda con el diagnóstico histopatológico dado por el patólogo?, y ¿qué tanto mejora esa proporción de concordancia cuando el dermatólogo aporta dos o más diagnósticos clínicos? El querer saber la respuesta a estas preguntas fue la motivación para realizar la presente investigación.

El diagnóstico preciso de las enfermedades cutáneas requiere de una buena comunicación entre el dermatólogo y el patólogo. En las manos del primero recae la responsabilidad de seleccionar el sitio de la biopsia, la ejecución de una técnica adecuada, la manipulación correcta del espécimen, la descripción de los hallazgos clínicos y la formulación de una o varias impresiones diagnósticas. En las manos del segundo, recae la responsabilidad de procesar adecuadamente el espécimen y buscar los cambios histopatológicos que permitan corroborar o descartar las impresiones diagnósticas que le fueron suministradas. De esta manera, sólo una adecuada correlación clínicopatológica permitirá llegar a un diagnóstico; esto es más cierto cuando la enfermedad sospechada no cuenta con cambios histológicos característicos, como es el caso de algunas dermatosis inflamatorias^{1,2}.

Existen pocos estudios en la literatura científica que evalúen la concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico^{2,3}. Los resultados de estos estudios muestran una mejor proporción de concordancia para el grupo de las enfermedades tumorales (quistes y neoplasias), en comparación con las enfermedades inflamatorias o infecciosas^{2,3}. Además, esta proporción mejora cuando el médico clínico aporta una adecuada descripción de los hallazgos clínicos, es un dermatopatólogo quien inter-

preta la biopsia o ambas cosas^{4,5}. En nuestro medio sólo se halló un estudio que evaluaba la concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico⁶.

Sólo se encontró un estudio que comparaba la proporción de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico de acuerdo con el número de diagnósticos clínicos suministrados⁷. Este estudio encontró que, a mayor número de diagnósticos clínicos, mejoraba la proporción de concordancia; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En nuestro medio no se hallaron estudios que hubieran evaluado esta relación.

El valor pronóstico positivo (VPP) del diagnóstico clínico ha sido evaluado en pocos estudios y sólo para los cánceres de piel no melanoma y para melanoma maligno⁸⁻¹⁰. Esta medida es el mejor descriptor de la habilidad diagnóstica del médico clínico⁸. En nuestro medio no se encontraron estudios que evaluaran este valor para los diagnósticos más frecuentes.

Todo lo anterior nos motivó a describir y comparar las proporciones de concordancia entre el diagnóstico clínico y el anatopatológico por grupos de diagnóstico histopatológico; establecer si la proporción de concordancia entre el diagnóstico clínico y el anatopatológico aumenta cuando el dermatólogo aporta dos o más impresiones diagnósticas, y describir las proporciones de concordancia entre el diagnóstico clínico y el anatopatológico junto con el valor predictivo positivo de los diez diagnósticos histológicos más frecuentes.

Materiales y métodos

Se trató de un estudio descriptivo y retrospectivo. Para la muestra, se seleccionaron todos los registros de muestras enviadas al Laboratorio Clínico de la Congregación Mariana, durante el período comprendido entre marzo y octubre de 2008, sin diagnóstico histopatológico previo y cuya solicitud de estudio anatopatológico hubiera sido hecha por dermatólogos. Todas las

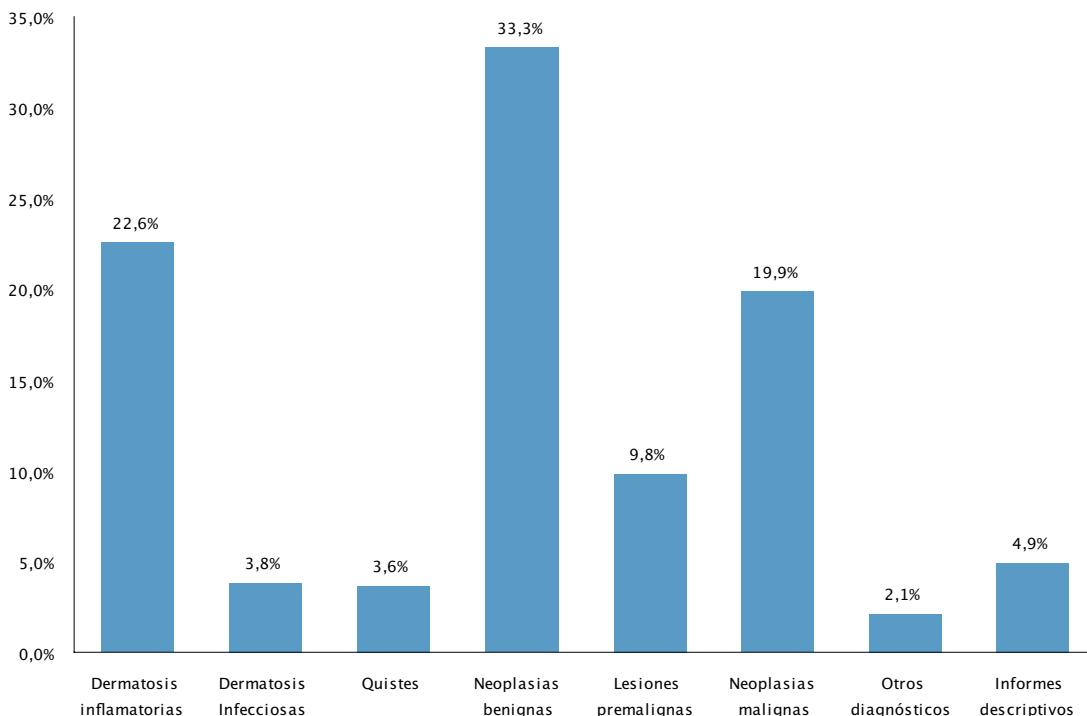


FIGURA 1. Distribución por grupos de diagnóstico histopatológico.

muestras fueron evaluadas por el patólogo de dicha institución, quien cuenta con amplia experiencia en dermatopatología.

Para la obtención de la información, se revisaron las solicitudes enviadas a la Sección de Patología del Laboratorio Clínico de la Congregación Mariana, de donde se obtuvieron los diagnósticos clínicos y el diagnóstico anatomicpatológico. Los diagnósticos clínicos se clasificaron en cuatro grupos, según el número de diagnósticos propuestos, así: diferido, 1, 2 y 3 o más. Los diagnósticos histopatológicos se clasificaron en ocho grupos, así: dermatosis inflamatorias, dermatosis infecciosas, quistes, neoplasias benignas, lesiones premalignas, neoplasias malignas, otros diagnósticos e informes descriptivos.

El análisis estadístico se hizo mediante el programa Epidat, versión 3.1; también se utilizó el software *Package for Social Sciences®*, versión 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se obtuvo la proporción de concordancia y el índice kappa para el total de la muestra. El índice kappa se interpretó de acuerdo con la clasificación sugerida por Landis y Koch¹¹. Igualmente, se obtuvieron las proporciones de concordancia para cada uno de los grupos de diagnóstico anatomicpatológico y de acuerdo con el número de diagnósticos clínicos.

Para determinar si existían diferencias en las proporciones de concordancia entre los grupos de diagnóstico histopatológico y de acuerdo con el número de diag-

nósticos clínicos, se calculó el intervalo de confianza del 95% (IC_{95%}), en vez del valor de p. Finalmente, para los diez diagnósticos histopatológicos más frecuentes, se calculó la proporción de concordancia, el IC_{95%} y el valor diagnóstico positivo.

La presente investigación se consideró sin riesgo, esto de acuerdo con el Artículo 11, Capítulo 1, Título II, de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia. No fue necesario obtener el consentimiento informado y se garantizó en todo momento la confidencialidad de los datos demográficos de los pacientes.

Resultados

Se revisaron 1.000 registros. En los registros analizados se obtuvo una proporción de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico de 63 % (IC_{95%}, 59,9-66,0). El valor del índice kappa fue de 0,55 (p=0,0000).

En la **FIGURA 1** se observa la distribución por grupos de diagnóstico anatomicpatológico.

No se encontraron diferencias entre las proporciones de concordancia obtenidas para cada grupo de diagnóstico histopatológico. La menor proporción de concordancia se encontró en el grupo de las neoplasias benignas (56,2%; IC_{95%}, 50,6-61,6), mientras que la mayor se encontró en el grupo de neoplasias malignas (84,9%;

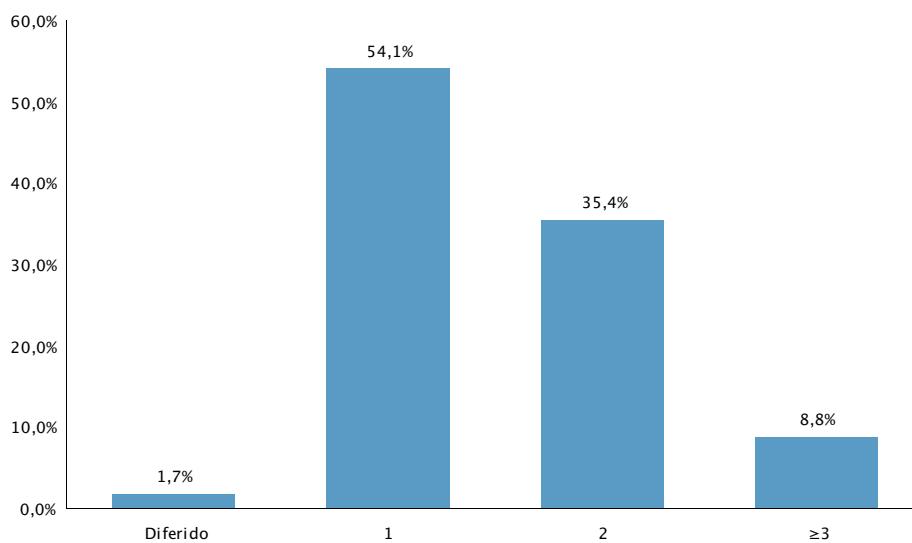


FIGURA 2. Distribución según el número de diagnósticos clínicos.

IC_{95%}, 79,7-90,1) (**TABLA 1**). En la **FIGURA 2** se observa la distribución según el número de diagnósticos clínicos.

Al analizar la proporción de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico de acuerdo con el número de diagnósticos clínicos aportados, se observó que no existen diferencias entre dichas proporciones para uno, dos y tres o más diagnósticos (**TABLA 2**).

En la **TABLA 3** se presentan las proporciones de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico, el IC_{95%} y el valor diagnóstico positivo de los diez diagnósticos histopatológicos más frecuentes.

La lesión neoplásica benigna más frecuente correspondió al grupo de nevus melanocíticos sin displasia, con un valor diagnóstico positivo de 75,4 %. Por el contrario, los nevus melanocíticos displásicos fueron la segunda lesión premaligna más común, con un valor diagnóstico positivo de 37 %.

Los cánceres de piel no melanoma fueron las lesiones neoplásicas malignas más comunes, con el carcinoma basocelular en primer lugar, seguido del carcinoma escamocelular. Solo 12 lesiones correspondieron a cánceres de piel melanoma, con 9 en fase de crecimiento radial (melanoma *in situ* o lentigo melanoma) y 3 en fase de crecimiento vertical (melanoma invasor).

Discusión

La piedra angular en el diagnóstico dermatológico es el estudio de las manifestaciones clínicas y su relación con los hallazgos histológicos. El rendimiento diagnóstico de la biopsia de piel depende del conocimiento y de la experiencia del clínico, el sitio y método seleccionados para la

toma de la muestra, la información clínica suministrada en la solicitud de estudio anatopatológico, el procesamiento del tejido y la competencia del médico patólogo. La información y el diagnóstico clínico suministrados en la solicitud de estudio anatopatológico son fundamentales para su interpretación, pues le aportan datos clave al patólogo, que le permiten enfocarse en la búsqueda de las características histológicas para corroborar o descartar el diagnóstico clínico en algunas ocasiones cuando el estudio histopatológico es de difícil interpretación¹⁻⁵.

En las 1.000 lesiones dermatológicas evaluadas hubo concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico en 63 % de los casos (IC_{95%}, 59,9-66,0). Este porcentaje alcanzado es cercano al encontrado por Pérez *et al.* en el Hospital Universitario de Caracas, quienes obtuvieron una proporción de concordancia de 67,7 % en los 1.543 casos que evaluaron². Sin embargo, estos investigadores encontraron que la proporción de concordancia era mayor dentro del grupo de médicos dermatólogos en comparación con el grupo de médicos residentes, siendo ésta de 73,75 %². Este porcentaje sí dista del encontrado en nuestro estudio, si tenemos en cuenta que nosotros sólo consideramos las solicitudes de estudio anatopatológico enviadas por médicos dermatólogos. En el estudio adelantado por Suhail *et al.* se encontró una proporción de concordancia de 72,38 % en los 525 casos que evaluaron⁷, resultado éste, diferente al encontrado en nuestro estudio.

Estas diferencias sugieren la necesidad de una educación médica continuada por parte de dermatólogos y patólogos, con el fin de que los primeros sean más juiciosos en los datos y la descripción semiológica que aportan en

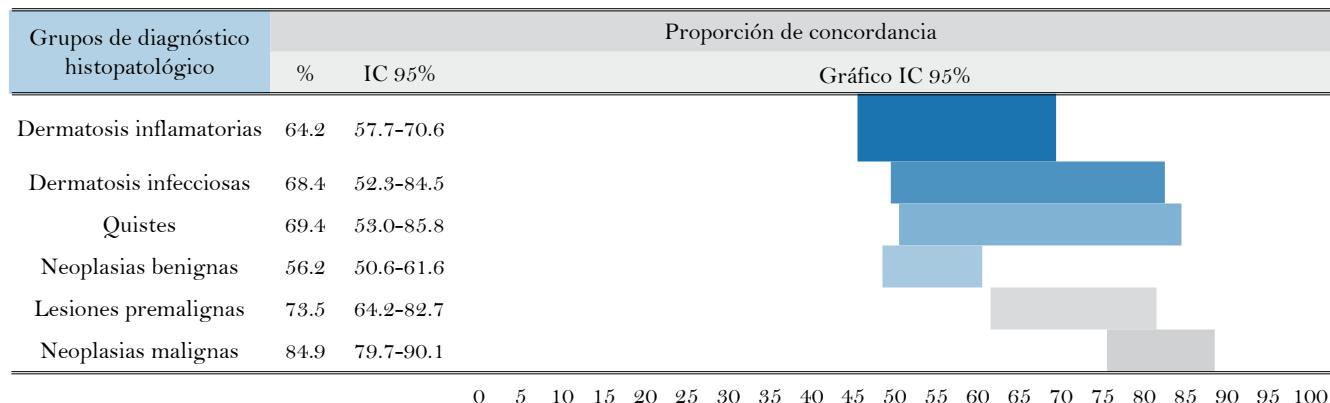


TABLA 1. Proporción de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico para cada grupo de diagnóstico histopatológico.

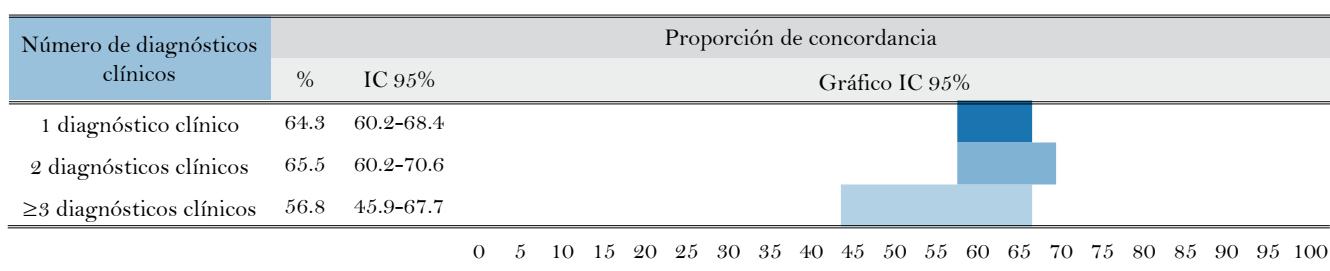


TABLA 2. Proporción de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico según el número de diagnósticos clínicos.

Diagnóstico	Diagnósticos clínicos	Diagnósticos histológicos	Diagnósticos clínicos	Proporción de concordancia		Valor predictivo
				Correctos	%	
Nevus melanocítico sin displasia ¹	114	155	86	55.5	47.6-63.4	75.4
Carcinoma basocelular	240	141	126	84.9	84.2-94.5	52.5
Queratosis seborreica	76	58	45	77.6	66.5-88.6	59.2
Inflamación crónica ²	89	58	36	62.1	49.2-74.9	40.4
Queratosis actínica	60	54	30	55.5	41.9-69.2	50
Carcinoma escamocelular ³	92	41	30	73.2	59.0-87.3	32.6
Nevus melanocítico displásico ⁴	100	39	38	97.4	92.2-102.6	38
Tumor de anexos ⁵	46	30	14	46.7	27.7-65.6	30.4
Quiste epidérmico	32	25	19	76	58.0-94	59.4
Psoriasis	34	25	20	80	63.1-96.9	58.8

1. Incluye los nevus melanocíticos congénitos, los de Spitz, los azules y los adquiridos.

(de unión compuesto sin o con fenómeno de halo e intradérmico).

2. Incluye los procesos inflamatorios crónicos no granulomatosos. Clínicamente correspondieron a los eczemas.

3. Incluye queratoacantoma, carcinoma escamocelular in situ (Enfermedad de Bowen) y carcinoma escamocelular invasor.

4. Todos los nevus melanocíticos displásicos evaluados presentaron displasia de bajo grado.

5. Incluye acantoma de la vaina pilar, tricofoliculoma sebáceo, tricoepitelioma, nevus sebáceo de Jadassohn, pilomatixoma, triquilemoma, hiperplasia sebácea, hidradenoma, adenoma apocrino, espiradenoma y siringoma.

TABLA 3 - Proporción de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico y valor predictivo positivo del diagnóstico clínico para cada uno de los diez diagnósticos histopatológicos más frecuentes.

la solicitud de estudio anatopatológico y tengan un amplio conocimiento sobre las diferentes formas de presentación que pueden tener las enfermedades cutáneas, y que los segundos tengan un amplio conocimiento de la semiología dermatológica y sean más acuciosos en la búsqueda de los hallazgos histopatológicos que permitan corroborar o descartar los diagnósticos clínicos.

Para determinar si la concordancia observada entre el diagnóstico clínico y el histopatológico fue superior a la esperada por el azar, se calculó el índice kappa cuyo valor fue de 0,55 ($p=0,0000$). Así, podemos afirmar que la fuerza de la concordancia alcanzada entre el dermatólogo y el patólogo fue moderada. De nuevo, este hallazgo sugiere la necesidad de una educación médica continuada para dermatólogos y patólogos.

La concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico también depende de la naturaleza de las enfermedades sospechadas. Aunque no encontramos diferencias entre los grupos de diagnóstico histopatológico, sí existe la tendencia a encontrar una mayor proporción de concordancia en el grupo de las neoplasias malignas. Estos hallazgos son acordes con los encontrados por otros autores, quienes han reportado una mayor correlación en las lesiones quísticas y neoplásicas en comparación con las dermatosis inflamatorias^{2,3,6}.

La proporción de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico en las dermatosis inflamatorias en nuestro estudio, fue de 64,2% (IC_{95%}, 57,7-70,6), similar a la reportada por otros autores en estudios realizados en otros países. Sellheyer y Bergfeld encontraron una proporción de 71% (IC_{95%}, 66-75) en un estudio llevado a cabo en Estados Unidos³; García *et al.* encontraron una proporción de 70% en un estudio en España⁴, y Pérez *et al.* encontraron una proporción de 61,6% en Venezuela². Por el contrario, el porcentaje de correlación obtenido por nosotros difiere del anteriormente descrito por Zapata-Vidal y Zuluaga⁶, en un estudio previo en la Clínica CES de Medellín. Estos autores encontraron una proporción de concordancia de 49,7% en las dermatosis inflamatorias, valor que está por debajo de la cifra inferior de nuestro IC_{95%} (57,7%).

Situación similar ocurre con el porcentaje de concordancia obtenido por nosotros en las dermatosis infecciosas y el reportado por Pérez *et al.* en Venezuela² y Zapata-Vidal y Zuluaga en nuestro país⁶. Mientras en nuestro estudio las dermatosis infecciosas alcanzaron una proporción de 68,4% (IC_{95%}, 52,3-84,5), Pérez *et al.*² y Zapata-Vidal y Zuluaga⁶ obtuvieron una proporción de 42% y 44%, respectivamente. Estas diferencias se podrían explicar por las entidades que conforman cada grupo de diagnóstico, las cuales difieren entre sí. Así, para Pérez *et al.*² las enfermedades infecciosas más frecuentes fueron la leishmaniasis cutánea, la verruga vulgar y la lepra, y

para Zapata-Vidal y Zuluaga⁶, fueron la leishmaniasis, el condiloma acuminado y la verruga vulgar; mientras que en nuestro estudio las enfermedades infecciosas más frecuentes fueron la verruga vulgar, el condiloma acuminado y el herpes simple.

Rajaratnam *et al.* evaluaron el valor de la biopsia de piel en las dermatosis inflamatorias⁵. En los 100 casos estudiados por estos autores, se encontró una proporción de concordancia de 53% cuando el médico patólogo no contaba con los datos clínicos; sin embargo, ésta ascendió a 78% cuando el médico contaba con dichos datos. Este estudio, más los anteriores, ponen de manifiesto la importancia de contar con los datos clínicos para lograr una mayor correlación entre la impresión diagnóstica y el diagnóstico histopatológico. Esto cobra una mayor transcendencia en el grupo de las dermatosis inflamatorias, muchas de las cuales no cuentan con un cuadro histológico específico, a diferencia de lo que ocurre en las dermatosis neoplásicas. Igualmente, en las dermatosis inflamatorias es de gran importancia la escogencia de la lesión, la cual debe tener en cuenta el tipo, el estadio evolutivo y la posible modificación por rascado, sobreinfección o tratamientos previos^{4,5}.

Las lesiones tumorales fueron las más frecuentemente observadas. La proporción de concordancia encontrada entre el diagnóstico clínico y el histopatológico en los quistes y en las neoplasias benignas, fue de 69,4% (IC_{95%}, 53,0-86,8) y de 56,2% (IC_{95%}, 50,6-61,6), respectivamente, siendo inferior a la reportada por otros autores en otros países y similar a la reportada previamente en nuestro medio. Sellheyer y Bergfeld³ encontraron una proporción de 80% (IC_{95%}, 78-82) para los quistes y las neoplasias benignas. Har-Shai *et al.*⁸ encontraron una proporción de 85,9% para las lesiones benignas. Mientras, Zapata-Vidal y Zuluaga⁶ encontraron una proporción de 55,9% para las lesiones benignas.

Por el contrario, la proporción de concordancia encontrada entre el diagnóstico clínico y el histopatológico en las lesiones premalignas y en las lesiones malignas, fue de 73,5% (IC_{95%}, 64,2-82,7) y de 84,9% (IC_{95%}, 79,7-90,1), respectivamente; estos porcentajes son similares a los reportados por los autores previos. Así, Sellheyer y Bergfeld³ encontraron una proporción de 67% (IC_{95%}, 64-70) para las lesiones premalignas y las neoplasias malignas⁴; y Har-Shai *et al.*⁸, de 42,3% para las lesiones premalignas y de 91,3% para las neoplasias malignas. Diferente a Zapata-Vidal y Zuluaga⁶, los cuales encontraron una proporción de 85,4% para las lesiones malignas¹².

Estas diferencias se podrían explicar por el temor del dermatólogo a pasar por alto el diagnóstico de una lesión tumoral maligna (lesiones premalignas y neoplasias malignas), que lo llevan a sobrediagnosticar estas entidades, a expensas de la disminución en la correla-

ción de las lesiones tumorales benignas (quistes y neoplasias benignas).

En 49 de las 1.000 lesiones evaluadas (4,9%) no fue posible realizar un diagnóstico histopatológico (informes descriptivos). Los casos en los cuales no es posible lograr un diagnóstico histopatológico, pueden ser el resultado de una mala escogencia de la lesión para tomar la biopsia, una técnica inadecuada en la obtención y manipulación del espécimen, la ausencia de datos clínicos e impresiones diagnósticas en la solicitud de estudio anatomopatológico, una mala fijación o procesamiento del espécimen y un escaso conocimiento o inexperiencia del patólogo que interpreta la biopsia^{4,5}. Vale la pena recordar que en nuestro estudio fue un dermatólogo quien tomó la muestra e hizo la solicitud del estudio anatomopatológico y un patólogo con experiencia en dermatopatología fue quien realizó el estudio histopatológico, lo cual puede explicar el bajo porcentaje de lesiones en las cuales no fue posible lograr un diagnóstico histopatológico. Sin embargo, los informes descriptivos tienen valor en la medida en que se descartan diagnósticos, como cuando se excluye lesión maligna.

En nuestro estudio no encontramos diferencias entre los porcentajes de concordancia alcanzados de acuerdo con el número de diagnósticos clínicos. Sin embargo, vale la pena destacar que la proporción de concordancia cuando el clínico aportó tres o más impresiones diagnósticas, bajó incluso por debajo de 50%. Estos resultados contrastan con los obtenidos por Suhail *et al.*⁷, quienes a pesar de haber fallado en encontrar una diferencia estadísticamente significativa, obtuvieron un mayor porcentaje de concordancia en la medida en que aumentaba el número de impresiones diagnósticas. Estos autores encontraron unos porcentajes de 71,2% y de 75,9% para una y para cuatro o más impresiones diagnósticas, respectivamente. A este respecto, vale la pena recordar que un mayor número de impresiones diagnósticas aportadas por el clínico en la solicitud de estudio anatomopatológico puede ser interpretado de dos maneras. En un contexto positivo, habría de un amplio conocimiento del clínico sobre la semiología de las diferentes entidades dermatológicas. Pero, en un contexto negativo, podría ser interpretado como la incapacidad del clínico de encmarcar el cuadro que observa en un diagnóstico específico, y con ello, delegaría al patólogo la realización del diagnóstico definitivo.

En los nevus melanocíticos sin displasia se obtuvo una proporción de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico de 55,5% y un valor diagnóstico positivo de 75,4%. Estos hallazgos son similares a los reportados por otros autores. En Australia, Cameron *et al.* encontraron una proporción de 58% con un valor diagnóstico positivo de 93%⁹; mientras que Heal *et al.*

encontraron una proporción de 41% con un valor diagnóstico positivo de 48,9%¹⁰. Y en Israel, Har-Shai *et al.* encontraron una proporción de 33,3% con un valor diagnóstico positivo de 60%⁸.

La proporción de concordancia obtenida para la queratosis actínica, la lesión premaligna más frecuente, fue de 55,5% con un valor diagnóstico positivo de 50%. Estos resultados difieren de los reportados por otros autores. En el estudio de Cameron la proporción obtenida fue de 10% con un valor diagnóstico positivo de 75%⁹, en el de Heal, de 9,4 % con un valor diagnóstico positivo de 30,9%¹⁰, y en el de Har-Shai, de 36% con un valor diagnóstico positivo de 58,1 %⁸.

En los nevus melanocíticos displásicos se obtuvo una proporción de concordancia de 97,4% con un valor diagnóstico positivo de 38%. Estos resultados son similares a los reportados por otros autores. En el estudio de Cameron la correlación obtenida fue de 80% con un valor diagnóstico positivo de 56%⁹, en el de Heal, de 14,3% con un valor diagnóstico positivo de 5,7%¹⁰, y en el de Har-Shai, de 90% con un valor diagnóstico positivo de 15,9%⁸. Estos resultados se pueden explicar, principalmente, por el temor del clínico a omitir el diagnóstico debido al mayor riesgo relativo que presentan estas lesiones de transformación a cáncer de piel melanoma.

Los cánceres de piel no melanoma fueron las neoplasias malignas más frecuentes. El carcinoma basocelular alcanzó una proporción de 84,9% con un valor diagnóstico positivo de 52,5%, y el carcinoma escamocelular, de 73,2% con un valor diagnóstico positivo de 32,6%. Estos hallazgos son semejantes a los previamente reportados por otros autores.

En Australia, Cameron *et al.* encontraron una proporción de 89% para el carcinoma basocelular con un valor diagnóstico positivo de 51% y de 42% para el carcinoma escamocelular con un valor diagnóstico positivo de 30%⁹; mientras que Heal *et al.* encontraron una proporción de 63,9% para el carcinoma basocelular con un valor diagnóstico positivo de 72,7% y de 41,1% para el carcinoma escamocelular con un valor diagnóstico positivo de 49,4%¹⁰. En Israel, Har-Shai *et al.* encontraron una proporción de 90,3 % para el carcinoma basocelular con un valor diagnóstico positivo de 66,8% y de 36,6% para el carcinoma escamocelular con un valor diagnóstico positivo de 42%⁸. Y en Chile, Zemelman *et al.* encontraron una proporción de 77,5% para el carcinoma basocelular y de 36,2% para el carcinoma escamocelular (estos autores no reportaron el valor diagnóstico positivo)¹².

En total, se diagnosticaron 12 casos de cáncer de piel no melanoma, 9 en fase de crecimiento horizontal y 3 en fase de crecimiento vertical, con una proporción de concordancia de 100% y un valor diagnóstico positivo de 21,6%. Estos resultados son similares a los reportados por otros

estudios. En Australia, Cameron encontró una proporción de 100% y un valor diagnóstico positivo de 8%⁹; mientras que Heal encontró una proporción de 33,8% con un valor diagnóstico positivo de 33,3 %¹⁰. En Israel, Har-Shai encontró una proporción de 50% con un valor diagnóstico positivo de 35%⁸; y en Chile, Zemelman encontró una proporción de 64,3%¹². A pesar de que la frecuencia de melanoma es mucho menor que la de cáncer no melanoma, la mayor mortalidad del primero, hace que los clínicos sientan temor de omitir el diagnóstico; lo cual explica los bajos valores diagnósticos positivos encontrados en todos los estudios.

En la literatura científica revisada, nuestro estudio fue el segundo realizado en nuestro medio que evaluó la proporción de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico en entidades dermatológicas; pero, a diferencia del estudio de Zapata-Vidal y Zuluaga⁶, el nuestro es el primero en evaluar el comportamiento de la proporción de concordancia de acuerdo con el número de diagnósticos clínicos y en describir dicha proporción junto con el valor diagnóstico positivo de los diez diagnósticos histopatológicos más frecuentes. Sin embargo, éste sólo se llevó a cabo en un laboratorio de patología de la ciudad; en éste, no se consideraron las solicitudes de estudio anatomicopatológico enviadas por médicos no dermatólogos y sólo se evaluó la proporción de concordancia por grupos de diagnóstico. Por estos motivos, sería interesante llevar a cabo un estudio multicéntrico, que compare la concordancia obtenida entre médicos dermatólogos y no dermatólogos, evalúe la concordancia por diagnósticos específicos y explore en mayor detalle el valor diagnóstico positivo de los diagnósticos clínicos.

En conclusión, nuestros resultados resaltan el hecho de que el mayor rendimiento diagnóstico de la biopsia de piel se obtiene correlacionando los hallazgos clínicos con los histológicos, siendo esta correlación de mayor trascendencia para el diagnóstico de las dermatosis inflamatorias e infecciosas. Por esta razón, la toma de la biopsia debería ser ejecutada por un médico clínico con amplio conocimiento y experiencia en las enfermedades cutáneas, como lo es el dermatólogo; e, igualmente, interpretada por un dermatopatólogo. La fuerza de concordancia moderada sugiere la necesidad de una educación médica continuada para estos dos profesionales.

Agradecimientos

Los autores queremos dar nuestros agradecimientos a Angélica Jaramillo por su asesoría metodológica y a Gilma Hernández por su asesoría estadística.

Referencias

- Olbricht S. Técnicas de biopsia y extirpaciones básicas. En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editores. Dermatología. Primera edición. Madrid: Elsevier; 2004. p. 2269-86.
- Pérez C, Gómez A, Prieto A, Ferreiro M, Giasante E. Correlación entre diagnóstico clínico e histopatológico en el servicio de dermatología Hospital Universitario de Caracas. Estudio retrospectivo, año 2000. Dermatología Venezolana. 2002;40:48-52.
- Sellheyer K, Bergfeld WF. A retrospective biopsy study of the clinical diagnostic accuracy of common skin diseases by different specialties compared with dermatology. J Am Acad Dermatol. 2005;52:823-30.
- García J, López A, Acosta J, Pérez-Guillermo M. Rentabilidad diagnóstica de la biopsia cutánea en las enfermedades inflamatorias de la piel. Estudio comparativo según el servicio que la realiza. Actas Dermosifiliogr. 2005;96:92-7.
- Rajaratnam R, Smith AG, Biswas A, Stephens M. The value of skin biopsy in inflammatory dermatoses. Am J Dermatopathol. 2009;31:350-3.
- Zapata-Vidal MM, Zuluaga A. Correlación clínico-patológica en entidades dermatológicas. Clínica CES. Medellín 1995-1997. Revista CES Medicina. 2009;23(Supl.):s49-58.
- Suhail S, Asad F, Khurshid K, Haroon TS. Correlation between clinical diagnoses and histopathological results in skin diseases: A study of 525 cases. Journal of Pakistan Association of Dermatologists. 2002;12:73-6.
- Har-Shai Y, Hai N, Taran A, Mayblum S, Barak A, Tzur E, et al. Sensitivity and positive predictive values of presurgical clinical diagnosis of excised benign and malignant skin tumors: A prospective study of 835 lesions in 778 patients. Plast Reconstr Surg. 2001;108:1982-9.
- Cameron R, Moffatt M, Green AC, Whiteman DC. Diagnostic accuracy in skin cancer clinics: Australian experience. Int J Dermatol. 2006;45:656-60.
- Heal CF, Raasch BA, Buettner PG, Weedon D. Accuracy of clinical diagnosis of skin lesions. British Journal of Dermatology. 2008;159:661-8.
- Cepeda S, Pérez A. Estudios de concordancia: intercambiabilidad en sistemas de medición. En: Ruiz A, Morillo L, editores. Epidemiología clínica, investigación clínica aplicada. Primera edición. Bogotá: Editorial Panamericana; 2004. p. 293-307.
- Zemelman V, Valenzuela C, Fisch F, Road J, Honeyman J. Asertividad en el diagnóstico clínico de los tumores cutáneos. Rev Med Chile. 2003;131:1421-7.

JUVYNIT

con Células Madres Vegetales

1. Reparador Global Intensivo mayores de 30 años

Protege la longevidad de las células madres de la piel. Disminuye la degradación del colágeno, evita la inflamación y la estimulación de melanina, gracias a sus efectos contra el estrés oxidativo, en particular con la activación de la vía del glutatión. Mejora la uniformidad y luminosidad de la piel.

2. Reparador Global Intensivo mayores de 50 años

Protege la longevidad de las células madres de la piel. Efecto de protección y de reparación sobre la función así como sobre la estructura de la piel. Estudios clínicos muestran aumento de la hidratación hasta un 83%, disminución de las manchas hasta un 56%, mejora de la firmeza, tonicidad y elasticidad, disminución del tamaño y número de poros dilatados, disminución de la rojez y de líneas y arrugas.

3. Contorno Ojos y Labios

Su sinérgica combinación de activos combate signos de envejecimiento y fatiga. Reduce arrugas y bolas. Mejora la elasticidad y logra una hidratación profunda y duradera. Específicamente formulado para la delicada área del contorno de ojos y labios. La piel se mantiene luminosa y renovada.

4. Serum Vitamina C

Previene el fotoenvejecimiento facial. Estimula la síntesis de colágeno y combate radicales libres. Homogeniza el tono y devuelve la luminosidad y vitalidad al rostro. Mantiene la piel tersa, hidratada y elástica. Reduce las líneas de expresión.



SKIN MASTER

15 años en bio-investigación, hoy nos permite reprogramar tu juventud!



Lo que el paciente
llama **SATISFACCIÓN**,
nosotros lo llamamos
SOFT LIFT®.

Lo que usted llama
SOLUCIÓN COMBINADA,
nosotros lo llamamos
INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO.

SOFT LIFT®, un tratamiento que combina la eficacia y la seguridad
de **BOTOX®¹** con la versatilidad de **JUVÉDERM®** en un único procedimiento.

BOTOX®
Toxina Botulínica Tipo A
SIMPLEMENTE ÚNICO



Juvéderm®
TECNOLOGÍA PARA RESULTADOS



Referencias Bibliográficas: 1. Perry JD, Taban M. Pearls of Botox Usage. Tech Ophthalmol 2006; 4 (4): 165-169.

BOTOX® TOXINA BOTULÍNICA TIPO A 100 U (4.8 mg de neurotoxina, 900 KDI) Producto Biológico. Polvo seco al vacío para reconstituir a solución inyectable. Cada vial contiene: Clostridium botulinum toxina tipo A, 100 U, Álbumina sérica humana 0.5 mg, Cloruro de sodio 0.9 mg. **Indicaciones:** Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina pre-sináptica. **Oftalmología:** Bifrontospasmo esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal. **Neurología:** Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, tremor essencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasticidad, distonias, mictonias que cursen con fenómenos distónicos, espasmo hemafáctil, cefaleas tensionales, torticolo espiralótico. **Urología:** Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. **Otorrinolaringología:** Tremor palatal esencial. Distonia espiralótica. **Dermatología:** Hipertrofia refractaria a tratamientos convencionales. **Traumatología/Ortopedia:** Coadyuvante en padecimientos espásticos, color de cuello y espina dorsal asociada a contracturas patológicas. Bruxismo temporal-molar. **Proctología:** Flejura anal. **Gastroenterología:** Aciassia en capso en que no pueda realizarse dilatación neumática o cirugía. Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionantes. **Contraindicaciones y Advertencias:** Hipersensibilidad conocida a la Toxina Botulínica Tipo A o a cualquiera de sus excipientes. BOTOX® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la dilución a sitios distantes del punto de aplicación. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, distagia, neumonia por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. **Uso de especialista:** Vehículo recomendado: Solución salina isotónica sin conservadores. **Registro Sanitario, Colombia:** INVIMA 2003M 014172-R1. Para mayor información consulte a su especialista. **VENTA BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

JUVÉDERM®: Impantes faciales bioabsorbibles de ácido hialurónico indicados para el tratamiento y la restauración de volumen de las depresiones cutáneas (arrugas).

Registros Sanitarios: JUVÉDERM ULTRA PLUS con lidocaína y JUVÉDERM ULTRA con lidocaína: INVIMA 2006DM-000262 JUVÉDERM REFINE y JUVÉDERM FORMA: INVIMA 2007DM-0001319

ALLERGAN DE COLOMBIA S.A.: Calle 113 No. 7-21 Torre A Of. 713 Edificio Teleport Business Park. PBX: 57(1) 6538383 FAX: 57(1) 6538385 Bogotá.

soft lift

Guías colombianas para el manejo del acné: una revisión basada en la evidencia por el Grupo Colombiano de Estudio en Acné

Grupo Colombiano de Estudio en Acné: Beatriz Orozco, Martha Elena Campo, Liliana Adriana Anaya, Juan Atuesta, Mabel Janeth Ávila, Luis Fernando Balcázar, María Isabel Barona, Margarita María Becerra, Luis Fernando Cárdenas, Carolina Concha, Adriana Cruz, Milena Danies, Teresita Díaz-Granados, Luisa Helena Díaz, Diego Espinosa, Adriana Gaita, Gonzalo García, Lucy García, Bernardo Huyke, Sol Beatriz Jiménez, María Cristina Lotero, Sandra Otilia Martínez, Esperanza Meléndez, Julia Inés Mesa, Carlos Montalegre, Luz Stella Montoya, Adriana Motta, Rodrigo Núñez, Juan Guillermo Pabón, Johanna Parra, Ramiro Quintero, Lina Quiroz, Martha Susana Ramírez, Jaime Rengifo, Mary Ann Robledo, Ricardo Flaminio Rojas, Ricardo Rueda, Santacoloma Germán, Ángela María Seidel, José Tovar, Claudia Uribe, Jessica Vallejo, Lucía van den Enden, Gloria Velásquez, Natalia Velásquez

Autores: médicos dermatólogos colombianos de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Resumen

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta, principalmente, adolescentes y adultos jóvenes. Se calcula que antes de los 21 años entre el 80 y el 90% de esta población ha estado expuesta a la enfermedad. Sin embargo, el acné puede persistir después de los 21 años y se sabe que 12% de las mujeres mayores de 25 años aún sufren de acné facial.

El arsenal terapéutico para el acné consta de medicamentos tópicos y sistémicos que han demostrado su eficacia en la reducción de las lesiones. El mecanismo de acción de estos medicamentos está orientado, al menos, a uno de los cuatro factores fisiopatológicos reconocidos como responsables de la formación de las lesiones del acné, a saber: trastornos de la queratinización, hipersecreción sebácea, proliferación de *Propionibacterium acnes* o actividad inflamatoria *in situ*.

La elección del tratamiento apropiado depende de varios factores, como la forma clínica de la enfermedad (de retención o inflamatoria), la gravedad de la misma y la respuesta del paciente a tratamientos previos. Asimismo, y entendiendo al acné como una enfermedad de carácter crónico, el tratamiento debe incluir una fase inicial con el objetivo de lograr una mayor reducción de la extensión y gravedad de las lesiones, y una fase de mantenimiento orientada a la prevención de las recaídas o exacerbaciones. Además, el resultado del tratamiento depende del cumplimiento del mismo y para lograrlo, es fundamental una adecuada relación médico-paciente.

Este documento presenta el resultado de una revisión actualizada de la literatura, que incluye guías nacionales e internacionales para el manejo del acné y formula recomendaciones terapéuticas basadas en el mejor nivel de "evidencia" que se encontró. Su implementación permitirá la unificación de criterios con el objetivo de ofrecer un mejor manejo a los pacientes con la enfermedad, evitando así sus secuelas físicas y emocionales. Por otro lado, las guías presentan un marco científico y conceptual con la suficiente validez para su inclusión en los protocolos del plan obligatorio de salud.

PALABRAS CLAVE: acné, guías, tratamiento.

Correspondencia:

Beatriz Orozco

Email: beatrizorozco@une.net.co

Recibido: 7 de febrero de 2010.

Aceptado: 7 de Marzo de 2011.

Conflictos de interés:

Galderma de Colombia S.A participó como facilitador en el proceso de elaboración de las Guías Colombianas para el Manejo del Acné, proporcionando las herramientas y el soporte necesario para la búsqueda de información y el análisis epidemiológico de la misma. El Grupo Colombiano de Estudio en Acné es por lo tanto independiente en los conceptos, las opiniones y las recomendaciones planteadas en este documento.

Summary

Acne is an inflammatory disease that affects mainly teenagers and young adults.

It is estimated that 80 to 90% of this population has been exposed to the disease; even women over the age of 25 still suffer facial acne.

There are different therapeutic treatments for acne (topic and systemic) that have shown excellent results in the reduction of acne lesions. The mechanisms of action of these medications are focused on at least one of the four physiopathological factors responsible for the genesis of acne lesions: sebaceous hypersecretion, abnormal queratinization of the pilosebaceous follicle, proliferation of *Propionibacterium acnes* and *in situ* inflammatory activity.

The appropriate treatment for acne depends on the clinical form of the disease (inflammatory/non inflammatory), the severity of it and patient response to previous treatments. Furthermore, considering acne as a chronic disease, its treatment must include two phases: an initial one of substantial reduction in body extension and severity of the lesions, followed by a maintenance phase in order to prevent relapses. The success of the treatment depends on the patient's adherence to therapy, keeping in mind that treatments in young people are usually lengthy.

We present the results of an actualized and exhaustive review of the literature, including national and international guidelines for acne treatment. Therapeutic recommendations are based on the best evidence level found. The implementation of these guidelines will allow criteria unification to offer a better treatment for patients with the disease, preventing physical scars and emotional sequelae.

On the other hand, these guidelines present a scientific and conceptual frame with enough validity to be included in protocols of the obligatory health plan.

KEY WORDS: Acne, guidelines, treatment

Introducción

El Grupo Colombiano de Estudio en Acné reúne dermatólogos de las seis regiones geográficas más importantes del país: Bogotá, Medellín, Cali, la Costa Atlántica, el Eje Cafetero y Santander y Norte de Santander. El objetivo principal del grupo ha sido revisar sistemáticamente las últimas actualizaciones sobre la enfermedad, incluyendo los aspectos básicos de la misma, sus rasgos fisiopatológicos, su clasificación y, por supuesto, su tratamiento.

Con el objeto de plasmar en un documento de carácter académico el resultado de su trabajo, el grupo ha elaborado las guías prácticas para el manejo del acné bajo un modelo de trabajo basado en la información publicada ("evidencia" (sic.)). Así, se definieron inicialmente los temas de la enfermedad que se consideraron de mayor relevancia e impacto en el medio colombiano, para ser abordados por las guías.

Se adoptó la metodología desarrollada por *ADPATE Collaboration* 2009, versión 2.0, para la adaptación de guías clínicas con base en la "evidencia". La información revisada se obtuvo mediante búsquedas sistemáticas en las bases médicas *Medline* y *Embase*, y con la utilización del buscador PubMed. De acuerdo con la metodología de *ADPATE Collaboration*, se calificaron los niveles de evidencia basados en la homologación de los sistemas uti-

lizados en las guías revisadas, así como en la cantidad y calidad del diseño de los estudios clínicos adicionales en la búsqueda. Cada recomendación clínica se planteó con base en la mejor información encontrada y, cuando esta última resultó insuficiente, la opinión del grupo de expertos se expresó como respaldo para la recomendación.

Las siguientes definiciones fueron utilizadas para la evaluación de la "evidencia" que respalda las recomendaciones contenidas en las guías:

Niveles de evidencia utilizados para las recomendaciones en las guías

- I. Evidencia sólida proveniente de revisiones sistemáticas o de múltiples estudios bien diseñados, de asignación aleatoria y con controles
- II. Evidencia sólida proveniente, al menos, de un estudio debidamente diseñado, de asignación aleatoria y con un adecuado tamaño
- III. Evidencia proveniente de estudios bien diseñados, sin asignación aleatoria, de cohortes o estudios congruentes de casos y controles
- IV. Evidencia proveniente de estudios bien diseñados, no experimentales, de más de un centro o grupo de investigación

CONSENSO DEL GRUPO	Recomendaciones generales para el abordaje terapéutico del paciente con acné
<p>El acné debe ser abordado como una enfermedad crónica</p> <p>Nivel de evidencia: V</p> <p>Características que definen al acné como una enfermedad crónica</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Presentación con un patrón de recaída y remisión 2. Evolución prolongada 3. Presentación en brotes agudos o inicio insidioso 4. Gran impacto psicológico y social 	<p>Nivel de evidencia: V</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El tratamiento del acné debe ser instaurado de manera temprana y agresiva. 2. Se recomienda tratamiento de mantenimiento para mejorar los resultados y el pronóstico físico y emocional de la enfermedad.

TABLA 1. Características que definen al acné como una enfermedad crónica.

- V. Opiniones de autoridades respetadas, basadas en “evidencia” clínica, estudios descriptivos o reportes de grupos de expertos

El objetivo de las “Guías colombianas para el manejo del acné” es proporcionar herramientas para sustentar el enfoque terapéutico de pacientes adolescentes y adultos con acné, así como el manejo de sus consecuencias, incluyendo las cicatrices. Se han hecho consideraciones especiales con respecto a los tratamientos emergentes, como la utilización de luz y de láser.

Las guías han sido desarrolladas en acuerdo con la Asociación Colombiana de Dermatología (Asocolderma).

Definición del acné como enfermedad crónica

Por mucho tiempo se consideró al acné como una enfermedad autolimitada, propia de subgrupos de población, como los adolescentes. Sin embargo, han sido claramente descritas para esta enfermedad características que permiten al grupo emitir consenso en cuanto a su cronicidad (**TABLA 1**)^{1,2,3}.

La connotación del acné como enfermedad crónica determina serias implicaciones para su abordaje diagnóstico y terapéutico con miras a garantizar un mejor pronóstico. El grupo recomienda la instauración temprana y agresiva del tratamiento como una estrategia para limitar las consecuencias físicas y psicológicas de la enfermedad.

Por otro lado, es claro que el paciente con acné no sólo requiere de un manejo adecuado en la fase aguda o en los

TABLA 2. Recomendaciones generales para el abordaje terapéutico del paciente con acné.

Factores fisiopatológicos involucrados en la génesis del acné

1. Aumento de la producción de sebo por parte de las glándulas sebáceas
2. Alteración en el proceso normal de queratinización
3. Colonización folicular de *Propionibacterium acnes*
4. Liberación de mediadores inflamatorios en la piel

TABLA 3. Factores fisiopatológicos involucrados en la génesis del acné.

períodos de exacerbación. El consenso del grupo reconoce igualmente la necesidad de un tratamiento de mantenimiento para garantizar mejores resultados. Las pruebas (“evidencia”) con respecto al impacto positivo que tiene la instauración de un tratamiento de mantenimiento sobre la presentación de recaídas es creciente y las recomendaciones respectivas se presentan en la **TABLA 2**^{4,5}.

Uno de los principales objetivos en el manejo del paciente con acné debe ser propender por el mejor pronóstico físico y emocional. Actualmente, se reconoce que hasta en 50% de los individuos, la enfermedad puede persistir durante la edad adulta^{6,7,8}.

Las secuelas físicas, como la hiperpigmentación y las cicatrices, no son infrecuentes y son de difícil manejo. Por otro lado, la ansiedad, la depresión y el aislamiento social han sido reportados como secuelas emocionales en los pacientes con acné^{6,9,10}.

Fisiopatología del acné

La presencia de cuatro factores primordiales en la fisiopatología del acné ha sido reconocida ampliamente (**TABLA 3**).

La interacción entre estos cuatro factores es com-

pleja y nuevas investigaciones la han descrito de una manera más precisa, con el objeto de proponer abordajes terapéuticos para la enfermedad nuevos y más eficientes. Además, estudios recientes han generado hipótesis sobre nuevos mecanismos fisiopatológicos importantes en el desarrollo del acné, principalmente los relacionados con los lípidos del sebo y los mediadores inflamatorios como las metaloproteínas de la matriz (*matrix metalloproteinases*, MMP).

En las investigaciones de Jeremy *et al.* sobre los procesos que dan inicio a las lesiones del acné, se encontró que los cambios immunológicos y la respuesta inflamatoria ocurren, incluso, antes del aumento de la proliferación de los queratinocitos, con un patrón similar a una respuesta de hipersensibilidad retardada de tipo IV¹¹. La respuesta inmunológica depende de los linfocitos CD4+ y de los macrófagos. La posterior producción de citocinas activa las células endoteliales locales, aumentando los marcadores inflamatorios vasculares precisamente en el folículo pilosebáceo¹¹. Asimismo, se ha postulado que el inicio del proceso está determinado por el aumento de interleucina 1 α (IL-1 α), en respuesta a una deficiencia relativa de ácido linoleico, causada por el exceso de sebo y por la alteración de la función de barrera en el folículo¹¹.

Hace más de una década, un estudio *in vitro* realizado por Vowels *et al.*¹², demostró la presencia de un factor soluble de *Propionibacterium acnes*, capaz de inducir la producción de citocinas proinflamatorias en monocitos humanos, particularmente, en el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) y en la interleucina 1 β (IL-1 β). La inducción de citocinas por parte de *P. acnes* ocurre por medio de receptores de tipo toll-2 (*Toll-Like Receptors-2*, TLR-2)¹³.

Los receptores toll-like son proteínas homólogas transmembrana, identificadas inicialmente en *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta), conocidas como toll¹⁴. Dichas proteínas, presentes en monocitos, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, se han convertido en reguladores clave de las respuestas del huésped contra la infección, ya que cumplen funciones de reconocimiento y estimulación de la respuesta inmunológica contra los patógenos. Como proteína transmembrana, tiene una porción citoplasmática que es homóloga del receptor para IL-1 y, por lo tanto, podría desencadenar una cascada de señales que activan el factor nuclear- κ B, complejo de proteínas que controla la transcripción del ADN. Un reciente estudio, *in vivo*, de Jugeau¹⁵, demostró que estos eventos se producen en las lesiones inflamatorias de los pacientes con acné facial.

Esto constituye información adicional sobre el hecho de que las citocinas inflamatorias actúan mediante mecanismos autocrinos y paracrinos por medio de sus respectivos receptores, ampliando la señalización de vías que estimulan el factor de transcripción de activación de

proteínas 1 (AP-1)¹⁶. La activación de AP-1 induce la transcripción de genes de metaloproteínas de la matriz (MMP), cuyos productos degradan y alteran la matriz de colágeno de la dermis¹⁶. Actualmente, se reconoce que los retinoides, por medio de su acción sobre los receptores del núcleo, tienen la capacidad de inhibir la función del factor de transcripción AP-1¹⁷.

Estudios muy recientes indican que los retinoides pueden inducir la conversión de los monocitos en macrófagos CD20+ que fagocitan *P. acnes*¹⁸. Datos adicionales sugieren que los tratamientos disponibles en la actualidad, como los retinoides tópicos, pueden tener actividad antiinflamatoria frente a las lesiones por acné.

Además de los avances en cuanto al conocimiento de las bases inmunológicas del paciente con acné, se ha entendido mejor el papel de la seborrea en la fisiopatología de la enfermedad. Los lípidos del sebo son, al menos parcialmente, regulados por receptores activados por los denominados multiplicadores de peroxisomas (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*, PPAR) y por las proteínas de unión al elemento de respuesta a los esterolos (*Sterol Regulatory Element-Binding Proteins*, SREBP), que actúan como factores reguladores de la transcripción génica^{19,20}. Una vez activados por los PPAR, los receptores nucleares actúan en concierto con los receptores para retinoides (*Retinoid X Receptor*, RXR) para regular el crecimiento y la diferenciación epidérmica, así como el metabolismo de lípidos y esterolos¹⁹. Las proteínas de unión al elemento de respuesta a los esterolos median el aumento de la formación de lípidos sebáceos inducida por el factor de crecimiento de tipo insulina.

Paralelamente, la investigación de las glándulas sebáceas ha generado información importante sobre el papel central que éstas juegan en la regulación de ciertas funciones de la piel. Un claro ejemplo de ello lo constituye la regulación de las funciones endocrinas de la piel y su importante papel en el envejecimiento inducido por las hormonas^{21,22}.

Además, la glándula sebácea cumple funciones antibacterianas directas e indirectas. El ácido sapiénico, un lípido en el sebo, tiene actividad antimicrobiana innata y es inhibido por la activación de los TLR-2 por parte de las bacterias de la piel^{23,24}. Por otro lado, la glándula sebácea tiene una expresión ubicua de los péptidos antibacterianos y citocinas proinflamatorias y quimicinas, que son inducidas en los sebocitos por la presencia de bacterias²⁵.

Las glándulas sebáceas actúan como un órgano endocrino independiente en respuesta a los cambios hormonales, particularmente en lo referente a los niveles de andrógenos. Son, además, un centro de control de un complejo programa regulador de neuropéptidos que actúa como el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.²⁶

Este aspecto de la función de la glándula sebácea está influenciado principalmente por la hormona liberadora de corticotropina y su unión a las proteínas y a los receptores de corticotropina^{27,28,29}.

Los niveles de la hormona liberadora de corticotropina cambian en respuesta al estrés y su papel en la regulación del funcionamiento de las glándulas sebáceas es, probablemente, un eslabón en la conexión cerebro-piel, que podría explicar, además, la relación entre el estrés y los trastornos inflamatorios cutáneos, como el acné. Del mismo modo, la sustancia P³⁰, una hormona melanotropina α ^{31,32} y el receptor para la hormona liberadora de corticotropina 1³³ están involucrados en la regulación de la actividad del sebocito.

Se ha reportado también un papel activo de los receptores de ectopeptidasas muy conservadas, como la dipeptidil-peptidasa IV y la aminopeptidasa N, en la regulación de los sebocitos³⁴.

La respuesta de la piel al estrés es un tema activo de investigación y el resultado de la misma podría sugerir pronto nuevos objetivos para intervenciones terapéuticas.

La actividad de la vitamina D en la piel es un tema de reciente interés. Se ha reconocido que los sebocitos tienen la capacidad de metabolizar y sintetizar 1,25-dihidroxivitamina D₃, el principal metabolito de la vitamina D³⁵. Varias líneas de "evidencia" sugieren que el sistema endocrino en su relación con la vitamina D está involucrado en la regulación fisiológica del sebocito, incluyendo, por supuesto, la producción de sebo. Además, los análogos de la vitamina D pueden ser potencialmente útiles en la normalización de la función de las glándulas sebáceas en los pacientes con acné²⁶.

Usando una línea celular de queratinocitos humanos, Ottaviani *et al.* demostraron que la peroxidación de los lípidos del sebo puede activar mediadores inflamatorios, como la IL-6 y las lipoxigenasas. El escualeno oxidado también puede estimular un comportamiento de aumento de la proliferación de los queratinocitos, lo cual sugiere que este lípido puede ser, en parte, responsable de la formación de los comedones³⁶. Zouboulis *et al*^{37,38}, han planteado la hipótesis de que los lipoperóxidos ejercen un efecto proinflamatorio en el conducto pilosebáceo. Asimismo, los lipoperóxidos producen leucotrieno B₄, que es un potente quimioatraventante que puede reclutar neutrófilos y macrófagos y estimular la producción de citocinas proinflamatorias^{11,37,39}.

Papakonstantinou *et al.*⁴⁰ publicaron un trabajo sobre el papel de las MMP en el acné. Estas enzimas, que incluyen colagenasas, gelatinasas, estromelisininas y matrilisinas, tienen un papel destacado tanto en la remodelación inflamatoria de la matriz, como en los trastornos de la proliferación de la piel. El sebo incluye varias MMP que podrían originarse en los queratinocitos y sebocitos.

Una mejor comprensión del desarrollo del acné a nivel molecular sugiere que es una enfermedad que involucra el sistema inmunológico innato y el adaptativo, así como eventos inflamatorios. Por lo tanto, es necesario un tratamiento dirigido a la activación del sistema inmunológico y de las diferentes vías inflamatorias. La discusión completa de cómo trabajan los agentes antiacné en el nivel molecular está más allá del alcance de este texto; sin embargo, la investigación indica que muchos de los agentes que actualmente se utilizan para tratar el acné tienen efectos sobre receptores celulares, mediadores inflamatorios y otros objetivos moleculares.

Los avances en la comprensión de la intrincada red de procesos y mecanismos moleculares involucrados en la fisiopatología del acné pueden conducirnos a la determinación de nuevos objetivos terapéuticos y, por lo tanto, a la elaboración de nuevas alternativas de tratamiento.

Tratamiento tópico del acné

El arsenal terapéutico para el manejo tópico del acné cuenta con diferentes alternativas que pueden usarse como monoterapia o en combinación, según la extensión y el compromiso del paciente con acné. Entre los medicamentos disponibles para administración tópica, encontramos principalmente retinoides y antimicrobianos.

Retinoides tópicos

Los retinoides tópicos pueden considerarse para el manejo de todos los casos de acné. Los más usados son la tretinoína, el adapaleno y el tazaroteno, y sus beneficios en el tratamiento del acné se derivan principalmente de las siguientes funciones:

- Inhibición de la formación y del número de comedones (anticomedogénicos).
- Eliminación de comedones maduros abiertos y cerrados (comedolíticos).
- Inhibición de mediadores inflamatorios y, por lo tanto, de la cascada que da lugar a la migración de las células inflamatorias.
- El adapaleno ha demostrado tener una mayor acción antiinflamatoria dentro de este grupo de medicamentos; inhibe la acción del factor de transcripción AP-1 y bloquea los receptores toll-like 2 con la consecuente disminución en la liberación de citocinas proinflamatorias.
- Son facilitadores de la penetración de otros medicamentos tópicos.
- Disminuyen los ácidos grasos libres en los microcomedones.

La tretinoína se encuentra disponible en crema, en concentraciones al 0,025%, 0,05% y 0,1%; en gel,

al 0,025% y al 0,05%, y en solución, al 0,05% y al 0,1%. Entre los efectos indeseables se han reportado el eritema, la descamación y la fotosensibilización, además de casos de desencadenamiento de acné pustuloso al inicio del tratamiento.

El adapaleno se presenta en concentraciones al 0,1% en crema y gel, y al 0,3% en gel. Los efectos secundarios reportados se limitan a la irritación con eritema y descamación.

La presentación comercial del tazaroteno incluye concentraciones al 0,05% y al 0,1%. Si bien no se han reportado efectos secundarios diferentes a la irritación local con su utilización, el tazaroteno es el más irritante de los retinoides tópicos.

Antimicrobianos tópicos

Los antimicrobianos tópicos se han usado en el acné por más de 30 años y su mayor ventaja radica en su bajo poder irritante. En el grupo se encuentran la eritromicina, la clindamicina y el peróxido de benzoilo.

La eritromicina es un antibiótico macrólido que se une a los ribosomas de las bacterias, bloqueando las reacciones de traspeptidación y translocación, con la consecuente inhibición de la síntesis de proteínas dependientes del ARN.

La eritromicina base, en forma tópica y en solución o en gel al 2% o al 4%, presenta eficacia moderada contra *P. acnes*. No es sensibilizante en forma tópica, pero puede producir eritema, descamación, ardor y resequedad. El desarrollo de fórmulas combinadas con peróxido de benzoilo y retinoides, aumenta su tolerancia y eficacia, además de disminuir el riesgo de resistencia bacteriana.

La clindamicina es un derivado semisintético de la lincomicina. Inhibe la síntesis de proteínas por su acción sobre la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Se presenta en gel o en loción en concentraciones al 1% y en productos con combinaciones fijas. Entre sus efectos colaterales están el eritema y la resequedad de la piel.

El peróxido de benzoilo es un agente predominantemente bacteriostático y, posiblemente, bactericida que ha demostrado, además, una acción comedolítica. Su acción antimicrobiana se desprende de la degradación de las proteínas bacterianas por la liberación de radicales libres.

Su efecto indeseable más frecuente es la decoloración de la ropa y del pelo. En algunos pacientes provoca resequedad e irritación, que dependen de la dosis y se pueden minimizar usando concentraciones más bajas. Se presenta en solución, gel, crema y gel de lavado, en concentraciones variables entre 2,5% y 10%.

Debe tenerse en cuenta que, dado el carácter multifactorial de la fisiopatología del acné, es necesario realizar un abordaje terapéutico que permita ofrecer al paciente una solución integral con un adecuado perfil de riesgo.

beneficio. En este sentido, existen diferentes alternativas terapéuticas tópicas para el acné que pueden utilizarse como monoterapia o en combinación con otras preparaciones tópicas, e incluso orales, según sea la extensión de la enfermedad.

Existe información creciente que sustenta el uso de esquemas que combinan retinoides tópicos con agentes antimicrobianos como la primera línea de tratamiento para la mayoría de los casos de acné, debido a que este abordaje permite controlar múltiples factores fisiopatológicos de la enfermedad, tratándose de pacientes con lesiones inflamatorias y no inflamatorias¹.

Recomendaciones con respecto al tratamiento tópico del acné

El nivel I de evidencia sustenta la combinación de un retinóide tópico más un agente antimicrobiano como la conducta inicial más recomendada para casi todos los pacientes con acné, porque actúa sobre tres de los cuatro aspectos fisiopatológicos actualmente aceptados para esta enfermedad (TABLA 4). Los retinoides son anticomodégenos y comedolíticos, y han demostrado un efecto antiinflamatorio. El peróxido de benzoilo, por su parte, es antimicrobiano con algunos efectos queratolíticos y minimiza el riesgo de resistencia bacteriana. Por su parte, los antibióticos tópicos tienen efecto antiinflamatorio y antimicrobiano^{41,42}.

Las combinaciones fijas de antimicrobianos y retinoides están indicadas en aquellos pacientes con acné leve a moderado. De hecho, el adapaleno ha demostrado ser el retinóide mejor tolerado¹. Actualmente, existen hallazgos que sustentan el uso de retinoides, como el adapaleno y la tretinoína, asociados a un agente antimicrobiano tópico. Frente a esta recomendación, el grupo llegó al consenso que debe limitarse la duración del antibiótico tópico, incluso al usarlo en combinación con retinoides, a menos que se use peróxido de benzoilo (nivel de evidencia V).

Por otro lado, no se recomienda el uso del antibiótico tópico como monoterapia. Con un nivel de evidencia III, se recomienda el uso de tretinoína en gel al 0,025% más clindamicina en gel al 1%, al haberse demostrado que es superior a la tretinoína sola y significativamente superior al antibiótico como monoterapia^{43,44}. De la misma manera, y con un nivel II de evidencia, se recomienda la combinación de adapaleno en gel al 0,1% y de clindamicina en gel al 1% en pacientes con acné leve a moderado⁴⁵.

En los casos con mayor compromiso inflamatorio, en pacientes con acné moderado a medianamente extenso, se recomienda el uso de retinoides, como el adapaleno, la tretinoína o el tazaroteno, asociados a un antibiótico oral.

Actualmente, el adapaleno es el único retinóide tó-

Recomendaciones para el uso de tratamiento tópico para el acné

1. La combinación de un retinóide tópico más un agente antimicrobiano es la conducta inicial más recomendada para la mayoría de los pacientes con acné (nivel de evidencia I).
2. Los retinoides, como el adapaleno y la tretinoína, pueden utilizarse en combinación con un agente antimicrobiano tópico para el manejo del acné (nivel de evidencia II).
3. La combinación de tretinoína y clindamicina tópica puede utilizarse para el acné (nivel de evidencia III).
4. La combinación de adapaleno al 0,1% y clindamicina tópica es efectiva igualmente en el manejo del acné (nivel de evidencia II).
5. Para pacientes con acné leve a moderado, se recomienda la combinación fija de adapaleno al 0,1% con peróxido de benzoilo (nivel de evidencia I).

TABLA 4. Recomendaciones para el uso de tratamiento tópico para el acné.

pico formulado en combinación fija con peróxido de benzoilo. Se han visto excelentes resultados para recomendar el uso de esta combinación para los pacientes con acné leve a moderado. En diversos estudios la combinación demostró una eficacia superior en cuanto a la mejoría de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias, al compararse con cualquiera de sus dos componentes en monoterapia^{46,47,48}.

El uso de adapaleno asociado a la combinación antibiótico-peróxido de benzoilo se recomienda bajo un nivel III de evidencia por su importante reducción en el número de lesiones. La recomendación se desprende de los estudios realizados con la asociación del retinóide y la combinación de clindamicina y peróxido de benzoilo, que demostraron una reducción significativamente mayor en el número de las lesiones, en los pacientes tratados con la asociación, en comparación con aquellos tratados con la combinación sin el adapaleno o con el adapaleno como monoterapia⁴⁹.

Por su parte, se recomienda el uso de tazaroteno asociado a la combinación antibiótico-peróxido de benzoilo, con un nivel de evidencia II^{50,51}. Finalmente, el uso de la tretinoína asociada a la combinación de antibiótico-peróxido de benzoilo se recomienda con un nivel de

evidencia III. Particularmente, la tretinoína en gel al 0,025% ha sido estudiada en combinación con la asociación clindamicina-peróxido de benzoilo, siendo eficaz en la reducción del número de lesiones, si bien la triple combinación se asoció con más efectos secundarios⁵².

Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana es un problema creciente de salud pública a nivel mundial y es, sin duda alguna, consecuencia del uso inapropiado e, incluso, apropiado de los antibióticos^{53,54}. Por otro lado, los antibióticos tópicos y orales son ampliamente utilizados para el acné. Por esta razón, el Grupo de Estudio considera imperativo hacer explícitas en este documento las recomendaciones para un uso más racional de estos medicamentos, haciendo énfasis en la necesidad de limitar su uso, en términos de frecuencia y duración.

En Europa, al menos, 50% de los pacientes está colonizado por cepas de *P. acnes* resistentes a la clindamicina y la eritromicina, con 20% de resistencia documentada frente a las ciclinas en general. Igualmente, en los Estados Unidos la resistencia es cada vez mayor. Actualmente, no hay datos publicados en los países de América Latina.

La resistencia se desarrolla en respuesta a los antibióticos recibidos y el tiempo que se requiere para desarrollarla es variable. Sin embargo, existe claridad con respecto al aumento en el riesgo de desarrollo de resistencia cuando los esquemas terapéuticos son más prolongados.

Por otro lado, la administración de antibióticos en dosis altas reduce las cepas sensibles, lo que permite el crecimiento de cepas resistentes *in situ*. Sin embargo, dependiendo del mecanismo de resistencia, las dosis bajas de antibióticos pueden inducir resistencia *de novo* en otras bacterias comensales presentes, de forma mucho más rápida que en *P. acnes*. Por esta razón, no se recomienda la instauración de tratamientos antibióticos prolongados con esquemas bajos de dosificación. Por otro lado, se ha demostrado que las cepas resistentes a antibióticos pueden transmitirse entre individuos⁵⁵.

El agente de elección para reducir el número de bacterias resistentes es el peróxido de benzoilo. Disminuye la población de *P. acnes* hasta en el 99% o más, actuando en el área tratada y logrando su efecto desde el segundo día de tratamiento. Algunos autores sugieren iniciar el peróxido de benzoilo cinco días antes del tratamiento antibiótico oral, para disminuir la resistencia de *P. acnes*⁵⁶.

El acetato de cinc es otro agente antibacteriano de amplio espectro que actúa sobre las cepas sensibles y resistentes de *P. acnes* pero que, a diferencia del peróxido de benzoilo, es bacteriostático⁵⁷.

Recomendaciones para limitar la resistencia bacteriana en el tratamiento del acné

1. Los antibióticos pueden usarse en el manejo del acné leve, mientras se combinen con peróxido de benzoilo. Los antibióticos tópicos también pueden combinarse con retinoides tópicos, pero deben utilizarse por tiempo limitado..
2. No deben utilizarse antibióticos tópicos ni orales como monoterapia para el tratamiento inicial, ni como terapia de mantenimiento.
3. Siempre que se requiera el uso prolongado de antibióticos tópicos, se recomienda la asociación de peróxido de benzoilo.
4. Se recomienda iniciar el tratamiento con la combinación de un retinóide tópico y un antimicrobiano tópico u oral.
5. Se recomienda la formulación simultánea de productos que contengan peróxido de benzoilo o utilizarlo en forma de limpiador.
6. Puede utilizarse el peróxido de benzoilo por períodos de siete días entre ciclos de tratamiento con antibióticos.

TABLA 5. Recomendaciones para limitar la resistencia bacteriana en el tratamiento del acné

Los aspectos generales para desarrollar resistencia a los antibióticos sistémicos son:

- Tratamientos largos, especialmente mayores de 12 semanas.
- Historia de múltiples tratamientos con antibióticos, especialmente el uso secuencial de agentes relacionados.
- Convivir con pacientes con acné tratados con antibióticos.
- Irregularidad en la administración del tratamiento⁵⁸.

Tratamiento sistémico del acné

ANTIBIÓTICOS

La administración de antibióticos sistémicos en el acné se indica en las formas moderadas a extensas, en el acné inflamatorio resistente al tratamiento tópico, en la enfermedad con compromiso del tronco y en las pieles muy oleosas. Este último aspecto es importante al momento

de la prescripción de un antibiótico, toda vez que se ha visto que en las pieles con mucha excreción de sebo la respuesta terapéutica es menor. Este fenómeno es atribuible al hecho de que la concentración del antibiótico se ve reducida al diluirse en la secreción lipídica, lo que indicaría una mayor dosis en este tipo de paciente. En esta situación, además, se debe considerar el inicio de isotretinoína oral⁵⁹.

El mayor problema con el tratamiento antibiótico es la resistencia, la cual ha demostrado ir en aumento y se ha visto con todos los antibióticos, y es más frecuente con la eritromicina⁶⁰.

Los mecanismos mediante los cuales los antibióticos ejercen su actividad antibacteriana en el acné son diversos. Las ciclinas, los macrólidos y la clindamicina inhiben la síntesis de proteínas bacterianas; el trimetoprim-sulfametoaxasol interfiere con el metabolismo de los folatos bacterianos, y las quinolonas inhiben la girasa bacteriana de ADN.

Sin embargo, la acción antibacteriana de los antibióticos no es la única propiedad que les confiere valor en el manejo del acné. Se ha demostrado que estos medicamentos tienen la capacidad de disminuir las lipasas bacterianas de *P. acnes* y poseen efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios por inhibición directa, dependiente de la dosis, de la mitosis de los linfocitos. Además, inhiben la fagocitosis y disminuyen la secreción de citocinas proinflamatorias, como el FNT- α y las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) al mismo tiempo que promueven la secreción de citocinas antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL-10). De manera más específica, las ciclinas pueden modificar la vía del complemento mediante la disminución de la actividad del factor C3^{61,62,63}.

CICLINAS

Las ciclinas deben usarse como la primera línea de los antibióticos orales para el manejo del acné pápulo-pustuloso moderado a extenso. Existen tetraciclinas de primera y segunda generación. En el primer grupo podemos contar con las tetraciclinas HCL, las oxitetraciclinas, la minociclina y la doxiciclina. Por otro lado, la limeciclina es una tetraciclina de segunda generación. En términos generales, tanto la minociclina como la doxiciclina y la limeciclina, ofrecen comodidad para su dosificación gracias a su administración una vez al día y una asociación menor a efectos gastrointestinales⁶⁴. Varios estudios han comparado las ciclinas de primera y segunda generación, sin encontrar una diferencia significativa en cuanto a su eficacia⁶⁵.

El uso de tetraciclinas se recomienda para el tratamiento del acné con un nivel de evidencia I. Por otro lado, se ha demostrado que su eficacia clínica y la rapidez en la respuesta al tratamiento con este grupo de antibióticos,

se pueden mejorar al combinarse con retinoides tópicos⁶⁶.

En niños menores de 12 años, el uso de estos antibióticos está contraindicado por la inhibición del crecimiento esquelético y la alteración de los dientes en formación. Igualmente, se contraindica su uso en mujeres embarazadas por el alto riesgo de teratogenicidad⁶⁷.

A continuación se describen algunos aspectos relacionados con cada una de ellas.

Doxiciclina

Su mecanismo de acción, al igual que el de todas las tetraciclinas, se basa en la actividad antimicrobiana, al reducir la concentración de lipasa de *P. acnes* y disminuir los niveles de ácidos grasos en el folículo. Regula, además, la respuesta inflamatoria del huésped, mediante la inhibición de múltiples proteinasas y citocinas, incluyendo la MMP-8, la MMP-13, la MMP-9, la interleucina 1 β y el FNT- α ⁶⁸.

Dosis: la dosis recomendada de doxiciclina es de 100 mg al día pues su gran liposolubilidad favorece la biodisponibilidad en la unidad pilo-sebácea. Actualmente, en varios países hay disponibilidad de minidosis de doxiciclina (con presentaciones de 50 mg) que reducen algunos efectos secundarios, en especial la fotosensibilidad, pero consiguiendo el efecto terapéutico deseado.

Efectos secundarios: se han reportado algunas reacciones de fotosensibilidad con dosis superiores a 100 mg al día. La administración con las comidas y suficiente agua, disminuye los efectos gastrointestinales indeseables⁶⁹.

Los efectos indeseables más importantes de la doxiciclina son los trastornos gastrointestinales, especialmente la esofagitis erosiva que se produce al tomar la dosis con el estómago vacío y poca agua, especialmente en la noche. Los principales informes sobre fotosensibilidad se han asociado al uso de doxiciclina y consisten en foto-onicólisis, hiperpigmentación y eritema posinflamatorio; este última depende de la dosis, del tipo de piel y de la intensidad de la luz ultravioleta⁶⁹.

Muchos de los casos de reacciones medicamentosas sistémicas con eosinofilia (*Drug Rash with Eosinophilic Systemic Syndrome, DRESS*) son atribuidos a la minociclina, pero recientemente se han publicado tres casos asociados a la doxiciclina⁷⁰.

Minociclina

Por sus características farmacocinéticas, la minociclina es la ciclina más efectiva para el acné. Es efectiva en el acné vulgar moderado, pero no se debe recomendar como la primera alternativa terapéutica por el riesgo de efectos secundarios graves que, aunque raros, pueden presentarse⁷¹.

Dosis: la dosis recomendada en la mayoría de los estudios es de 100 mg al día, la cual es la mitad de la dosis recomendada en otras indicaciones terapéuticas, aunque puede incrementarse incluso a 200 mg al día, si fuera necesario⁷².

Es más hepatotóxica que otras tetraciclinas, debido a que su metabolismo ocurre principalmente en el hígado, a diferencia de la eliminación por vía renal descrita para el resto de ellas. Esto le da la posibilidad de formar metabolitos reactivos que pueden servir como antígenos para iniciar una reacción autoinmunitaria. Antes de iniciar el tratamiento con minociclina, se deben solicitar exámenes de eritrosedimentación, anticuerpos antinucleares (ANA) y pruebas hepáticas, y hacer controles periódicos de los mismos⁷³.

En el 2006, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la presentación de tabletas de minociclina de liberación retardada en dosis diarias de 1 mg/kg con actividad antimicrobiana en el acné moderado a extenso, para pacientes mayores de 12 años. Esta dosis es antimicrobiana, a diferencia de la doxiciclina que, a dosis de 40 mg, sólo posee actividad antiinflamatoria, con efectos secundarios leves.

Su principal efecto secundario se presenta en el sistema vestibular, pero es mucho más leve que con las otras presentaciones. Además, se han reportado cefalea, prurito, diarrea, sordera y fatiga en los primeros cinco días de tratamiento^{74,75}.

Las presentaciones disponibles de minociclina son las siguientes:

- Minociclina de liberación inmediata: 50 a 100 mg, una o dos veces al día.
- Minociclina de liberación retardada: 1 mg/kg al día (45 a 135 mg al día)⁷⁶.

Efectos secundarios: la minociclina produce importantes efectos secundarios que no son frecuentes, pero que, debido a su seriedad, deben ser tenidos en cuenta en el momento de orientar la prescripción. Entre ellos están: el síndrome de tipo lupus (*lupus-like*), hasta 8,5 veces más frecuente que con las otras tetraciclinas y que aumenta, al igual que la pigmentación, con la dosis acumulada; hepatitis autoinmunitaria, artritis, tiroiditis y poliarteritis nudosa; fotosensibilidad, foto-onicólisis, coloración de los dientes y síndrome de Stevens-Johnson.

También se han reportado casos de disfunción hepática grave, incluyendo la muerte a las pocas semanas de comenzar el tratamiento. Las hepatitis autoinmunitarias se presentan después de tratamientos de más de un año, especialmente en mujeres y, generalmente, se asocian con los síntomas del síndrome de tipo lupus (*lupus-like*)⁷⁵⁻⁷⁷.

Igualmente, se han descrito reacciones de hipersensibilidad, como neumonitis, eosinofilia, síndrome similar a

la enfermedad del suero, síntomas sistémicos (DRESS), artritis, vasculitis y hepatitis.

La eficacia de la minociclina en el tratamiento del acné vulgar moderado está demostrada por diferentes estudios clínicos multicéntricos y de asignación aleatoria y en revisiones sistemáticas, en los que se muestra una respuesta más temprana de las lesiones inflamatorias al finalizar la cuarta semana, cuando se compara con la oxitetraciclina; sin embargo, al final del tratamiento la respuesta es igual para ambos medicamentos. Lo mismo ocurre cuando se compara la minociclina con la limeciclina; por lo tanto, no hay pruebas suficientes para justificar la minociclina como la primera línea de tratamiento, dada la diferencia en precio y la controversia que todavía existe sobre su seguridad⁷⁷.

Limeciclina

Es una metilenilisina de tetraciclina obtenida de la reacción química entre la tetraciclina y la lisina en presencia de formaldehído. Además de su efecto antibacteriano, la limeciclina tiene un efecto antiinflamatorio que ejerce por medio de su acción antilipasa, al inhibir las respuestas de proliferación de los linfocitos y la quimiotaxis de los neutrófilos, la fagocitosis y la conversión de C3 a sus productos activos, una vez activada la cascada del complemento.

Dosis: la dosis recomendada para el tratamiento del acné es de 300 mg al día, durante 12 semanas. Este profármaco se degrada con rapidez en el tubo digestivo para su conversión a tetraciclina. Se recomienda el tratamiento por períodos de tres meses para evitar el riesgo de resistencia bacteriana. Además, el uso concomitante con tratamiento conjunto que incluyan retinoides tópicos y peróxido de benzoilo, aumenta su eficacia.

Contraindicaciones: la limeciclina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a las tetraciclinas y, debido a su excreción renal, debe evitarse el uso en casos de insuficiencia renal, así como en otros trastornos renales o hepáticos graves. También, se ha asociado a casos de hipertensión intracraneal.

Recomendaciones para el uso de las ciclinas en acné

1. Las dosis deben mantenerse durante las 12 semanas.
2. No se debe usar minociclina por sus efectos secundarios potencialmente graves.
3. Se deben ingerir con abundante agua y de preferencia con el estómago vacío.

Trimetoprim-sulfametoxasol

El trimetoprim-sulfametoxasol puede utilizarse para el tratamiento del acné (nivel de evidencia I)^{60,62}. Se usa en casos de acné nódulo-quístico, cuando no se puede dar isotretinoína oral o cuando se ha probado que hay falla terapéutica con los otros antibióticos.

En cuanto a los efectos indeseables de este antibiótico, se ha asociado con reacciones cutáneas graves como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, que se puede presentar en los primeros dos meses del inicio del tratamiento. También pueden producir reacciones hematológicas, como agranulocitosis, trombocitopenia y pancitopenia, que si bien son infrecuentes, se asocian generalmente al empleo de dosis más altas de las convencionales y al uso en pacientes con historia de deficiencias de ácido fólico⁷⁸⁻⁸⁰.

La asociación de 160 mg de trimetoprim y 800 de sulfametoxazol se considera la tercera línea terapéutica en el manejo del acné y se recomienda una dosis de dos tabletas al día.

Consideraciones generales para el inicio de antibióticos sistémicos en pacientes con acné

Nivel de evidencia V

1. Antes de iniciar el tratamiento, es fundamental realizar una buena historia clínica detallada, registrando el antecedente de tratamiento antibiótico para acné, hepatitis o insuficiencia renal.
2. Es importante que, al iniciar la administración de antibióticos sistémicos para el acné, se instaure simultáneamente un buen esquema de tratamiento tópico, especialmente con retinoides y peróxido de benzoilo.
3. Se debe evaluar al paciente a las 6 u 8 semanas con un máximo de 12 semanas, para determinar la respuesta, el grado de satisfacción, la tolerabilidad y los efectos secundarios.
4. No existen recomendaciones generales en cuanto a exámenes previos al iniciar el tratamiento. Puede ser recomendable realizar un cuadro hemático inicial, con recuento de plaquetas y control periódico, pero, especialmente, en los pacientes tratados con trimetoprim-sulfametoxasol.
5. Debe evitarse el uso de trimetoprim-sulfametoxasol en pacientes con deficiencia de folatos o hematopoyesis megaloblástica.

TABLA 6. Consideraciones generales para el inicio de antibióticos sistémicos en pacientes con acné

Recomendaciones para el uso de antibióticos orales en el tratamiento del acné

1. Los antibióticos orales están indicados para el manejo del acné en los siguientes casos (Nivel de evidencia I):
 - Acné moderado a extenso.
 - Acné inflamatorio resistente al tratamiento tópico.
 - Acné con compromiso del tronco.
2. Para limitar el riesgo de resistencia bacteriana con antibióticos orales, se recomienda (nivel de evidencia V):
 - Combinar con retinoide tópico cuando se decida iniciar antibiótico tópico o sistémico.
 - No usar antibióticos orales por períodos menores de 8 semanas ni mayores de 12 semanas.
 - A sociar peróxido de benzoilo, siempre que se decida iniciar un antibiótico sistémico.
 - No usar antibióticos orales como monoterapia.
 - No utilizar los antibióticos orales como tratamiento de mantenimiento.
3. Para el tratamiento del acné se recomienda el uso de tetraciclinas (nivel de evidencia I)
4. Las tetraciclinas más eficaces son la minociclina y la doxiciclina, y hay pruebas de la superioridad de la minociclina frente a la doxiciclina en la reducción de *P. acnes* (nivel de evidencia II).
5. Las tetraciclinas están contraindicadas en niños menores de 12 años y en mujeres embarazadas (nivel de evidencia V).
6. Se recomienda el uso de eritromicina para el manejo de pacientes con acné que no pueden recibir tetraciclinas (nivel de evidencia I).
7. El uso de trimetoprim-sulfameotoxasol se recomienda en casos de acné resistente al tratamiento con antibióticos convencionales (nivel de evidencia I).
8. El uso de trimetoprim-sulfametoxasol se recomienda en casos de acné nódulo-quístico, cuando esté contraindicado el uso de isotretinoína oral (nivel de evidencia III).
9. Para el tratamiento del acné extenso y del acné fulminans, se recomienda el uso de dapsona (nivel de evidencia III).

TABLA 7. Recomendaciones para el uso de antibióticos orales en el tratamiento del acné.

Dapsona

Se desconoce su mecanismo de acción en el tratamiento del acné, pero, posiblemente, actúa inhibiendo la migración de células inflamatorias a la piel por medio de sus efectos en el sistema de mieloperoxidasas intracitoplasmáticas de las células inflamatorias. No se recomienda su uso en recién nacidos ni en mujeres embarazadas, por la posibilidad de producir anemia y hemólisis en los pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)⁸¹. Su mecanismo de acción antimicrobiana es similar al de las sulfonamidas, inhibiendo la síntesis del ácido dihidrofólico⁸².

Además, la dapsona tiene acción antiinflamatoria, sobre todo en dermatosis con acumulación de neutrófilos, e interfiere en la migración quimiotáctica de estas células.^{83,84}

La dapsona puede alterar los mecanismos efectores

antiinflamatorios por múltiples vías, sin tener influencia sobre el proceso patogénico inicial. Un factor primordial es la disminución de prostaglandinas y leucotrienos, que lleva a una disminución de los efectos inflamatorios. Esto explica el por qué la dapsona es efectiva en el tratamiento de gran variedad de enfermedades dermatológicas que tienen diferentes causas.⁸⁵

Se sabe que la dapsona puede inducir agranulocitosis y que, comparada con medicamentos similares, tiene un patrón de riesgo único.⁸⁸ El metabolismo de la dapsona por medio del citocromo P-450 a hidroxilaminas, es el responsable de algunos efectos colaterales, como metahemoglobinemía, hemólisis y agranulocitosis fatal, aunque no está claro el mecanismo mediante el cual las hidroxilaminas producen dichos efectos.⁸⁶

Entre las indicaciones de la dapsona están el acné nódulo-quístico y el acné fulminans, que no puedan tratarse

con isotretinoína. Se recomienda una dosis de 100 mg por día durante tres meses.^{97,88}

Isotretinoína oral

Consideraciones generales La isotretinoína es un retinóide oral que fue lanzado al mercado en 1982, revolucionando el tratamiento del acné extenso. Recientemente se ha discutido la indicación real de la molécula en el algoritmo terapéutico de la enfermedad, como consecuencia de una tendencia cada vez mayor a su utilización para casi todas las formas de acné⁹⁰⁻⁹⁴. Sin embargo, el acné extenso es, hasta el momento, la única indicación con soporte en la literatura.

Se considera acné extenso aquel de presentación nódulo-quística o *conglobata*, pero la gravedad también se puede determinar por la extensión, el sitio afectado y la cantidad de lesiones. La afectación psicológica a causa de la enfermedad es también un criterio de seriedad, así como las fallas ante los tratamientos convencionales⁹⁵⁻⁹⁸. En este sentido, es importante aclarar que no puede considerarse una falla terapéutica antes de, al menos, seis meses de tratamiento conjunto en aquellos casos moderados a extensos^{99,100}. El acné tardío en mujeres y el acné dismórfico también constituyen indicación de manejo con isotretinoína oral¹⁰¹⁻¹⁰⁷.

Según el consenso del grupo, se recomienda el uso juicioso de la isotretinoína oral, dado que, según los reportes de otros países, un aumento leve en las tasas de su utilización representa una carga importante para el sistema de salud y un riesgo por su teratogenicidad¹⁰⁸. Se destaca la responsabilidad del dermatólogo en el mantenimiento de la viabilidad del mismo.

Tasas de recaída En general, 95% de los pacientes que presentan recaídas, lo hacen antes del tercer año luego de su suspensión. Se calcula que, luego de cuatro meses de suspendido el tratamiento completo con isotretinoína, la tasa de recaídas es de 5%. Al cabo de un año, este porcentaje puede alcanzar el 10% y después de 5 años, entre 40% y 60% de los pacientes habrá recaído, si no se emplea un tratamiento de mantenimiento¹⁰⁹⁻¹¹¹. Entre los pacientes con un mayor riesgo de recaídas se pueden contar aquellos con lesiones extensas en el tronco, y aquellos con inicio de la enfermedad antes de los 20 años –y, en particular, antes de los 16 años– que hayan requerido manejo con isotretinoína oral¹¹²⁻¹¹⁴.

Dosificación y tiempo de tratamiento

Para evitar posibles efectos secundarios relacionados con la dosis, se recomienda iniciar con 0,5 mg/kg con un ajuste de la dosis durante el tratamiento para optimizar el efecto terapéutico. Esta dosis reemplaza la recomendación de dosis de inicio de 0,5 a 1,0 mg/kg por día¹¹⁵.

Recomendaciones para el monitoreo del paciente en tratamiento con isotretinoína oral

Nivel de evidencia V

1. Perfil lipídico

- Debe realizarse antes de iniciar el tratamiento y repetirse a las 4 y 8 semanas.
- Si es normal, debe repetirse a las 4 y a las 8 semanas.
- Si hay alguna elevación, debe repetirse mensualmente.
- Si hay elevación del colesterol (<300 mg/dl) o elevación de los triglicéridos (<400 mg/dl) debe indicarse dieta y ejercicio. Si no hay mejoría, se indican hipolipemiantes orales.
- Si la elevación supera los niveles mencionados, debe suspenderse el tratamiento.
- Si los valores son normales a las 8 semanas, se continúa evaluando cada 3 meses.

2. Pruebas de función hepática

- Deben practicarse antes de iniciar el tratamiento y repetirse a las 4 y 8 semanas.
- En caso de elevación, no debe iniciarse el tratamiento antes de conocerse las causas.
- Luego del inicio del tratamiento, deben repetirse las pruebas mensualmente.
- Si hay elevaciones superiores a dos veces los valores normales, debe suspenderse el tratamiento.
- Si los valores son normales a las 8 semanas, se debe continuar con la evaluación cada 3 meses.

3. Cuadro hemático

- Debe practicarse antes de iniciar el tratamiento.
- Si hay hallazgos anormales, debe investigarse la causa antes de iniciar el tratamiento y hacer una evaluación mensual.
- Si los valores iniciales son normales, se debe continuar con la evaluación sólo si se sospecha alguna anormalidad.

TABLA 8. Recomendaciones para el seguimiento del paciente en tratamiento con isotretinoína oral.

En general, se recomienda que el tratamiento se continúe hasta lograr dosis totales de 120 a 150 mg/kg, con lo que se reducen los riesgos de recaídas posteriores. Las dosis mayores de 150 mg/kg no generan un beneficio terapéutico adicional según la experiencia acumulada; sin embargo, algunos autores plantean el uso de dosis

Recomendaciones para la anticoncepción en mujeres en edad fértil candidatas para el tratamiento con isotretinoína oral

Nivel de evidencia V

1. Debe indicarse el uso de un método de barrera asociado con un método hormonal
2. La anticoncepción debe instaurarse, al menos, un mes antes del inicio del tratamiento.
3. La anticoncepción debe mantenerse hasta un mes después de la suspensión o terminación del tratamiento.
4. La primera dosis de isotretinoína debe administrarse el primer día de la menstruación.
5. No debe iniciarse la isotretinoína oral sin haberse obtenido una prueba negativa de embarazo.

TABLA 9. Recomendaciones para la anticoncepción en mujeres en edad fértil candidatas para el tratamiento con isotretinoína oral.

de hasta 200 mg/kg en ciertas circunstancias, como en aquellos pacientes que no logran la resolución completa de las lesiones al alcanzar la dosis de 150 mg/kg¹¹⁶.

Estudios recientes demuestran que los pacientes con acné pueden beneficiarse con dosis bajas e intermitentes de isotretinoína. Las dosis entre 0,15 mg/kg y 0,40 mg/kg han sido reportadas como efectivas con una baja incidencia de efectos secundarios¹¹⁷.

Strauss *et al.* encontraron que las dosis diarias de 0,4 mg/kg de isotretinoína “micronizada” eran efectivas en los pacientes con acné nodular extenso recalcitrante, con bajo riesgo de alteraciones mucocutáneas e hipertrigliceridemia, en comparación con aquellos que recibían dosis estándar de isotretinoína¹¹⁸.

Para minimizar los posibles efectos colaterales y, en especial, la reactivación inflamatoria, la mayoría de los autores coincide con un inicio de dosis de 0,5 mg/kg por día, e incrementar la dosis en forma progresiva y según la tolerabilidad, hasta llegar a la dosis diaria de 1 mg/kg por un lapso de 16 a 20 semanas de tratamiento⁹⁷.

En general, con los esquemas clásicos con dosis totales de 120 a 150 mg/kg se obtienen mejorías del 85%. Además, se calcula que el 15% de los pacientes no presentará una remisión completa. Del 20% al 40% experimentará recaídas, que en 78% de los casos se producen en los primeros 18 meses de suspendido el tratamiento y en 18%, entre los 18 y los 36 meses siguientes¹¹⁹.

Los factores que contribuyen a la necesidad de es-

Recomendaciones para el uso de isotretinoína oral en pacientes con acné

1. Se recomienda el uso de isotretinoína oral para pacientes con acné nodular extenso (nivel de evidencia I).
2. También puede recomendarse su uso en pacientes con acné menos extenso resistente a otros esquemas de tratamiento, o en el momento en el que el acné produce cicatrices físicas o psicológicas (nivel de evidencia V).
3. Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda educar al paciente con respecto al riesgo, frecuencia y manejo de los posibles efectos secundarios (nivel de evidencia V).
4. Debido a los potenciales efectos secundarios de la isotretinina oral, es recomendable el seguimiento con exámenes de laboratorio antes del tratamiento y durante el mismo (véase la tabla de recomendaciones).
5. Es obligatoria la observación de las recomendaciones de anticoncepción en las pacientes candidatas a tratamiento con isotretinoína oral (véase la tabla de recomendaciones).
6. Contraindicaciones absolutas del tratamiento con isotretinoína oral:
 - Incumplimiento con las recomendaciones de anticoncepción
 - Lactancia materna
 - Hipersensibilidad a sus componentes
7. Contraindicaciones relativas del tratamiento con isotretinoína oral
 - Leucopenia
 - Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia moderada o grave
 - Disfunción hepática
 - Niños menores de 12 años
 - Disfunción renal grave o hipotiroidismo
 - Síntomas depresivos o ideaciones suicidas
 - Pseudotumor cerebral

TABLA 10. Recomendaciones para el uso de isotretinoína oral en pacientes con acné

quemas terapéuticos más prolongados o ciclos de tratamiento repetidos, comprenden esquemas de dosis bajas menores de 0,5 mg/kg al día, la presencia de acné extenso, el compromiso extrafacial, el inicio del tratamiento a edades muy tempranas y una historia prolongada de acné¹²⁰.

Efectos secundarios Es muy importante educar al paciente con respecto a los posibles riesgos del tratamiento con isotretinoína oral, antes de iniciar el tratamiento¹²¹.

En particular, se han descrito efectos mucocutáneos indeseables, como xerosis de la piel, especialmente en palmas y plantas. Puede presentarse también una “dermatitis por retinoides”, con eritema y descamación generalizados. Sin embargo, las reacciones alérgicas a los retinoides son poco frecuentes¹²¹⁻¹²⁴.

Además, hay hallazgos controversiales con respecto a los efectos secundarios que pueden tener las dosis altas de isotretinoína oral sobre el metabolismo óseo, como resorción, principalmente en adolescentes. Por otro lado, pueden presentarse mialgias, rigidez muscular y dolor lumbar ocasional¹²⁵⁻¹²⁸.

En los ojos, el uso de isotretinoína oral puede ocasionar resequedad que se normaliza al suspender el tratamiento. Otras alteraciones menos frecuentes incluyen opacidad corneal, miopía y cataratas¹²⁹⁻¹³².

El tratamiento con isotretinoína oral debe estar encuadrado bajo un estricto seguimiento con pruebas de laboratorio. Las pruebas deben incluir determinación de los títulos de triglicéridos, colesterol, transaminasas y cuadro hemático completo^{133, 134}.

Otros efectos secundarios Se han reportado efectos psiquiátricos secundarios con el uso de la isotretinoína oral. Entre 1982 y 2002 se reportaron 3.104 casos, que incluyeron 173 casos de suicidio¹⁴². Sin embargo, no se ha podido demostrar una relación de causalidad directa entre el uso del medicamento y la aparición de depresión, psicosis o suicidio¹³⁵⁻¹³⁸. Por lo tanto, la recomendación es hacer una historia clínica cuidadosa a este respecto, advertir al paciente y sus familiares si se detectan cambios en el comportamiento, y suspender el medicamento cuando se considere necesario.

Teratogénesis Al igual que con otros retinoides sistémicos, la isotretinoína es un potente teratógeno. De acuerdo con las recomendaciones de la FDA, el medicamento está contraindicado en mujeres gestantes o con planes de embarazo, debido a los daños fetales permanentes que pueden ocurrir con su administración, independientemente de la dosis o de la edad de gestación, si bien el riesgo es mayor durante el primer trimestre^{139, 140}.

Advertencia: la teratogénesis se da con mínimas dosis y aunque el niño no tenga malformaciones aparentes, se debe hacer un seguimiento estricto por varios años, porque se han descrito anomalías de la cognición y del desarrollo, que aparecen muy posteriormente al nacimiento.

Una vez finalizado el tratamiento, un período de anticoncepción de un mes resulta suficiente para evitar exposiciones. Por otro lado, el tratamiento no produce efectos

a largo plazo sobre la fertilidad¹⁴¹. Para considerar una anticoncepción efectiva, se recomienda el inicio de la misma, al menos, un mes antes del inicio y hasta un mes después de finalizado el tratamiento. La primera dosis de isotretinoína oral debe administrarse al inicio de la menstruación y después de obtenida una prueba negativa de embarazo. Finalmente, es recomendable la anticoncepción mediante el uso concomitante de un método de barrera y uno hormonal¹⁴².

Tratamiento de mantenimiento

Como se mencionó anteriormente en este mismo documento, el acné es una enfermedad que reúne las características suficientes para ser considerada como crónica. Se trata, además, de una enfermedad en la que hasta en 40% de los casos se pueden presentar recaídas y reactivaciones. Por esta razón, una vez obtenida la mejoría, se recomienda instaurar tratamiento de mantenimiento durante 6 a 12 meses. El médico debe estar capacitado, por lo tanto, para reconocer los pacientes con alto riesgo de recaída.⁹⁷

Mantenimiento

El medicamento de elección para mantenimiento debe tener como objetivo terapéutico los microcomedones, como lesión inicial del acné. Por esta razón, el efecto queratolítico de los retinoides tópicos en monoterapia, o combinados con antibiótico o peróxido de benzoilo cuando el acné es inflamatorio, será adecuado en esta fase de tratamiento. En cuanto a los retinoides tópicos, tanto la tretinoína como los fármacos más modernos como el adapaleno y el tazaroteno, han mostrado alta tasa de efectividad, y el adapaleno es el mejor tolerado y con menos efectos irritantes locales.¹⁴³⁻¹⁴⁷

En pacientes mujeres, otros medicamentos de elección para el control del acné como tratamiento de mantenimiento, son los anovulatorios orales con antiandrógenos. Representan una excelente opción en la práctica diaria. Están indicados en mujeres con necesidad de anticoncepción, síndrome de ovario poliquístico o empeoramientos premenstruales importantes.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Algoritmo terapéutico para el abordaje del paciente con acné

Con el fin de sintetizar las recomendaciones terapéuticas planteadas en este documento, el grupo de estudio recomienda el siguiente algoritmo terapéutico, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y el patrón inflamatorio de sus lesiones (FIGURA 1).

Tratamiento del acné fulminans

El acné *fulminans* constituye una situación particular que

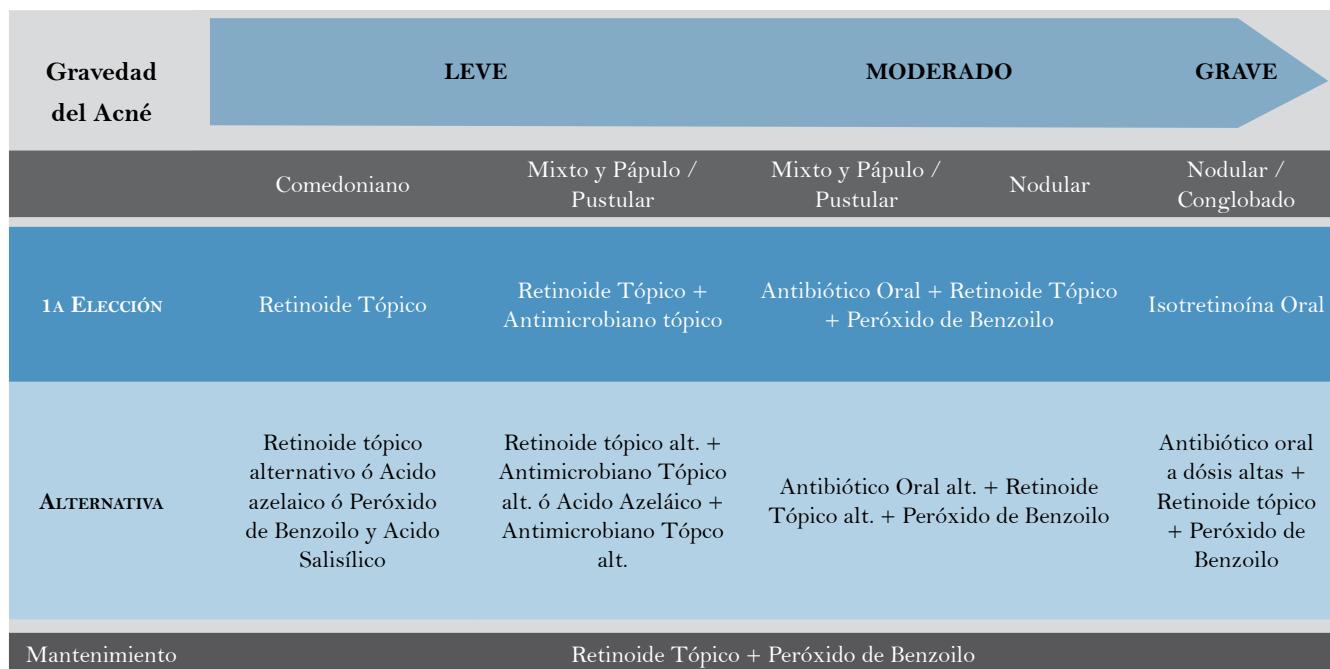


FIGURA 1. Algoritmo terapéutico para el abordaje del paciente con acné

Determinantes de mayor riesgo de recaídas en pacientes con acné

1. Pieles muy oleosas.
2. Antecedentes familiares de acné extenso.
3. Mujeres con signos de hiperandrogenismo.
4. Tratamiento crónico con medicamentos que puedan facilitar el acné:
 - Anticonvulsivos
 - Suplementos con vitamina A
 - Corticoides
5. Acné persistente después de los 20 años

TABLA 11. Determinantes de mayor riesgo de recaídas en pacientes con acné

determina la necesidad de un manejo especial. La combinación de esteroides orales e isotretinoína oral es el manejo recomendado de primera línea para esta condición. Se sugiere iniciar con prednisona en dosis diarias de 0,5 a 1 mg/kg durante dos a tres semanas, con una reducción gradual de la dosis hasta completar seis semanas de tratamiento. Por otro lado, la dosis de isotretinoína es variable. Se recomienda iniciar con una dosis diaria de 0,25 mg/kg con incremento gradual. Algunos autores recomiendan llegar hasta 1 mg/kg por día¹⁵¹. El manejo

Recomendaciones para el tratamiento de mantenimiento en acné

1. Después de alcanzar la mejoría, debe instaurarse el tratamiento de mantenimiento por 6 a 12 meses (nivel de evidencia V).
2. Se recomienda hacer el tratamiento de mantenimiento con retinoides tópicos en combinación con un antimicrobiano tópico. Se prefiere el peróxido de benzoilo para limitar el riesgo de resistencia bacteriana (nivel de evidencia II).

TABLA 12. Recomendaciones para el tratamiento de mantenimiento en acné.

con estos dos medicamentos puede iniciarse de manera simultánea, aunque algunos autores recomiendan instaurar el tratamiento con prednisona cuatro semanas antes de iniciar la isotretinoína.

Otros tratamientos recomendados para esta condición son las sulfonas, como la diamino-difenil-sulfona que, si bien son de valor limitado, pueden utilizarse en aquellos casos en los que se contraindique el manejo con isotretinoína oral. Se recomienda iniciar con dosis diarias de 100 mg, y reducir hasta 50 mg al día con la mejoría de los síntomas, manteniendo esta dosis por el tiempo que se considere necesario^{152,153}.

Recomendaciones para el manejo del acné fulminans

1. Se recomienda el tratamiento con la combinación de esteroides e isotretinoína oral (nivel de evidencia V).
2. En casos en los que el uso de la isotretinoína oral esté contraindicado, se recomienda el tratamiento con sulfonas (nivel de evidencia V).

TABLA 13. Recomendaciones para el manejo del acné fulminans

Opciones terapéuticas emergentes

Tratamiento con láser y luz

El interés por nuevas opciones terapéuticas para el manejo del acné, como los tratamientos a base de luz o láser, es creciente. Si bien aún se trata de tratamientos con sustento limitado, las investigaciones en este tema son cada vez más populares. Las investigaciones publicadas cobijan un rango amplio de tratamientos entre los cuales se cuentan la luz visible, la luz pulsada (Intense Pulsed Light, IPL), el láser fraccionado y el tratamiento fotodinámico con agentes fotosensibilizadores o sin ellos. Sin embargo, los estudios existentes a la fecha ofrecen ciertas falencias en su diseño, como la ausencia de controles o la inclusión de poblaciones de estudio muy pequeñas. Además, son escasas las comparaciones de los resultados de estos tratamientos con los obtenidos con los fármacos tradicionales¹.

En particular, la luz azul ha demostrado ser eficaz para el tratamiento del acné. Sin embargo, la eficacia es muy variable en los diferentes estudios y las tasas de recaída observadas son altas¹⁵⁴⁻¹⁵⁷. Por otro lado, se han reportado resultados positivos con el uso de láser de 1.450 nm en pacientes con acné^{158,159} mientras que los resultados observados con el láser de 585 nm han resultado contradictorios.

Sin duda alguna, el tratamiento fotodinámico con fotosensibilizadores tiene los mejores resultados dentro de este grupo de alternativas. Infortunadamente, no es posible concluir con respecto a los esquemas precisos de tratamiento ni a la metodología más aceptada, debido a la variabilidad observada en este sentido, en los diferentes estudios revisados⁶⁰⁻¹⁶⁴.

Finalmente, es claro que no sólo los hallazgos son aún limitados en relación con estas opciones terapéuticas, sino que también la experiencia, en especial en nuestro medio,

Recomendaciones para el uso de láser y luz para el acné

1. La luz azul ofrece una eficacia variable en el manejo del acné y la tasa de recaídas posterior al tratamiento es alta (nivel de evidencia IV)..
2. El uso de láser de 1.450 nm ha reportado resultados positivos en los pacientes con acné (nivel de evidencia V).
3. El tratamiento fotodinámico con fotosensibilizadores se puede usar en el manejo del acné (nivel de evidencia IV).
4. El uso concomitante de tratamiento con luz y tratamiento médico podría ser de utilidad en el manejo del acné (nivel de evidencia IV).

TABLA 14. Recomendaciones para el uso de láser y luz para el acné

es bastante escasa. El grupo de estudio ha generado un consenso con respecto a las recomendaciones para el uso de tratamientos emergentes, como los tratamientos con luz y láser, y considera que aún es necesario tener más información para poder determinar de una manera más precisa su verdadera indicación y potencial terapéutico.

Consenso del grupo

Aún se necesita más información para definir con mayor precisión la indicación del tratamiento con láser y con luz dentro del arsenal terapéutico del acné (nivel de evidencia V).

Tratamiento hormonal

Los andrógenos juegan un papel crucial en la patogénesis del acné. En general, el acné no se desarrolla en ausencia de estas hormonas. Para que se presenten lesiones inflamatorias en el acné deben ocurrir algunos eventos posteriores a la presencia de los andrógenos, que incluyen factores que afectan la adhesión de los queratinocitos, el aumento de crecimiento de *P. acnes* y la acción de mediadores inflamatorios. No obstante, estos factores no se presentan sin el efecto inicial de los andrógenos¹⁶⁵. En las mujeres existen tres posibles fuentes de producción de andrógenos

1. Los ovarios: los andrógenos son producidos bajo la influencia de la folitropina (FSH) y la lutropina (LH), las cuales son secretadas por la glándula pituitaria.

- taria. Debido a la acción de la LH, las células de la teca del ovario producen androstenediona, que puede ser convertida posteriormente en testosterona.
2. Las glándulas suprarrenales: son estimuladas por la hormona corticotropina (ACTH), también secretada por la pituitaria, y producen sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA). Ésta puede ser metabolizada hacia andrógenos más potentes, como la androstenediona y la testosterona.
 3. La piel: en ella están presentes todas las enzimas necesarias para convertir compuestos, como la DHEA, en andrógenos más potentes como la dehidrotestosterona (DHT).

El tratamiento hormonal puede usarse como una alternativa a los ciclos repetidos de tratamiento con antibióticos o isotretinoína, o como complemento de los mismos. Está indicada en pacientes con seborrea intensa, alopecia androgénica, síndrome SAHA (seborrea-acné-hirsutismo-alopécia), acné de iniciación tardía o con exacerbaciones premenstruales. Igualmente, puede ser utilizada cuando se ha documentado hiperandrogenismo de origen ovárico o suprarrenal.

La paciente típica es una mujer adulta con pápulas inflamatorias y nódulos persistentes usualmente muy dolorosos, que se localizan principalmente en la parte inferior de la cara y en el cuello, y que suelen exacerbarse con la menstruación. La piel puede ser grasa o no serlo y se presentan comedones en la frente y el mentón.

Evaluación previa al tratamiento con agentes hormonales

Debido a la etiología del acné, el tratamiento hormonal es benéfico independientemente de la presencia de elevación de los andrógenos circulantes. Puede iniciarse tratamiento hormonal con base en la evaluación clínica, sin estudios de laboratorio previos, en pacientes sin signos de virilización u otras anomalías endocrinológicas. En caso de sospecha de hiperandrogenemia, ésta sería como la producida por un tumor y es, por lo tanto, suficiente con medir la testosterona total y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS).

En mujeres con acné que presentan hirsutismo, oligomenorrea o amenorrea, así como infertilidad, obesidad, acantosis nigricans o diabetes, debe hacerse una evaluación más completa, con un perfil que incluya: testosterona libre, 17-hidroxi-progesterona, lutropina (LH), folitropina (FSH), prolactina, prueba de tolerancia a la glucosa y prueba de estimulación con corticotropina. Las mediciones de insulina en sangre permiten estimar el grado de resistencia a la misma por medio de fórmulas complejas^{166,167}. Se considera resistente a la insulina a

aquella paciente con elevaciones superiores a tres veces el límite superior, una hora después de la administración de una carga de glucosa de 50 g por vía oral.

Una medición de DHEAS elevada indica que la alteración está en la corteza suprarrenal. Por otro lado, cuando el problema está en el ovario se encuentra una elevación de la testosterona y debe medirse la relación LH/FSH, con la cual se puede diagnosticar un síndrome de ovario poliquístico. La elevación de la 17-hidroxiprogesterona es indicativa de hiperplasia suprarrenal congénita^{168,169}.

Cuando la DHEAS está entre 4.000 y 8.000 ng/ml, se debe pensar en hiperplasia suprarrenal congénita. Si es mayor de 8.000 ng/ml, debe sospecharse neoplasia suprarrenal^{168,169}.

La elevación en la testosterona total hace pensar que el trastorno procede del ovario. Cuando los niveles están entre 150 y 200 ng/dl (520-700 nmol/L) o cuando la relación LH/FSH es mayor de 2 a 3, debe pensarse en síndrome de ovario poliquístico^{165,168}.

No hay unanimidad de criterio sobre el momento preciso para la toma de las pruebas de laboratorio. Unos autores conceptúan que debe hacerse durante la fase folicular (día 1 a 7 de la menstruación)¹⁶⁹, y otros recomiendan la fase de luteinización (dos semanas antes de la menstruación). Cuando la paciente ha estado recibiendo anticonceptivos orales, las pruebas deben tomarse dos meses después de su suspensión¹⁷⁰.

Medicamentos usados en el tratamiento hormonal del acné

Objetivos terapéuticos

- Supresión de la producción de andrógenos por los ovarios: anticonceptivos orales.
- Bloqueo de los receptores de andrógenos: espiro-nolactona y su derivado, drospirenona, flutamide, ciproterona.
- Supresión de la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales: corticosteroideos.
- Inhibición de las enzimas que están comprometidas en el metabolismo de andrógenos en la piel: no hay alternativas específicas actualmente.

Anticonceptivos orales

Los estrógenos y los gestágenos son los componentes activos de los anticonceptivos orales. Algunos gestágenos pueden reaccionar en forma cruzada con los receptores de testosterona lo cual puede tener un efecto androgénico y agravar el acné.

Los anticonceptivos reducen la producción de andrógenos por los ovarios inhibiendo la LH y la FSH. Un efecto antiandrogénico secundario de los anticonceptivos

es el aumento que se produce debido a los estrógenos, en la globulina transportadora (SHBG), lo cual baja los niveles circulantes de testosterona libre. Puede, también, alterar el metabolismo de los lípidos y aumentar la glucosa sérica debido a que pueden aumentar la resistencia a la insulina.

Actualmente, se usan anticonceptivos con dosis bajas de estrógenos (0,02 a 0,035) y gestágenos con menor capacidad androgénica, como el desogestrel, el gestodeno y el norgestimate (tercera generación). Éstos tienen una mayor afinidad por los receptores de progesterona que por los de testosterona, haciéndolos más selectivos en su actividad. Hay controversia en la literatura sobre si hay mayor riesgo de tromboembolia venosa asociada con estos gestágenos. Lo que sí es claro es que el riesgo de infarto es menor con estos que con los gestágenos de segunda generación, como el etinodiol, la noretindrona y el levonorgestrel¹⁶⁹.

La drospirenona es un gestágeno con actividad antiandrogénica y mineralocorticoide. La actividad anti-aldosterona de 3 mg de drospirenona es, aproximadamente, equivalente a 20 a 25 mg de espironolactona.¹⁶⁹ Esto se debe tener en cuenta cuando se van a dar los medicamentos combinados en un paciente.

La ciproterona es un gestágeno que es un bloqueador de los receptores de andrógenos, lo mismo que la clormadinona¹⁷¹.

La clormadinona es un derivado de la progesterona (17α -acetoxi-6-cloro 4,6 pregnadieno-3,20,diona) que se utiliza como anticonceptivo oral, combinada con estrógenos. Tiene un importante poder antiandrogénico sin efectos mineralocorticoides¹⁷². Su capacidad antiandrógena es el resultado de la inhibición competitiva de los receptores andrógenos y de la 5 α -reductasa. Se utiliza en dosis de 2 mg combinada con 30 μ g de estrógenos. Aunque la evidencia es limitada (nivel III), la anticoncepción con clormadinona y estrógenos parece tener un mejor efecto contra el acné que cuando se utiliza levonorgestrel y estrógenos^{173,174}. El acné puede ser agravado por anticonceptivos que contienen sólo gestágenos, como las inyecciones de medroxiprogesterona o los implantes de levonorgestrel.

Las contraindicaciones absolutas para los anticonceptivos son: embarazo, historia de tromboembolia o enfermedad cardiaca, enfermedad hepática y tabaquismo en mujeres mayores¹⁷⁵. Entre tanto, condiciones como la hipertensión, la diabetes, la migraña, la lactancia y algunos cánceres, como el de hígado y el de mama, constituyen contraindicaciones relativas del tratamiento¹⁷⁶. Al menos tres metanálisis en las últimas décadas han mostrado que no hay un aumento en la incidencia de cáncer de mama con el uso prolongado de los anticonceptivos orales¹⁷⁷⁻¹⁸⁰.

Espironolactona

Es un bloqueador de los receptores de andrógenos. Com-

pite con la testosterona y la dihidrotestosterona por los receptores de andrógenos y no es claro si tiene un efecto sobre la 5-alfa reductasa. Se usa, principalmente, en países donde no hay acceso a la ciproterona o a la clormadinona. La dosis usual es de 50 a 100 mg al día, pero pueden usarse hasta 200 mg al día. Su tolerabilidad a largo plazo es buena. Cuando se usa en mujeres mayores o en dosis altas, debe hacerse control de los electrolitos séricos¹⁸¹. La respuesta clínica se observa entre el primer y el tercer mes de tratamiento y no se ha demostrado un aumento del riesgo de carcinoma de mama¹⁷¹.

Flutamida

Es un bloqueador de los receptores de andrógenos con menor afinidad que la espironolactona, por lo cual hay que dar una dosis más alta, de 250 a 500 mg al día. Las dosis mayores de 500 mg al día se han asociado a un riesgo de hepatotoxicidad del 1% al 5%. Su principal indicación es en hirsutismo¹⁸¹.

Ciproterona

Es el bloqueador de andrógenos más importante.¹⁸² También es un gestágeno y, por lo tanto, se ha usado en anticonceptivos orales en dosis de 2 mg combinado con 0,035 mg de estrógenos. Cuando se usa como bloqueador de receptores de andrógenos, la dosis es de 50 a 100 mg al día. Se han reportado casos de hepatotoxicidad con las dosis altas.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa

Aún no es claro que tengan una acción dentro del arsenal terapéutico para el acné. Algunos gestágenos, como el norgestimato y el desogestrel, han demostrado alguna actividad *in vitro* como inhibidores de la 5-alfa reductasa.

Agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas

El nafarelin, el leuprolide y el buserelin inhiben la producción de andrógenos por los ovarios, bloqueando la liberación cíclica de LH y FSH por la pituitaria. El efecto neto es la supresión de la génesis ovárica de esteroides. Se administran en aerosol por vía nasal o en inyección. Son muy costosos. Debido a que también suprimen la producción de estrógenos, tienen efectos secundarios como la manifestación de síntomas de climaterio, osteoporosis y cefalea.

Corticoides

Se usan en el hiperandrogenismo de origen suprarrenal, especialmente en la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío causada por la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa. Puede haber hiperplasia suprarrenal congénita

Recomendaciones para el uso de tratamiento hormonal para el acné

1. El tratamiento hormonal es una alternativa recomendable para mujeres que requieren anticonceptivos orales (nivel de evidencia I).
2. Se recomienda su uso en pacientes con síndrome SAHA (seborrea-acné-hirsutismo-alopecia) (nivel de evidencia II).
3. Es recomendable en mujeres con acné de inicio tardío (nivel de evidencia II).
4. Indicaciones generales para el manejo con tratamiento hormonal en mujeres con acné:
 - Necesidad de anticoncepción
 - Signos clínicos de hiperandrogenismo
 - Hiperandrogenemia probada
 - Acné de comienzo o exacerbación en la edad adulta
 - Acné del área mandibular, porción inferior de la cara o el cuello
 - Seborrea extensa
 - Exacerbación perimenstrual de la enfermedad

TABLA 15. Recomendaciones para el uso de tratamiento hormonal para el acné.

en hombres y en mujeres, y se asocia con acné recalcitrante.

El mecanismo de acción de los corticosteroides consiste en la supresión de la liberación diurna de corticotropina, lo cual inhibe la génesis suprarrenal de esteroides y su secreción. Se pueden usar en hombres y mujeres.

La dosis diaria recomendada es de 5 a 10 mg de prednisona o de 0,25 a 0,5 mg de dexametasona. La dexametasona tiene un mayor riesgo de supresión suprarrenal. Si se confirma el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal, el tratamiento debe instaurarse de por vida. Para probar si hay supresión suprarrenal, se hace una prueba de estimulación con ACTH que consiste en administrar ACTH y medir los niveles de cortisol plasmático 30 minutos después; si ocurre una elevación en forma apropiada, se puede descartar la supresión suprarrenal¹⁸³. La respuesta se puede monitorear con los niveles de DHEA-S.

Metformina

Está indicada en pacientes con síndrome de ovario poliquístico para reducir la resistencia a la insulina e, indirectamente, también la producción de andrógenos por las células de la teca. No hay datos a largo plazo ni estudios bien diseñados que demuestren su efectividad en la reducción del hirsutismo o del acné, por lo tanto, no está considerada como terapia de primera línea.

La dosis diaria inicial es de 850 mg y se incrementa

progresivamente cada semana a dos veces al día hasta alcanzar una dosis final entre 1.500 y 2.000 mg por día.

Los efectos secundarios son: intolerancia gastrointestinal –diarrea acuosa, náuseas, dolor abdominal, distensión y flatulencia–, sabor metálico y anorexia. Se presenta en 10 a 50% de los pacientes y mejora con los días. Se disminuye con el inicio gradual de la medicación. Sólo el 5% de los pacientes no la toleran. Puede causar mala absorción de vitamina B12 y se recomienda controlar la función hepática y renal al inicio del tratamiento y luego cada año.

Las contraindicaciones son la insuficiencia renal (creatinina mayor de 1,4), la insuficiencia hepática, la falla cardíaca congestiva y el alcoholismo en pacientes con predisposición a desarrollar acidosis láctica.

Se debe suspender el medicamento antes de la administración de medios de contraste yodados, procedimientos quirúrgicos o exceso de ingestión de alcohol.

Restricciones en la dieta

Existen pocos estudios clínicos que evalúen directamente la efectividad de recomendar restricciones en la dieta en los pacientes con acné. Si bien se han conducido algunos estudios con este objetivo, sus intentos por sustentar una relación entre el acné y el consumo de alimentos, como el chocolate y el azúcar, en general, han fallado. Por lo tanto, se considera que no se puede concluir con respecto al papel de la dieta en el acné.

Algunos grupos étnicos como los esquimales presentan acné poco frecuente. Lo mismo ocurre en poblaciones de Nueva Guinea y en Aché (Paraguay). Probablemente, la causa obedezca a diferencias genéticas, factores ambientales y a su dieta con un menor índice glucémico, además de una mayor actividad física¹⁸⁴.

A pesar de la poca información con respecto a la relación causal entre condiciones o componentes específicos de la dieta y el desarrollo de acné, los estudios recientes han permitido hacer observaciones interesantes al respecto. La dieta promedio de los países occidentales ha demostrado ser insulinogénica. Por otro lado, los pacientes con predisposición genética para el desarrollo de resistencia periférica a la insulina, pueden presentar hiperinsulinemia en presencia de una dieta hiperinsulinémica.

La hiperinsulinemia, a su vez, desencadena la cascada de cambios hormonales que se asocia con la elevación de andrógenos en el ovario y en el testículo, el síndrome de ovario poliquístico, el aumento del factor de crecimiento insulínico libre (IGF-1 libre), y la inhibición de la síntesis hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Esto produce un aumento de la disponibilidad de andrógenos circulantes a los tejidos, lo que

altera la actividad de los receptores de retinoides y se manifiesta como acné, fibromas blandos, acantosis nigri cans, miopía y algunos carcinomas¹⁸⁵.

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico y acné se ha observado la importancia de los cambios en la dieta, ya que la pérdida de peso se asocia con una mejoría en la sensibilidad a la insulina y disminuye los niveles de androgénos¹⁸⁶.

Por otro lado, la ingestión excesiva de lácteos también se ha asociado a enfermedades en tejidos y órganos sensibles a las hormonas, como la piel, los senos y la próstata. Hay una contribución hormonal exógena demostrada por determinación cualitativa y cuantitativa de esteroides presentes en los lácteos. La leche puede tener prolactina, somatostatina, factor de liberación de hormona de crecimiento (GHRF-like), hormona liberadora de gonadotropinas, hormona luteinizante, hormona estimulante de tiroides, factor de crecimiento insulínico 1 y 2, prostaglandinas, lactoferrina, vitamina D, eritropoyetina, péptido intestinal vasoactivo, casomorfinas y otros¹⁸⁷.

De 75 a 90% de la leche se deriva de vacas preñadas, con contenido en progesterona y precursores de la dihidrotestosterona, que genera acné¹⁸⁸.

El dermatólogo debe recomendar, por lo tanto, una dieta balanceada, rica en ácidos grasos con omega-3, rica en frutas y verduras. Además, debe incluir preferiblemente lácteos con bajo contenido en grasa, con menor contenido hormonal. Es recomendable, también, limitar la ingestión de alimentos grasos (fritos), comidas rápidas, sodas y alimentos con alto índice glucémico, así como el exceso de lácteos, chocolates, cereales de caja y barras, jugos y bebidas enlatadas (nivel de evidencia V).

Manejo de cicatrices por acné

Las cicatrices del acné son verdaderos estigmas que pueden llevar a depresión profunda, pérdida importante en calidad de vida, cambios en el comportamiento social y trastornos psicológicos¹⁸⁹. Uno de los objetivos terapéuticos en el manejo del acné es, precisamente, evitar la aparición de secuelas físicas y emocionales y, por esta razón, hace parte de las recomendaciones del grupo la instauración precoz de un manejo agresivo del acné extenso. Sin embargo, en aquellos casos en que la preventión no fue posible el médico y el paciente se ven enfrentados a propuestas terapéuticas que, lamentablemente, no son completamente satisfactorias y aún tienen una baja posibilidad de mejorar la apariencia física de la piel afectada.

Múltiples revisiones en la literatura proponen diferentes tratamientos tópicos y quirúrgicos, sin lograr uniformidad de resultados que permitan definir protocolos

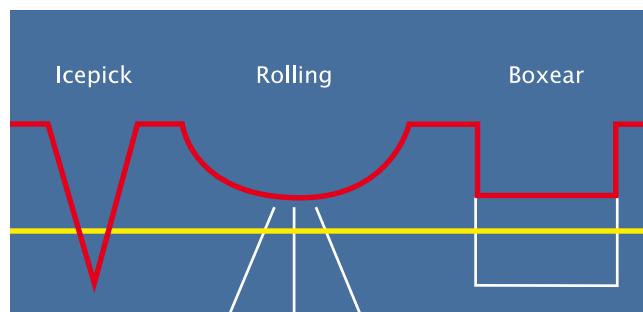


FIGURA 2. Tipos más comunes de cicatrices por acné

Métodos de tratamiento de las cicatrices por acné

1. No quirúrgicos
 - Relleno dérmico o subcutáneo
 - Quimioexfoliación
 - Dermoabrasión y microdermoabrasión
 - Reepitelización
 - Fotodermólisis selectiva
 - Radiofrecuencia
2. Quirúrgicos
 - Láser
 - Escisión en elipse
 - Escisión en sacabocado
 - Elevación con sacabocado
 - Injertos con sacabocado
 - Injertos dérmicos
 - Incisión subcutánea ("subcisión")

TABLA 16. Métodos de tratamiento de las cicatrices por acné.

de acuerdo con los niveles de evidencia adecuados, ya sea porque los estudios no son calificados o porque los resultados muestran demasiada variabilidad.

En el *Journal of the American Academy of Dermatology* de 2001, Jacob *et al.*¹⁹⁰ proponen un sistema de clasificación de las cicatrices del acné de aplicación universal, que permitiría estandarizar los estudios y resultados, para proponer protocolos de manejo más acordes con la realidad.

Según estos autores, se describen tres tipos de cicatrices deprimidas clásicas: *icepick* (en V), *rolling* (en U) y *boxcar* (en M); estas últimas, a su vez, se subdividen en superficiales y profundas. Otras cicatrices mencionadas en esta revisión, aunque menos comunes no menos importantes, son los tractos sinuosos, las cicatrices hipertróficas y los queloides (**FIGURA 2**).

Esta clasificación se usó como base en la presente revisión de artículos y en las propuestas finales que, aunque

Técnica	Indicación	Nivel de Evidencia	Observaciones
Relleno dérmico y subcutáneo	Todas las cicatrices deprimidas	V	Requiere combinación con subcisión.
Dermabrasión	Cicatrices en "V", numerosas y agrupadas; cicatrices en "U"	IV	La escisión con sacabocados y el <i>resurfacing</i> con láser son superiores en estos casos.
Microdermabrasión	Cicatrices en "M" en combinación con subcisiones, microinjertos o láser <i>resurfacing</i>	IV	Aplicación limitada
Peelings de mediana profundidad	Cicatrices superficiales atróficas	IV	No se recomienda para el manejo de cicatrices en "V" ni en casos de cicatrices fibróticas profundas
Peeling profundo	Tratamiento focal de cicatrices profundas en "V" y "U"	IV	Mejoría clínica: 82% con ATA al 65% 94% con ATA al 100%
Infiltraciones intralesionales de esteroideos	Primera línea en queloides y alternativa en cicatrices hipertróficas	IV	Para algunos es la primera línea terapéutica y el patrón de comparación
Geles de Silicona	Cicatrices hipertróficas	IV	Los estudios son de pobre calidad y muy susceptibles a sesgos; la evidencia que respalda el beneficio terapéutico es débil.

TABLA 17. Recomendaciones para el uso de métodos no quirúrgicos en el manejo de cicatrices por acné.

no logran niveles ideales de “evidencia”, sí permiten sugerir guías de manejo en las diferentes situaciones.

El tratamiento de las cicatrices de acné debe ser individualizado para cada paciente y, muy probablemente, será necesaria la combinación de técnicas y procedimientos múltiples para lograr los mejores resultados. Es esencial tener en cuenta en cada caso el tipo de piel, las tendencias de cicatrización del paciente, la historia médica, el uso reciente o permanente de medicamentos y, en general, todos aquellos datos que puedan ser de riesgo en el manejo de protocolos para su mejoría estética.

Métodos de tratamiento

Rellenos dérmicos o subcutáneos: se encuentran disponibles en diferentes materiales según su longevidad, temporales, semipermanentes o permanentes; origen, humanos, animales o sintéticos; sitio de aplicación y costo. Han revolucionado el campo de la dermatología cosmética y tienen un lugar de elección para el manejo de cicatrices deprimidas del acné.

Según el tipo de cicatriz y su profundidad, se pueden elegir rellenos como la grasa autóloga, el *fibrel*, el colágeno bovino, el colágeno humano, el ácido hialurónico, las microesferas de polimetil-metacrilato, el ácido poli-

l-láctico, la hidroxiapatita de calcio y el alcohol polivinílico; además, la polialquilamida que es el de más larga duración.

La TABLA 17 resume las recomendaciones del grupo con respecto al manejo no quirúrgico de las cicatrices por acné y su indicación de acuerdo con su clasificación.¹⁹¹⁻¹⁹⁹

Tratamiento con láser

Las cicatrices del acné se pueden manejar con láser de diferente longitud de onda e intensidad, siendo útiles en su remodelación y en reducir el eritema que se presenta alrededor. La elección del sistema láser más adecuado depende de las características de la lesión y del paciente, tales como la profundidad de las cicatrices, el grado de fibrosis, el área anatómica afectada, el fototipo de piel, las expectativas y la aceptación del paciente. Es importante evitar su uso ante la presencia de inflamación o infección.

El láser ablativo, aunque efectivo en la remodelación de las cicatrices, está asociado con excesiva reacción tisular, como eritema, edema, hiperpigmentación, o hipopigmentación, quistes de *milium*, infección y cicatrización, y es poco recomendado para pieles de fototipo V y VI. Actúa estimulando y remodelando el colágeno.

El láser de dióxido de carbono (CO₂) mejora las cica-

Técnica	Indicación	Nivel de Evidencia	Observaciones
Láser de dióxido de carbono (CO ₂)	Cicatrices atróficas	IV	Mejoría entre el 50 y el 80%; poco recomendado en pieles de tipo V y VI
Láser pulsado erbium: yttrium-aluminio-garnet	Pulsado corto y dual para cicatrices superficiales en "V" y en U; pulsado largo para cicatrices profundas en "M" y "U"	IV	Mejoría del 50%
Láser de colorante pulsado de 585 nm	Cicatrices eritematosas e hipertróficas	IV	

TABLA 18. Recomendaciones para el uso de láser y fototermólisis en el manejo de cicatrices por acné

trices atróficas, aproximadamente, entre el 50% y el 80%, vaporiza la epidermis y la dermis papilar con una profundidad de 200 a 500 µm, pero produce necrosis térmica adicional, en unas 200 a 500 µm; está indicado en cicatrices hipertróficas y en cicatrices en U. El láser de CO₂ ultrapulsado de alta energía produce mejoría clínica inmediata y prolongada en el tono, la textura y la apariencia de las cicatrices, en el 75%, como lo demostró un estudio realizado en 60 pacientes, por Wasilia, Alster *et al.*¹⁹⁹

El láser pulsado Er: YAG (*erbium: yttrium-aluminum-garnet*), es más selectivo para el agua que el anterior, produce una mejor vaporización tisular, pero con una penetración más superficial, lo cual conlleva un menor daño colateral y una cicatrización más rápida; actúa en 100 a 200 µm, con una necrosis térmica adicional, menor de 150 µm. Se aplica en tres sesiones, con un intervalo de tres semanas, y se obtiene una mejoría del 50%; es poco doloroso y no requiere anestesia. Tiene menos efectos secundarios pero, también, menor efectividad; se recomienda para cicatrices atróficas leves.²⁰⁰ Puede ser usado en modo pulsado corto y en modo pulsado dual; las dos modalidades son efectivas, en cicatrices en V y en cicatrices en U superficiales, requiriéndose en modo pulsado largo para cicatrices en M y en U profundas, como lo demostró

un estudio realizado por Woo y Park en 158 pacientes.²⁰¹

El láser no ablativo es un método menos invasivo y con menores efectos secundarios; produce una estimulación térmica selectiva del colágeno, respetando la epidermis. Está más indicado en cicatrices atróficas en M e hipertróficas que en las en V, U y queloides. Es más utilizado en pieles oscuras por tener menor riesgo de discromía. Los láseres neodimio:YAG de 1.320 nm y el diodo, 1.450 nm, han demostrado efectividad en cicatrices atróficas leves. Combinan el enfriamiento de la superficie epidérmica, con la lesión térmica de la dermis. Se recomiendan tres sesiones con un intervalo de un mes.

En un estudio comparativo de los dos en 20 pacientes con cicatrices leves a moderadas, se lograron mejores resultados con el láser de 1.450 nm. Se obtiene mayor efectividad cuando se combina con otros procedimientos, como cirugía o dermoabrasión química. La luz pulsada intensa también mejora las cicatrices atróficas, al penetrar en la dermis e inducir neoformación de colágeno.²⁰²

El láser de colorante pulsado de 585 nm produce mejoría clínica de cicatrices eritematosas e hipertróficas, al producir fototermólisis de los vasos, ruptura de los enlaces disulfuro de las fibras del colágeno, induciendo su reorganización y realineamiento y estimulación de los

Técnica	Indicación	Nivel de Evidencia	Observaciones
Elevación con sacabocado	Cicatrices en "U" y en "M"	V	Está indicada la subcisión previa.
Subcisión	Cicatrices en "M" y algunas en "U"	V	Permite liberar la dermis e inyectar materiales de relleno.

TABLA 17. Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico del acné.

mastocitos que afectan el metabolismo del colágeno.²⁰³

La fototermólisis fraccionada, utilizando fibras de erbio (Fraxel®) con una longitud de onda de 1.550 nm y usando el agua como cromóforo, produce heridas térmicas microscópicas e induce desnaturalización del colágeno dérmico, con lo que se genera neocolagénesis significativa, con importante remodelación de las cicatrices atróficas, sin efectos secundarios significativos. En un estudio, Alster *et al.* trataron 53 pacientes (fototipos I-V) con cicatrices faciales atróficas de leve a moderadas, con tres sesiones, con intervalos de un mes, y obtuvieron una mejoría del 51% al 75% en 90% de los pacientes, sin que se presentara despigmentación, ulceración, ni cicatrización. Sin embargo, se trata de un tratamiento costoso.²⁰³

Métodos quirúrgicos

Pretenden la remoción de la cicatriz para reemplazarla por una cicatriz primaria nueva más cosmética o por un injerto. Se puede realizar con ellipse o con sacabocado, o simplemente mediante la elevación del área cicatrizada para eliminar el efecto sombra de la depresión.^{1,188}

Referencias

- Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, *et al.* Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J Am Acad Dermatol. 2009;60(Suppl.5):S1-50.
- Centers for Disease Control and Prevention. Classifications of diseases and functioning and disability. In: Classifications of diseases and functioning and disability. Vol. 2008. National Center for Health Statistics; 2001 definition of disability reference. Fecha de consulta: 23 de febrero de 2009. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/icd9.htm>.
- O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. Fam Pract. 2004;21:381-6.
- Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng J. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. J Dermatolog Treat. 2004;15:372-8.
- Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, *et al.* Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. Arch Dermatol. 2006;142:597-602.
- Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. Br J Dermatol. 1999;141:297-300.
- Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol. 1999;41:577-80.
- Poli F, Dréno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France.

- J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15:541-5.
9. James WD. Clinical practice: Acne. N Engl J Med. 2005;352:1463-72.
 10. Kellett SC, Gawkrodger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. Br J Dermatol. 1999;140:273-82.
 11. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol. 2003;121:20-7.
 12. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: Implications for chronic inflammatory acne. Infect Immun. 1995;63:3158-65.
 13. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. J Immunol. 2002;169:1535-41.
 14. Kapetanovic R, Cavaillon JM. Early events in innate immunity in the recognition of microbial pathogens. Expert Opin Biol Ther. 2007;7:907-18.
 15. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammar A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. Br J Dermatol. 2005;153:1105-13.
 16. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappa B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions *in vivo*. Am J Pathol. 2005;166:1691-9.
 17. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(Suppl.):5-12.
 18. Liu PT, Phan J, Tang D, Kanchanapoomi M, Hall B, Krutzik SR, et al. CD209(1) macrophages mediate host defense against *Propionibacterium acnes*. J Immunol. 2008;180:4919-23.
 19. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. J Invest Dermatol. 2006;126:2002-9.
 20. Smith TM, Cong Z, Gilliland KL, Clawson GA, Thiboutot DM. Insulin-like growth factor-1 induces lipid production in human SEB-1 sebocytes via sterol response element-binding protein-1. J Invest Dermatol. 2006;126:1226-32.
 21. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. Horm Metab Res. 2007;39:85-95.
 22. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. Hormones (Athens, Greece). 2004;3:9-26.
 23. Wille JJ, Kydonieus A. Palmitoleic acid isomer (C16:1delta6) in human skin sebum is effective against gram-positive bacteria. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2003;16:176-87.
 24. Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S, et al. A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. Infect Immun. 2005;73:4512-21.
 25. Boehm KD, Yun JK, Strohl KP, Elmets CA. Messenger RNAs for the multifunctional cytokines interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha are present in adnexal tissues and in dermis of normal human skin. Exp Dermatol. 1995;4:335-41.
 26. Zouboulis CC, Baron JM, Bohm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J, et al. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. Exp Dermatol. 2008;17:542-51.
 27. Zouboulis CC, Bohm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes: a pathogenetic link between stress and acne. Exp Dermatol. 2004;13(Suppl.):31-5.
 28. Ziegler CG, Krug AW, Zouboulis CC, Bornstein SR. Corticotropin releasing hormone and its function in the skin. Horm Metab Res. 2007;39:106-9.
 29. Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, Fazal N, Fechner K, Furkert J, et al. Cutaneous expression of CRH and CRH-R: Is there a "skin stress response system?" Ann N Y Acad Sci. 1999;885:287-311.
 30. Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. Dermatology. 2003;206:17-23.
 31. Bohm M, Schiller M, Stander S, Seltmann H, Li Z, Brzoska T, et al. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes *in vitro* and *in situ*. J Invest Dermatol. 2002;118:533-9.
 32. Zhang L, Anthanavage M, Huang Q, Li WH, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2003;994:154-61.
 33. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin-releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:7148-53.
 34. Thielitz A, Ansorge S, Bank U, Tager M, Wrenger S, Gollnick H, et al. The ectopeptidases dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN) and their related enzymes as possible targets in the treatment of skin diseases. Front Biosci. 2008;13:2364-75.
 35. Zouboulis CC. Isotretinoin revisited: Pluripotent effects on human sebaceous gland cells. J Invest Dermatol. 2006;126:2154-6.
 36. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: A possible role in acne vulgaris. J Invest Dermatol. 2006;126:2430-7.
 37. Zouboulis CC. Leukotriene-antagonisten bei atopischen Erkrankungen und Akne. Akt Dermatol. 2003;29:419-25.
 38. Zouboulis CC, Saborowski A, Boschnakow A. Zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production. Dermatology. 2005;210:36-8.
 39. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Muller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. J Mol Med. 2006;84:75-87.
 40. Papakonstantinou E, Alestras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionysopoulos A, Adjaye J, et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. J Invest Dermatol. 2005;125:673-84.

41. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21:747-53.
42. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2003;49(Suppl.):S200-10.
43. Swinyer LJ, Swinyer TA, Britt MR. Topical agents alone in acne: A blind assessment study. JAMA. 1980;243:1640-3.
44. Shalita AR, Rafal ES, Anderson DN, Yavel R, Landow S, Lee WL. Compared efficacy and safety of tretinoin 0.1% microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6% cleanser for the treatment of acne vulgaris. Cutis. 2003;72:167-72.
45. Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: A multicenter, randomized, investigator-blinded study. J Am Acad Dermatol. 2003;49(Suppl.):S211-7.
46. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, Eichenfield L, Jones T, Clark S, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: Results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. J Am Acad Dermatol. 2007;57:791-9.
47. Pariser DM, Westmoreland P, Morris A, Gold MH, Liu Y, Graeber M. Long-term safety and efficacy of a unique fixed dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2007;6:899-905.
48. Stein-Gold L, Tan J, Werschler W. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed dose combination gel for the treatment of acne: A North American, multicenter, randomized, double blind, controlled, phase III trial in 1,668 patients. Arch Dermatol. 2009;161:1180-9.
49. Del Rosso JQ. Study results of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel, adapalene 0.1% gel, and use in combination for acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2007;6:616-22.
50. Draelos ZD, Tanghetti EA. Optimizing the use of tazarotene for the treatment of facial acne vulgaris through combination therapy. Cutis. 2002;69:20-9.
51. Tanghetti E, Abramovits W, Solomon B, Loven K, Shalita A. Tazarotene versus tazarotene plus clindamycin/benzoyl peroxide in the treatment of acne vulgaris: A multicenter, double blind, randomized parallel-group trial. J Drugs Dermatol. 2006;5:256-61.
52. Bowman S, Gold M, Nasir A, Vamvakias G. Comparison of clindamycin/benzoyl peroxide, tretinoin plus clindamycin, and the combination of clindamycin/benzoyl peroxide and tretinoin plus clindamycin in the treatment of acne vulgaris: A randomized, blinded study. J Drugs Dermatol. 2005;4:611-8.
53. Del Rosso JQ, Leyden JJ. Status report on antibiotic resistance: Implications for the dermatologist. Dermatol Clin. 2007;25:127-32.
54. Nord CE, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. Anaerobe. 2006;12:207-10.
55. Crawford WW, Crawford IP, Stoughton RB, et al. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erytromycin resistance in *corinebacterium acnes*. J. Invest Dermatol. 1979;72:187-90.
56. Bojar RA, Cunliffe WJ, Holland KT. The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: effects on the surface and follicular cutaneous microflora. Br J Dermatol. 1995;132:20-48.
57. Fluhr JW, Gloor M, Dietz P, et al. In vitro activity of 6 antimicrobials against propionibacterial isolates from untreated acne papulopustulosa. Zentralbl Bacteriol. 1999;289:445-56.
58. Velicer C, Heckbert S, Lampa J, Potter J, Robertson C, Taplin S. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. JAMA. 2004;291:827-35.
59. Layton AM, Hughes BR, Macdonal, Hulls, Eady E, Cunliffe W. Seborrhoea an indicator for poor clinical response in acne patients treated with antibiotics. Clin Exp Dermatol. 1992;17:173-5.
60. Straus J, Krowchuk D, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol. 2007;56:4:651-63.
61. Meynadier J, Alirezai M. Systemic antibiotics for acne. Dermatology. 1998;196:135-9.
62. Campo ME. Antibióticos sistémicos en el tratamiento del acné. Monogr Dermatol. 2007;20:357-62.
63. Ochsenforf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges. 2006;4:828-41.
64. Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. J Clin Aesthet Dermatol. 2011; 4:40-7.
65. Dréno B, Bettolli V, Ochsenford F, Layton A, Mabacken H, Degree H. European recommendations of the use of oral antibiotics for acne. Eur J Dermatol. 2004;14:391-9.
66. Samuelson JS. An accurate photographic method for grading acne: Initial use in a double-blind clinical comparison of minocycline and tetracycline. J Am Acad Dermatol. 1985;12:461-7.
67. Gratton D, Raymond GP, Guertin-Larochelle S, Maddin SW, Leneck CM, Warner J, et al. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of acne. Results of a multiclinic trial. J Am Acad Dermatol. 1982;7:50-3.
68. Webster GF, McGinley KJ, Leyden JJ. Inhibition of lipase production in *Propionibacterium acnes* by subminimal inhibitory concentrations of tetracycline and erytromycin. Br J Dermatol. 1982;104:453-7.
69. Del Rosso J, Faocd D, Kim G. Optimizing use of oral antibiotics in acne vulgaris. Dermatol Clin. 2009;27:33-42.
70. Mailhol C, Tremeau C, Paul C, Godel A, Lomond L, Giordano F. Severe drug hypersensitivity reaction (DRESS syndrome) to doxycycline. Ann Dermatol Venerol. 2010;137:40-3.
71. Garner SE, Eady EA, Popescu C, Newton J, Li WA. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. Cochrane Database Sist Rev 2002(1): CD002086
72. Ingram JR, Grindlay DC, Williams HC. Management of acne vulgaris: An evidence-based update. Clin Exp Dermatol. 2009;35:351-4.

73. Ramakrishna J, Johnson A, Banner B. Long-term minocycline use for acne in healthy adolescents can cause severe autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:8:787-90.
74. Tabibian J, Gutierrez M. Doxycycline-induced pseudotumor cerebri. *South Med J*. 2009;102:310-1.
75. Sloan B, Scheinfeld SB. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7:571-7.
76. Lawrenson RA, Seaman E, Sundstrom A, Williams TJ, Farmer D. Liver damage associated with minocycline use in acne: Pharmacovigilance data. *Drug Safety*. 2000;23:333-49.
77. Garner S, Anne E, Popescu C, Newton J, Li Wan P. Minocycline for acne vulgaris: Efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002086.
78. Amin K, Riddle CC, Aires DJ, Schweiger ES. Common and alternative oral therapies for acne vulgaris: A review. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:873-80.
79. Bhambri S, Del Rosso JQ, Desai A. Oral trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2007;79:430-4.
80. Remlinger KA. Hematologic toxicity of drug therapy. In: Wolverton SE, editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Second edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 901-3.
81. Gómez M. Monografías de Dermatología. 2007;20:346-56.
82. Coleman MD. Dapsone: Modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol*. 1993;129:507-13.
83. Harvath L, Yancey KB, Katz SI. Selective inhibition of human neutrophil chemotaxis to N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine by sulfones. *J Immunol*. 1986;137:1305-11.
84. Booth SA, Moody CE, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. *J Invest Dermatol*. 1992;98:135-40.
85. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:420-34.
86. Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. *Clin Exp Dermatol*. 1997;22:26-7.
87. Siegel D, Strosberg JM, Wiese F, Chen J. Acne fulminans with a lytic bone lesion responsive to dapsone. *J Rheumatol*. 1982;9:344-6.
88. Duhra P, Charles-Holmes R. Linear IgA disease with haemorrhagic pompholyx and dapsone-induced neutropenia. *Br J Dermatol*. 1991;125:172-4.
89. James KA, Burkhardt CN, Morrell DS. Emerging drugs for acne. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009;14:649-59.
90. Ghali F, Kang S, Leyden J, Shalita AR, Thiboutot DM. Changing the face of acne therapy. *Cutis*. 2009;83(Suppl.2):4-15.
91. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Perez-Lopez M, Mobacken H, Degreef H, et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol*. 2006;16:565-71.
92. Newton JN, Mallon E, Klassen A, Ryann TJ, Finaly AY. The effectiveness of acne treatment: An assessment by patients of the outcome of therapy. *Br J Dermatol*. 1997;137:563-7.
93. Layton AM, Knaggs H, Taylor H, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris -10 years later: A safe and successful treatment. *Br J Dermatol*. 1993;129:292-6.
94. Sinclair W, Jordan HF. Acne guideline 2005 update. *S Afr Med J*. 2005;95:881-92.
95. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, Lucky AW, Reed BR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Wheeland RG. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:900-6.
96. Webster GF. Acne vulgaris. Clinical review. *BMJ*. 2002;325:475-9.
97. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(Suppl.1):S1-37.
98. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: Why not as first-line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:24-30.
99. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Po AL, O'Neill C, Simpson NB, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: Randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:2188-95.
100. Ozolins M, Eady EA, Avery A, Cunliffe WJ, O'Neill C, Simpson NB, et al. Randomized controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess*. 2005;9:iii-212.
101. Thomas DR. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med Surg*. 2004;8(Suppl.4):3-5.
102. Tan JK. Psychosocial impact of acne vulgaris: Evaluating the evidence. *Skin Therapy Lett*. 2004;9:1-9.
103. Rapp DA, Brenes GA, Feldman SR, Fleischer Jr AB, Graham GF, Dailey M, et al. Anger and acne: Implications for quality of life, patient satisfaction and clinical care. *Br J Dermatol*. 2004;151:183-9.
104. Pearl A, Arroll B, Lello J, Birchall NM. The impact of acne: A study of adolescents' attitudes, perception and knowledge. *N Z Med J*. 1998;111:269-71.
105. Kellett SC, Gawkrodger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1999;140:273-82.
106. Hull PR, D'Arcy C. Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: Presenting the evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:493-505.
107. Williams HC. Health care needs assessment: Dermatology. Oxford: Radcliffe Medical Press; 1997. p. 346.
108. White GM, Yao J, Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after one course of isotretinoin. *Arch Dermatol*. 1998;134:376-8.

- 109.Liu A, Yang DJ, Gerhardstein PC, Hsu S. Relapse of acne following isotretinoin treatment: A retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:963-6.
- 110.Quéreux G, Volteau C, N'Guyen JM, Dréno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology.* 2006;212:168-76.
- 111.Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:S150-112.
- 112.Kellett SC, Gawkrodger DJ. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol.* 2005;15:484-8.
- 113.Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2010;51:248-53.
- 114.Burkhart CG, Burkhart CN. Relapse of acne following isotretinoin treatment: a retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:112.
- 115.Sardana K, Garg VK, Sehgal VN, Mahajan S, Bhushan P. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:556-60.
- 116.Kaminsky A, Herane MI. Isotretinoína sistémica, regulación, recomendaciones y reflexiones para su uso. *Monografías de Dermatología.* 2007;20: 377-90.
- 117.Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:644-6.
- 118.Struss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, et al. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:196-207.
- 119.Layton AM, Stainforth JM, Cunliffe WJ. Ten years experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat.* 1993;4(Suppl.2):S2-5.
- 120.Hermes B, Praete C, Henz BM. Medium dose isotretinoin for treatment of acne. *J Am Acad Dermatol.* 1998;11:117-21.
- 121.Misery L. Consequences of psychological distress in adolescents with acne. *J Invest Dermatol.* 2011;131:290-2.
122. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevington SM. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol.* 2010;163:1323-9.
- 123.Tamler C, Maciel G, Soares D, Avelleira JC, Azulay D. Pyoderma gangrenosum following isotretinoin therapy for acne nodulocystic. *Int J Dermatol.* 2008;47:953-6.
- 124.Kaymak Y, Ilter N. The results and side effects of systemic isotretinoin treatment in 100 patients with acne vulgaris. *Dermatology Nurs.* 2006;18:576-80.
- 125.Newman MD, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. Therapeutic considerations for severe nodular acne. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12:7-14.
- 126.126. Tekin NS, Ozdolap S, Sarikaya S, Keskin SI. Bone mineral density and bone turnover markers in patients receiving a single course of isotretinoin for nodulocystic acne. *Int J Dermatol.* 2008;47:622-5.
- 127.Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:900-6.
- 128.Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatologic Therapy.* 2006;19:272-9.
- 129.Karadag AS, Gumrukcuoglu HA, Gunes Bilgili S, Uce Ozkol H, Ertugrul DT, Simsek H, Sahin M, Calka O. Does isotretinoin therapy have any effects on electrocardiography, heart rate and blood pressure? *J Dermatolog Treat.* 2011.
- 130.Miles S, McGlathery W, Abernathie B. The importance of screening for laser-assisted in situ keratomileusis operation (LASIK) before prescribing isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:180-1.
- 131.Cumurcu T, Sezer E, Kilic R, Bulut Y. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:196-200.
- 132.Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol.* 2011;131:363-70.
- 133.Miller RA. Side effects of acne therapy and their management. *J Cutan Med Surg.* 1998;2:S14-7.
- 134.Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27:197-206.
- 135.Rehn LM, Meririnne E, Höök-Nikanne J, Isometsä E, Henriksson M. Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: a 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1294-7.
- 136.136. Enders SJ, Enders JM. Isotretinoin and psychiatric illness in adolescents and young adults. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1124-7.
- 137.Chee Hong NB, Schweitzer I. The association between depression and isotretinoin use in acne. *Austr NZ J Psychiatry.* 2003;37:78-84.
- 138.Chi CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne. *Arch Dermatol.* 2005;141:557-60.
- 139.Rosa W. Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet.* 1983;27;2:513.
- 140.Chan A, Hanna M, Abbott M, Keane RJ. Oral retinoids and pregnancy. *Med J Aust.* 1996;165:164-7.
- 141.Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: Use of lower doses. *Contraception.* 2006;73:23-9.
- 142.Troielli PA, Asis B, Bermejo A, Bittar M, Cabrera H, Castro C, et al. Community study of fixed-combination adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% in acne. *Skinmed.* 2010;8:17-22.

143. Ellis CN, Millikan LE, Smith EB, Chalker DM, Swinyer LJ, Katz IH, et al. Comparison of adapalene 0.1% solución and tretinoina 0.025% en gel in the topical treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol. 1998;(Suppl.52):41-7.
144. Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, Forstrom L, Heenen M, Orfanos CE, et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris. Europe and U.S. multicenter trials. J Am Acad Dermatol. 1997;36:S126-34.
145. Lucas A, Verschoore M, Sorba V, Poncet M, Baker M, Czernilewski J. Adapalene 0.1%gel is better tolerated than tretinoin 0.025% gel en acne patients. J Am Acad Dermatol. 1997;36:S116.
146. Leyden J, Thiboutot DM, Shalita AR, et al. Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris. A multicenter, double bind, randomized, parallel-group study. Arch Dermatol. 2006;142:605-12.
147. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, Kang S, et al. Adapalene gel 0.1% as maintenance therapy for acne vulgaris. A randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. Arch Dermatol. 2006;142:597-602.
148. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. J Am Acad Dermatol. 1998;39:S8-12.
149. Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, Cream JJ, Holland S, Scully J, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. Br J Dermatol. 1984;111:209-14.
150. Thorneycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. Cutis. 2004;74:123-30.
151. Bagatín E, Isotretinoína. En: Kaminsky A, editor. Segunda edición. Acné: un enfoque global. Buenos Aires: Colegio Iberoamericano de Dermatología; 2007. p. 111-2.
152. Cunliffe WJ, Gollnick H. Acne fulminans. In: Cunliffe WJ, Gollnick H, editors. Acne. Diagnosis and management. Second edition. London: Martin Dunitz Ltd.; 2001. p. 84-6.
153. Allison MA, Dunn CL, Person DA. Acne fulminans treated with isotretinoin and “pulse” corticosteroids. Pediatr Dermatol. 1997;14:39-42.
154. Ross EV. Acne, lasers, and light. Adv Dermatol 2005;21:1-32.
155. Elman M, Lebzelter J. Light therapy in the treatment of acne vulgaris. Dermatol Surg. 2004;30:139-46.
156. Shalita AR, Harthy Y, Elman M. Acne phototherapy using UV free high intensity narrow band blue light:3 center clinical study. Proc SPIE. 2001;4244:61-73. Fecha de consulta: 23 de febrero de 2009. Disponible en: http://spie.org/x648.html?product_id=427830.
157. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2000;142:973-8.
158. Paithankar DY, Ross EV, Saleh BA, Blair MA, Graham BS. Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. Lasers Surg Med. 2002;31:106-14.
159. Friedman PM, Jih MH, Kimyai-Asadi A, Goldberg LH. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with the 1450-nm diode laser: A pilot study. Dermatol Surg. 2004;30:147-51.
160. Horfelt C, Stenquist B, Larko O, Faergemann J, Wennberg AM. Photodynamic therapy for acne vulgaris: A pilot study of the dose-response and mechanism of action. Acta Derm Venereol. 2007;87:325-9.
161. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. J Invest Dermatol. 2000;115:183-92.
162. Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. Clin Dermatol. 2006;24:16-25.
163. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid versus methyl aminolevulinate. J Am Acad Dermatol. 2006;54:647-51.
164. Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wiegell SR, Wulf HC. Long-pulsed dye laser versus long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: A randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2008;58:387-94.
165. Shaw JC. Acne. Effect of hormones on pathogenesis and management. Am J Clin Dermatol. 2002;3:571-8.
166. Arowojolu AO, Gallo MF, López LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;CD004425.
167. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Int J Gynaecol Obstet. 2001;75:93-106.
168. Thiboutot DM. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;(Suppl.3);57-61.
169. Goodman NF, Bledsoe MB, Cobin RH, Futterweit W, Goldzieher JW, Petak SM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. Endocr Pract. 2001;7:120-34.
170. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003;49(Suppl.1):S1-37.
171. Thiers B. Antiandrogen and hormonal treatment of acne. Dermatol Clin. 1996;14:803-11.
172. Druckmann R. Profile of the progesterone derivative chlor-madinone acetate-pharmacodynamic properties and therapeutic applications. Contraception. 2009;79:272-81.
173. Worrel I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: Results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). Dermatology. 2001;203:38-44.
174. Arowojolu AO, Gallo MF, López LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;CD004425.

- 175.ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;75:93-106.
- 176.ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006;107:1453-72.
- 177.Hawley W, Nuovo J, DeNeef CP, Carter P. Do oral contraceptive agents affect the risk of breast cancer? A meta-analysis of the case-control reports. *J Am Board Fam Pract* 1993;6:123-35.
- 178.Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis. *Cancer.* 1990;66:2253-63.
- 179.Rushton L, Jones DR. Oral contraceptive use and breast cancer risk: A meta-analysis of variations with age at diagnosis, parity and total duration of oral contraceptive use. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:239-46.
- 180.Muhlemann MF, Carter GD, Cream JJ, Wise P. Oral spironolactone: an effective treatment for acne vulgaris in women. *Br J Dermatol.* 1986;115:227-32.
- 181.Cusan L, Dupont A, Bélanger A, Tremblay RR, Manhes G, Labrie F. Treatment of hirsutism with the pure antiandrogen flutamide. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:462-9.
- 182.Shaw JC. Hormonal therapy in Dermatology. *Dermatol Clin.* 2001;19:169-78.
- 183.George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27:188-96.
- 184.Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138:1584-90.
- 185.Wolf R, Matz H, Orion E. Acne and diet. *Clin Dermatol.* 2004;22:387-93.
- 186.Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol.* 1999;135:1041-5.
- 187.Berrino F, Bellati C, Secreto G, Camerini E, Pala V, Panico S, et al. Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: the diet and androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:25-33.
- 188.Danby W. Acne and milk, the diet myth and beyond. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:360-2.
- 189.Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:109-17.
- 190.Bhalla M, Thami GP. Microdermabrasion: reappraisal and brief review of literature. *Dermatol Surg.* 2006;32:809-14.
- 191.Goodman GJ. Management of post-acne scarring: what are the options for treatment? *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:3-17.
- 192.Lee JB, Chung WG, Kwahck H, Lee KH. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg.* 2002;28:1017-21.
- 193.Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg.* 2006;8:362-8.
- 194.O'Brien L, Pandit A. Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Library.* Issue 4, CD003826.
- 195.Goodman GJ, Baron JA. The management of postacne scarring. *Dermatol Surg.* 2007;33:1175-88.
- 196.Dreno B. Acne: physical treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22:429-33.
- 197.Rivera AE. Acne scarring: A review and current treatment modalities. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:659-76.
- 198.Gregor BE, Jemec B. Acne: treatment of scars. *Clin Dermatol.* 2004;22:434-8..
- 199.Walia S, Alster T. Prolonged clinical and histologic effects from CO₂ laser resurfacing of atrophic acne scars. *Dermatol Surg.* 1999;25:926-30.
- 200.Dreno B. Acne: physical treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22:429-33
- 201.Woo SH, Park JH, Kye YC. Resurfacing of different types of facial acne scar with short-pulsed, variable-pulsed, and dual mode Er: YAG laser. *Dermatol Surg.* 2004;30:488-93.
- 202.Alster T, McMeekin T. Improvement of facial acne scars by the 585-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:79-81.
- 203.Dierickx C, Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of erythematous/hypertrophic and pigmented scars in 26 patients. *Plast Reconstr Surg.* 1995;95:84-90.

Carcinoma seudolinfoepitelioma cutáneo

Lymphoepithelioma-like carcinoma

Mariam Rolón¹, Juliana Maldonado², Andrés Castro³, Erick Aun⁴

1. Dermatóloga, Instituto Nacional de Cancerología.
2. Médica cirujana, residente de segundo año de Dermatología, Pontificia Universidad Javeriana.
3. Médico cirujano, residente de tercer año de Patología, Fundación Universitaria Ciencias Salud.
4. Médico cirujano, residente de primer año de Cirugía Plástica, Fundación Universitaria San Martín.

Resumen

El carcinoma seudolinfoepitelioma cutáneo es un tumor maligno poco frecuente que se caracteriza por ser histológicamente similar a los tumores linfoepiteliales de la nasofaringe.

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de 80 años de edad, que presentó este tipo de tumor en el hombro derecho y se destaca la importancia del estudio histológico e inmunohistoquímico para llegar al diagnóstico definitivo.

PALABRAS CLAVE: carcinoma, linfoepitelioma, piel.

Summary

Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin is a rare cutaneous neoplasm with histological features resembling lymphoepitheliomatous tumors of the nasopharynx.

We present the case of an 80 year old man who developed this tumor in his right shoulder. We emphasize the importance of histopathological and immunohistochemical studies for a definitive diagnosis.

KEY WORDS: carcinoma, lymphoepithelioma, skin.

Presentación del caso

Se trata de un hombre de 80 años, sin antecedentes de importancia, quien desde un año antes presenta una lesión nodular asintomática pardo-eritematoso de 5 x 3 cm, en el hombro derecho, sin adenomegalias palpables, la cual fue resecada quirúrgicamente. Se hizo diagnóstico de carcinoma basocelular.

En el estudio histopatológico se encontró una lesión dérmica bien circunscrita, constituida por islotes de células de apariencia epitelial con núcleos vesiculares,核olos prominentes, frecuentes mitosis y citoplasmas amplios, sin evidencia de conexión epidérmica, con queratinización abrupta y necrosis. No se observó diferenciación ecrina ni triquilemal (**FIGURA 1**).

En los estudios de inmunohistoquímica se observó un componente de apariencia epitelial neoplásico positivo para el panel de citoqueratinas AE1/AE3. La

población linfoide acompañante fue positiva para ACL, CD20 y CD3. El TTF1, CEA, S100 y LMP1 fueron negativos (**FIGURA 2**).

Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de carcinoma seudolinfoepitelioma y se solicitó valoración otorrinolaringológica y tomografía computadorizada (TC), las cuales fueron negativas, que descartó un origen nasofaríngeo de la lesión.

Discusión

Los linfoepiteliomas o carcinomas linfoepiteliales son un grupo de tumores epiteliales nasofaríngeos no queratinizantes e indiferenciados, los cuales se asocian a un gran infiltrado linfoide benigno. La localización extranasofaríngea de este tumor presenta características histológicas similares, pero es clínicamente menos agresiva¹. Estos tumores extranasofaríngeos se han denominado como seu-

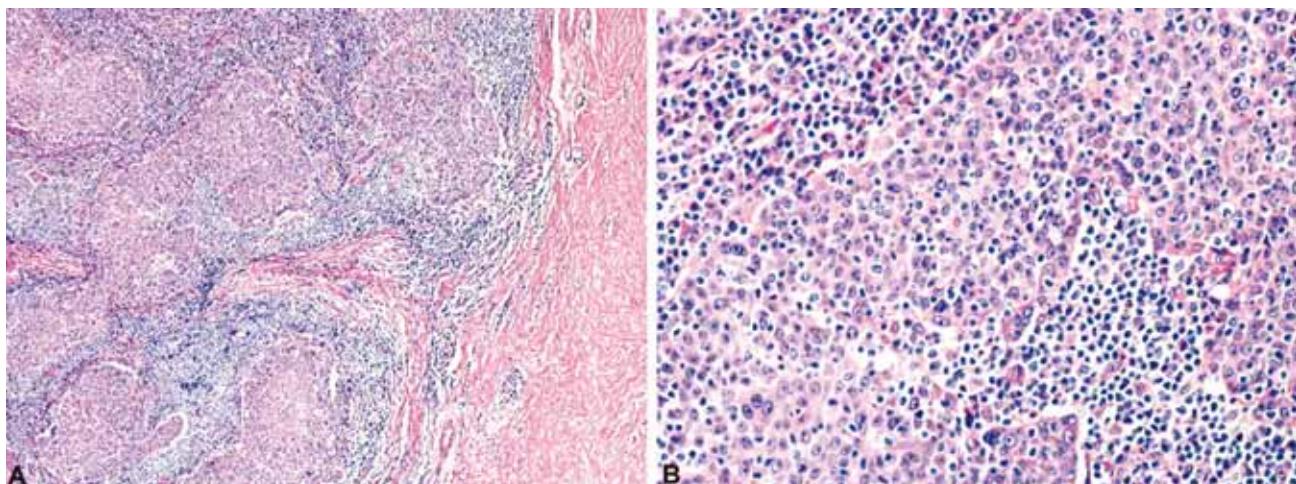


FIGURA 1. A. Vista panorámica en la cual se observan los componentes epiteliales y linfoides del tumor. Hematoxilina-eosina, 10X. B. Importante infiltrado linfoidal que permea y oscurece el componente epitelial, dando el aspecto de seudolinfoepitelio. Hematoxilina-eosina, 40X.

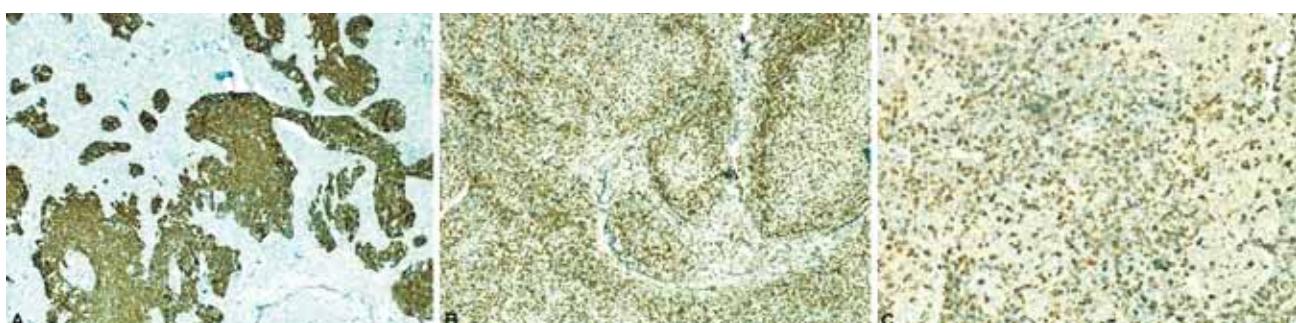


FIGURA 2. A. Marcación fuerte para queratina en el componente epitelial de la neoplasia. Panqueratina AE1/AE3 (10x). B. Abundante infiltrado linfoidal policlonal positivo para CD3 (10x). C. Abundante infiltrado linfoidal policlonal positivo para CD20 (10x).

dolinfoepitelioma (*infoepitelioma-like*) y se han descrito en varios órganos, como estómago, glándulas salivales, pulmón, timo, cuello uterino, laringe, vejiga y piel¹⁻³.

La variante cutánea fue descrita inicialmente por Swanson *et al.* en 1988¹⁻⁵ y se considera una forma excepcional, muy rara, con tan sólo 63 casos, sin incluir este, reportados en la literatura científica hasta la fecha³. Se presenta principalmente en adultos mayores, con una media de 70 años; la relación entre hombres y mujeres es igual, aproximadamente^{2,6}, y, aunque 90% de los casos se han descrito en cabeza y cuello, también se puede presentar en otras localizaciones, como tórax y espalda.^{3,7,8}

Clínicamente, se presenta como una lesión única, descrita como una pápula o nódulo de 2 cm de diámetro, aproximadamente, la cual tiene un crecimiento lento durante meses o años. Es generalmente asintomática y de color pardo-eritematoso^{4,5,7,8}. La localización más frecuente es en áreas expuestas a la luz, principalmente en cabeza y cuello, aunque también se han reportado algunos casos en tórax⁹. El diagnóstico diferencial incluye carcinoma escamocelular, carcinoma de células de Merkel, linfomas, metástasis cutáneas, carcinomas de

los anexos y, como en este caso, carcinoma basocelular⁵.

El cuadro histológico se caracteriza por células epiteliales pobremente diferenciadas, con citoplasma eosinofílico, núcleos grandes con vesículas y nucleolo prominente, rodeadas por un denso infiltrado linfoplasmocitario^{2,3,7,9}. Las células tumorales se ubican principalmente en la dermis media y reticular, formando islas o nódulos y, en la mayoría de los casos, no se observa conexión con la epidermis^{1,5,7}. La patogenia es desconocida, ya que algunos casos presentan diferenciación triquilemal, ecrina o ambas, lo cual sugiere un origen en los anexos, y otros, displasia epitelial que sugiere un origen epidérmico². La inmunohistoquímica es, generalmente, positiva para el panel de citoqueratinas y el antígeno de membrana epitelial y el infiltrado linfocítico acompañante son positivos para marcadores B y T⁵.

La asociación con el virus de Epstein-Barr se considera específica de las lesiones de nasofaringe y otros órganos no cutáneos; sin embargo, existe un caso de virus de Epstein-Barr asociado a carcinoma seudolinfoepitelioma primario cutáneo, reportado en enero de 2010^{2,3}.

Los estudios de extensión tienen como objetivo des-

cartar un carcinoma linfoepitelial primario de nasofaringe u otros órganos y, a su vez, la presencia de metástasis de origen cutáneo. Para esto, se practican estudios de imágenes, y el más usado es la TC de cabeza y cuello, junto con la exploración otorrinolaringológica¹⁰.

El tratamiento de elección es quirúrgico, ya sea resección local amplia o cirugía micrográfica de Mohs con márgenes de control⁷. El pronóstico es relativamente bueno, a pesar de tener una histología pobremente diferenciada^{7,8}. Sin embargo, en pacientes que no sean candidatos para el tratamiento quirúrgico, la radioterapia es la herramienta terapéutica debido a su similitud con el carcinoma linfoepitelial de nasofaringe, que es radiosensible⁷.

En conclusión, presentamos el caso de un paciente de 80 años con carcinoma seudolinfoepiteloma primario cutáneo. Un tumor poco frecuente, en el que el diagnóstico temprano y oportuno ofrece un pronóstico favorable. Nuestros hallazgos corroboran la importancia de los estudios histológicos e inmunohistoquímicos para el diagnóstico definitivo.

Referencias

1. Lountzis NI, Tyler WB, Marks VJ. Primary cutaneous lymphoepithelioma-like carcinoma treated using Mohs micrographic surgery and zinc chloride fixative. *Dermatol Surg*. 2010;36:564-7.
2. Fenniche S, Zidi Y, Tekaya NB, Ammar FB, Yaacoub K, Mokni M, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin in a Tunisian patient. *Am J Dermatopathol*. 2006;28:40-4.
3. Aoki R, Mitsui H, Harada K, Kawamura T, Shibagaki N, Tsukamoto K, et al. A case of lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin associated with Epstein-Barr virus infection. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:681-4.
4. Clarke L, Loffreda M. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin with spindle cell differentiation. *J Cutan Pathol*. 2005;32:419-23.
5. Hinz T, Wiechert A, Bieber T, Bauer R, Schmidwendtner M. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin mimicking a basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol*. 2009;19:179-80.
6. Lyle P, Nakamura K, Togerson S. Lymphoepithelioma-like carcinoma arising in the scar from a previously excised basal cell carcinoma. *J Cutan Pathol*. 2008;35:594-8.
7. Glaich A, Behroozan D, Cohen J, Goldberg L. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin: A report of two cases treated with complete microscopic margin control and review of the literature. *Dermatol Surg*. 2006;32:316-9.
8. López V, Martín JM, Santoja N, Molina I, Ramón D, Montea-gudo C, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the skin: Report of three cases. *J Cutan Pathol*. 2011;38:54-8.
9. Welch PQ, Williams SB, Foss RD, Tomaszewski MM, Gupta A, Ojha J. Lymphoepithelioma-like carcinoma of head and neck skin: A systematic analysis of 11 cases and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010.
10. García-Morales I, Marcos-Domínguez A, Martínez-Barranca ML, González-Campora R, González T, Camacho F. Carci-noma cutáneo linfoepitelial primario. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2003;31:116-8.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Nuevo

Anticoncepción Oral con Estradiol

Qlaira®

Valerato de estradiol
y Dienogest

En Armonía con el Cuerpo de la Mujer

¡El primero en una
nueva categoría de
anticonceptivos orales,
ahora con estradiol!

L.COWH.05.2010.0005

Línea exclusiva Qlaira:
018000 -122412
Bogotá: 3649291
www.bayerandina.com

Qlaira®. Medicamento de Venta Bajo Fórmula Facultativa (Médica). **Forma Farmacéutica:** Tabletas Recubiertas. **Composición:** cada envase calendario (28 tabletas recubiertas) contiene en el orden siguiente: 2 comprimidos de color amarillo oscuro, cada uno tiene 3 mg de valerato de estradiol, 5 comprimidos de color rojo, cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 2 mg de dienogest, 17 comprimidos de color amarillo claro, cada uno con 2 mg de valerato de estradiol y 3 mg de dienogest, 2 comprimidos de color rojo oscuro, cada uno con 1 mg de valerato de estradiol, y 2 comprimidos placebo de color blanco. **Indicaciones:** Anticoncepción oral, tratamiento de hemorragia menstrual prolongada y / o abundante en mujeres sin patología orgánica que desean anticoncepción oral. **Vía de administración:** Oral. **Posología y método de administración:** Los comprimidos tienen que tomarse en el orden indicado en el envase, todos los días a la misma hora aproximadamente y con un poco de líquido si es necesario. La toma de los comprimidos es continua. Se ha de tomar un comprimido diariamente durante 28 días consecutivos. Cada envase subsiguiente se comienza el día después del último comprimido del envase calendario anterior. El sangrado por privación comienza normalmente durante la toma de los últimos comprimidos de un envase calendario y puede no haber terminado antes del inicio del próximo envase calendario. En algunas mujeres, el sangrado empieza después de haber tomado los primeros comprimidos del nuevo envase calendario. No se deben de tomar más de dos comprimidos el mismo día. Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido: Se pueden ignorar los comprimidos recubiertos olvidados de color blanco sin hormonas. Sin embargo, deben desecharse para evitar una prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos sin hormonas. Los siguientes consejos sólo se refieren al olvido en la toma de comprimidos con hormonas: La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa menos de 12 horas. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido en cuanto se de cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos a las horas habituales. Si la toma de un comprimido se retrasa más de 12 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúa tomando los comprimidos a su hora habitual. Dependiendo del día del ciclo en el que se haya olvidado el comprimido ver la tabla sobre las píldoras olvidadas en la información para prescribir. **Contraindicaciones y Advertencias:** los anticonceptivos orales combinados (aoc) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación, si cualquiera de las condiciones aparece por primera vez durante el uso de aoc, se debe suspender inmediatamente el producto, presencia o antecedentes de eventos trombóticos / tromboembólicos venosos o arteriales (p. ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular, presencia o antecedente de pródromo de una trombosis (p.ej. accidente isquémico transitorio, angina de pecho). • antecedentes de migrañas con síntomas neurológicos focales, diabetes mellitus con afectación vascular, la presencia de uno o varios factor(es) de riesgo serio(s) o múltiple(s) de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación, pancreatitis o antecedentes de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia severa, presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado, presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos). • tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p.ej. de los órganos genitales o las mamas), hemorragia vaginal de causa desconocida, embarazo conocido o sospechado, hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. **Eventos adversos:** los eventos adversos más serios asociados con el uso de AOC, para mas detalle ver en información para prescribir. Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos. Los eventos adversos se registraron en 3 ensayos clínicos de fase III (N=2.266 mujeres en riesgo de embarazo) y se consideraron al menos posiblemente relacionadas causalmente con el uso de Qlaira. También se ha producido eritema nodoso, eritema multiforme, secreción e hipersensibilidad mamaria bajo el tratamiento con AOC con EE. Aunque estos síntomas no se notificaron durante los estudios clínicos realizados con Qlaira, sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que también ocurran con este tratamiento. **Presentación Comercial:** Wallet con un Blister calendario con 28 Tabletas Recubiertas. Para Mayor Información solicite o consulte nuestros impresos más detallados.

Registro Sanitario No. INVIMA 2010M-0010708.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



Más Beneficios de drsp
con Baja Dosis de EE



El Primer AO que Entiende
la Anatomía del SPM

- YASMINIQ® es anticoncepción oral efectiva en baja dosis con drsp original de Bayer Schering Pharma.^{1,2}
- YASMINIQ® es el primer y único AO que ha probado eficacia clínicamente significativa en el tratamiento de síntomas emocionales y físicos asociados con el ciclo menstrual.^{3,4}
- YASMINIQ® provee más beneficios para disfrutar una vida feliz y activa cada mes.^{5,6}



REGISTRO SANITARIO INVIMA 2006M-0006365

L.CO.WH.06.2010.0007

Referencias: 1) Bachmann G, Sulak P et al. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. Contraception 70 (2004) 191–198. 2) Klipping C, Marr J, Kerner P. Ovulation inhibition effects of two low-dose oral contraceptive dosing regimens following intentional dosing errors. Obstet Gynecol 2006;107:4(Supplement):49S. 3) Pearlstein T, Bachmann G, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral Contraceptive formulation. Contraception 72 (2005) 414– 421. 4) Yonkers K, Brown C, et al. Efficacy of a New Low-Dose Oral Contraceptive With Drospirenone in Premenstrual Dysphoric Disorder. Obstet Gynecol 2005;106:492–501. 5) Borenstein J. Differences in Symptom Scores and Health Outcomes in Premenstrual Syndrome. Obstet Gynecol 2006;107:4(Supplement):87S. 6) Borenstein J. Determining clinically meaningful benefit in the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. Obstet

Yasminiq® Anticonceptivo hormonal

Composición: 24 comprimidos cada uno con 3 mg de drospirenone y 0.02 mg de etinodiol como clatrato betáceo, seguidos de 4 comprimidos inertes. **Indicaciones:** Anticonceptivo oral, con efectos antimineralocorticoideos y antiandrógenicos también beneficios para mujeres que presentan retención de líquidos de origen hormonal y los síntomas resultantes. Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que desean anticoncepción oral. Tratamiento de los síntomas del trastorno disfórico premenstrual(TDPM). **Psología:** Si se toman correctamente, los anticonceptivos orales combinados tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% por año. Esta tasa de falla puede aumentar en caso de olvido o toma incorrecta de la píldora. Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora. Los comprimidos se tomarán de forma continua. Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará el día siguiente al último comprimido del envase previo. **Contraindicaciones:** No se deben emplear anticonceptivos orales combinados (AO) en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo. Presencia o antecedentes de episodios trombóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (p.ej., trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular. Presencia o antecedentes de prodrómicos de una trombosis (p. ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho). Antecedentes de migraña con síntomas neurologicos focales. Diabetes mellitus con compromiso vascular. La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación. Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normalidad. Insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos). Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (p.ej., de los órganos genitales o de las mamas). Hemorragia vaginal sin diagnóstico. Embarazo conocido o sospecha del mismo. Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. **Presentación:** Envase blister que contiene 28 comprimidos. Para una mayor información, consulte nuestros impresos más detallados. www.bayerandina.com

Contáctenos: Línea gratuita de consulta 018000 910858, Teléfono fijo 3649270

Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia: manifestación clínica atípica

Angiolympoid hyperplasia with eosinophilia: atypical clinical manifestation

Ana Milena Montes¹, Ángela Londoño², Rodrigo Restrepo³

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

2. Médica dermatóloga, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

3. Médico dermatopatólogo; docente, Universidad Pontificia Bolivariana; jefe, Programa de Dermatopatología, CES, Medellín, Colombia

Resumen

Se reporta el caso de una paciente de 31 años que presentó una lesión nodular de consistencia blanda en el cuero cabelludo, de tres meses de evolución, que posteriormente se asoció a placas alopecicas. El estudio histopatológico reportó hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, entidad que raras veces se ha asociado a este tipo de manifestaciones clínicas.

PALABRAS CLAVE: hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, alopecia, hemangioma epitelioide.

Correspondencia:

Ana Milena Montes

Email: anamontesg@gmail.com

Recibido: 23 de noviembre de 2010.

Aceptado: 13 de febrero 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

We report the case of a 31 year old woman with a soft nodular lesion on her scalp. The disease began three months before and subsequently was associated with alopecia plaques. The histopathological study reported angiolympoid hyperplasia with eosinophilia, an entity that has rarely been associated with this kind of clinical manifestations.

KEY WORDS: Angiolympoid hyperplasia with eosinophilia, alopecia, epithelioid hemangioma.

Reporte de caso

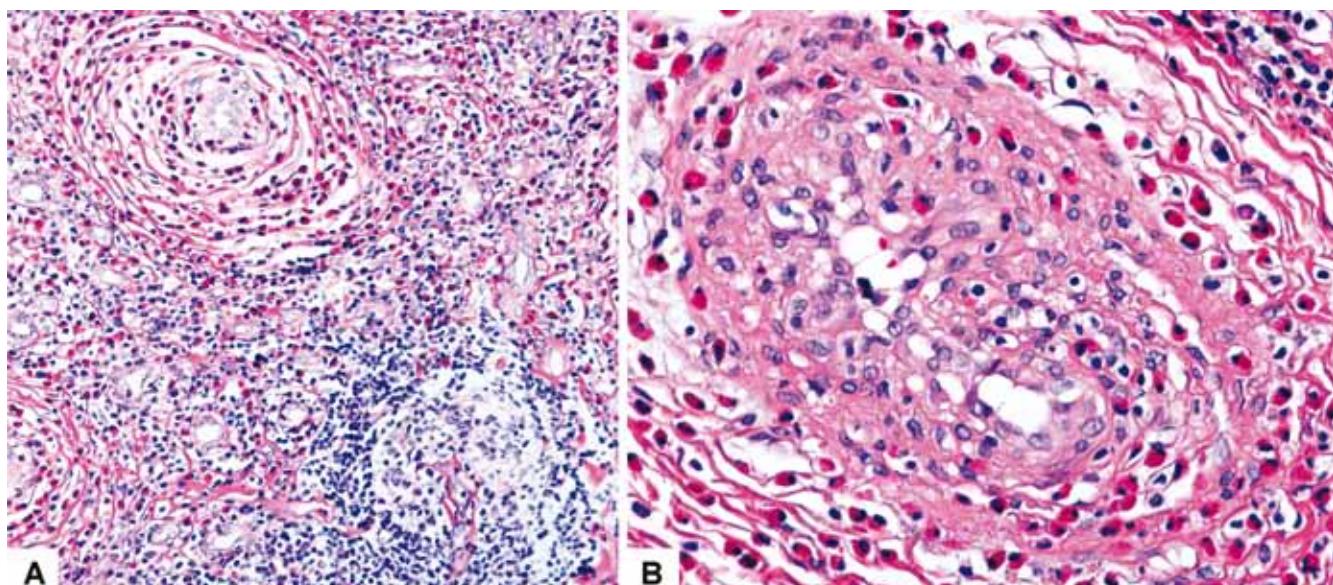
Se trata de un paciente de sexo femenino, de 31 años de edad, natural y residente en Caldas (Antioquia), que consultó por una lesión asintomática de tres meses de evolución en el cuero cabelludo. Fue evaluada por un médico general quien hizo la impresión diagnóstica de un quiste epidérmico y le ordenó resección de la lesión.

Al ser evaluada por el Servicio de Dermatología, se encontró un nódulo eritematoso de consistencia blanda, en la región interparietal del cuero cabelludo. Se tomó biopsia y se envió a estudio de histopatología, con la impresión diagnóstica de quiste epidérmico o tumor de anexos. Dos meses después, la paciente asistió a una cita de control y se encontraron nuevas lesiones en el cuero cabelludo, de características

similares a la lesión inicial, que en algunos sitios iban dejando áreas alopecicas (**FIGURA 1**). En ese momento, se hizo la impresión diagnóstica de alopecia mucinosa.

En los cortes histológicos se encontró una lesión extensa caracterizada por reemplazo de todo el espesor de la dermis y la hipodermis por un infiltrado denso de linfocitos y polimorfonucleares eosinófilos que se disponían alrededor de los vasos sanguíneos, con endotelio prominente, de aspecto epitelioide y algunas veces, vacuulado. Los folículos pilosos habían desaparecido en el infiltrado descrito (**FIGURA 2**). Con este cuadro histológico, se hizo diagnóstico de hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia.

Los exámenes de laboratorio practicados fueron un hemoleucograma en el que no se encontró eosinofilia y un citoquímico de orina que descartó proteinuria. Se inició



tratamiento intralesional con triamcinolona al 20% y, después de seis meses se logró mejoría de las áreas alopecicas y de las lesiones tratadas. Sin embargo, continúan apareciendo nuevas lesiones, que mejoran y ocasionalmente recurren (FIGURA 1C).

Discusión

La hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia es una alteración vascular benigna, poco frecuente, de causa desconocida y curso crónico, caracterizada por la proliferación de células endoteliales asociada a intenso infiltrado inflamatorio de linfocitos, histiocitos y numerosos eosinófilos¹.

Esta entidad fue descrita inicialmente por Kimura *et al.*

en 1948, como “granuloma anormal con proliferación de tejido linfoide” y, posteriormente, en 1969, fue caracterizada por primera vez por Wells and Whimster como hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, considerándola como un estadio final de la enfermedad de Kimura. En 1983, Enzinger y Weiss la denominaron hemangioma epitelioderma por ser una lesión benigna de proliferación de células endoteliales, y con este nombre también se conoce actualmente esta entidad².

La hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia se presenta principalmente entre la tercera y la quinta décadas de la vida, y afecta ambos sexos, aunque algunos autores refieren que es más frecuente en mujeres³.

La causa de la hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia

es desconocida; aún no se ha esclarecido completamente el origen reactivo o neoplásico que finalmente lleva a la angiogénesis y origina la proliferación vascular⁴. Algunos autores sostienen que las hormonas sexuales juegan un papel importante en el origen de la lesión, porque se han encontrado receptores de estrógenos en las lesiones⁵.

Actualmente, se cree que es una entidad mediada inmunológicamente, lo cual se basa en investigaciones que han demostrado aumento de la expresión de interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13, con aumento de los linfocitos T CD4+ en las lesiones de los pacientes afectados. Se ha relacionado a la IL-4 con la inducción de la síntesis de IgE, y a la IL-5 con la diferenciación, proliferación, quimiotaxis y activación de los eosinófilos, los cuales son fuente de proteína catiónica eosinofílica y óxido nítrico, que estimulan la angiogénesis⁶.

Las lesiones clínicas se caracterizan por ser pápulas, nódulos o tumores eritemato-violáceos de apariencia angiomatosa, localizados con mayor frecuencia en cabeza y cuello. En general, son asintomáticas, pero pueden presentar prurito, ardor o dolor. El tamaño es variable, de 0,5 a 2 cm de diámetro, y sólo 20% de las lesiones son múltiples y tienden a agruparse. Las localizaciones más comunes son en el área auricular, el conducto auditivo externo y la región preauricular⁷. Nuestra paciente no presentó las lesiones clínicas típicas, como las descritas previamente, motivo por el cual el diagnóstico clínico no fue el adecuado.

Dada la asociación de sus lesiones con alopecia, se hizo una búsqueda extensa en la literatura científica y se encontraron escasos reportes de esta asociación, pero no con lesiones de iguales características clínicas^{8,9}. Se encontró un estudio realizado por Olsen y Helwing, en el que se hizo la mayor recopilación de pacientes con esta entidad y se analiza la correlación clínico-patológica. Encontraron que sólo a 1 de los 89 pacientes se le hizo un diagnóstico clínico y patológico concordante. El diagnóstico con el cual fueron remitidas la mayoría de las muestras a estudio de histopatología, fue el de quiste epidérmico: 34 de 89, y en 6 de 89 casos, ocupó el tercer lugar, el diagnóstico de "masa o nódulo en el cuero cabelludo"¹⁰. Los hallazgos de este estudio se correlacionan con los diagnósticos hechos inicialmente a nuestra paciente. Nos llama la atención que, siendo el estudio con mayor número de pacientes, no incluyan la alopecia como manifestación clínica de esta entidad.

Para el diagnóstico es necesario tener en cuenta la histopatología, la cual es diagnóstica y se caracteriza por una acentuada proliferación de vasos sanguíneos, acompañada por infiltrado inflamatorio de predominio de linfocitos y eosinófilos¹¹. Se debe practicar hemoleucograma, debido a que 10 a 20% de los pacientes tienen eosinofilia en sangre periférica⁷, y un estudio citoquímico

de orina para descartar proteinuria, ya que se han reportado casos de hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia asociados a síndrome nefrótico¹². Nuestra paciente no presentó asociación con estas entidades.

El principal diagnóstico diferencial de la hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia fue, durante muchos años, la enfermedad de Kimura. Muchos reportes han hablado de sus similitudes y sus diferencias, pero hoy en día se reconocen estas enfermedades como dos entidades diferentes que no hacen parte del mismo espectro clínico^{1,5,13}.

En cuanto al tratamiento, por ser una enfermedad poco común, no tiene estudios que avalen uno específico. Existen diferentes modalidades de tratamiento sin que exista consenso sobre cuál es el mejor. Se ha descrito mejoría con la administración de corticoesteroides sistémicos e intralesionales, resección quirúrgica, electrocauterización, radioterapia, indometacina, láser CO₂, láser de colorante pulsado, quimioterápicos (bleomicina, vinblastina y fluorouracilo) y pentoxifilina, entre otros¹³. Los retinoides orales han demostrado producir escasa mejoría.⁷ En general, las lesiones recurren en 30% de los casos, independientemente del tratamiento recibido⁶, como en el caso de nuestra paciente. Debido a que esta condición es benigna y no se ha asociado con lesiones malignas, se recomienda que el tratamiento sea conservador y poco agresivo¹³.

Como conclusión, se reporta el caso de una paciente con hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia asociada a alopecia, lo cual se considera una manifestación clínica atípica de esta entidad, con pocos casos reportados en la literatura, que presentó los hallazgos histopatológicos típicos que hacen el diagnóstico de esta entidad.

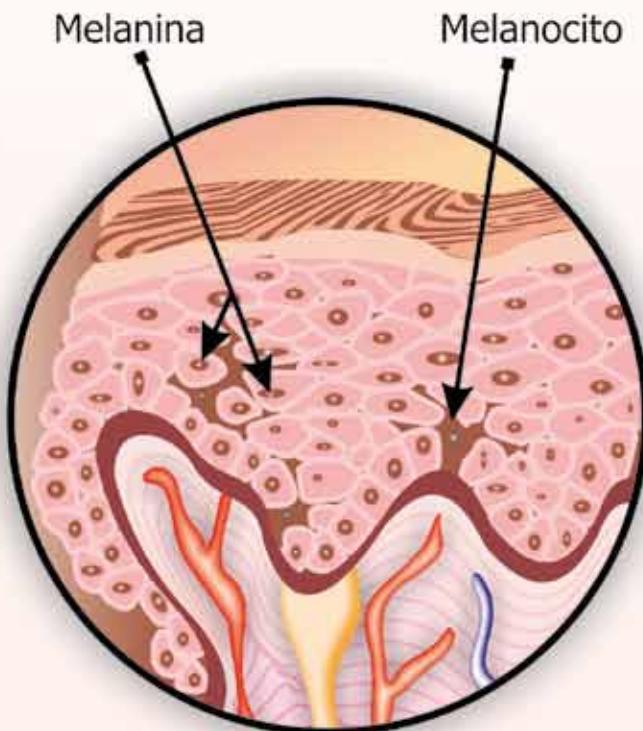
Referencias

- Asadi AK. Angiolyphoid hyperplasia with eosinophilia. Dermatol Online J. 2002;8:10.
- Sánchez-Acosta A, Moreno-Arredondo D, Rubio-Solornio RI, Rodríguez-Martínez HA, Rodríguez-Reyes AA. Angiolyphoid hyperplasia with eosinophilia of the lacrimal gland. Orbit. 2008;27:195-8.
- Pancorbo J, Sánchez L, Ingar B, Regis A, Sialer MC. Hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia. Dermatol Perú. 2003;13:57-60.
- Lugo-Janer A, Montalvo L, Ruiz-Santiago H, Sánchez JL. Angiolyphoid hyperplasia with eosinophilia associated to a squamous cell carcinoma of the ear. Dermatol Surg. 2004;30:1367-9.
- Wozniacka A, Omulecki A, Torzecka JD. Cryotherapy in the treatment of angiolyphoid hyperplasia with eosinophilia. Med Sci Monit. 2003;9:CS1-4.
- Kempf W, Haeffner AC, Zepter K, Sander CA, Flaig MJ, Mueller B, et al. Angiolyphoid hyperplasia with eosinophilia: Evidence for a T-cell lymphoproliferative origin. Hum Pathol. 2002;33:1023-9.

7. Sayed FE, Dhaybi R, Ammoury A, Chababi M. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Efficacy of isotretinoin? Head Face Med. 2006;2:32.
 8. Koldas T, Agir H, Sirin F, Barbek B, Hayirlioglu T. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Report of a large sized scalp lesion. Eur J Plast Surg. 1997;20:273-4.
 9. Brenda Lim CB, Khanduja V, Chin Aleong JA, Douek M. A bloody mess: Scalp lump misidentified. J R Soc Med. 2005;98:64-5.
 10. Olsen TG, Helwing EB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: A clinic-pathologic study of 116 patients. J Am Acad Dermatol. 1985;12:781-96.
 11. Miteva M, Galimberti ML, Ricotti C, Breza T, Kirsner R, Romanelli P. D2-40 highlights lymphatic vessel proliferation of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. J Cutan Pathol. 2009;36:1316-22.
 12. Azizzadeh M, Reza M, Dastghaib L, Sari-Aslani F. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and nephrotic syndrome. Int J Dermatol. 2005;44:238-9.
 13. Wei-Sheng C, Anjula T, Chee-Leok G. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: Two disease entities in the same patient. Case report and review of the literature. Int J Dermatol. 2006;45:139-45.
-
-

Thiomelan - Kojicol - Hidroquin Forte

La combinación más eficaz de activos despigmentantes



- ▶ ACCIÓN DESPIGMENTANTE
- ▶ ACCIÓN EXFOLIANTE
- ▶ ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA
- ▶ ACCIÓN ANTIOXIDANTE
- ▶ ACCIÓN HIDRATANTE



Para eliminar
manchas leves y
como terapia de
mantenimiento



Para eliminar
manchas
severas



Para eliminar
manchas
moderadas



Para eliminar
manchas
muy severas



Terapia de
mantenimiento

SeSDERMA
NanoDermatology

Un despigmentante para cada tipo de mancha



LUMIXYL

Última tecnología en despigmentación y
aclaración de la piel



No contiene hidroquinona

8

Semanas para que tengas un rostro uniforme,
terso y libre de manchas



Consulta a tu médico

 **Estelena** SA

ENVY
specialized skincare

Linfoma de células T del adulto por HTLV1 con compromiso cutáneo

Adult T-cell lymphoma associated with HTLV-1 infection with cutaneous lesions

Ana Lucía Molina¹, Verónica Molina², Juan Esteban Arroyave², Luz Adriana Vásquez², María Isabel Arredondo², Ana Cristina Ruiz³

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

2. Médico dermatólogo, Hospital Pablo Tabón Uribe, Medellín, Colombia.

3. Médica dermatopatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Resumen

La leucemia/linfoma de células T del adulto es una alteración maligna linfoproliferativa causada por HTLV-1, con múltiples manifestaciones sistémicas y cutáneas, incluyendo placas, nódulos, lesiones ulceradas y eritrodermia.

Presentamos el caso de una mujer con linfoma de células T por HTLV-1 con compromiso cutáneo confirmado por histología e inmunohistoquímica.

PALABRAS CLAVE: linfoma, leucemia, infección HTLV-1

Summary

Adult T-cell leukemia/lymphoma is a malignant lymphoproliferative disorder caused by HTLV-1 with multiple systemic and cutaneous manifestations including: plaques, nodules, ulcerative lesions and erythroderma,

We report a case of a woman with T-cell lymphoma caused by HTLV-1 virus associated with cutaneous lesions confirmed by histology and immunohistochemistry.

KEY WORDS: lymphoma, leukemia, HTLV-1 infections

Correspondencia:

Ana Lucía Molina

Email:anamolina2@une.net.co

Recibido: 30 de agosto de 2010.

Aceptado: 13 de febrero 2011.

No se reportan conflictos de interés..

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo femenino, de 76 años de edad, de fototipo III, residente en Medellín (nunca había vivido en el Litoral Pacífico), que consultó por un cuadro clínico de un mes de evolución de dolor lumbar intenso con irradiación a los miembros inferiores.

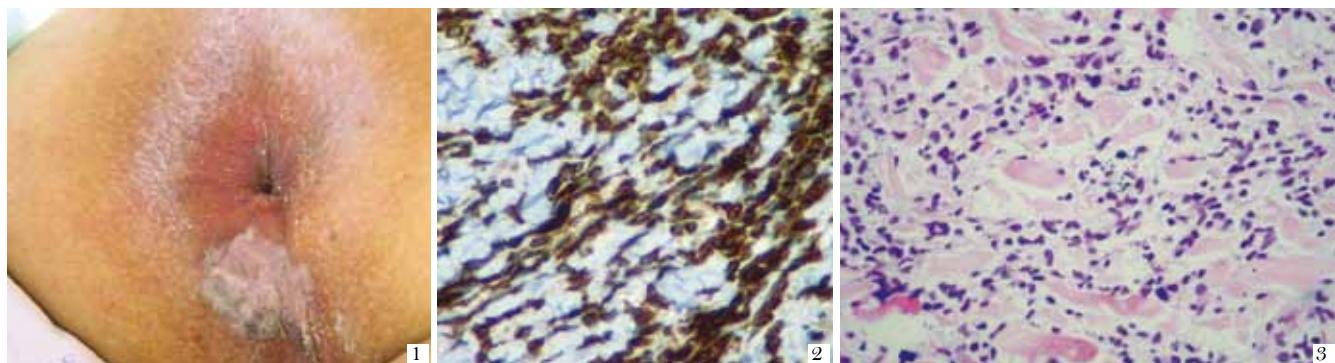
Por estos síntomas, se le practicaron múltiples exámenes de laboratorio, entre ellos una tomografía computadorizada (TC) de columna lumbar, en la que se encontró espondilolistesis de grado 1 de L4-L5 y alteración en la altura de L1, L2 y L4, con cambios en la morfología normal de los cuerpos vertebrales; calcio sérico, 13,6 mg/dl; creatinina, 1,6 mg/dl; BUN, 23 mg/dl; sodio, 143 mmol/litro; cloro, 109 mmol/litro; potasio, 3,3 mmol/litro; hemoglobina, 11,4 gramos/dl; glóbulos blancos, 6.800 x 10³/mm³; plaquetas, 165.000/mm³; PTH, normal; LDH, 239 Unidades/litro. La electroforesis de proteínas,

la prueba para VIH y el antígeno de superficie para hepatitis B, fueron negativos.

En la TC de alta resolución se observaron imágenes sugestivas de adenopatías subcarinales e hiliares; además, se encontraron múltiples adenopatías axilares y posteriores a los pectorales, al igual que en la región supraclavicular.

Con estos resultados, se decidió tomar biopsia de ganglio de la región inguinal izquierda, cuyo estudio histopatológico informó linfoma no Hodgkin, el cual se clasificó por inmunohistoquímica como un linfoma de células T. Con este hallazgo en la biopsia, asociado a la hipercalcemia, se pensó en el HTLV-1 como causa del linfoma, por lo cual se estudió en sangre y fue positivo con un valor de 74,13 UI (valor normal de referencia, hasta 1), lo que llevó al diagnóstico definitivo de leucemia/linfoma de células T asociado a HTLV-1.

Durante la hospitalización se encontraron placas blan-

**FIGURA 1.** Placa infiltrada blanca en la región perianal**FIGURA 2.** Inmunohistoquímica para CD4: reacción de linfocitos atípicos para CD4. 20 x**FIGURA 3.** Dermis con infiltrado de linfocitos atípicos con epidermotropismo focal. Coloración con hematoxilina-eosina. 20 X

quecinas infiltradas asintomáticas en la zona perianal y la pierna izquierda (**FIGURA 1**). En la biopsia de la lesión perianal se observó epidermis hiperplásica y, en toda la dermis, infiltración por linfocitos atípicos irregulares que disecaban el colágeno, con epidermotropismo focal (**FIGURA 2**). En la inmunohistoquímica se observó reacción de estos linfocitos para los marcadores CD3, CD43 y CD4 (**FIGURA 3**), con lo cual se confirmó el compromiso cutáneo por linfoma de células T.

Se practicó biopsia de médula ósea en la que se encontraron células en el 70%, aproximadamente; se identificaron linfocitos atípicos con núcleos hendidos, compatibles con compromiso indicativo de linfoma; no se observaron células linfocíticas circulantes. En la ecografía abdominal se demostraron adenopatías en el ligamento gastrohepático.

Finalmente, se llegó al diagnóstico de linfoma/leucemia de células T del adulto por HTLV-1, variedad linfoma, con compromiso ganglionar en la ingle y el mesenterio, y compromiso extraganglionar en la piel y la médula ósea.

Se inició tratamiento con 3 millones de unidades diarias de interferón alfa recombinante y 200 mg de zidovudina cada 5 horas, y se obtuvo mejoría inicial, pero con múltiples recaídas por dificultades en la continuidad del tratamiento.

Discusión

La leucemia/linfoma de células T del adulto es considerada una alteración linfoproliferativa maligna causada por el virus HTLV-1¹. La principal célula afectada es el linfocito T, especialmente las células CD4. El virus HTLV-1 se encuentra principalmente en Japón (donde se considera endémico), África, Malasia, el Caribe y Suramérica (Brasil, Colombia, Perú, Chile, Argentina y Uruguay)².

Las formas más frecuentes de transmisión del virus

son: perinatal, principalmente a través de la lactancia materna, parenteral y por vía sexual³. El número estimado de personas infectadas en el mundo por este virus es de 10 a 20 millones, pero la mayoría son portadores asintomáticos; sólo el 5% de los portadores desarrollan leucemia luego de un período prolongado de latencia (20 a 30 años)⁴. La edad media de presentación es de 55 años, con una proporción hombre a mujer de 1,4:1⁵.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes relacionadas con el HTLV-1 son: leucemia/linfoma de células T del adulto, paraparesia espástica tropical, artropatías, neumopatías, uveítis y, alteraciones dermatológicas como xerosis, dermatitis seborreica, escabiosis, foliculitis *decavans*, dermatitis infecciosa y prúigo².

Con respecto a la leucemia/linfoma de células T del adulto, se puede presentar de cuatro formas: linfoma, aguda, crónica y latente. La forma aguda es la más frecuente de todas; se presenta en 55 a 77% de los pacientes y, las formas crónicas y cutáneas, en el 25% restante.

Este caso se clasificó como de tipo linfoma, el cual se caracteriza principalmente por la presencia de adenopatías, hipercalcemia (hasta en el 80% de los pacientes), compromiso de la médula ósea y manifestaciones cutáneas; estas últimas pueden presentarse antes de las manifestaciones anteriormente enunciadas o coincidir con ellas, y se encuentran hasta en 42 a 77% de los pacientes.

No hay lesiones típicas y algunos autores las dividen en manifestaciones específicas e inespecíficas. En el primer grupo se encuentran: nódulos subcutáneos, placas eritemato-violáceas infiltradas (como este caso), pápulas, vesículas, lesiones de púrpura, úlceras y eritema difuso con descamación y eritrodermia. En el grupo de las manifestaciones inespecíficas, se encuentran lesiones similares a la escabiosis y a los granulomas cutáneos. Estas lesiones no tienen localización específica, pueden afectar cualquier área de la superficie corporal y, generalmente, son asintomáticas.

La expresión frecuente de quimiocina C-C *motif* receptor 4 en la superficie del tumor, explica en parte el compromiso cutáneo y otros hechos, como la expresión del factor de crecimiento pre-B, factor derivado de las células del estroma, y la presencia de respuesta inflamatoria puede llevar a la quimiotaxis de los linfocitos infectados y esto contribuye a la infiltración de la piel por células del linfoma de células T del adulto⁸. También, es característico en esta forma de la enfermedad que las células leucémicas circulantes sean menos de 1%.

Este caso se clasificó en esta categoría por la hipercalcemia, las adenopatías, las lesiones cutáneas, el compromiso de la médula ósea y la ausencia de células leucémicas circulantes.

La forma aguda de la enfermedad se caracteriza por fiebre, tos, linfoadenopatías periféricas y en las cavidades corporales, hepatoesplenomegalia (50% de los casos), leucocitosis, hipercalcemia (hasta en 70% de los casos) y se asocia a lesiones líticas y mal pronóstico, anemia y trombocitopenia leve. En esta forma de presentación es característica la ausencia de compromiso de la médula ósea⁶.

La forma crónica se caracteriza por síntomas más leves y un curso más prolongado; la presentación más frecuente es con linfoadenopatías, compromiso cutáneo y pulmonar, hepatoesplenomegalia y linfocitosis crónica, con más de 10% de células leucémicas circulantes.

En la forma latente hay escasas células leucémicas en la sangre periférica (menos de 5%) y se puede presentar con manifestaciones cutáneas, como pápulas, nódulos y eritema. El compromiso de los ganglios linfáticos y la esplenomegalia son mínimos y usualmente no se detecta hipercalcemia⁶.

El diagnóstico de la leucemia/linfoma de células T del adulto por HTLV-1 se confirma con los siguientes criterios diagnósticos:

- Presencia de anticuerpos séricos contra el HTLV-1.
- Edad de inicio en la quinta década.
- Presencia de células linfoideas anormales que expresan el fenotipo de células T.
- Presencia de adenopatías.
- Hipercalcemia sin otra causa clara⁷.

Nuestra paciente cumplía todos los criterios.

Es razonable sugerir que ante la presencia de cualquier anormalidad cutánea en un paciente infectado por el virus HTLV-1 o que se encuentre en una región endémica para éste, se le practique biopsia, más estudio inmunohistoquímico, y un seguimiento estricto⁸.

Los diagnósticos diferenciales más importantes son la micosis fungoídes y el síndrome de Sezary⁶.

Con respecto al tratamiento, el que ha mostrado mayor efectividad es la combinación de zidovudina más interferón alfa^{5,9}. La forma aguda es la de peor pronóstico, con una supervivencia aproximada de seis meses; las principales causas de muerte son meningitis, complicaciones pulmonares, herpes zóster e infección por citomegalovirus.

En conclusión, se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de leucemia/linfoma de células T asociado al HTLV-1 de variedad linfoma, con compromiso ganglionar en la ingle y el mesenterio, que comprometía en forma extraganglionar la piel y la médula ósea.

Referencias

1. Masahiro A, Motoki K, Katsumi O, Hiroshi I, Hiroaki K, Mitsuru S. New entity, definition and diagnostic criteria of cutaneous adult T-cell leukemia/lymphoma: Human T- lymphotropic virus type 1 proviral DNA load can distinguish between cutaneous and smoldering types. J Dermatol. 2008;35:270-5.
2. Gutiérrez M, Celestino A, Queiroz A, Cuzzi T, Piñero J, de Almeida J. Adult T-cell leukemia/lymphoma associated with HTLV-1 infection in a Brazilian adolescent. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2001;43:283-6.
3. Richard F, Jarret A, Williams F. Global epidemic of human T cell lymphotropic virus type 1 (HTLV1). J Emerg Med. 2000;18:109-19.
4. Bittencourt A, Barbosa H, Grac M, Farre V. Adul T-cell leukemia/lymphoma (ATL) presenting in the skin: Clinical, histological and immunohistochemical features of 52 cases. Acta Oncol. 2009;48:598-604.
5. Takashi U. Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV1) and human diseases. Annu Rev Immunol. 1997;15:15-37.
6. Nicot C. Current views in HTLV-I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma. Am J Hematol. 2005;78:232-9. Lucas C, Gillis K, Ness J, Hammers Y, Crawford D, Kelly D, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in an adolescent presenting with skin lesions. Pediatr Dermatol. 2008;3:373-7.
7. Shuh M, Beilke M. The human t-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1): New insights into the clinical aspects and molecular pathogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) and tropical spastic paraparesis/htlv-associated myelopathy (TSP/HAM). Microsc Res Tech. 2005;68:176-96.
8. Lucas C, Gillis K, Ness J, Hammers Y, Crawford D, Kelly D, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in an adolescent presenting with skin lesions. Pediatr Dermatol. 2008;3:373-7.
9. Gill P, Harrington W, Kaplan M, Ribeiro R, Bennett J. Treatment of adult T cell leukemia/lymphoma with a combination of interferon alfa and zidovudine. N Engl J Med. 1995;332:1744-8.

Osteoartropatía hipertrófica primaria

Primary hypertrophic osteoarthropathy

María Isabel Moreno¹, Carolina Cortés², Elkin Omar Peñaranda³.

1. Médica residente II año Dermatología. Pontificia Universidad Javeriana
2. Dermatóloga. Docente. Hospital Universitario San Rafael
3. Dermatólogo Oncólogo. Docente. Hospital Universitario San Rafael.

Resumen

La osteoartropatía hipertrófica primaria (paquidermoperiostosis) es una genodermatosis rara, caracterizada por la tríada de paquidermia, cambios digitales y periostosis. Presentamos un paciente de 16 años con cuadro clínico de paquidermoperiostosis, que también presentaba ectasia pielocalicial, asociación que no se había reportado en este síndrome.

PALABRAS CLAVE: osteoartropatía hipertrófica primaria, articulaciones, dilatación patológica.

Summary

Primary hypertrophic osteoarthropathy, pachydermoperiostosis, is a rare genodermatosis. It is characterized by the triad of pachydermia, digital and periostosis changes. This article reports a patient aged 16 with clinical pachydermoperiostosis who also presents with pyelocaliceal ectasia. This association had not been reported previously.

KEY WORDS: primary hypertrophic osteoarthropathy, joints, pathological dilatation.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente de sexo masculino de 16 años de edad con historia de sobrepeso desde los 3 años. Fue manejado hasta los 12 años por el Servicio de Endocrinología Pediátrica, con sospecha de acromegalia; además, fue remitido al Servicio de Dermatología por cambios en el grosor de las manos y los pies, que se acentuaron desde la pubertad.

Como antecedentes refirió cierre de conducto arterioso persistente a los cuatro meses y apendicetomía. Los antecedentes familiares fueron negativos.

En la revisión por sistemas refirió sudoración en manos y pies, y artralgias.

En el examen físico se observó piel redundante en la frente (*cutis verticis gyrata*), pliegue epicántico bilateral, raíz nasal alta de base ancha, comedones abiertos y cerrados en la frente, pápulas y pústulas en las mejillas en escasa cantidad (FIGURA 1) e hiperhidrosis palmo-plantar. También se encontró piel redundante en la zona

distal de los miembros inferiores, de predominio en las rodillas, xerosis e hipocratismo digital (FIGURA 2).

Con una impresión diagnóstica de paquidermoperiostosis, se solicitaron los siguientes exámenes de laboratorio: hormona del crecimiento, 0,128 ng/ml (normal), y TSH, 1,63 µU/ml (normal). Según el carpograma, se le calculó una edad ósea de 17 años, con desviación estándar de 14,2 meses. En la serie de radiografías de huesos largos, se encontró engrosamiento de la cortical en los metacarpianos y en el fémur, y en la radiografía comparativa de rodillas, derrame articular por ocupación de la bolsa suprarotuliana derecha y edema de los tejidos blandos (FIGURAS 3 Y 4).

Como hallazgo incidental, en una ecografía abdominal total se observó hidroureteronefrosis izquierda leve a moderada, por lo cual se solicitó tomografía computadorizada (TC) abdominal, en la que se observó ectasia pielocalicial izquierda. Con estos hallazgos se confirmaron los diagnósticos de paquidermoperiostosis autosómica recesiva y ectasia pielocalicial izquierda.



FIGURA 1. piel redundante en la frente (*cutis verticis gyrata*), pliegue epicántico bilateral, comedones abiertos y cerrados en la frente.

FIGURA 2. piel redundante en la zona distal de los miembros inferiores.

FIGURA 3A. Derrame articular derecho y engrosamiento cortical del fémur. Figura 3B. Engrosamiento cortical de los metacarpianos.

Discusión

La paquidermoperiostosis, u osteoartropatía hipertrófica primaria, también conocida como síndrome de Touraine-Solente-Golé, es una genodermatosis rara, caracterizada por paquidermia, cambios digitales y periostosis;¹⁻⁶ fue descrita por Friedrich en 1868, como “hiperostosis de todo el esqueleto”.^{1,2}

La paquidermoperiostosis tiene una prevalencia de 0,16% y representa 3 a 5% de las osteoartropatías hipertróficas⁴. Predomina en varones, con una proporción de 9:1. Se caracteriza por ser transmitida de forma autosómica dominante –con penetrancia incompleta– o autosómica recesiva^{1,2}; también, se han descrito casos ligados al cromosoma X^{1,4,6}. Sus manifestaciones comienzan a observarse en la infancia o en la pubertad^{1,2}. Usualmente se manifiesta en la segunda década de la vida, progresando lentamente durante 5 a 20 años y después se estabiliza¹.

Existen tres formas de presentación: una forma completa que cursa con paquidermia y periostosis; una forma incompleta, sin paquidermia, y una forma frustrada o mínima, en la que existe paquidermia con mínimos cambios óseos¹⁻³.

Patogenia

- **Alteraciones en los fibroblastos.** Se ha observado aumento de la proliferación de fibroblastos en la médula ósea y en la piel, con un incremento en la síntesis de fibras de colágeno.^{1,4} Entre los genes implicados se encuentra el de las proteínas morfogénicas óseas

(*Bone Morphogenetic Proteins, BMP*), el cual juega un papel importante en el desarrollo de la piel y del hueso, e interactúa con otros factores de crecimiento, los cuales podrían estar relacionados con la patogenia de la enfermedad¹.

- **Incremento en los niveles plasmáticos de endotelina 1, tromboglobulina b, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de von Willebrand y factor de crecimiento endotelial vascular.** Estos intervienen en la progresión y la proliferación periósticas^{1,2}.
- **Papel de las hormonas.** Bianchi *et al.* demostraron en 1995 altas concentraciones de receptores nucleares de esteroides, lo que sugiere un incremento en la sensibilidad de los tejidos a las hormonas sexuales circulantes, lo cual podría potenciar y transformar el factor de crecimiento epidérmico.¹

Manifestaciones clínicas

La paquidermoperiostosis afecta principalmente el tejido conjuntivo. Entre sus manifestaciones clínicas se encuentran la paquidermia o engrosamiento de la piel de cara y extremidades, que es el síntoma cutáneo más frecuente², y la periostosis periartricular y subperióstica o formación de hueso nuevo, con el consecuente agrandamiento de manos y pies, deformidades articulares y alteraciones neurológicas.⁴

Se encuentra osificación perióstica irregular que afecta sobre todo a los huesos largos, metacarpianos, metatarsianos, falanges y epífisis. Además, puede apreciarse un engrosamiento de los tejidos blandos, calcificaciones

de las inserciones músculo-tendinosas y, raramente, erosiones articulares.^{2,4} En los dedos se observa hipocratismo digital, con paroniquia o sin ella.^{2,4}

Otras manifestaciones que se pueden presentar son artralgias o artritis, en 20 a 40 % de los casos, y dermatitis seborreica, acné, folliculitis, hiperhidrosis de palmas y plantas, eccemas, ptosis palpebral secundaria al engrosamiento de los párpados, *cutis vertices gyrata*, enfermedad periodontal, disminución del vello facial y púbico, ginecomastia, retraso mental, mielodisplasia, anomalías gastrointestinales, neuropatía y leucoma corneal.^{1,2,4}

El diagnóstico diferencial incluye: osteoartropatía hipertrófica secundaria, la cual está asociada con enfermedades cardiopulmonares subyacentes y neoplasias malignas, progresiona más rápidamente y se presenta en hombres de 30 a 70 años^{2,4,6}; acromegalía, que produce alteraciones cutáneas similares, incluso *cutis vertices gyrata*, y en la cual los huesos de la cara, la mandíbula (prognatismo), el cráneo y las extremidades tienen un tamaño mayor en su conjunto, y en el estudio radiológico no hay signos de periostosis², y otros, como acropaquia tiroidea, enfermedad de van Buchem, displasia diafisiaria, periostitis sifilítica y lepra lepromatosa¹.

Usualmente, no se practica el estudio histopatológico. Sin embargo, en la fase inicial se puede observar epidermis normal o acantósica, engrosamiento difuso de la dermis a expensas de los haces de colágeno y aumento de mucopolisacáridos ácidos, y en las fases más avanzadas, engrosamiento capilar, aumento del colágeno pericapilar, e hipertrofia de glándulas sebáceas y ecrinas.²

El tratamiento es sintomático para los dolores óseos: antiinflamatorios no esteroideos y colchicina. La isotretinoína oral se ha utilizado para disminuir las alteraciones cutáneas, como la seborrea o el acné. En caso de ptosis palpebral o *vertices gyrata*, puede ser necesario el tratamiento quirúrgico.²

Conclusión

Se presenta el caso de un paciente con osteoartropatía hipertrófica con previa sospecha de acromegalía (importante diagnóstico diferencial), que se inició con cambios en la pubertad. Con los hallazgos clínicos y los síntomas se estableció el diagnóstico de osteoartropatía hipertrófica primaria, o paquidermoperiostosis, y se demostró ectasia pielocalcial izquierda, lo cual podría corresponder a otro de los hallazgos asociados a este síndrome, no reportado previamente.

Referencias

1. Castori M, Sinibaldi L, Mingarelli R, Lachman RS, Rimoin DL, Dallapiccola B. Pachydermoperiostosis: An update. Clin Genet. 2005;68:477-86.
2. Santos DJ, Yuste Ch M, Martínez GO, Alonso SP, Sánchez EJ. Paquidermoperiostosis (síndrome de Touraine-Solente-Golé). Descripción de un caso. Actas Dermosifiliogr. 2007;98:116-20.
3. Latos BA, Marik I, Kuklik M, Materna KA, Povysil C, Koźlowski K. Pachydermoperiostosis –critical analysis with report of five unusual cases. Eur J Pediatr. 2007;166:1237-43.
4. Rastogi R, Suma GN , Prakash R, Chandra RU, Bhargava S, Rastogi V. Pachydermoperiostosis or primary hypertrophic osteoarthropathy: A rare clinic radiologic case. Indian J Radiol Imaging. 2009;19:123-6.
5. Nuñes CT, Rodrigues C, Fraguas FS, Bittencourt CM, Santos TK, Jimenes C. Osteoartropatia hipertrófica primária (paquidermoperiostose): relato de casos em dois irmãos. Radiol Bras. 2004;37:147-9.
6. Kudligi C, Bhagwat PV, Thirunavukkarasu A, Tophakhane RS. Incomplete pachydermoperiostosis Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2010;76:307.

Crioglobulinemia de tipo I, reporte de caso

Cryoglobulinemia, case report

Liliana González¹, Elkin Peñaranda²

1. Médica, residente de tercer año, Departamento de Dermatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médico dermatólogo, oncólogo, Hospital Universitario de La Samaritana; docente, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que se precipitan de manera reversible a temperaturas bajas (inferiores a 37 °C) y se disuelven nuevamente con el calor, y están asociadas a numerosas infecciones, enfermedades autoinmunitarias y trastornos neoplásicos. Producen síntomas por dos mecanismos principales, que son la vasculitis por depósito de inmunocomplejos en las paredes de los vasos y la isquemia de los tejidos como resultado directo de la oclusión del vaso. El tratamiento debe enfocarse hacia la enfermedad de base, aunque en algunos casos se requiere tratamiento con inmunosupresores.

PALABRAS CLAVE: crioglobulinemia, crioglobulinas, vasculitis crioglobulinémica, pie azul, mieloma.

Correspondencia:

Liliana González
Email: liliagove@hotmail.com

Recibido: 31 de septiembre de 2010.

Aceptado: 30 de febrero 2011.

No se reportan conflictos de interés..

Abstract

Cryoglobulins are immunoglobulins that precipitate at low temperatures (below 37 °C, and dissolve again with heat), and are associated with many infections, autoimmune diseases and neoplastic disorders. Symptoms mainly occur through two main mechanisms, vasculitis due to immune complex deposits in vessel walls and tissue ischemia as a direct result of vessel occlusion. Treatment must target the underlying disease, although in some cases it may require immunosuppressor management.

KEY WORDS: cryoglobulinemia, cryoglobulins, cryoglobulinemic vasculitis, blue toe, mieloma.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 62 años de edad, con un cuadro clínico de dos meses de evolución consistente en dolor progresivo en los miembros inferiores, asociado a edemas y coloración violácea de la piel en las zonas distales, como nariz, orejas y ambos pies, con posterior aparición de coloración negruzca y flictendas en las caras laterales de ambos pies.

Como antecedentes personales refirió hipertensión arterial en tratamiento con 20 mg de enalapril, dos veces al día, hernia discal, prostatectomía transuretral y reemplazo total de cadera por fractura de cadera izquierda cuatro meses antes.

En el examen dermatológico se evidenciaba cianosis en la hélice de ambas orejas, necrosis en el segundo, el cuarto y el quinto dedos del pie derecho y en cara lateral de ambas plantas, los talones y la cara lateral de dorso del pie derecho, con algunas flictendas (**FIGURAS 1 Y 2**).

Los exámenes de laboratorio (hemograma, pruebas de función renal y hepática, y tiempos de coagulación) fueron normales. La ecografía Doppler venosa y arterial fue normal.

En la electroforesis de proteínas se detectó un pico monoclonal en la banda gamma (45%) e importante disminución de la banda de albúmina (28,5%).

En la gammagrafía ósea se observó acumulación incrementada del radiofosfato en la totalidad del esqueleto



FIGURAS 1 Y 2. En el examen dermatológico se evidenciaba cianosis en la hélice de ambas orejas, necrosis en el segundo, el cuarto y el quinto dedos del pie derecho y en cara lateral de ambas plantas, los talones y la cara lateral de dorso del pie derecho, con algunas flictenas

axial y en los segmentos proximales del esqueleto apendicular, incluyendo la región alrededor de la prótesis de la cadera izquierda.

En la biopsia de médula ósea se reportó un aumento del 70%, de las células, representación y maduración de todas las líneas celulares, con plasmocitosis focal. La radiografía de cráneo fue normal.

Con estos hallazgos, se llegó a la conclusión de que el paciente presentaba una crioglobulinemia de tipo I. Se inició tratamiento con prednisolona y ciclofosfamida sin obtenerse mejoría, por lo que el paciente tuvo que ser sometido a plasmaféresis en varias ocasiones, con una evolución inicial tórpida, por lo que a las cuatro semanas requirió amputación infracondilea del pie derecho. Posteriormente, evolucionó satisfactoriamente y actualmente se encuentra en estudio y manejo por hematología.

Discusión

Definición y clasificación

Las crioglobulinas son proteínas que generalmente se precipitan de forma reversible a temperaturas inferiores a 37 °C y vuelven a disolverse con el calor. Su presencia en la sangre se denomina crioglobulinemia¹.

El primer reporte fue hecho por Wintrobe y Buell, en 1933, y apareció publicado como "Precipitados de distintos tamaños aparecieron en algunos sueros almacenados a baja temperatura y luego desaparecieron durante la incubación a 37,8 °C". El término de crioglobulinas fue acuñado por Lerner y Watson en 1947². En 1966, Meltzer y Franklin establecieron la tríada clínica de la crioglobulinemia: púrpura, artralgias y astenia³.

Las crioglobulinemias se clasifican de según la com-

posición inmunohistoquímica del crioprecipitado que contengan⁴.

De acuerdo con la clasificación de Brouet *et al.* de 1974, existen tres tipos de crioglobulinemia.

La de tipo I está constituida por una única inmunoglobulina monoclonal, usualmente IgM, y se asocia con alteraciones linfoproliferativas (mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no Hodgkin y leucemia linfoide crónica) y algunos casos de gammopathía monoclonal^{5,6}.

La de tipo II está compuesta por la mezcla de complejos inmunitarios con componente monoclonal (usualmente IgM) y policlonal IgG. La inmunoglobulina monoclonal no posee actividad de factor reumatoideo⁵. La crioglobulinemia de tipo II se asocia recuentemente con alteraciones linfoproliferativas, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad de aglutininas frías e infecciones crónicas, especialmente hepatitis C y menos comúnmente hepatitis B.

La de tipo III consiste en complejos autoinmunitarios formados por inmunoglobulinas policlonales. La aso-

ciación con enfermedades de base es similar a la que se presenta en la de tipo II, aunque las alteraciones linfoproliferativas de base son raras^{5,6}. Se utiliza el término de crioglobulinemia mixta esencial para acuñar la enfermedad de tipo II y III idiopática⁶.

La prevalencia de cada una de las crioglobulinemias es la siguiente: crioglobulinemia de tipo I (10 a 15 %), crioglobulinemia de tipo II (50 a 60 %), y crioglobulinemia de tipo III (25 a 30 %)⁷.

Clínica

La crioglobulinemia produce síntomas por dos mecanismos principales que son: vasculitis por depósito en las paredes de los vasos de complejos IgM-IgG, que lleva a la activación del complemento, y la isquemia de los tejidos como resultado directo de la oclusión del vaso⁶. Las crioglobulinas pueden existir en la circulación sin producir síntomas, como en el caso del mieloma, en el que 5 a 10% de los pacientes tienen proteínas crioprecipitables pero más de la mitad de ellos no tienen síntomas atribuibles a la naturaleza de las crioglobulinas o a su componente M⁶.

Las principales manifestaciones clínicas de la crioglobulinemias se dan en la piel, los riñones, los nervios periféricos y el hígado⁸. La crioglobulinemia de tipo I no suele presentar enfermedad por inmunocomplejos (con depósito de complemento y vasculitis); en cambio, tiende a asociarse con signos de oclusión de los vasos periféricos⁷. Los hallazgos son prominentemente cutáneos, relacionados con hiperviscosidad y depósito de agregados de inmunoglobulinas, lo que da lugar a fenómenos oclusivos de los vasos, y se puede observar acrocirosis, púrpura, úlceras y gangrena, los cuales a veces se desencadenan con la exposición al frío. Los hallazgos extracutáneos son mucho menos comunes e incluyen artralgias, enfermedad renal y neuropatía periférica^{7,8}.

Meltzer y Franklin describieron la tríada clínica de púrpura, artralgias y mialgias, de la crioglobulinemia mixta^{9,3}; la incidencia de esta tríada es baja en los pacientes, menor de 40%⁴.

La púrpura está presente en la mayoría de los pacientes (90%)^{2,8}, puede tener un componente eritematoso y papular (refleja la presencia de vasculitis leucocitoclástica). La púrpura puede estar precedida por una sensación de ardor o picazón, y se da principalmente en las extremidades inferiores⁸, menos frecuentemente en glúteos y tronco, y rara vez en la cara⁹. Los episodios de púrpura son típicamente intermitentes, pueden tener una duración de una a dos semanas y una frecuencia de una vez o dos veces al mes; una minoría de los ataques son provocados por la exposición al frío⁸.

Las secuelas posteriores a la inflamación pueden incluir hiperpigmentación (especialmente, en las piernas),

úlceras (característicamente sobre el maléolo) (30%), costras hemáticas y cicatrices. El fenómeno de Raynaud es común, generalmente, compromete manos, pies, labios, orejas y punta nasal, y puede incluso conducir a la necrosis digital (40%)^{2,8}. También se puede presentar *livido reticularis*⁸.

Alrededor de 20 a 30% de los pacientes con crioglobulinemia mixta tienen afectación renal, por lo general, unos cuatro años después de la aparición de la púrpura. Las principales manifestaciones son la proteinuria que, a veces, conlleva a síndrome nefrótico, hematuria y síndrome nefrítico agudo. El patrón histológico más frecuente es el de la glomerulonefritis membranoproliferativa de tipo I en 80% de los casos; la mayoría de los demás pacientes presentan glomerulopatía proliferativa leve del mesangio^{2,8}.

La neuropatía periférica se presenta en 20 a 60% de los casos y, por lo general, comienza con hallazgos sensoriales simétricos o asimétricos, incluyendo hipoestesias y parestesias dolorosas en las zonas distales de las extremidades. La afectación del sistema nervioso central con disartria transitoria y hemiplejía, es un hallazgo inusual^{2,8}.

Otros hallazgos comunes son: hepatomegalia (70%), esplenomegalia (50%) y aumento de las enzimas hepáticas^{2,7}. Muchos pacientes tienen artralgias (60%), que suelen afectar las pequeñas articulaciones de forma simétrica y distal, y pueden seguir a la exposición al frío; sin embargo, la artritis franca es poco frecuente⁷.

En general, la crioglobulinemia mixta es una enfermedad lentamente progresiva, con períodos de recaídas y remisiones⁶.

Es importante reconocer que la afectación de algunos órganos se asocia con una mayor mortalidad en las primeras etapas de la enfermedad³. Esto llevó a algunos autores a hacer la distinción de "crioglobulinemia que amenaza la vida" con aquella en la cual existe compromiso de órganos específicos, como son:

- Insuficiencia renal: glomerulonefritis crioglobulinémica con aumento de la creatinina sérica (2 mg/dl).
- Compromiso gastrointestinal: compromiso por vasculitis de esófago, estómago, intestino delgado, colon o cualquier víscera intraabdominal, que se presenta como hemorragia gastrointestinal, isquemia intestinal, pancreatitis aguda o colecistitis aguda.
- Hemorragia pulmonar que conduce a insuficiencia respiratoria, en ausencia de edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, neumonía infecciosa, cáncer de pulmón o enfermedad granulomatosa⁹.
- Compromiso del sistema nervioso central: isquemia cerebral (en ausencia de hipercoagulabilidad o enfermedad cardiovascular), afectación de la médula espinal o de los pares craneales³.

Histopatología

En la biopsia de piel en la crioglobulinemia de tipo I se observa ulceración de la epidermis, mientras que en la dermis se observa extravasación de eritrocitos, los vasos de pequeño calibre se encuentran obliterados por la presencia de un material homogéneo, eosinofílico y positivo con la tinción de PAS, además de un infiltrado perivascular mononuclear.

La crioglobulinemia mixta se caracteriza por una vasculitis de tipo leucocitoclástica, extravasación de eritrocitos y hemosiderina, así como, en algunas ocasiones, obliteración por material positivo con la tinción de PAS⁴.

Tratamiento

La crioglobulinemia asintomática no amerita ser tratada. El tratamiento en el caso de la crioglobulinemia secundaria se dirige hacia la enfermedad primaria. Para la crioglobulinemia de tipo II asociada al virus de la hepatitis C (VHC), las estrategias antivirales destinadas a la curación de la infección por el VHC son claramente superiores a la inmunosupresión convencional⁴. Debe hacerse una estrecha vigilancia de la función hepática, los niveles de ARN del VHC y el recuento de células³.

No obstante, es evidente que la estrategia terapéutica óptima para la vasculitis crioglobulinémica activa está por definirse; se ha descrito el uso de corticosteroides, agentes inmunosupresores y, en casos resistentes, plasmaférésis³.

Referencias

- Shihabi ZK. Cryoglobulins: An important but neglected clinical test. Ann Clin Lab Sci. 2006;36:395-408.
- Dammacco F, Sansonno D, Piccoli C, Tucci FA, Racanelli V. The cryoglobulins: an overview. Eur J Clin Invest. 2001;31:628-38.
- Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, Nardi N, Nicolás JM, Forns X, et al Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. Semin Arthritis Rheum. 2006;36:189-96.
- Braun GS, Horster S, Wagner KS, et al. Falta citar tres autores. Cryoglobulinaemic vasculitis: classification and clinical and therapeutic aspects. Postgrad Med J. 2007;83:87-94.
- Angel OK, June SM, CH Chan. Cryoglobulinaemia: clinical and laboratory Perspectives. Hong Kong Med J. 2008;14:55-9.
- Mohammed K, Rehman HU. Cryoglobulinaemia. Acta Med Austriaca. 2003;30):65-8.
- Tedeschi A, Baratè C, Minola E, Morra E Cryoglobulinemia. Blood Rev. 2007;21:183-200.
- Hirschmann JV, Raugi GJ. Blue (or purple) toe syndrome. J Am Acad Dermatol. 2009;60:1-20.
- Alpers CE, Smith KD Alpers CE, Smith KD. Cryoglobulinemia and renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2008;17:243-9.

Haga usted el diagnóstico de dermatopatología (viene de la página 98)

Make your own diagnosis

Diagnóstico: Amiloidosis sistémica primaria con compromiso cutáneo y óseo que simula mieloma múltiple

Diagnosis: Primary systemic amyloidosis with cutaneous and lytic bone lesion simulating multiple myeloma

Resumen

La amiloidosis es una alteración poco común que comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito extracelular de proteínas fibrilares insolubles, lo que genera diferentes síndromes clínicos según el sitio y el grado de afectación de los órganos. Los signos mucocutáneos de amiloidosis localizada, como la amiloidosis liquénica y la amiloidosis macular y pigmentada, son completamente diferentes de los de la amiloidosis sistémica de cadenas ligeras. Se reporta el caso de un hombre de 68 años con amiloidosis sistémica primaria, compromiso orgánico serio y lesiones cutáneas hemorrágicas de tipo buloso, asociados a una lesión lítica en el cráneo, que simulaba el mieloma múltiple.

PALABRAS CLAVE: amiloidosis, mieloma múltiple.

Summary

Amyloidosis is an uncommon disorder involving a group of diseases characterized by the extracellular deposition of insoluble fibrillar proteins. This mechanism produces different clinical syndromes depending on the location and extent of organ involvement. Mucocutaneous signs of localized amyloidosis, such as lichen amyloidosis and macular and pigmented amyloidosis, are quite different from those of light chain amyloidosis.

We report the case of a 68 year old man with primary systemic amyloidosis, severe organ involvement and hemorrhagic cutaneous bullae associated with lytic skull lesions simulating multiple myeloma.

KEY WORDS: amyloidosis, multiple myeloma.

Resultados

En las **FIGURAS 1, 2, 3 Y 4**, se puede observar como la piel muestra una ampolla subepidérmica sin células, la dermis adyacente presenta escaso infiltrado intersticial de linfocitos, sin vasculitis. En la **FIGURA 5**, la coloración de rojo Congo es claramente positiva, con inmunofluorescencia directa negativa para IgG, IgA, IgM, C3 y C4. Se hizo también estudio de colon (**FIGURA 6**) en el que se encontró acúmulo de histiocitos, con pigmento oscuro y grandes vasos de paredes gruesas, también con coloración positiva de rojo Congo.

En el estudio de este paciente, y ante la sospecha de mieloma múltiple, se solicitó radiografía de cráneo (**FIGURA 7**), en la cual se observó disminución difusa de la densidad mineral ósea, con aspecto permeable en el cráneo y lesión lítica redondeada de 16 mm en la región frontal derecha.

Discusión

Con base en los hallazgos histopatológicos y el cuadro clínico de este paciente, se hizo el diagnóstico de amiloidosis sistémica con compromiso cutáneo y óseo que simula un mieloma múltiple¹.

La amiloidosis de cadenas livianas es el tipo más común de amiloidosis sistémica y puede ocurrir aislada o en asociación con mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldenström, con una prevalencia de 4,5 casos por 100.000 habitantes; se presenta con mayor frecuencia en personas mayores de 40 años, con un comportamiento progresivo y fatal, sin tratamiento². La presentación clínica varía por el número y las características de los órganos afectados. Los síntomas iniciales son de carácter inespecífico, como fatiga y pérdida de peso, lo que hace difícil el hacer un diagnóstico temprano.

El compromiso gastrointestinal es poco frecuente en la amiloidosis sistémica de cadenas ligeras y la manifestación con sangrado, como en nuestro paciente, es aún menos prevalente. Existe un grupo heterogéneo de mecanismos que predisponen al sangrado en la amiloidosis sistémica, tales como el déficit de factores de coagulación por la interacción de las cadenas livianas amiloidogénicas, hiperfibrinólisis y disfunción plaquetaria³.

Las alteraciones renales son frecuentes, hasta en 50 % de los casos; la proteinuria es el hallazgo más común y provoca un cuadro de síndrome nefrótico.

El compromiso cardíaco produce la muerte hasta en 40 % de los pacientes con amiloidosis sistémica, con hallazgo de depósito amiloide en miocardio, endocardio y pericardio⁴.

En el sistema nervioso periférico se produce principalmente neuropatía simétrica, con extensión de región distal a proximal y, por lo general, sensitiva.

En los huesos, el depósito de amiloide puede remplazar la estructura ósea normal y llevar a su destrucción, lo cual simula los cambios por mieloma múltiple en la radiografía o en la resonancia magnética. El compromiso óseo no se ha incluido típicamente en la lista de las alteraciones de la amiloidosis sistémica y todavía no se ha estudiado de forma sistemática⁵. Es raro encontrar depósitos de amiloide en el hueso que conduzcan a osteólisis. Puede ser el resultado de la producción local de amiloide en pacientes con amiloidosis sistémica e imitar la osteólisis del mieloma, por lo que es de vital importancia descartar el diagnóstico de mieloma múltiple avanzado.

Las alteraciones cutáneas se presentan en 20 a 40 % de los casos, lo cual es una característica útil para el diagnóstico precoz. La amiloidosis puede dividirse en amiloidosis cutánea y amiloidosis sistémica con compromiso cutáneo. En ambos grupos, el amiloide es depositado en el espacio extracelular de la dermis. En la amiloidosis cutánea, el precipitado amiloide puede encontrarse en la dermis papilar, en contraste con la amiloidosis sistémica con compromiso cutáneo, en la que se pueden observar cambios en las placas subpapilares, los apéndices dérmicos y los vasos sanguíneos⁶.

El depósito perivascular hace frágil los vasos sanguí-

neos, causando hemorragias cutáneas y, de forma infrecuente, formación de bolas hemorrágicas, como en el paciente descrito, lo cual hace imperativo el diagnóstico diferencial con pénfigo buloso, porfiria cutánea tarda, pseudoporfiria, epidermolisis bulosa y erupción bulosa asociada a diálisis⁷. Se ha descrito equimosis no traumática e incluso púrpura amiloide, como manifestaciones cutáneas^{8,9}. Las lesiones de púrpura se localizan especialmente en los párpados y en las zonas de flexión y, generalmente, son la manifestación inicial de la enfermedad.

El alto índice de sospecha de amiloidosis, determinado por los hallazgos clínicos y por las pruebas de laboratorio, debe corroborarse mediante biopsia teñida con rojo Congo, con la cual se demuestra el depósito de amiloide en los tejidos, y se hace el diagnóstico definitivo.

Los pacientes con amiloidosis sistémica tienen una supervivencia media de 1 a 2 años después del diagnóstico y menos de 5 % de todos los pacientes sobrevive más de 10 años⁹.

Reportamos un caso inusual de amiloidosis sistémica primaria con presentación cutánea de ampollas hemorrágicas y compromiso orgánico grave asociado a una lesión lítica ósea que simula el mieloma múltiple.

Referencias

- Bhat A, Selmi C, Naguwa S, Cheema G, Gershwin E. Current concepts on the immunopathology of amyloidosis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2010;38:97-106.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A. Amyloidosis: Recognition, confirmation, prognosis, and therapy. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:490-4.
- Sucker C, Ruediger G, Grabensee B, Stockschaeder M, Scharf R. Amyloidosis and bleeding: Pathophysiology, diagnosis, and therapy. *Am J Kidney.* 2006;47:947-55.
- Desai H, Aronow W, Peterson S, Frishman W. Cardiac amyloidosis approaches to diagnosis and management. *Cardiol Rev.* 2010;18:1-11.
- Schonland S, Hansmann J, Mechtersheimer G, Goldschmid H, Ho A, Hegenbart U. Bone involvement in patients with systemic AL amyloidosis mimics lytic myeloma bone disease. *Haematologica.* 2008;93:955-6.
- Schremli S, Szeimies R, Vogt T, Landthaler M, Schroeder J, Babilas P. Cutaneous amyloidoses and systemic amyloidoses with cutaneous involvement. *Eur J Dermatol.* 2010;20:152-60.
- Wang XD, Shen H, Liu ZH. Diffuse haemorrhagic bullous amyloidosis with multiple myeloma. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:94-6.
- Eder L, Bitterman H. Image in clinical medicine. Amyloid purpura. *N Engl J Med.* 2007;356:2406.
- Rapoport M, Yona R, Kaufman S, Kornberg A, Segal M. Unusual bleeding manifestations of amyloidosis in patients with multiple myeloma. *Clin Lab Haematol.* 1994;16:349-53.

III Curso Dermatopatología

26 y 27 de agosto, 2011

Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá



La Asociación Colombiana de Dermatopatología realizará su III Curso Dermatopatología los días 26 y 27 de agosto del 2011 en el Hospital Infantil Universitario de San José, en Bogotá (Carrera 52 No 67-71).

En esta ocasión todo el curso se desarrollará en el Hospital. Allí revisaremos, en compañía de los conferencistas, 50 casos seleccionados de entidades dermatológicas (viernes 26). El segundo día (sábado 27) se discutirán brevemente cada uno de los casos previamente estudiados por

los participantes. Este curso se ha ido consolidando como una actividad cada 2 años y ha generado una gran expectativa entre dermatólogos y patólogos. Cuenta además con el aval de las Asociaciones Colombianas de Dermatología (ASOCOLDERMA), Patología (SOCOPAT) y Dermatopatología; además del gentil apoyo de la Fundación Ciencias de la Salud.

Recuerde que estamos a sólo mes y medio de la fecha señalada.

Al ser un curso práctico, el cupo es limitado a 100 asistentes.

Apresúrese a reservar su cupo.

Mayor información en los teléfonos (Bogotá, Colombia)

57 1 2186905 y 57 1 2186926

Cualquier inquietud no dude en consultarnos a los correos electrónicos:

pdecastrol@hotmail.com
rorestre@hotmail.com

Comentarios al artículo "Complejo de la esclerosis tuberosa, revisión de tema y presentación de caso"*

*Publicado en el número 1 del Volumen 19, Marzo de 2011. Autores del artículo: Vanessa Torres, Gustavo Adolfo Contreras, Norma Serrano, María Carolina Páez, María Claudia Guzmán

Queridos amigos y colegas:

Ha llegado a mis manos la excelente presentación de la revista de ASOCOLDERMA de Enero-Marzo 2011, volumen 19, número 1, donde se encuentra publicado el artículo de su autoría sobre esclerosis tuberosa.

Este tema lo vengo leyendo y estudiando desde hace mucho tiempo, tal vez desde la publicación hecha por la Academia Americana de Dermatología en el JAAD, Julio 2004, suplemento sobre los 25 años de existencia de la revista, en la página S9 y escrita por Thomas N Darling de Bethesda en Maryland, luego otra publicación de la desaparecida revista llamada Advances in Dermatology, en el segundo semestre de 2008, y posteriormente las numerosas publicaciones de The Lancet y del NEJM, alguna de ellas consignadas en su artículo. No son muchos los pacientes que vemos de esta enfermedad pero les quiero comentar que tenemos tres pacientes que reciben tratamiento con Rapamicina a dosis de 2 mgs por día, con las consecuentes prevenciones que esta droga exige y, la respuesta es bastante buena con una mejoría del 45%. Una de ellas es una mujer que ya había sido trasplantada de su riñón, que, por insinuación nuestra, fue cambiada de Ciclosporina a Rapamicina como droga post trasplante, con una mejoría maravillosa de las lesiones cutáneas; otra paciente, curiosamente oriunda de Bucaramanga, ya lleva cuatro años de terapia con buena respuesta en su piel, terapia que combinamos con CO₂ (nunca cirugía por las cicatrices que deja); un tercer paciente es un cuadro similar al de la paciente anterior y su respuesta es bastante buena. Intentamos con otra paciente pero por una situación que desconozco, al iniciar la Rapamicina volvió a convulsionar, por lo que tuvimos que suspenderla.

La base de todo radica en el mTOR (*mamalian target of Rapamycin*), que es el responsable, por medio de complejo Hamartina Tuberina, de la actividad de los genes TSC1 y TSC2, que toman su nombre de la enfermedad (*Tuberous Sclerosis Complex*), "culpables" finales de los hamartomas de esta enfermedad como los angiofibromas, los fibromas ungueales y las manchas de chagrin de la piel. Ya sabemos que hay otros medicamentos en el mercado o a punto de ser lanzados, que actúan sobre el mTOR y, creo que serán sustancias muy importantes en el manejo de ésta y otras patologías similares como el Síndrome de Cowden y la enfermedad de Peutz Jeghers, síndromes, afortunadamente, poco frecuentes.

Mil gracias a los colegas de Bucaramanga de la UNAB por esta publicación oportuna y sobre todo de actualidad. Felicitaciones a las editoras de la revista por su excelente calidad.

Juan Guillermo Chalela

Médico Dermatólogo
Bogotá, Colombia

Comentarios al artículo "Mecanismos que controlan la migración del linfocito T a la piel"*

*Publicado en el número 1 del Volumen 19, Marzo de 2011. Autores del artículo: Yuri Alexander Usuga, Margarita María Velásquez

Mi querida Margarita:

He recibido la revista de ASOCOLDERMA, Vol. 19, No.1, correspondiente a Enero-Marzo, 2011, publicación, dicho sea de paso, excelente, que mantiene el altísimo nivel en los artículos, el estilo y en la calidad de la presentación, que le dimos desde nuestra presidencia junto a usted, al comité editorial y a las hermanas Ramírez.

En este número, página 56, en compañía del Dr. Yuri Alexander Usuga, de quien no tengo su dirección, publican un artículo llamado "Mecanismos que controlan la migración del linfocito T a la piel" y tengo que decirlo, ha sido un deleite leerlo. Lo hubieran podido titular algo así como "Mecanismos iniciales de la respuesta inflamatoria cutánea" y, creo que se hubiera ajustado aún mas al deleite que fue para mí leerlo. Cuando uno lee algo así, en español, piensa, cuan fácil hace la piel todo y que fácil, conociendo la piel, algo casi imposible, se entienden la mayoría de las enfermedades inflamatorias. La descripción de las moléculas de adhesión y su papel en el transporte del linfocito T y de las células de respuesta inflamatoria, como el maravilloso, solapado, inteligente, beligerante y, a veces "traicionero" neutrófilo, o el papel aún semioscuro de las quemocinas, me tienen muy absorto, especialmente los RANTES y todo su papel en numerosas enfermedades. El diagrama de la figura 1, página 61, sobre mecanismos de reclutamiento por medio de moléculas de adhesión, es muy didáctico a pesar que parezca complicado a simple vista, pero su seguimiento detallado es muy práctico y enseña mucho.

Me queda la duda si la psoriasis, el linfoma T y la enfermedad injerto contra huésped son ejemplo de vigilancia inadecuada del sistema inmunitario o si, mas bien, son el producto del desgaste del linfocito por la persistente vigilancia y respuesta a una inflamación o un estímulo permanente, como lo consignan ustedes al principio de ese renglón, lo que haría mas importante y digno de revisión el artículo famoso aquel que, si no me falla mi memoria porque no lo encontré entre mi desorden de biblioteca, fue publicado hacia el año 2006 en la revista The Lancet y que se titulaba "El Linfocito T, lo que va de la inflamación al cáncer".

Margarita y Yuri Alexander, de nuevo mil gracias, siempre es un gusto leer u oír lo que ustedes escriben o dicen.

Juan Guillermo Chalela

**Médico Dermatólogo
Bogotá, Colombia**



Enbrel® Composición: Etanercept. Indicaciones: Para 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 poliartricular 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, infecciones activas serias, crónicas o localizadas. 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 pacitopenia, convulsiones, eventos desmielinizantes de SNC, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclástica), lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, 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 del síndrome de activación de macrófagos. **Interacciones medicamentosas:** La administración concomitante con anakinra ha mostrado una mayor tasa de infecciones serias. En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso. En un estudio clínico se adicionó etanercept a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con etanercept solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo. **Dosificación:** Uso en adultos. Artritis Reumatoidea, Artritis psoriásica y Espondilitis Anquilosante: Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de etanercept por semana, administrados una vez a la semana en dosis única, como inyección subcutánea. **Psoriasis en Placas:** La dosis de etanercept es de 50 mg una vez a la semana administrados en una inyección subcutánea. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se iniciar 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:** **Artritis idiopática juvenil:** Niños (≥ 4 a < 18 años): 0.8 mg/Kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana (En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®. Etanercept no ha sido estudiado aún en niños < 4 años de edad). **Psoriasis en placas:** Niños (> 8 a < 18 años): 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe 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. **Presentación:** ENBREL® 25 mg VIAL: • Caja plegable de cartón con 4 bandejas plásticas conteniendo cada una: 1 vial de ENBREL® 25mg, 1 Jeringa con 1mL de agua estéril para inyección, una aguja, un adaptador del vial y 2 sobres con torunda de alcohol. Colombia: Registro Sanitario No. INVIMA 2009M-013238-R1. ENBREL JERINGA PRELLENADA: 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. Colombia: 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. Colombia: Registro Sanitario No. INVIMA 2007M-0007375. Venta baja formula médica.

Información adicional disponible en los vademécum y en la Dirección Médica de Pfizer S.A. Tel. (1) 4178329 Bogotá - Colombia
CDS v26.0



Trabajamos juntos por un mundo más saludable™