

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Editora

Ana Francisca Ramírez

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

Directores Comerciales

Monica Elena Rivera

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

Elkin Omar Peñaranda

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

Comité Editorial

Gloria Sanclemente

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

Margarita Velásquez

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

Andrés Jaramillo

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

Juan Guillermo Chalela

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

Anilza Bonelo

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

Gerzaín Rodríguez

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

Rodrigo Restrepo

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

Paul Laissue

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

María Dulfary

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

Comité Científico

Carlos Serrano

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

Lucy García

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

Felipe Jaramillo

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

Beatriz Orozco

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

Álvaro Acosta

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

César González

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

Luis Antonio Castro

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

Omar Lupi

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

María Isabel Barona

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

María Teresa Ochoa

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

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 2012-2014

Presidente Nacional

César Augusto Burgos (Bogotá D.C.)

Vicepresidenta

Amparo Ochoa (Medellín)

Presidente Honorario

Evelyn Halpert (Bogotá D.C.)

Presidenta del Congreso

Adriana Arrunátegui (Santiago de Cali)

Secretaria general

Beatriz Ofelia Armand (Bogotá D.C.)

Tesorera

Mónica Elena Rivera (Bogotá D.C.)

Vocales

Sabrina María Delgado (Bogotá D.C.)

Elkin Omar Peñaranda (Bogotá D.C.)

Ramiro Quintero (Barranquilla)

Ximena Yolanda Sánchez (Bogotá D.C.)

Constanza García (Villavicencio)

Germán Santocoloma (Manizales)

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



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

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

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son propias de ellos

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

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

©2012 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

Reglamento de publicaciones

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

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

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

Información para los autores

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

Tipo de artículos publicados en la revista

1. Artículo de investigación

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

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

Los trabajos presentados deben haber observado las normas éticas del comité encargado de supervisar los estudios de investigación de la institución en donde se realizó el estudio, además de acatar los enunciados de la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en Seúl, Corea, en 2008, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>, y los contenidos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y en la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. Se debe adjuntar al manuscrito la aprobación del comité institucional de ética en investigación.

2. Artículo de revisión

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

3. Artículo de reflexión

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

4. Reporte de caso

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

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

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

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

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

5. Haga usted el diagnóstico

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

6. Revisión de tema

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

7. Revisión de la literatura

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

8 Noticias y eventos

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

9. Cartas al editor

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

Evaluación de los artículos por pares científicos

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

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

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

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

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

Presentación del trabajo

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

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

Conflictos de interés

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

Consentimiento informado

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

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

Envío del artículo

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

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

La primera página debe incluir lo siguiente:

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

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

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

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

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

Ejemplos de referencias

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

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

Ilustraciones y cuadros

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

Fotografías

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

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

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

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

SESKAVEL

Nuevo concepto en dermatología capilar



1

Acción directa sobre el bulbo piloso



2

Aumenta la masa capilar



3

Controla la alopecia y la seborrea



4

Activa la microcirculación



5

Nutre y fortalece el cabello



6

Acción antioxidante



Más información:



Prevención y tratamiento de la caída del cabello



NANOTECH

sesderma
listening to your skin



Epithelium

Innovación dermocosmética



Teléfono: 8776410 - 8776408
contactenos@epithelium.com

Instructions for authors

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

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

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

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

Information for authors

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

Type of articles published in the journal

Research article

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

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

The presented articles must comply with the ethical guidelines of the committee in charge of supervising the investigation studies of the institution where the study was conducted in addition to complying with the 1975 World Medical Association Declaration of Helsinki (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects), modified in Seoul, South Korea, in 2008 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>), and those in the Resolución 8430 de 1993 of the Ministerio de Salud, and the Resolución 2378 de 2008 of the Ministerio de la Protección Social. The approval of the institutional research ethics committee must be attached to the paper.

Review article

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

Reflective article

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

Case report

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

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

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

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

Make your own diagnosis

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

Topic review

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

Literature review

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

News and events

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

Letters to the editor

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

Scientific peer review of the manuscripts

Each paper is presented before the editorial committee,

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

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

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

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

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

Presentation of the paper

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

Conflict of interest

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

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

Informed consent

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

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

Manuscript submission

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

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

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

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

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

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

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

Examples of references

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

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

Figures and tables

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

Photographs

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

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

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

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

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

"MI VIDA SE LLENA DE COLOR"

Cuando desarrollo
al máximo mi potencial,
mi personalidad brilla.

LIBERA LO MEJOR DE TI

Restylane®



Restylane@galderma.com

GALDERMA
Committed to the future
of dermatology



Primax®

Ciclopirox olamina al 1%

ALTA CAPACIDAD DE PENETRACIÓN
En estrato corneo, uñas y epidermis callosa



Solución 30 ml

Loción 30ml

Crema 20 g

Indicaciones:

- Tinea pedis • Tinea Cruris • Tinea corporis • Onicomycosis
- Candidiasis cutánea • Pitiriasis versicolor

Primax®, Eficaz antimicótico tópico con acción antibacteriana



Primax® 1% Crema, loción, solución, Antimicótico COMPOSICION: CREMA, LOCION y SOLUCION: Ciclopirox olamina al 1%. DESCRIPCION: PRIMAX® es un potente antimicótico tópico de amplio espectro de acción sobre dermatófitos, levaduras y otros hongos patógenos. PRIMAX® posee igualmente actividad contra gérmenes gram positivos y sobre los más importantes tipos de bacterias gram negativas, trichomonas y micoplasma. PRIMAX® se caracteriza, además, por su alta capacidad de penetración del estrato córneo y uñas. La administración de PRIMAX® no da lugar a hipersensibilidad retardada, irritación, fototoxicidad, ni sensibilización de fotocontacto. Su seguridad terapéutica es elevada y no da lugar a efectos secundarios indeseables de importancia. INDICACIONES: Antimicótico tópico de uso externo: indicado en el tratamiento tópico de las siguientes infecciones micóticas: Tinea pedis, Tinea cruris y Tinea corporis, debidas a Trichophyton rubrum, T. mentagrophytes, Epidermophyton floccosum y Microsporum canis. Candidiasis cutánea (moniliasis) ocasionada por Candida albicans. Onicomycosis. Tinea (pitiriasis) versicolor, debida a Pityrosporum orbiculare (Malassezia furfur). CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al medicamento. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: Adminístrese con precaución durante el embarazo, lactancia y menores de 10 años. Evítese el contacto con los ojos. EFECTOS SECUNDARIOS: PRIMAX® ocasionalmente puede producir prurito, ardor e irritación de la piel. ADMINISTRACION: Su aplicación debe hacerse 2 veces al día, masajeando suavemente sobre las lesiones y áreas adyacentes, por 2 semanas o más después de la desaparición de las lesiones. Si no hay mejoría clínica después de 4 semanas el diagnóstico debe ser establecido nuevamente. PRESENTACIONES: PRIMAX® crema: Tubo por 20 g (Reg. No. INVIMA 2006M-007422 - R2). PRIMAX® loción: Frasco por 30 g (Reg. No. INVIMA 2006M-0006099). PRIMAX® solución: Frasco por 30 mL (Reg. No. INVIMA 2006 M-0005858). Venta con fórmula médica BIBLIOGRAFIA: Subissi A, Monti D, Togni G, Maillard F. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. Drugs. 2010 Nov 12;70(16):2133-52. INFORMACIÓN CON DESTINO EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MEDICO.

JUVENTUS
Salud y juventud para tu piel

Línea de atención 018000 111851 - www.juventus.com.co

Editorial

120

Recertificación para los médicos dermatólogos: una realidad

Adriana Arrunátegui

Haga ud. el diagnóstico. Parte 1.

122

Mujer de 29 años con placa exulcerada eritematosa de la frente, resistente al tratamiento con estibogluconato de sodio

Gerzaín Rodríguez

Artículos de investigación

124

Factores pronóstico asociados a la duración de la urticaria espontánea crónica en población colombiana

Sara Elizabeth Sus, María Nelly Restrepo, Liliana María Tamayo, Ricardo Cardona 124

Estudio descriptivo de urticaria vasculítica en Medellín, Colombia: características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio

Claudia Patricia Palacios, Ángela Londoño, Rodrigo Restrepo, Luis Fernando Pinto, Carlos Jaime Velásquez, Laura Isabel Gómez, Carlos Chinchilla, Liliana Tamayo. 135

Artículos de revisión

147

Microbiota de la piel: el ecosistema cutáneo

Luz Angélica Patiño, Camilo Andrés Morales 147

Biología e inmunopatogénesis del carcinoma espinocelular y el basocelular

Ana María Mejía, Margarita María Velásquez 159

Reportes de caso

171

Melanoma subungular in situ tratado con resección local e injerto libre. ¿Cómo abordar un paciente con melanoniquia longitudinal estriada?

Ana Lucía Molina, Luz Marina Gómez, Beatriz Orozco, Rodrigo Restrepo 171

Poliangeítis microscópica

Arturo César Argote, Itala Merlano 175

Síndrome de Birt-Hogg-Dubé

Gérmán Montes, Ana María Hoyos, Felipe Jaramillo-Ayerbe 180

Poroma ecrino de presentación clínica inusual

Carolina Torres, Juliana Jiménez, María Isabel González 184

Tumor spitzoide atípico

Santiago Andrés Ariza, Ingrid Angulo 189

Haga ud. el diagnóstico. Parte 2.

192

Recertificación para los médicos dermatólogos: una realidad

La palabra “recertificación” no es agradable pues nos trae a la memoria trámites, exámenes e inversión de tiempo y dinero, pero, actualmente, es una necesidad porque significa buena práctica médica y es una manera de evaluar la calidad de la atención a los pacientes para mejorarla si fuere necesario. No debe realizarse de manera punitiva, ni pensar que ese es su fin, ni considerarse un trámite burocrático o con ánimo de lucro. Por eso, es muy importante que sea voluntaria, porque su propósito debe ser estimular la educación y actualización permanente de los médicos dermatólogos, lo que derivará en la mejor calidad de la atención en salud y los pondrá en concordancia con las exigencias internacionales y los requisitos que se deben cumplir para formar parte de asociaciones y de avales para la realización de programas académicos en el exterior.

La Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica lleva más de 10 años trabajando en la recertificación médica y el terreno está abonado entre sus asociados, que entienden la importancia de su existencia y funcionamiento. La Asociación Colombiana de

Sociedades Científicas hace seis años, aproximadamente, designó una comisión para conformar una propuesta para la recertificación de las especialidades en Colombia, tomando como base las experiencias de asociaciones como las de Radiología, Urología y Otorrinolaringología, para nombrar algunas. En septiembre de 2011, con la participación de 13 sociedades científicas, se logró formar el Consejo Colombiano de Acreditación y Recertificación Médica de Especialistas y profesiones afines (CAMEC). El CAMEC “es un órgano legítimo, autónomo e independiente conformado por los diferentes consejos de acreditación y certifi-

cación existentes en las asociaciones y sociedades de profesionales médicas”. Este organismo ya tiene estatutos y reglamento operativo de funcionamiento para el programa de recertificación médica voluntaria. Propone que la recertificación médica en Colombia sea un acto voluntario, en el cual un profesional se presente cada 10 años ante sus pares para la evaluación periódica de su trabajo, sus habilidades, su desempeño y sus conocimientos, y para que le otorguen un aval o acreditación que le dé jerarquía a su labor profesional. Esta acreditación es una garantía de su grado de competencia profesional y de que está al día con

"No debe realizarse de manera punitiva, ni pensar que ese es su fin, ni considerarse un trámite burocrático o con ánimo de lucro"

los nuevos conocimientos de su especialidad, además de ponerlo acorde con las exigencias de calidad a nivel internacional.

En muchos estudios consultados se ha comprobado que los profesionales médicos certificados tienen menos probabilidades de cometer errores y de verse involucrados en investigaciones disciplinarias. Asimismo, garantizan una mejor atención médica.

La Junta Directiva de Asocolderma, en cabeza de su presidente César Burgos Alarcón, se ha propuesto que todos sus asociados entren en este proceso liderado por el CAMEC. Con tal motivo he sido nombrada para el estudio del proyecto.

Para iniciar el proceso se debe: conformar el Consejo de Acreditación de Dermatología y modificar el estatuto de Asocolderma para que se incluya el artículo referente a la acreditación y la recertificación.

Con los dos puntos anteriores cumplidos, se puede aspirar a ser parte del CAMEC. Los invitamos a empezar lo antes posible.

ADRIANA ARRUNÁTEGUI

Médica dermatóloga, miembro de Asocolderma

Mujer de 29 años con placa exulcerada eritematosa de la frente, resistente al tratamiento con estibogluconato de sodio (Glucantime®)

A 29 year-old woman with an erythematous exulcerated lesion of the forehead, resistant to treatment with sodium stibogluconate (Glucantime®)

Gerzaín Rodríguez

1. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca

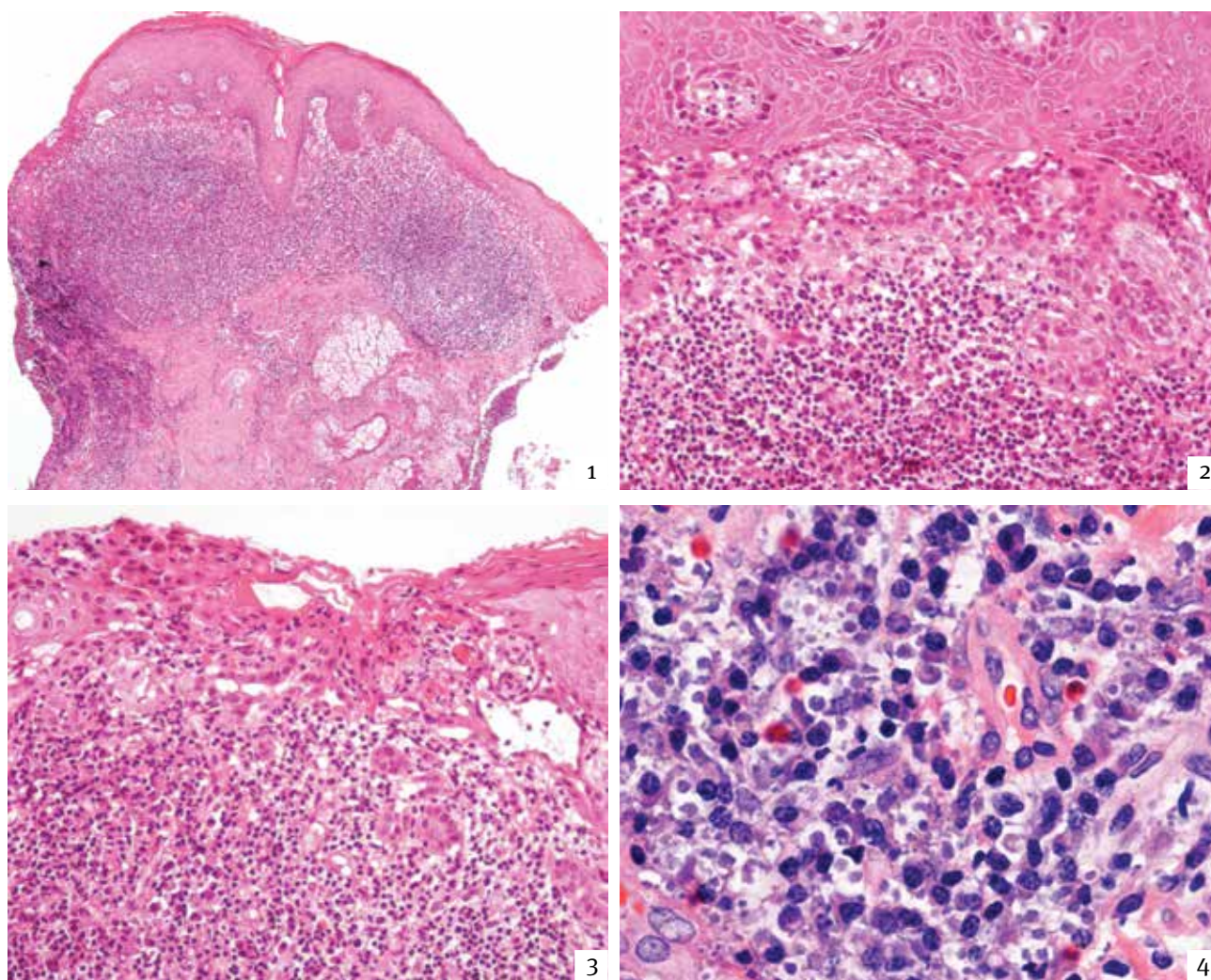


FIGURA 1. Discreta acantosis, paraqueratosis focal, ulceración a la izquierda de la imagen, capa basal irregular y prominente inflamación dérmica. Hematoxilina y eosina, 4X.

FIGURA 2. A mayor aumento se observan mejor la acantosis, la irregularidad y el aspecto trabecular de la capa basal, que envía proyecciones hacia la dermis, y la inflamación difusa en ésta. Hematoxilina y eosina, 20 X.

FIGURA 3. Área de la ulceración superficial, con proyecciones de queratocitos basales hacia la dermis, en donde hay inflamación notoria con telangiectasias. Hematoxilina y eosina, 20 X.

FIGURA 4. Mayor aumento del infiltrado inflamatorio. Se aprecian linfocitos, abundantes plasmocitos y numerosos cuerpos redondos de 1 a 5 μ m entre los plasmocitos. Hematoxilina y eosina, 80 X.

Caso clínico

Una mujer de 29 años, natural y procedente de Barranquilla, consultó por presentar en la frente una placa eritematosa de 2 x 1cm, costrosa e hiperqueratósica, con foco de exulceración, de siete meses de evolución, tratada localmente sin mejoría. Se tomó una biopsia de la lesión, que se ilustra en las **FIGURAS 1 A 4**.

EL DIAGNÓSTICO ES:

- Leishmaniasis cutánea
- Carcinoma escamocelular muy superficial
- Plasmocitoma cutáneo
- Histoplasmosis

LA RESPUESTA CORRECTA LA ENCUENTRA EN LA PÁGINA 188.

Correspondencia:

Gerzaín Rodríguez

Email:

gerzain_rodriguez@yahoo.com

Recibido: 3 de mayo de 2013.

Aceptado: 20 de mayo de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

Factores pronóstico asociados a la duración de la urticaria espontánea crónica en población colombiana

Prognostic factors associated with the duration of chronic spontaneous urticaria in a Colombian population

Sara Elizabeth Sus¹, María Nelly Restrepo¹, Liliana María Tamayo², Ricardo Cardona³

1. Médica, residente de Alergología Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, alergóloga clínica; docente de posgrado de Alergología Clínica, Universidad de Antioquia; docente de posgrado de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
3. Médico, magíster en Inmunología, alergólogo clínico; docente de posgrado de Alergología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Resumen

INTRODUCCIÓN. No existen, hasta la fecha, marcadores clínicos o de laboratorio que permitan predecir la duración de la urticaria, con resultados reproducibles en los diferentes estudios realizados.

OBJETIVO. Explorar la asociación entre los factores de pronóstico y la duración de la urticaria espontánea crónica.

METODOLOGÍA. Es un estudio retrospectivo en el que se exploran los factores asociados a la duración de la urticaria espontánea crónica en la población remitida al Servicio de Alergología Clínica de la IPS universitaria de la Universidad de Antioquia.

RESULTADOS. Se incluyeron 99 casos (67 mujeres y 32 hombres), con un promedio de edad de 40,3 años. El 71,7 % presentó prueba positiva de plasma y suero autólogo. El 17,2 % presentaba alteración tiroidea determinada por alteración de la tirotropina (TSH), presencia de anticuerpos antitiroideos o ambos. El 65,7 % recibía tratamiento con antihistamínicos H1, el 17,2 %, antihistamínico H1 más antagonista del receptor de leucotrienos, el 11,1 %, antihistamínicos H1 más antihistamínicos H2, y solo el 2 % recibió tratamiento con medicamento inmunomodulador. La duración de la enfermedad mayor de 60 meses se asoció con angioedema, otros tipos de urticaria, enfermedades alérgicas cutáneas y sexo femenino.

CONCLUSIONES. En la exploración de los factores asociados a la duración, aunque las variables estudiadas no fueron estadísticamente significativas, se observaron diferencias mayores del 10 % que marcan una tendencia que pudiera ser significativa con un mayor tamaño de muestra, para las variables sexo femenino, presencia de angioedema, presencia de alergias en piel y la asociación con otros tipos de urticaria, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura científica. La prueba de plasma y suero autólogo en nuestra cohorte no mostró tener ninguna asociación con la duración de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: urticaria, angioedema, prueba cutánea, pronóstico, urticaria/tratamiento, enfermedades tiroideas.

Correspondencia:

Sara Elizabeth Sus

Email:

sara.sus.carrizosa@hotmail.com

Recibido: 19 de noviembre de 2012.

Aceptado: 15 de marzo de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

BACKGROUND: To date there are no clinical or laboratory markers to predict the duration of urticaria, with reproducible results among the different populations studied.

OBJECTIVE: To explore the association between prognostic factors and duration of spontaneous chronic urticaria.

METHODOLOGY: We performed a retrospective study that explored factors associated with the duration of spontaneous chronic urticaria, at the Servicio de Alergología Clínica of the Universidad de Antioquia.

RESULTS: Ninety nine cases (67 women, 32 men) were studied, with a mean age of 40.3 years. Seventy one percent of patients tested positive for autologous serum-plasma skin test; 17.2% had thyroid impairment determined by TSH and/or the presence of antithyroid antibodies; 65.7% received treatment with H1-antihistamines, 17.2% H1-antihistamine and a leukotriene receptor antagonist, 11.1% H1-antihistamines plus H2-antihistamines, and only 2% were treated with immunomodulatory drugs. The duration of the disease over 60 months was associated with angioedema, other types of urticaria, allergic skin diseases and female gender.

CONCLUSIONS: After exploring the factors associated with the persistence of spontaneous chronic urticaria, although the variables studied showed no statistically significant differences, there were differences in percentages greater than 10% for the variables sex, presence of angioedema, presence of skin allergies and association with other types of urticaria, marking a trend that could be significant with a larger sample size. Our findings are consistent with those described in the literature. The autologous serum-plasma skin test did not have any association with the duration of spontaneous chronic urticaria in our cohort.

KEY WORDS: Urticaria, angioedema, skin test, prognosis, urticaria/treatment, thyroid diseases.

Introducción

La urticaria es una causa común de consulta médica, su diagnóstico es fundamentalmente clínico y se caracteriza por la presentación súbita de habones, angioedema o ambos¹. La urticaria se clasifica en urticaria espontánea, urticaria física y otros tipos de urticaria. La urticaria espontánea se clasifica en urticaria aguda y urticaria crónica² según la duración; la aguda tiene una duración menor de seis semanas y la crónica, una mayor de seis semanas³. Esta última tiene una prevalencia general de 0,5 a 1 %^{4,5}, puede presentarse a cualquier edad, con un pico de presentación entre los 20 y los 40 años, y afecta principalmente a pacientes en edad productiva, con predominio en las mujeres⁶⁻⁸. El curso clínico de la urticaria crónica es impredecible y puede persistir durante unos meses⁴ hasta más de 10 años⁹, lo que dificulta su pronóstico y conlleva a un gran deterioro en la calidad de vida^{10,11}.

En diferentes estudios se ha explorado la relación entre la duración, la intensidad y la respuesta al tratamiento en pacientes con urticaria crónica, con la presencia de otros tipos de urticaria, entre ellas las físicas⁹, paráme-

tros de laboratorio como complemento, hemoleucograma, anticuerpos antinucleares, anticuerpos antitiroideos y niveles de IgE total¹², presencia de angioedema^{13,14}, hipertensión arterial y relación con enfermedades atópicas, con resultados que han sido controvertidos.

Teniendo en cuenta los hallazgos reportados hasta la fecha en relación con el curso natural y a los factores de pronóstico, los datos actuales son contradictorios y la mayoría no se presentan en términos de *odds ratios* ni riesgos relativos. En Latinoamérica existen reportes de estudios descriptivos que evalúan las características y la evolución natural de la urticaria¹⁵, pero ninguno ha explorado los factores asociados a la duración o la intensidad.

Metodología

Se trató de un estudio de cohorte con análisis retrospectivo, llevado a cabo mediante la revisión de las historias clínicas de los participantes y, también, del registro de la prueba de suero y plasma autólogo.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico

de urticaria espontánea crónica, que acudieron al Servicio de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia-IPS universitaria, sede ambulatoria, en el periodo comprendido entre enero de 2006 y febrero de 2011, a quienes se les practicó la prueba de plasma y suero autólogo, y que continuaron su control médico en dicha institución.

El diagnóstico de urticaria crónica fue clínico, definido por la presencia de habones, angioedema o ambos, de duración mayor de seis semanas sin un factor desencadenante claro, los cuales ocurrían la mayoría de los días de la semana; el diagnóstico se basó en el criterio médico de un especialista en alergología.

En el Servicio de Alergología Clínica se elabora de forma rutinaria una anamnesis dirigida a pacientes con urticaria crónica, en la que se interroga sobre el uso de medicamentos concomitantes, factores agravantes o atenuantes de los síntomas, antecedentes familiares y personales de atopia, autoinmunidad, presencia de otras enfermedades sistémicas, en especial hipertensión arterial o enfermedad tiroidea, y necesidad de medicamentos para controlar sus síntomas. También, se determina rutinariamente la actividad de la enfermedad en: ausente, leve, moderada o intensa, de acuerdo con el sistema unificado de puntaje de actividad de la urticaria propuesto por la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), la *Global Allergy and Asthma European Network* (GA2LEN), *European Dermatology Forum* (EDF) y la Organización Mundial de Alergias (WAO) en las guías sobre definición, clasificación y diagnóstico de urticaria, el cual se basa en la presencia de habones y prurito en una escala de puntuación de 0 a 6¹⁶.

Criterios de inclusión

Se incluyeron los pacientes que tuvieran diagnóstico de urticaria espontánea crónica, que acudieron al Servicio de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia-IPS universitaria, sede ambulatoria, en el periodo comprendido entre enero de 2006 y febrero de 2011, a quienes se les practicó prueba de plasma y suero autólogo, y que continuaron su control médico en dicha institución.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de urticaria vasculítica demostrada por biopsia, angioedema hereditario o adquirido y urticaria aguda, y los que acudieron al Servicio de Alergología Clínica de la Universidad de Antioquia-IPS universitaria, sede ambulatoria, solo para practicarse la prueba de suero autólogo y no continuaron su seguimiento en dicha institución.

A todos los se les prescribió, como parte del protocolo

de tratamiento de la urticaria crónica, una orden de desparasitación dada la alta asociación descrita entre la urticaria crónica y la presencia de parasitosis gastrointestinal¹⁷. Se prescribió tinidazol (2 g cada 24 horas durante dos días), albendazol (400 mg, en dosis única) y teclozán (500 mg cada 12 horas por tres dosis). En la población pediátrica se ajustó la dosis según el peso, de la siguiente manera: tinidazol, 50 mg/kg por día durante dos días, y albendazol, 400 mg en dosis única.

A todos los pacientes se les ordenó hemoleucograma, valoración de tirotrópina (TSH), determinación de anticuerpos antimicrosómicos y antiperoxidasa, endoscopia de vías digestivas en aquellos con síntomas gastrointestinales y prueba positiva de plasma y suero autólogo³.

Prueba de suero autólogo

La prueba de plasma y suero autólogo se practicó de la siguiente forma: todos los pacientes debían haber suspendido el consumo de medicamentos antihistamínicos como mínimo siete días antes de la prueba, y aquellos que recibían tratamiento con doxepina o con antidepresivos tricíclicos, los debían suspender dos semanas antes de la prueba. Los que recibían glucocorticoides orales en dosis menor de 15 mg por día, no requirieron suspender el tratamiento; ningún paciente recibió tratamiento a dosis mayores de esta. Ninguno se encontraba en tratamiento con otro tipo de inmunomoduladores, como ciclosporina, azatioprina o micofenolato, al momento de la prueba.

Mediante punción de la vena antecubital con aguja vacutainer (Becton, Dickenson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA), se recolectó sangre en dos tubos, 4 ml en el tubo de tapa lila con EDTA BD Vacutainer®, para la extracción de plasma, y 7 ml en el tubo de tapa roja sin anticoagulante BD Vacutainer®, para la extracción de suero. El tubo sin anticoagulante se dejó a temperatura ambiente por 30 minutos para permitir la formación del coágulo. Posteriormente, se centrifugaron los dos tubos a 3.500 revoluciones por minuto, el de tapa roja por 18 minutos y el de tapa lila por 10 minutos, para obtener el suero y el plasma para la prueba.

La prueba se practicó sobre la región volar del brazo luego de hacer una adecuada técnica de limpieza con antiséptico tópico, evitando el área cercana a la muñeca o al pliegue antecubital. Se utilizó jeringa estéril de 1 ml con aguja de 25G x 12 ml para plasma, suero y control negativo con solución salina estéril al 0,9 %. Sin dejar espacio muerto, se aplicaron 0,05 ml de suero fresco intradérmico sin diluir, permitiendo la formación de una pequeña "pápula" palpable. Se formó una pápula de 5 a 6 ml de diámetro con algunas variaciones en personas de edad avanzada.

Se llevó a cabo el mismo procedimiento con el plasma

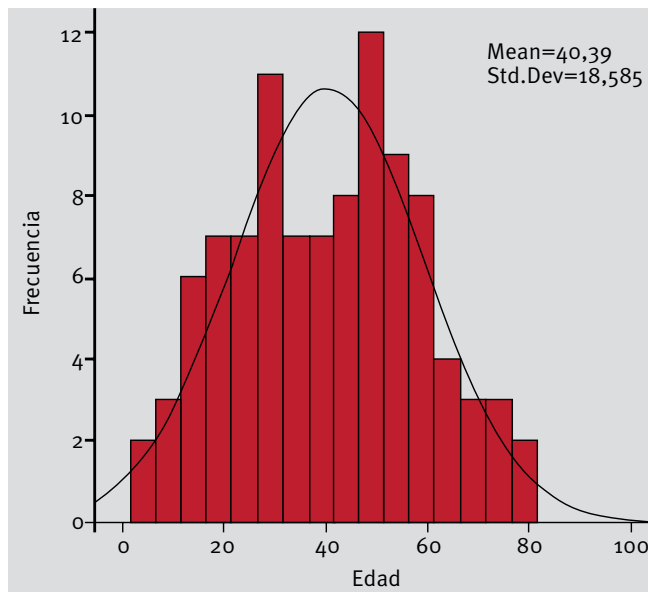


FIGURA 1. Histograma de frecuencias para la edad de los pacientes con urticaria espontánea crónica. Servicio de Alergología Clínica, IPS universitaria –Universidad de Antioquia, Sede Ambulatoria, Medellín, 2006-2011.

del paciente y con el control negativo. El control positivo se hace mediante la administración de histamina por prueba epidérmica por puntura.

La prueba se leyó a los 30 minutos, considerándose positiva cuando el diámetro de la pápula era mayor que el del control negativo por 1,5 mm o más y, negativa, si habiendo tenido una respuesta positiva a la histamina (formación de un habón de 3 mm o más), la diferencia entre el tamaño del habón para el plasma o el suero con respecto al control negativo era menor de 1,5 mm ¹⁸.

Aspectos éticos

Nuestro estudio, por ser realizado en seres humanos, se basa en el respeto por las personas, la beneficencia, la no maleficencia y la justicia. En este estudio no se solicitó consentimiento informado a los participantes pues, a pesar de ser una cohorte, esta es retrospectiva y basada en la revisión del historial médico registrado en el sistema GHIPS de la IPS Universitaria de la Universidad de Antioquia.

Los pacientes no fueron sometidos a ninguna consulta médica adicional, destinada para esta investigación, pero sí asistieron a los controles médicos programados según el criterio de su médico tratante, especialista en Alergología Clínica. Algunos de ellos ya se encuentran libres de síntomas y, por lo tanto, no acuden personalmente al Servicio de Alergología Clínica de la IPS Universitaria.

Se garantiza la confidencialidad de la información y

no se utilizan datos personales identificables en la publicación de los resultados. Los datos de identificación personal permanecen en los archivos utilizados para el estudio, ya que nos permiten identificar las historias clínicas por evaluar, pero en ningún caso serán divulgados, ni pondrán en desventaja a los pacientes participantes en el estudio.

Declaramos que no existe ninguna incompatibilidad de intereses entre los investigadores y los asesores de este estudio.

El resultado primario de este estudio fue explorar la relación entre determinados parámetros clínicos y de laboratorio (edad, sexo, actividad de la enfermedad, presencia de angioedema, coexistencia con otros tipos de urticaria, resultado de la prueba de plasma y suero autólogo, autoinmunidad tiroidea, presencia de otras enfermedades atópicas, necesidad de medicamento y presencia de hipertensión arterial) con la duración de la urticaria crónica.

Análisis estadístico

Se hizo un análisis descriptivo utilizando distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas y, para la variable edad, se indagó sobre la distribución con la prueba de Shapiro-Wilks, encontrándose que era de distribución normal; por lo tanto, se utilizaron la media y la desviación estándar como medidas resumen. Además, se hizo un análisis bivariado exploratorio para identificar posibles factores asociados a la duración de la urticaria crónica, para lo cual se utilizó la prueba t de Student para la edad, la prueba de ji al cuadrado de independencia, cuando la variable independiente era cualitativa, y la prueba exacta de Fisher si tenía valores esperados menores de cinco. En este análisis se calcularon los *odds ratios*¹³ como medida de asociación.

Resultados

Se identificaron 99 pacientes con diagnóstico de urticaria crónica, de los cuales, 67 eran mujeres y 32 hombres; el promedio de edad fue de 40,3±18,6 años, con variaciones entre 4 y 79 años (**FIGURA 1**).

La hipertensión arterial fue la enfermedad concomitante de mayor prevalencia en la población estudiada, seguida del angioedema. Más de la mitad de los pacientes no presentó asociación con otro tipo de urticaria, pero en un poco más del 40 % se asoció con urticaria física y, en cerca del 4 %, con urticarias de otros tipos. De los 99 pacientes, alrededor del 30 % presentaban además otras enfermedades alérgicas, de las cuales, las respiratorias fueron las más frecuentes (**TABLA 1**).

El 71,7 % de los pacientes presentó una prueba positiva de plasma y suero autólogo, y el 17,2 % presentó altera-

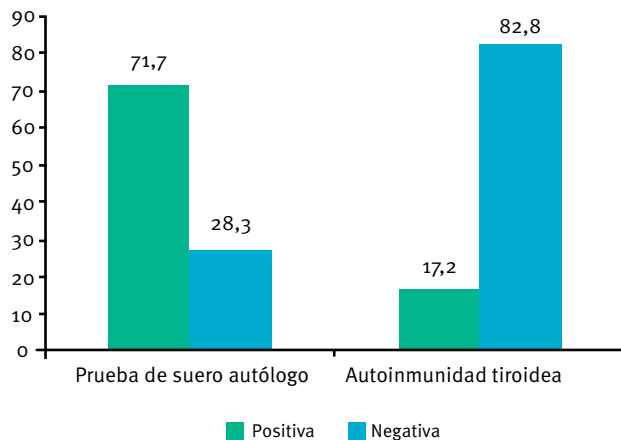


FIGURA 1. Histograma de frecuencias para la edad de los pacientes con urticaria espontánea crónica. Servicio de Alergología Clínica, IPS universitaria – Universidad de Antioquia, Sede Ambulatoria, Medellín, 2006-2011.

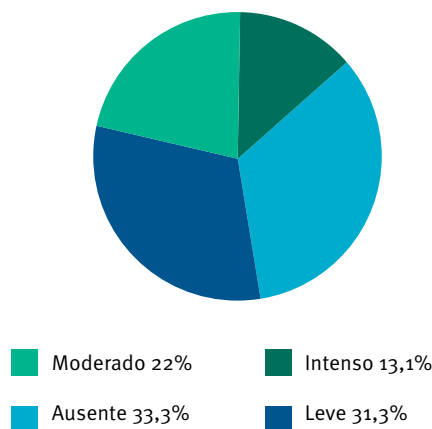


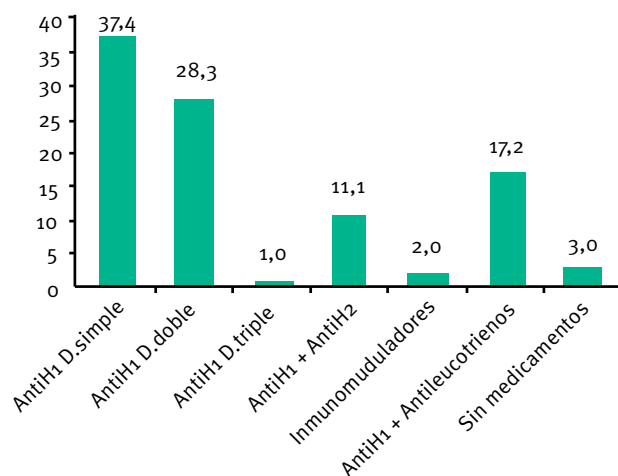
FIGURA 3. Estado actual de la enfermedad y necesidad de medicamentos en los pacientes con urticaria espontánea crónica. Servicio de Alergología Clínica, IPS universitaria – Universidad de Antioquia – Sede Ambulatoria, Medellín, 2006-2011.

ción tiroidea determinada por la presencia de anticuerpos antimicrosómicos, antitiroglobulina positivos o ambos, o prueba de TSH anormal (teniendo en cuenta los valores de referencia de cada laboratorio) (**FIGURA 2**).

Con respecto a la actividad de la urticaria, el 13,1 % presentaba una actividad intensa; el 21,2 %, moderada; el 29,3 %, leve, y el 31,3 %, ausente. El 37,4 % recibía tratamiento con antihistamínicos H1 a dosis simple y, el 28,3 %, a dosis doble; el 17,2 % recibía antihistamínico H1 más antagonista del receptor de leucotrienos; el 11,1% recibía antihistamínicos H1 más antihistamínicos

Características clínicas de los pacientes		n (%)
Hipertensión arterial asociada	No	72 (72,7)
	Sí	27 (27,3)
Presencia de angioedema	Sí	59 (59,6)
	No	40 (40,4)
Asociación con otros tipos de urticaria	Ausente	54 (54,5)
	Física	41 (41,4)
	Otros tipos de urticaria	4 (4,0)
Otras enfermedades alérgicas	Cutánea	4 (4,0)
	Respiratorias	25 (25,3)
	Ausentes	70 (70,7%)

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes con urticaria espontánea crónica. Servicio de Alergología Clínica, IPS universitaria – Universidad de Antioquia – Sede Ambulatoria, Medellín, 2006-2011.



H2, y solo el 2 % recibía tratamiento con medicamento inmunomodulador (**FIGURA 3**).

Se compararon las variables clínicas y sociodemográficas en relación con la duración de la urticaria crónica, en dos grupos, duración menor de 60 meses y mayor de 60 meses, y se encontró, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, que el sexo femenino tenía una mayor proporción de pacientes con duración mayor de 60 meses, de igual manera que los pacientes con angioedema, otras urticarias y otras enfermedades alérgicas que comprometieran la piel (**FIGURA 4**).

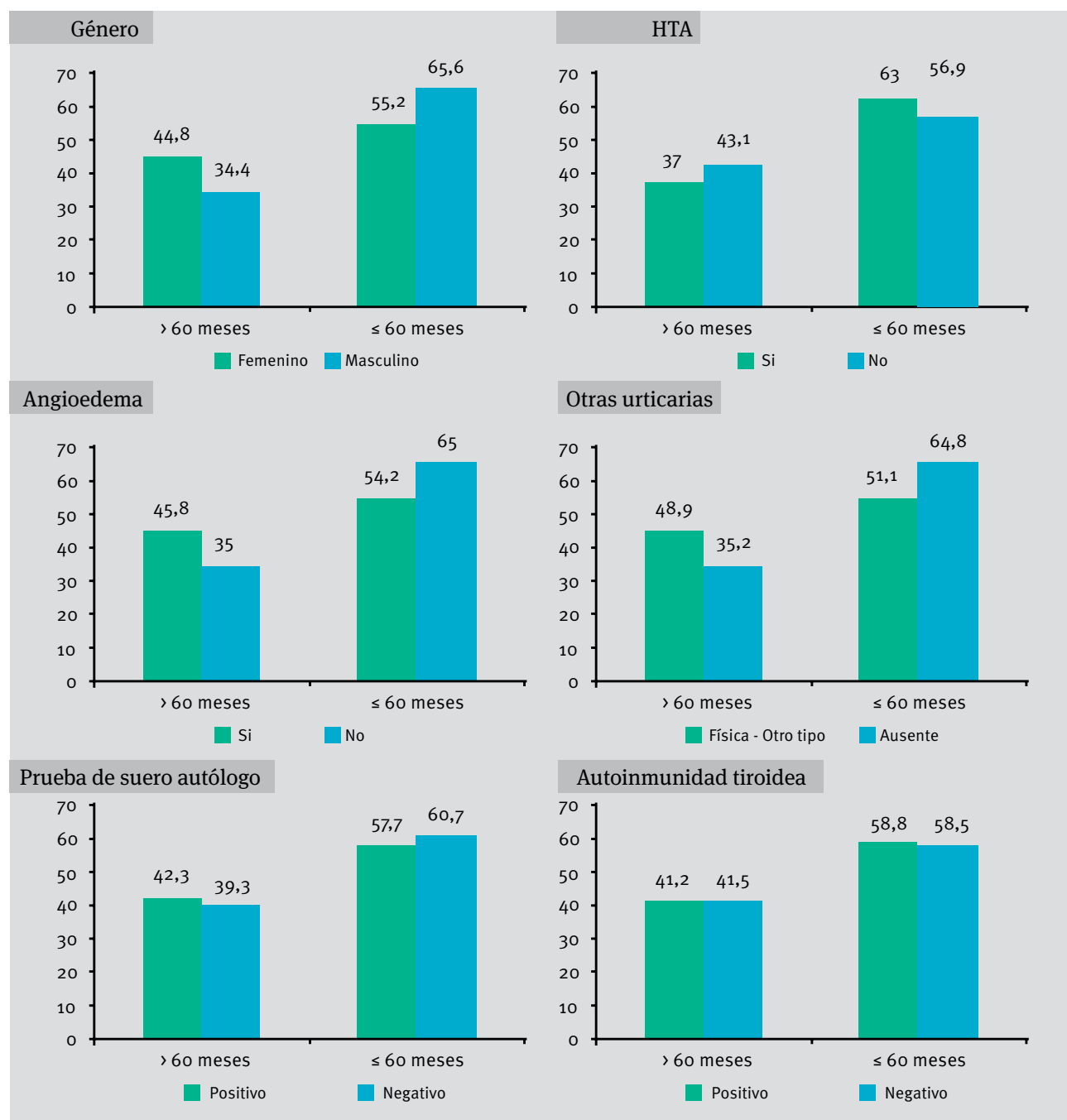


FIGURA 4. Relación de las variables sociodemográfica y clínicas con la duración de la urticaria espontánea crónica. Servicio de Alergología Clínica, IPS universitaria – Universidad de Antioquia – Sede Ambulatoria, Medellín, 2006-2011.

Discusión

En este estudio se exploran los factores asociados a la duración de la urticaria crónica, en una cohorte de pacientes que asistieron a un servicio de alergología clínica. Es un estudio de naturaleza retrospectiva en el que se obtuvo la información clínica y paraclínica necesaria, extraída de la historia clínica o por llamado telefónico de 99 pacientes.

Nuestra cohorte mostró que la urticaria crónica se presenta en un amplio espectro de edades, distribuido entre los 4 años y los 79 años de edad, con un promedio de 40,3 años, un pico de presentación entre los 20 y 40 años, y un predominio en el sexo femenino, muy similar a lo reportado en otros estudios previos^{6,9,12,15,19,20}. Además, en este grupo de pacientes se vio un segundo pico de presentación entre los 40 y los 60 años, el cual no ha sido descrito en otros estudios.

Se encontró que el 59,6 % de los pacientes estudiados presentaba angioedema, que fue ligeramente mayor a lo encontrado en otros estudios con cifras que varían desde el 27 % hasta el 67 %^{5,21,22}. Con respecto a la asociación con otros tipos de urticaria, el 45,4 % la presentaba; en la literatura científica se han reportado prevalencias de 10 % hasta 60 %^{6,9,22,23}.

Otras enfermedades alérgicas respiratorias o cutáneas, como asma, rinitis, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica, se encontraron en el 29,3 % de los pacientes, similar a lo informado por Kulthanan (31,8 %) ²⁴. En otros estudios se ha encontrado historia personal de atopía en 24 %²² y otros han reportado asociación hasta de 40 %⁶.

La asociación de urticaria crónica con autoinmunidad tiroidea en nuestro grupo fue de 17,2 %; esta asociación se ha reportado en diferentes estudios, tan alta como de 30 %²⁵, o tan baja como de 2,4 %¹⁵; sin embargo, en la mayoría de estudios esta asociación se encuentra entre el 12 y el 20 %²⁵⁻²⁷.

El 66,7% de los pacientes recibía tratamiento para su control únicamente con antihistamínicos de tipo H₁, similar a lo reportado en la literatura científica, donde se describe que más del 50 % de los que reciben antihistamínicos H₁ logran controlar su enfermedad¹.

Con relación a la duración de la urticaria mayor o menor de 60 meses, se encontró que el porcentaje en el sexo femenino fue superior al porcentaje en el sexo masculino, con una diferencia de 10,8 %, para una duración mayor de 60 meses, la cual aunque no es estadísticamente significativa, posiblemente debido al tamaño de la muestra, permite identificar una tendencia que en una muestra de mayor tamaño pudiera alcanzar significancia estadística. Sahiner, *et al.*, reportaron un hallazgo similar: en el análisis univariado, ser mujer y mayor de 10 años predecía un pronóstico no favorable²⁸.

La presencia de angioedema con respecto a una duración mayor de 60 meses, mostró una diferencia superior al 10 %, que no fue estadísticamente significativa posiblemente por el tamaño de la muestra. Esta observación se ha encontrado en otros estudios, en los cuales sí ha tenido significancia estadística, Toubi, *et al.*, encontraron que, en el seguimiento a cinco años, el 45 % de los pacientes con urticaria crónica más angioedema seguían presentando lesiones en la piel, en comparación con el 12% de aquellos con urticaria crónica sin angioedema ($p=0,002$)¹². En otros estudios, sin embargo, no se ha encontrado dicha asociación^{19,20}.

La asociación de urticaria crónica con otros tipos de urticarias físicas, es un factor de peor pronóstico que ya se ha demostrado en otros estudios^{6,19}. En nuestra cohorte se evidenció que los pacientes con otros tipos de urticarias tienen una diferencia de más del 10 % para

una duración mayor de 60 meses, con respecto a los que únicamente presentan urticaria crónica.

En un estudio prospectivo de pacientes remitidos al Servicio de Dermatología de un hospital de tercer nivel de la Universidad de Atenas, se evaluaron 2.523 pacientes con urticaria y, mediante un modelo de análisis de regresión múltiple, se encontró que las variables sexo femenino, presencia de angioedema y de otros tipos de urticarias físicas se asociaban con un peor pronóstico de la urticaria, hallazgos similares a lo encontrado en nuestra población²⁹.

No se encontró ninguna asociación entre la duración de la urticaria espontánea crónica con respecto al resultado de la prueba de plasma y suero autólogo. Existe controversia de la utilidad de esta prueba como factor pronóstico de intensidad o duración de la urticaria crónica. En un estudio de 165 pacientes con urticaria crónica, no se encontró ninguna diferencia en cuanto a la duración e intensidad de la enfermedad con respecto al resultado de la prueba de suero autólogo, pero sí un predominio de la prueba positiva en mujeres frente a hombres; además, la frecuencia de los episodios de urticaria crónica era mayor (más de cinco veces por semana) y los títulos de anticuerpos antiperoxidasa eran más altos en los que tenían una prueba positiva³⁰. Otros autores también han encontrado asociación entre la intensidad y la duración de la urticaria crónica con respecto a la prueba positiva de suero autólogo^{12,31} o una mayor necesidad de medicamentos antihistamínicos para lograr el control de los síntomas en aquellos con resultado positivos de la prueba³². Asimismo, se han reportado pruebas positivas de suero autólogo en pacientes con enfermedades respiratorias altas sin urticaria crónica hasta en 29,8 %, frente a 53,1 % en pacientes con urticaria crónica³³. No obstante, en otros estudios no se ha encontrado ninguna asociación entre el resultado de la prueba de suero autólogo y la intensidad o duración de la enfermedad^{20,34}.

En nuestro estudio realiza no solo se practicó la prueba de suero autólogo, sino también, la de plasma autólogo. La implementación de esta última ha sido tema de mucha controversia en diferentes grupos científicos³⁵⁻³⁷; algunos de ellos argumentan una mayor sensibilidad en el uso de la prueba de plasma autólogo para detectar autorreacción³⁸, mientras que otros señalan un posible aumento de los falsos positivos, posiblemente debido al efecto del citrato de sodio, que amerita usar un control negativo de solución salina diluida en este³⁹; otros no encuentran ningún beneficio adicional con respecto a sensibilidad y especificidad con la prueba de plasma autólogo, por lo cual no recomiendan su uso adicional a la prueba con suero autólogo^{37,39}. Actualmente, la EAACI en conjunto con GA2LEN, recomiendan únicamente el uso de la prueba de suero autólogo para la determinación

de autorreacción en pacientes con urticaria espontánea crónica, la cual tiene una sensibilidad estimada entre el 44,4 % y el 100 %, y una especificidad entre el 27,2 % y el 86,1 %¹⁸.

Con respecto a la presencia de hipertensión arterial, se encontró que en nuestra cohorte no guardó relación con la duración de la urticaria, a diferencia de lo observado por Nebiolo, *et al.*, en su cohorte prospectiva de 228 pacientes, en quienes encontraron asociación entre la presencia de hipertensión arterial (*hazard ratio*=0,71; IC_{95%} 0,53-0,95; *p*=0,02) y la duración de la urticaria, y descartaron asociación entre la duración de la urticaria crónica y la presencia de angioedema (*hazard ratio*=0,96; IC_{95%} 0,86-1,08; *p*=0,54], resultado de la prueba de suero autólogo (*hazard ratio*=0,99; IC_{95%} 0,99-1,01; *p*=0,93], presencia de anticuerpos antitiroideos (*hazard ratio*=1,00; IC_{95%} 0,99-1,00; *p*=0,495], anticuerpos antinucleares (*hazard ratio*=0,99; IC_{95%} 0,99-1,01; *p*=0,90] y atopia (*hazard ratio*=1,12; IC_{95%} 0,44-3,28; *p*=0,72]. Este estudio es el único reportado en la literatura científica en el que se encuentra asociación entre la duración de la urticaria crónica y la presencia de hipertensión arterial²⁰.

Conclusión

En nuestra población, al igual que en otras cohortes descritas previamente, la urticaria crónica es más común en mujeres y afecta especialmente la población en edad productiva con una distribución en todas las edades. La presencia de angioedema fue similar a lo reportado en estudios previos, al igual que la asociación con otros tipos de urticaria, en especial la urticaria física. En la exploración de los factores asociados a la duración, aunque ninguna de las variables estudiadas tuvo significancia clínica, sí se observaron diferencias mayores del 10 % para variables tales como el sexo femenino, la presencia de angioedema y la asociación con otros tipos de urticaria, con relación a una mayor duración de la enfermedad, lo cual concuerda con lo que se ha descrito previamente en la literatura científica y, posiblemente, si se le da continuidad a este estudio y se incluye una mayor muestra, se pueda obtener significancia estadística para estas variables.

La prueba de plasma y suero autólogo en nuestra cohorte no demostró tener ninguna asociación con la duración de la enfermedad, y la utilidad de esta prueba es un tema de controversia. Consideramos, por ahora, que a pesar de la polémica con respecto a esta prueba, debemos seguir las recomendaciones del consenso de expertos publicado por la EAACI y GA2LEN en el 2009 sobre el uso de la prueba de suero autólogo en la determinación de autorreacción en pacientes con urticaria crónica.

Referencias

- Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, *et al.* Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GALEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317-30.
- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Church MK, Giménez-Arnau A, *et al.* EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2009;64:1417-26.
- Amar SM, Dreskin SC. Urticaria. *Prim Care*. 2008;35:141-57.
- Gaig P, Olona M, Muñoz D, Caballero MT, Domínguez FJ, Echechipia S, *et al.* Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14:214-20.
- Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: A representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:869-73.
- Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:387-91.
- Quaranta JH, Rohr AS, Rachelefsky GS, Siegel SC, Katz RM, Spector SL, *et al.* The natural history and response to therapy of chronic urticaria and angioedema. *Ann Allergy*. 1989;62:421-4.
- Kulthanan K, Jiamton S, Thumpimukvatana N, Pinkaew S. Chronic idiopathic urticaria: Prevalence and clinical course. *J Dermatol*. 2007;34:294-301.
- Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol*. 1998;138:635-8.
- Grob JJ, Gaudy-Marqueste C. Urticaria and quality of life. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006;30:47-51.
- O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol*. 1997;136:197-201.
- Toubi E, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nussem D, *et al.* Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: A prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59:869-73.
- Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: Comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcεRI or anti-IgE autoantibodies. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:443-50.
- Caproni M, Volpi W, Giomi B, Cardinali C, Antiga E, Melani L, *et al.* Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: Clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:288-90.
- Silvaes MR, Coelho KI, Dalben I, Lastória JC, Abbade LP. Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema. *Sao Paulo Med J*. 2007;125:281-5.
- Zuberbier T, Bindslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CE, Greaves MW, Henz BM, *et al.* EAACI/GA2LEN/EDF guideline: Definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 2006;61:316-20.
- Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2009;5:10.
- Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, Sabroe RA, Schmid-Grendelmeier P, Grattan CE. EAACI/GA(2)LEN task force consensus report: The autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*. 2009;64:1256-68.

19. van der Valk PG, Moret G, Kiemeny LA. The natural history of chronic urticaria and angioedema in patients visiting a tertiary referral centre. *Br J Dermatol.* 2002;146:110-3.
20. Nebiolo F, Bergia R, Bommarito L, Bugiani M, Heffler E, Carosso A, *et al.* Effect of arterial hypertension on chronic urticaria duration. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:407-10.
21. Juhlin L. Recurrent urticaria: Clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol.* 1981;104:369-81.
22. Netti E, Pannofino A, D'Aprile C, Ferrannini A, Tursi A. Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol.* 2003;148:501-6.
23. Tanaka T, Kameyoshi Y, Hide M. Analysis of the prevalence of subtypes of urticaria and angioedema. *Arerugi.* 2006;55:134-9.
24. Kulthanan K, Jiamton S, Rutnin NO, Insawang M, Pinkaew S. Prevalence and relevance of the positivity of skin prick testing in patients with chronic urticaria. *J Dermatol.* 2008;35:330-5.
25. Najib U, Bajwa ZH, Ostro MG, Sheikh J. A retrospective review of clinical presentation, thyroid autoimmunity, laboratory characteristics, and therapies used in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103:496-501.
26. Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2005;37:143-6.
27. Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2006;30:31-7.
28. Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, Yavuz ST, Karabulut E, Sackesen C, *et al.* Chronic urticaria: Etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;156:224-30.
29. Gregoriou S, Rigopoulos D, Katsambas A, Katsarou A, Papaioannou D, Gkouvi A, *et al.* Etiologic aspects and prognostic factors of patients with chronic urticaria: Non randomized, prospective, descriptive study. *J Cutan Med Surg.* 2009;13:198-203.
30. Abd El-Azim M, Abd El-Azim S. Chronic autoimmune urticaria: Frequency and association with immunological markers. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21:546-50.
31. Alyasin S, Karimi AA, Amiri A, Ehsaei MJ, Ghaffarpassand F. Correlation between clinical findings and results of autologous serum skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7(Suppl.2):A10.
32. Staubach P, Onnen K, Vonend A, Metz M, Siebenhaar F, Tschentscher I, *et al.* Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: A placebo-controlled trial. *Dermatology.* 2006;212:150-9.
33. Guttman-Yassky E, Bergman R, Maor C, Mamorsky M, Pollack S, Shahar E. The autologous serum skin test in a cohort of chronic idiopathic urticaria patients compared to respiratory allergy patients and healthy individuals. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:35-9.
34. Netti E, Dambra P, D'Oronzio L, Cavallo E, Loria MP, Fanelli M, *et al.* Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:29-31.
35. Asero R, Cugno M, Tedeschi A. Autologous plasma and serum skin test in chronic urticaria. *Br J Dermatol.* 2011;166(6):1362-3.
36. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Is the autologous plasma skin test in patients with chronic urticaria really useless? *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1417.
37. Metz M, Giménez-Arnau A, Borzova E, Grattan CE, Magerl M, Maurer M. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum *versus* plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:705-6.
38. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1113-7.
39. Yildiz H, Karabudak O, Do an B, Harmanyeri Y. Evaluation of autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* 2011;165:1205-9.



Pasión por la piel

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

Skin Recovery System® un complejo biotecnológico que combina componentes naturales y sintéticos, desarrollados pensando en la **protección, renovación y bienestar de la piel.**



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

www.coaspharma.com.co

Laboratorios
Coaspharma



ESTRELLA DE ORO A LA CALIDAD
GINEBRA - SUIZA
2012

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



Filtro Solar Fotoestable

Afelius® 100 Total

Protección Solar UVA - UVB



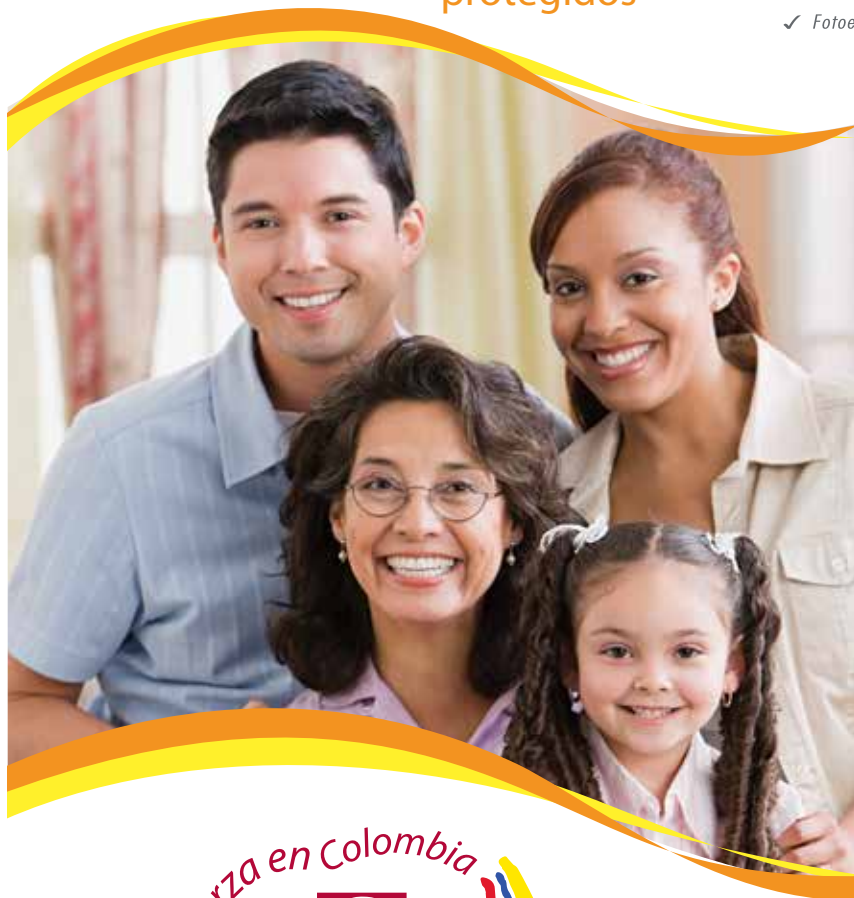
Fotoprotección

FOTOPROTECCIÓN INTEGRAL DE ÚLTIMA GENERACIÓN

100pre

protegidos

- 1. ÚNICO CON TINOCARE GL**
 - ✓ Hidratante
 - ✓ Emoliente
- 2. COMPLEMENTO IDEAL CON OTROS FILTROS UVB-UVA**
 - ✓ Octil Metoxicinamato: Filtro UVB
 - ✓ Avobenzona: Filtro UVA
 - ✓ Octocrylene: Filtro UVA
- 3. SINERGIA EFICAZ Y EFECTIVA DEL TINOSORB® M Y TINOSORB® S**
 - ✓ Fototautomerismo (Energía lumínica a calórica)
 - ✓ Protección UVB y UVA de 280 - 380 nm
 - ✓ Fotoestabilidad aún con más de 50 med / día



Late con fuerza en Colombia



LÍNEA DERMATOLÓGICA
Respaldo en terapias efectivas



Estudio descriptivo de urticaria vasculítica en Medellín, Colombia: características clínicas, epidemiológicas y de laboratorio

Urticarial vasculitis descriptive study in Medellín, Colombia: Clinical, epidemiological and laboratory findings

Claudia Patricia Palacios¹, Ángela Londoño², Rodrigo Restrepo³, Luis Fernando Pinto⁴, Carlos Jaime Velásquez⁴, Laura Isabel Gómez⁵, Carlos Chinchilla⁶, Liliana Tamayo⁷

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga, epidemióloga; docente, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia Médico dermatopatólogo; docente, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
3. Médico reumatólogo; docente, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
4. Estudiante de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
5. Médico pediatra, alergólogo; docente, Universidad de Antioquia, IPS Universitaria, Medellín, Colombia
6. Médica dermatóloga, alergóloga; docente, Clínica Universitaria Bolivariana, IPS Universitaria-Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Resumen

OBJETIVO. Estudiar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con urticaria vasculítica, atendidos en el hospital Pablo Tobón Uribe, Clínica Universitaria Bolivariana y la IPS Universitaria en el periodo comprendido entre el año 2006 y el 2012.

MATERIALES Y MÉTODOS. Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y prospectivo de pacientes evaluados en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Clínica Universitaria Bolivariana y la IPS Universitaria de Medellín.

RESULTADOS. Ingresaron al estudio 24 pacientes, de los cuales, 20 eran mujeres (83,3 %); la edad media de inicio de las lesiones fue de 41,8 años.

El 79 % tenía un valor normal de C3, y 70,8 % tenía C4 normal. Se indagaron síntomas asociados a los habones y se encontró dolor en 20,8 % y ardor en 29,2 %, y 50 % eran asintomáticos. En los pacientes evaluados se encontraron con mayor frecuencia artralgias, rinitis, artritis y dermatitis atópica.

Entre los tratamientos más empleados se encontraron la dapsona, la colchicina, los esteroides y los antihistamínicos.

CONCLUSIONES. En este estudio se presentan datos de los aspectos demográficos, clínicos y de laboratorio de los pacientes con urticaria vasculítica en nuestro medio, lo cual nos permite comparar nuestros resultados con otras series a nivel mundial.

PALABRAS CLAVE: urticaria, vasculitis, epidemiología.

Summary

OBJECTIVE: To study the clinical and laboratory characteristics of patients with urticarial vasculitis of patients treated at the Hospital Pablo Tobón Uribe, Clínica Universitaria Bolivariana, and IPS Universitaria in the period between 2006 and 2012.

Correspondencia:

Claudia Patricia Palacios

Email:

claupala@yahoo.com

Recibido: 24 de octubre de 2012.

Aceptado: 12 de febrero de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective observational study was carried out at the Hospital Pablo Tobón Uribe, Clínica Universitaria Bolivariana, IPS universitaria in Medellín and prospectively evaluated patients were also included.

RESULTS: Twenty four patients entered the study, 20 women (83.3%), and the average age of onset of lesions was 41.8 years.

A normal C3 value was found in 79% and 70.8% had normal C4 values. Symptoms associated with hives were investigated and pain was found in 20.8%, burning in 29.2%, and 50% were asymptomatic. Arthralgia, rhinitis, arthritis and atopic dermatitis were found more frequently in patients evaluated.

Dapsone, colchicine, steroids, and antihistamines were among the most widely used treatments.

CONCLUSIONS: This study presents data demographic, clinical and laboratory findings of patients with urticarial vasculitis in our environment, allowing us to compare our results with other series worldwide.

KEY WORDS: urticaria, vasculitis, epidemiology.

Introducción

La urticaria vasculítica es una condición clínico-patológica caracterizada por lesiones habonosas, persistentes o recurrentes, las cuales histológicamente muestran características de vasculitis leucocitoclástica.

En Colombia, el estudio de la urticaria vasculítica no se había planteado, por lo cual esta investigación caracteriza los pacientes, nos brinda conocimiento de los aspectos clínicos y demográficos de la población colombiana con dicha enfermedad, y nos permite comparar dichos resultados con los datos de la bibliografía científica mundial.

La urticaria vasculítica es una enfermedad que requiere alta sospecha clínica y confirmación histológica, razón por la cual en el estudio esta última se exigió en todos los casos como criterio de inclusión, ya que la histopatología es un pilar fundamental para el diagnóstico y, asociada a los hallazgos de laboratorio, nos permite un adecuado abordaje de la enfermedad.

Este estudio pretende, entonces, ser de utilidad para futuras series y desarrollo de nuevas líneas de investigación al exponer los resultados obtenidos.

Aspectos éticos

El trabajo cumple con los principios éticos enunciados en el Informe Belmont del 18 de abril de 1979, la Declaración de Helsinki y la Resolución 008430 de 1993, por la cual el Ministerio de Salud de la República de Colombia establece las normas científicas, técnicas

y administrativas para la investigación en salud. Es considerada una investigación de riesgo mínimo. Fue aprobado por el Comité de Ética de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, observacional, descriptivo, retrospectivo y prospectivo de pacientes evaluados en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Clínica Universitaria Bolivariana y la IPS Universitaria de Medellín, en el periodo comprendido entre el año 2006 y el 2012.

Se incluyeron los pacientes con lesiones clínicas de urticaria que cumplieran criterios histológicos de vasculitis leucocitoclástica, definida por la presencia de degranulación y fragmentación de neutrófilos que diera lugar a la formación de polvo nuclear, edema endotelial, depósitos fibrinoides que pudieran llegar a ocluir los vasos sanguíneos, extravasación de eritrocitos, e infiltrado perivascular usualmente rico en neutrófilos; se excluyeron aquellos con lesiones clínicas de urticaria y biopsias de piel que no cumplieran con los criterios enunciados.

Se registraron todos los datos en un formato prediseñado. La información recolectada se pasó a una base de datos en Excel®.

Se analizaron la frecuencia absoluta y relativa de las variables cualitativas, y el promedio y la desviación estándar de las variables cuantitativas. No se practicaron pruebas de hipótesis.

Resultados

Características generales

Se revisaron 230 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de urticaria de las tres instituciones que participaron en el estudio, de las cuales, 32 correspondieron a urticaria vasculítica, y se recolectaron las placas histológicas de 27 pacientes; de estos, tres no fueron confirmados por histopatología como urticaria vasculítica. Finalmente, ingresaron al estudio 24 pacientes, 20 eran mujeres (83,3 %) y 4 hombres (**FIGURA 1**).

La edad media de inicio de las lesiones fue de 41,8 años, con una edad mínima de 12 y una máxima de 79 años.

Aspectos clínicos y laboratorio

Se revisaron diversos aspectos importantes de los pacientes con urticaria vasculítica, tales como la duración de las lesiones, la cual fue de menos de seis semanas en tres pacientes (12,5 %) y de más de seis semanas en 21 pacientes (87,5 %).

De los 24 pacientes, se encontró que la duración del habón fue menor de 24 horas en ocho pacientes (33,3%) y mayor de 24 horas en 11 (45,8 %); 13 pacientes presentaron hiperpigmentación residual luego de la resolución de los habones (54,2 %) y 11 (45,8 %) no presentaron cambios.

Dieciséis pacientes (66,7 %) presentaron más de seis lesiones habonosas en todo el cuerpo durante el curso de la enfermedad, y cinco (20,8 %), menos de seis lesiones.

Se indagaron síntomas asociados a los habones pre-

sentes en la urticaria vasculítica y se encontró dolor en cinco pacientes (20,8 %) y ardor en siete (29,2 %), y 50 % de los pacientes fueron asintomáticos.

La púrpura palpable como manifestación asociada a los habones solo se encontró en un paciente (4,2 %).

La ubicación de las lesiones fue de la siguiente manera: en la cara, 47,1 %; en tronco y extremidades, 75%; en sitios de presión, 25 %; dos (8,3 %) presentaron predominio de las lesiones en el cuero cabelludo.

Como síntoma asociado importante, se encontró el prurito en el 87,5 % de los pacientes y la frecuencia de aparición de las lesiones fue diaria en 58,3 % y semanal en 12,5 %. Se encontró angioedema asociado en 15 pacientes (62,5 %) y ausente en nueve (37,5 %).

Otras enfermedades y síntomas asociados se ilustran en las **FIGURAS 2 Y 3**; las artralgias, la rinitis, la artritis y la dermatitis atópica fueron las de mayor frecuencia en los pacientes evaluados; el lupus eritematoso sistémico y el fenómeno de Raynaud se encontraron en un paciente; dos presentaron antecedentes de hepatitis B y C.

En la **FIGURA 4** se ilustran otras enfermedades asociadas en los pacientes con urticaria vasculítica que pueden desencadenar su inicio, como la vaginosis, la enfermedad ácido-péptica con presencia de *Helicobacter pilory* y la parasitosis intestinal.

En los exámenes de laboratorio analizados se reportó leucopenia en dos pacientes y anemia en uno, y ninguno presentó trombocitopenia.

La prueba de plasma y suero autólogo fue positiva en seis pacientes.

Los anticuerpos antinucleares (*Antinuclear Antibodies*, ANAs) fueron positivos en siete pacientes (29,2%)

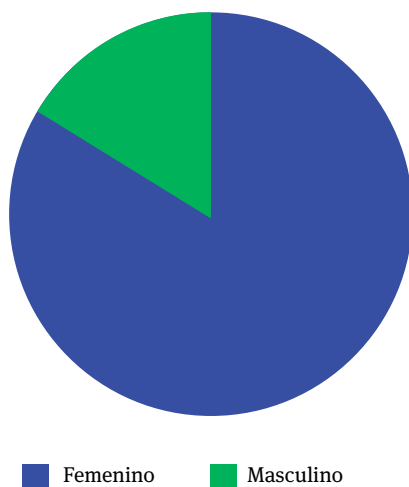


FIGURA 1. Distribución de la urticaria vasculítica según el sexo.

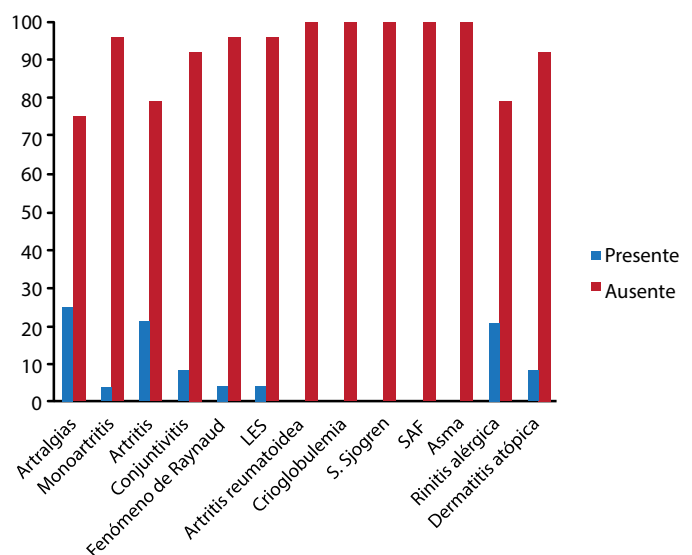


FIGURA 2. Enfermedades y síntomas asociados.

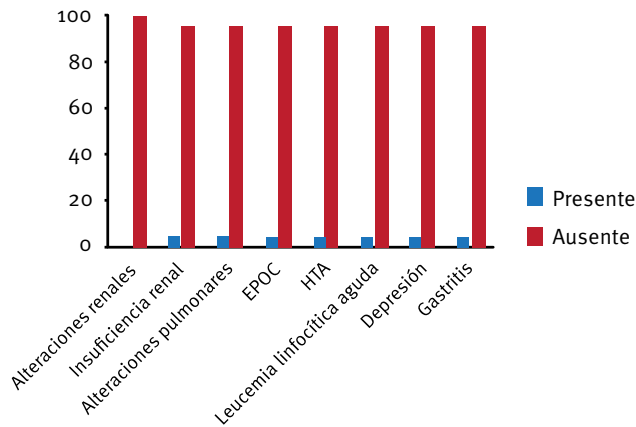


FIGURA 3. Enfermedades y síntomas asociados.

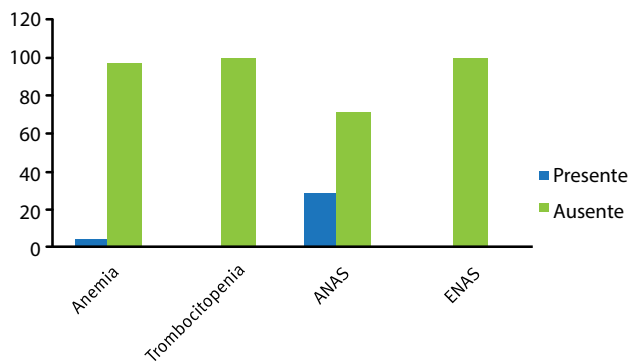


FIGURA 5. Exámenes de laboratorio.

y fueron negativos en 17 (70,8 %); los anticuerpos contra antígenos extraíbles (*Antibodies to Extractable Nuclear Antigens, ENAs*) fueron negativos en todos los pacientes (FIGURA 5).

Al establecer la frecuencia de la urticaria vasculítica normocomplementémica e hipocomplementémica en los pacientes del estudio, se encontró que el 79 % y el 70,8% tenían valores normales de C3 y C4, respectivamente (FIGURA 6).

Se evidenció, además, hipotiroidismo en siete pacientes (29,2 %) e hipertiroidismo en dos (8,3 %) (FIGURA 6); de estos pacientes, tres tenían anticuerpos antimicrosómicos y, dos, anticuerpos antitiroglobulina positivos.

Con respecto al tratamiento recibido en algún momento del curso de la enfermedad, se encontró: dapsona en dos pacientes, antipalúdicos en ocho, colchicina en

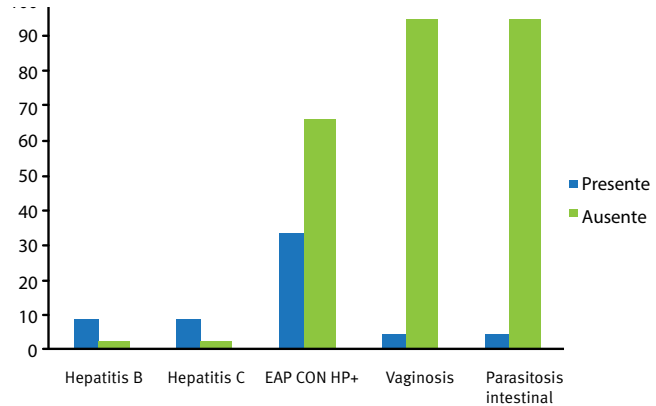


FIGURA 4. Enfermedades que precipitan el inicio de la urticaria.

doce y esteroides sistémicos en diez; se usaron antihistamínicos en 19 de los 24 pacientes.

En un paciente se administraron omalizumab, doxepina, antifúngicos, antiparasitarios y betametasona y, en dos, ranitidina, ciclosporina y antileucotrienos (FIGURA 7).

Discusión

La urticaria vasculítica es descrita como un subtipo poco común de la urticaria crónica y es, generalmente, de origen idiopático¹; sin embargo, se ha asociado a otros trastornos, especialmente enfermedades del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico^{2,3} y síndrome de Sjögren, neoplasias, linfomas y gammopatías monoclonales, infección crónica con virus de la hepatitis A, B o C, virus de Epstein-Barr e infección por *Borrelia burgdorferi*; además, con el uso de medicamentos (cimetidina, fluoxetina, procainamida, atenolol, sulfametoxazol, paroxetina, valproato de sodio, ciprofloxacina, zidovudina, antiinflamatorios no esteroideos) y enfermedades del suero^{1,4,5}, e incluso, se ha descrito urticaria vasculítica inducida por el ejercicio⁶. En la presente serie, solo un caso tenía lupus eritematoso sistémico asociado y no se encontró ninguno con síndrome de Sjögren ni síndrome antifosfolípido; sin embargo, de los 24 pacientes estudiados, dos tenían hepatitis asociada, uno de tipo B (8,3 %) y otro de tipo C (8,3 %).

Asimismo, seis casos tenían prueba positiva de suero y plasma autólogo (25 %). En la literatura científica, el primer caso en que se asoció con prueba positiva de suero y plasma autólogo a urticaria vasculítica, fue re-

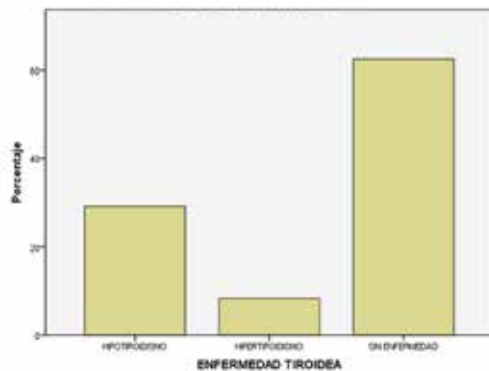


FIGURA 6. Función tiroidea.

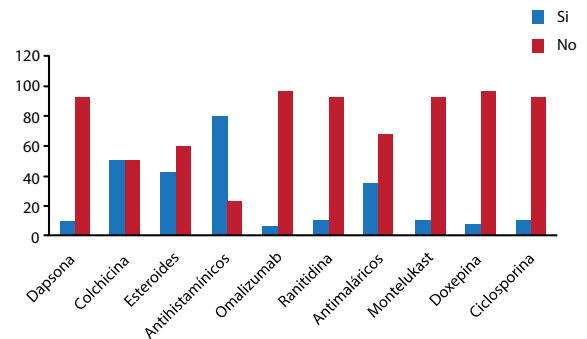


FIGURA 7. Tratamiento recibido.

portado por Athanasiadis, *et al.* Recientemente, se documentó un aumento en el número de basófilos en la piel lesionada y no lesionada en un paciente con urticaria crónica autoinmunitaria después de una prueba de plasma y suero autólogo, mientras que los controles sanos no presentaron aumento; también, se encontraron más pruebas positivas de plasma y suero autólogo en los pacientes con un cuadro clínico agudo no resuelto, que se tornaban negativas en aquellos con urticaria ya controlada⁷.

Las infecciones bacterianas crónicas, como la infección por *H. pylori*, se han propuesto como causas potenciales de urticaria crónica, en general⁸. En la literatura científica se reporta infección por *H. pylori* en pacientes con tiroiditis autoinmunitaria, urticaria crónica y prueba positiva de suero autólogo^{8,9}. En nuestro estudio, 8 de los 24 pacientes tenían reporte de *H. pylori*.

En la literatura científica se encuentran estudios en que se trata de asociar estos anticuerpos con la urticaria crónica en general, como el de Leznoff, *et al.*¹⁰ en el cual encontraron alguna relación entre la resolución de la urticaria y el tratamiento con levotiroxina en los pacientes con elevación de los anticuerpos antimicrosómicos.

La urticaria vasculítica se subdivide según los valores del complemento sérico, en normocomplementémica o hipocomplementémica; lo anterior constituye un factor determinante en la presentación clínica, pues la urticaria vasculítica hipocomplementémica se asocia con síntomas sistémicos más serios, que incluyen artralgias y alteración de la función renal, entre otros^{4,11,12}. En el presente estudio, los síntomas sistémicos asociados incluyeron artralgias (25 %), artritis (20 %) y fenómeno

de Raynaud en un solo caso, al igual que manifestaciones pulmonares, mientras que no se observaron alteraciones renales asociadas. A pesar de los síntomas sistémicos que se presentaron, ningún caso estuvo relacionado con hipocomplementemia, como se detalla más adelante. Es posible que un paciente con urticaria vasculítica normocomplementémica pueda, a lo largo del tiempo, progresar hacia una hipocomplementémica y, de ésta, finalizar en un síndrome de urticaria vasculítica hipocomplementémica^{12,13}.

Se cree que la urticaria vasculítica representa una reacción de hipersensibilidad de tipo III, lo que postula que los complejos antígeno-anticuerpo formados inicialmente en la sangre, se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos para después inducir la activación del complemento a través de la vía clásica, generando C3a y C5a, conocidas anafilotoxinas. Lo que sucede después es la perpetuación del proceso inflamatorio en la pared de los vasos sanguíneos, debido al daño tisular y al edema causado por esta reacción^{14,15}.

Son muchos los antígenos implicados en la formación de este complejo antígeno-anticuerpo; varían desde los exógenos, como medicamentos o infecciones virales, hasta los endógenos, como la porción del C1q que es similar al colágeno. No obstante, en la mayoría de los casos, dichos antígenos son desconocidos^{15,16}. En la histopatología, se manifiesta como una inflamación de los capilares y las vénulas de la piel¹⁵, frecuentemente asociada a degranulación y fragmentación de los neutrófilos, que llevan a la formación de polvo nuclear, depósitos fibrinoides que potencialmente pueden ocluir los vasos sanguíneos, edema endotelial, extravasación eritrocítica e infiltrado perivascular rico en neutrófilos;

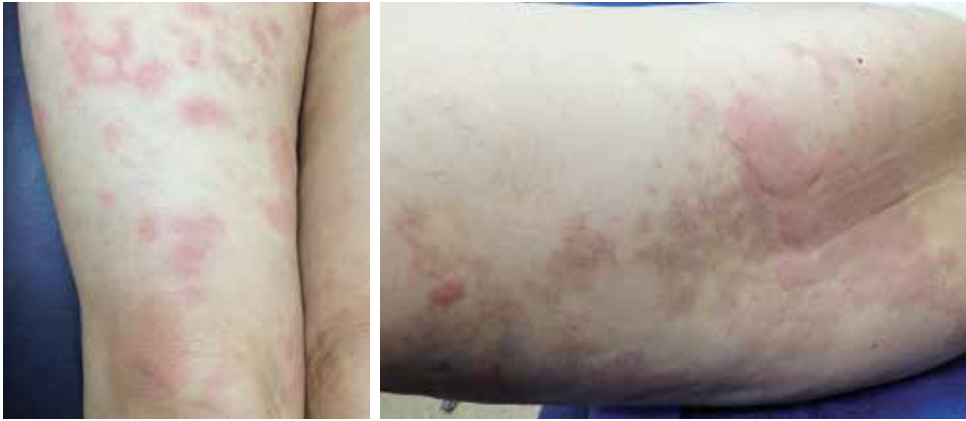


FIGURA 8. Habones, lesión clínica característica de urticaria vasculítica.

dichas situaciones asociadas son las que la definen como una vasculitis leucocitoclástica^{4,15-19}. La leucocitoclasia y los depósitos fibrinoides son las manifestaciones más importantes, pues son signos directos de daño vascular¹⁴ (**FIGURA 8**).

La urticaria vasculítica es una condición relativamente rara y su incidencia se determina por los criterios histológicos que la caracterizan; aun así, se estima que la prevalencia de esta enfermedad es del 5 % de las urticarias crónicas^{14,16,20,21}. Es más común en mujeres, quienes representan del 60⁴ al 80 %²² de los casos reportados y el 83,3 % en nuestro estudio. Tiene un pico de incidencia en la cuarta década de la vida^{4,22}, con un promedio de edad de inicio de las lesiones de 37, 5 años en la presente serie. Sin embargo, se han reportado casos en la población pediátrica^{23,24,25} y en este estudio se encontró un caso pediátrico con leucemia linfocítica aguda asociada.

Clínicamente, la urticaria vasculítica se caracteriza por habones que duran más de 24 horas y dejan pigmentación oscura o púrpura al resolverse^{26,27}, la cual indica mecanismos de extravasación sanguínea¹² (**FIGURA 9**). El 83,3 % de los pacientes de este estudio presentaron lesiones que persistieron más de seis semanas, con una duración por habón de más de 24 horas en 11 de los 24 casos (45,8 % Vs. 33,3 % menos de 24 horas) con un número total que superó los seis habones en el 66,7 % de los casos y con una aparición diaria de nuevos habones en 14 de los 24 casos (58,3 %). No hubo cambios pigmentarios en 11 casos, mientras que 13 de ellos (54,2 %) presentaron la hiperpigmentación característica al resolverse las lesiones, evento que en otros estudios se observó en el 37 % de los pacientes, y que en el estudio de Tosoni, *et al.*,¹ se presentó solo en el 6,4 %. En cuanto a la púrpura palpable, en el estudio de Lee, *et al.*,²⁸ 18 de los 22 pacientes (81,8 %) presentaron púrpura palpable

asociada a las lesiones de urticaria; por el contrario, en el presente estudio, dicha manifestación solo se describió en uno de los 24 casos.

Las lesiones ocurren en cualquier zona del cuerpo y pueden ser indistinguibles de las de la urticaria común¹⁴; sin embargo, se sabe que las de la urticaria vasculítica tienden a ser más dolorosas o urentes que pruriginosas¹², como se evidencia en este estudio (50 % dolorosas o urentes Vs. 21 % pruriginosas); además, varían unas de otras en su tamaño y pueden confluir hasta formar placas¹⁴. Las zonas afectadas más frecuentemente en este estudio, fueron las extremidades y el tronco (75 %), seguidas por las lesiones en cara (41,7 %), en sitios de presión en (25 %) y, finalmente, en cuero cabelludo (8,3 %).

La manifestación cutánea asociada más importante es el angioedema, que tuvo una frecuencia de presentación de hasta 42 % en el estudio de Mehregan, *et al.*⁴; en en el presente estudio, 15 de los 24 casos (62,5 %) tuvieron angioedema, el cual se produce cuando el compromiso de capilares y vénulas poscapilares alcanza las capas más profundas de la dermis¹²; se sabe que afecta, generalmente, labios, lengua, tejido periorbitario y manos, por lo que no es común que amenace la vida²⁹; la livedo reticularis, las lesiones de eritema multiforme y el fenómeno de Raynaud son menos comunes (un solo caso en nuestro estudio), y las lesiones ampollosas son excepcionales³⁰.

De los síntomas sistémicos, el más asociado con la urticaria vasculítica en este estudio fueron las artralgias, las cuales son usualmente migratorias y transitorias, y que se encontraron en el 25 % de los pacientes, hallazgo que es comparable con otras series, donde la presentación de artralgias tuvo mayor frecuencia, 49 % en el de Mehregan, *et al.*⁴, y 38 % en el estudio de Tosoni *et al.*¹.

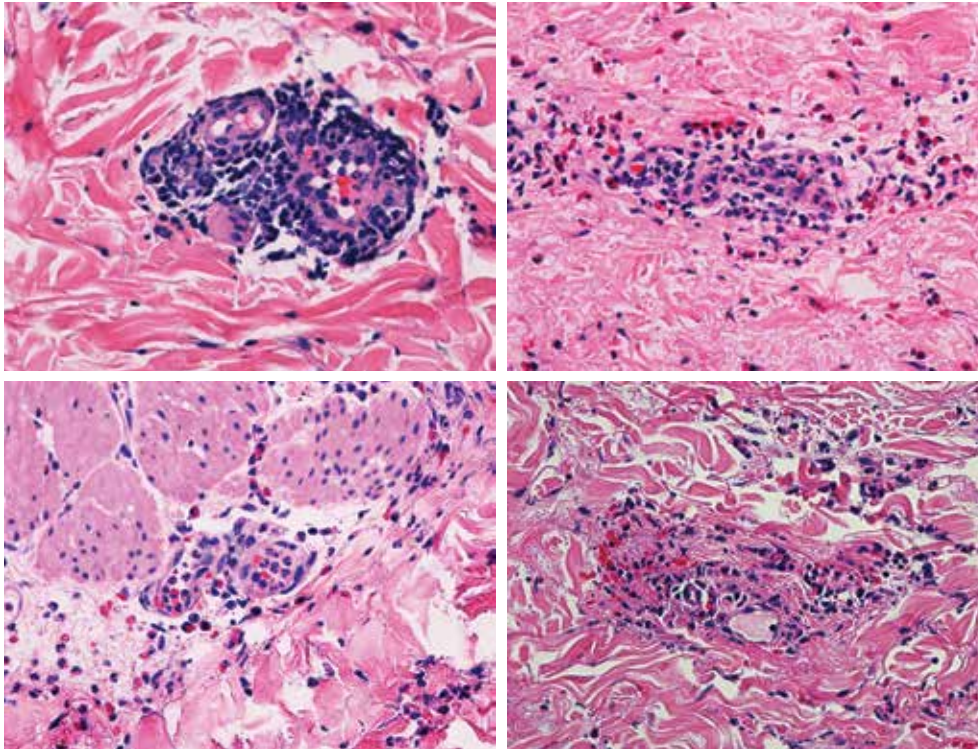


FIGURA 9. Hallazgos compatibles con leucitoclasia, en presencia de depósitos de fibrina.

Otros síntomas sistémicos incluyen complicaciones pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y derrame pleural, en 20 %^{31,32}, gastrointestinales, diarrea y dolor abdominal en 20 %^{27,33}, y renales (microhematuria y proteinuria) en 10 % de los casos reportados en la literatura. En esta serie solo un paciente tuvo complicaciones pulmonares, mientras que ninguno presentó síntomas gastrointestinales ni renales.

El compromiso sistémico puede manifestarse también con síntomas constitucionales como fiebre y fatiga, oftálmicos tales como epiescleritis o uveítis, enfermedad valvular cardíaca, enfermedad pericárdica e, incluso, se ha reportado artropatía de Jaccoud^{34,35,36}. Se observaron alteraciones hematológicas asociadas en muy pocos casos, principalmente anemia (4,2 %) y leucopenia (8,3 %). La velocidad de sedimentación globular (VSG) no fue una variable incluida en este estudio, pero se ha encontrado aumentada en el 40 % de los pacientes en otros estudios reportados (Mehregan, *et al.*⁴ y Tosoni, *et al.*¹).

Para el diagnóstico de esta entidad se requiere de las manifestaciones clínicas antes descritas, sumadas a la biopsia de piel, que es el método diagnóstico de referencia^{15,16}. Esta debe tomarse de una lesión reciente^{14,16,19}. Existen variaciones en la definición histopatológica de vasculitis pero, en general, se habla de leucitoclasia y destrucción del vaso sanguíneo, en presencia o au-

sencia de depósitos de fibrina, para hacer el diagnóstico de urticaria vasculítica^{14,15}.

Al hacer un enfoque general, se deben solicitar estudios que incluyan: hemoleucograma completo y eritrosedimentación, electrolitos, medición de complejos inmunitarios circulantes, inmunoglobulinas y crioglobulinas, y pruebas de función hepática y renal^{14,15,22}; además, los niveles séricos de complemento (C1, C3, C4, y CH50), los cuales son útiles para diferenciar entre una urticaria vasculítica normocomplementémica y una hipocomplementémica, con mediciones periódicas y en un período mínimo de seis meses de observación; si llega a haber disminución de los niveles séricos de complemento, debe considerarse una urticaria vasculítica hipocomplementémica^{12,19}. En la presente serie de casos, los valores de complemento para C3 y para C4, fueron normales en 79,2 % y en 70,8 % de los pacientes, respectivamente; en el resto de los casos, no se midieron o no se registraron estos valores. Por el contrario, en otros estudios se encontraron prevalencias desde 8 % (Tosoni, *et al.*¹, 32 %) (Mehregan, *et al.*)⁴ y hasta de 40 % (Sánchez, *et al.*)²⁷ de hipocomplementemia asociada.

La medición de ANA, anticuerpos anti-ADN, anti-ENA, anticuerpos antifosfolípidos, fracción C1q del complemento, serología para hepatitis B y C, monotest para infección por virus de Epstein-Barr y el test de Schirmer,

pueden ser exámenes útiles para investigar las causas y posibles asociaciones de la urticaria vasculítica^{14,16,22}. En nuestro estudio, siete casos (29,2 %) presentaron ANA positivos, de los cuales, dos tenían títulos de 1:160; el patrón centromérico fue el más frecuente (3 casos) y ninguno presentó ENA positivos. En otros estudios, los ANA fueron positivos en el 79,6 % de pacientes que tenían hipocomplementemia, en comparación con 15,2 % en los pacientes con complementos normales (Dincy, *et al.*)³⁷.

Las anormalidades más frecuentes reportadas en otros estudios de urticaria vasculítica incluyen, entonces, hipocomplementemia, eritrosedimentación elevada, ANA positivos, generalmente en títulos bajos, y complejos inmunitarios circulantes^{4,19,38,39}.

La urticaria vasculítica es una enfermedad de difícil manejo, pues la respuesta a los tratamientos es muy variable y no se ha demostrado uno universalmente efectivo^{14,12,13}, debido a que no hay ensayos clínicos de asignación aleatoria para ello¹⁴. Estos pacientes muestran una pobre respuesta a los antihistamínicos orales¹⁵, cuyo uso se limita a casos muy leves sin asociación con enfermedad sistémica^{14,15,16,27,40}.

A menudo es necesario administrar un tratamiento prolongado con esteroides sistémicos para conseguir la remisión^{14,26,27,41}. Pueden combinarse con agentes inmunosupresores, como azatioprina³⁹, dapsona o ciclofosfamida^{4,27}, para obtener mejores resultados; esta última se reserva para los casos más graves y resistentes al tratamiento⁴².

De los medicamentos más frecuentemente utilizados, la indometacina es la más usada, con un porcentaje de respuesta de hasta el 50 %^{4,19,21}. En la presente serie de casos, los medicamentos usados con mayor frecuencia fueron los antihistamínicos (79,2 %), seguidos de la colchicina (50 %) y los esteroides sistémicos (41,7 %).

Los resultados obtenidos con la colchicina son muy variables, mientras que la dapsona representa para muchos el medicamento de elección⁴³, pues se han reportado casos de remisión sostenida^{13,21} en pacientes con urticaria vasculítica hipocomplementémica⁴², especialmente aquellos que tienen asociación con lupus eritematoso sistémico^{15,44,45}. En el presente estudio se observó que la dapsona se utilizó solo en 2 de los 24 casos.

Los medicamentos antipalúdicos han mostrado beneficio en 50 % de los pacientes¹⁴, específicamente aquellos que no demuestran compromiso sistémico, además del papel de la hidroxiclороquina como ahorrador de esteroides^{15,16,40,46}. En la presente serie de casos, los antipalúdicos conformaban el tratamiento en 33 % de los casos.

El metotrexato no se considera como primera línea de tratamiento²¹, pues sus resultados son variables, incluso en combinación con otros medicamentos^{21, 47}.

En el presente estudio no se reportaron casos con este tratamiento.

Para los pacientes con síndrome de urticaria vasculítica hipocomplementémica, puede ser útil el manejo con ciclosporina A¹⁵, la cual también está indicada en urticaria vasculítica resistente a la ciclofosfamida¹²; asimismo, para el mantenimiento de los pacientes con este síndrome tratados previamente con esteroides o ciclofosfamida, el micofenolato de mofetilo ha demostrado gran utilidad^{48,49}.

Otro papel importante que juega la ciclosporina A, es en el manejo de la proteinuria por urticaria vasculítica asociada a compromiso renal^{16,50,51}. También, ha demostrado eficacia en el manejo de los trastornos pulmonares asociados¹⁵. La frecuencia en el presente estudio de tratamiento con ciclosporina fue de 8,3 %.

La plasmaféresis para la remoción de los complejos inmunitarios circulantes en casos de urticaria vasculítica, provee solo un beneficio temporal, pues las lesiones recurren 24 horas después^{14,19,52,53}.

El tratamiento a dosis altas con inmunoglobulina intravenosa ha producido resultados exitosos en el síndrome de urticaria vasculítica hipocomplementémica y en la literatura científica se encuentran dos reportes acerca de ello^{54,55}. Igualmente, existe un reporte de remisión exitosa de caso asociado a lupus eritematoso sistémico y angioedema, que fue tratado con rituximab y que había sido resistente a otros tratamientos^{29,56}.

En general, la urticaria vasculítica tiene un curso variable y, en ocasiones, limitado, pues las lesiones pueden presentarse por semanas o persistir durante años^{14,16}, con una duración promedio de tres años⁴. La urticaria vasculítica de origen idiopático tiende a un curso más benigno, (sin desarrollo de síntomas sistémicos³³, mientras que la que se asocia con lupus eritematoso sistémico, tiene un pronóstico menos favorable, pues se le suman trastornos de las vías respiratorias (enfermedad pulmonar obstructiva crónica y edema laríngeo)^{33,57}. Por otro lado, cabe resaltar que pocos pacientes con este síndrome mueren por su causa, aun en presencia de algún tipo de compromiso sistémico en la mayoría de ellos^{15,27}.

En conclusión, el presente estudio arrojó datos importantes que representan un acercamiento objetivo y útil a las características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes colombianos; se encontraron varios casos que tenían prueba positiva de suero y plasma autólogo, resultado llamativo para la población estudiada. Presentaron hiperpigmentación un poco más frecuente que en la mayoría de los reportes a nivel mundial, lo que podría atribuirse al fototipo de nuestra población. Asimismo, el angioedema fue frecuente, asociado a niveles normales de complemento

en un alto porcentaje. Se plantea, entonces, este estudio como base para futuras investigaciones y como un aporte a la caracterización del paciente colombiano con urticaria vasculítica.

Referencias

1. Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, Pasolini G, Venturini M, Sinico RA, *et al.* A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: A retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2008;34:166-70.
2. Aydogan K, Karadogan SK, Adim SB, Tunali S. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: A rare presentation of systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol.* 2006;45:1057-61.
3. O'Loughlin S, Schroeter AL, Jordon RE. Chronic urticaria-like lesions in systemic lupus erythematosus: A review of 12 cases. *Arch Dermatol.* 1978;114:879-83.
4. Mehregan DR, Hall MJ, Gibson LE. Urticarial vasculitis: A histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:441-8.
5. Buhner D, Grant JA. Serum sickness. *Dermatol Clin.* 1985;3:107-17.
6. Kano Y, Orihara M, Shiohara T. Cellular and molecular dynamics in exercise-induced urticarial vasculitis lesions. *Arch Dermatol.* 1998;134:62-7.
7. Athanasiadis GI, Pfab F, Kollmar A, Ring J, Ollert M. Urticarial vasculitis with a positive autologous serum skin test: Diagnosis and successful therapy. *Allergy.* 2006;61:1484-5.
8. Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol.* 2003;42:613-5.
9. Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria and *Helicobacter pylori* –not directly causative but could there be a link? *ACI International.* 2001;13:23-6.
10. Napoli DC, Freeman TM. Autoimmunity in chronic urticaria and urticarial vasculitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2001;1:329-36.
11. Callen JP. Cutaneous vasculitis and other neutrophilic dermatoses. *Curr Opin Rheumatol.* 1993;5:33-40.
12. Wisniewski J. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2000;12:24-31.
13. Wisniewski JJ, Baer AN, Christensen J, Cupps TR, Flag DN, Jones JV, *et al.* Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine.* 1995;74:24-41.
14. Black AK. Urticarial vasculitis. *Clin Dermatol.* 1999;17:565-9.
15. Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002;23:201-16.
16. Davis MDP, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24:183-213.
17. Monroe EW. Urticarial vasculitis: An update review. *J Am Acad Dermatol.* 1981;5:88-95.
18. Soter NA. Chronic urticaria as a manifestation of necrotizing venulitis. *N Engl J Med.* 1977;296:1440-42.
19. Rivas AM, Velásquez CJ, Pinto LF, Márquez JD. Urticaria vasculítica: artículo de revisión. *Revista Colombiana de Reumatología.* 2009;16:154-66.
20. Warin RP. Urticarial vasculitis. *Br Med J Clin Res Ed.* 1983;286:1919-20.
21. Brown NA, Carter JD. Urticarial vasculitis. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9:312-9.
22. Aboobacker J, Greaves MW. Urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol.* 1986;11:436-44.
23. Waldo FB, Leist PA, Strife CF, Forristal J, West CD. Atypical hypocomplementemic vasculitis syndrome in a child. *J Pediatr.* 1985;106:745-50.
24. Soyulu A, Kavucku S, Uzuner N, Olgac N, Karaman O, Ozer E. Systemic lupus erythematosus presenting with normocomplementemic urticarial vasculitis in a 4-year old girl. *Pediatr Int.* 2001;43:420-2.
25. Black AK, Lawfor F, Greaves MW. Consensus meeting on the definition of physical urticarias and urticarial vasculitis. *Clin Exp Dermatol.* 1996;21:424-6.
26. Sánchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, Dicken CH. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: Study of forty cases. *J Am Acad Dermatol.* 1982;7:599-605.
27. Saigal K, Valencia IC, Cohen J, Kerdel FA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with angioedema, a rare presentation of systemic lupus erythematosus: Rapid response to rituximab. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:S283-5.
28. Lee JSS, Loh TH, Seow SC, Tan SH. Prolonged urticaria with purpura: The spectrum of clinical and histopathologic features in a prospective series of 22 patients exhibiting the clinical features of urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:994-1005.
29. O'Donnell B, Black AK. Urticarial vasculitis. *Int Angiol.* 1995;14:166-74.
30. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: Association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc.* 1982;57:231-8.
31. Jones MD, Tsou E, Lack E, Cupps TR. Pulmonary disease in urticarial vasculitis: The role of bronchoalveolar lavage. *Am J Med.* 1990;88:431-4.
32. Soter NA. Urticarial vasculitis. In: Champion RH, Greaves MW, Kobza Black A, Pye RJ, editors. *The urticarias.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1985. p. 141-8.
33. Palazzo E, Bourgeois P, Meyer O, De Bandt M, Kazatchkine M, Kahn MF. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, Jaccoud's syndrome valvulopathy: A new syndromic combination. *J Rheumatol.* 1993;20:1236-40.
34. Amano H, Furuhashi N, Tamura N, Tokano Y, Takasaki Y. Hypocomplementemic urticarial vasculitis with Jaccoud's arthropathy and valvular heart disease: Case report and review of the literature. *Lupus.* 2008;17:837-41.
35. Dincy CVP, George R, Jacob M, Mathai E, Pulimood S, Eapen EP. Clinico-pathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: A study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:789-94.
36. Chen HJ, Bloch KJ. Hypocomplementemic urticarial vasculitis, Jaccoud's arthropathy, valvular heart disease, and reversible tracheal stenosis: A surfeit of syndromes. *J Rheumatol.* 2001;28:383-6.
37. Davis MDP, Daoud MS, Kirby B, Gibson LE, Rogers MS. Clinico-pathologic correlation of hypocomplementemic and normocomplementemic urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:899-905.

38. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urticarial vasculitis. *Int J Dermatol.* 1988;27:468-72.
39. Callen JP, Kalbfleisch S. Urticarial vasculitis: A report of nine cases and review of the literature. *Br J Dermatol.* 1982;107:87-94.
40. McDuffie FC, Mitchell Sams W, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis: Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1973;48:340-8.
41. Worm M, Muche M, Schulze P, Sterry W, Kolde G. Hypocomplementaemic urticarial vasculitis: Successful treatment with cyclophosphamide-dexamethasone pulse therapy. *Br J Dermatol.* 1998;139:704-7.
42. Eiser AR, Singh P, Shaines HM. Sustained dapsone induced remission of hypocomplementemic urticarial vasculitis – a case report. *Angiology.* 1997;48:1019-22.
43. Wisniewski JJ, Baer AN, Christensen J, Cupps TR, Flag DN, Jones JV, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine.* 1995;74:24-41.
44. Matthews CN, Saihan EM, Warin RP. Urticaria-like lesions associated with systemic lupus erythematosus: Response to dapsone. *Br J Dermatol.* 1978;99:455-7.
45. Ruzicka T, Goerz G. Systemic lupus erythematosus and vasculitic urticaria. Effect of dapsone and complement levels. *Dermatologica.* 1981;162:203-5.
46. Lopez LR, Davis KC, Kohler PF, Schocket AL. The hypocomplementemic urticarial-vasculitis syndrome: Therapeutic response to hydroxychloroquine. *J Allergy Clin Immunol.* 1984;73:600-3.
47. Stack PS. Methotrexate for urticarial vasculitis. *Ann Allergy.* 1994;72:36-8.
48. Enríquez R, Sirvent AE, Amorós F, Pérez M, Matarredona J, Reyes A. Crescentic membranoproliferative glomerulonephritis and hypocomplementemic urticarial vasculitis. *J Nephrol.* 2005;18:318-22.
49. Worm M, Sterry W, Kolde G. Mycophenolate mofetil is effective for maintenance therapy of hypocomplementaemic urticarial vasculitis. *Br J Dermatol.* 2000;143:1324.
50. Dahl MV. Clinical pearl: Diascopy helps diagnose urticarial vasculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30:481-2.
51. Soma J, Sato H, Ito S, Saito T. Nephrotic syndrome associated with hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome: Successful treatment with cyclosporin A. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1753-7.
52. Russell Jones R, Bhogal B, Dash A, Schifferli J. Urticaria and vasculitis: A continuum of histopathological and immunopathological changes. *Br J Dermatol.* 1983;108:139-49.
53. Alexander JL, Kalaaji AN, Shehan JM, Yokel BK, Pittelkow MR. Plasmapheresis for refractory urticarial vasculitis in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:534-7.
54. Staubach-Renz P, von Stebut E, Bräuninger W, Maurer M, Steinbrink K. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Successful therapy with intravenous immunoglobulin. *Hautarzt.* 2007;58:693-7.
55. Shah D, Rowbottom AW, Thomas CL, Cumber P, Chowdhury MM. Hypocomplementaemic urticarial vasculitis associated with non-Hodgkin lymphoma and treatment with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol.* 2007;157:392-3.
56. Carr DR, Heffernan MP. Off-label uses of rituximab in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20:277-87.
57. Zeiss CR, Burch FX, Marder RJ, Furey NL, Schmid FR, Gewurz H. A hypocomplementemic vasculitic urticarial syndrome: A report of four new cases and definition of the disease. *Am J Med.* 1980;68:867-75.

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



Beneficios combinados.

**ENFOQUE
TRIDIMENSIONAL¹**

centrado en las

3R's del rejuvenecimiento

1 Relajación Muscular

2 Redefinición de Contornos
y Rellenos de Arrugas

3 Reposición de Volumen

SOFT LIFT®

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

LÍNEAS FRONTALES

ELEVACIÓN DE
LAS CEJAS

LÍNEAS
GLABELARES

PATAS
DE GALLO

BUNNY-LINES

REPOSICIÓN
DE VOLUMEN

REGIÓN NASAL

SURCO
NASOLABIAL

ARRUGAS LABIALES

COMISURAS
LABIALES

VOLUMEN Y
CONTORNO LABIAL

CONTORNO FACIAL



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

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

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

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

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

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

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

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

Ingrese: www.masquebelleza.com.co

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

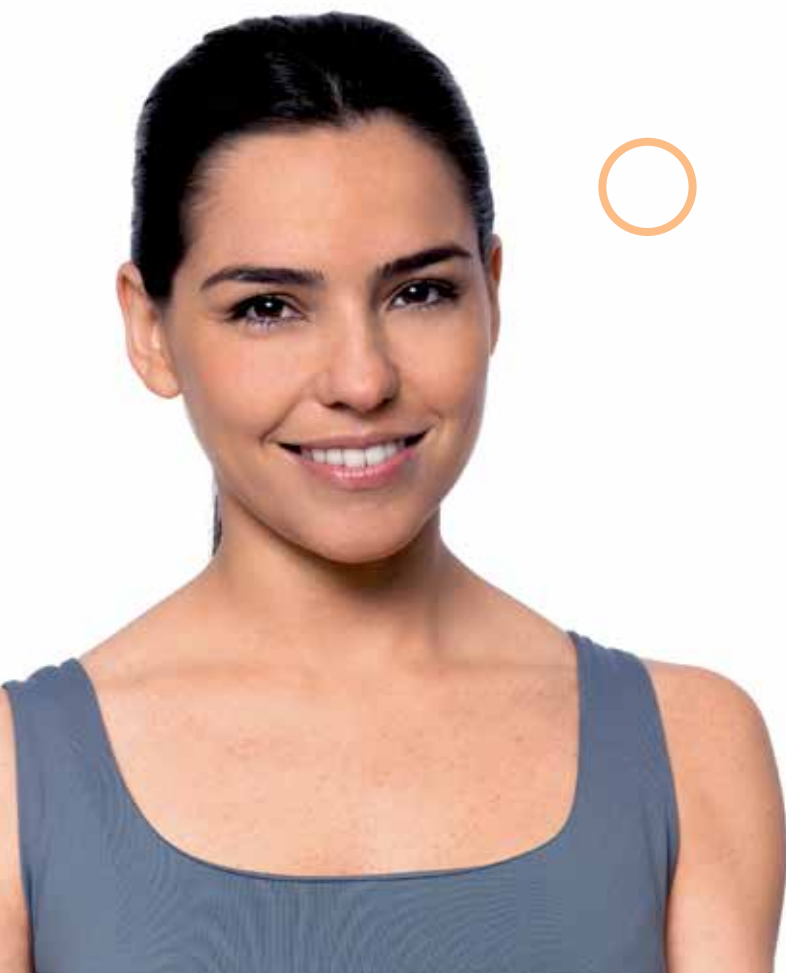
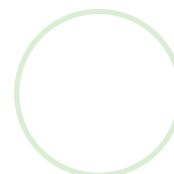


Beneficios combinados.

Finacea®



Una piel sofisticada merece
un cuidado sofisticado



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

L.CO.GM.09.2012.0274

NUEVO



1. Gollnick HPM, Graupe K, Graupe K, Zaumseil RP. Azelaic acid 15% gel in treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies. J Dtsch Dermatol Ges 2004; 2(10): 841-847. 2. Maple, PA, Hamilton-Miller, JM, Brumfitt W. Comparison of the in-vitro activities of the topical antimicrobials azelaic acid, nitrofurazone, silver sulphadiazine and mupirocin against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. J Antimicrob Chemother 1992; 29(6): 661-668. 3. Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic cream in the treatment of acne vulgaris. Acta Derm Venereol (Stockh) 1989; 143: 35-39.
FINACEA® GEL 15%. Ácido Azelaico 15 g. FINACEA® GEL 15% está Indicado para el tratamiento del acné vulgar. Tratamiento de la Rosácea. Papulo-pustular. **Contraindicaciones y advertencias:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, en particular al Propilenglicol. Presentación Comercial: Tubo de 30 g. Para mayor información consulte nuestros textos más detallados. Registro Sanitario No. INVIMA 2010 M-0010957 Línea de Orientación al Usuario BSP 018000 910858



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



Bayer HealthCare

Microbiota de la piel: el ecosistema cutáneo

Skin microbiota: The cutaneous ecosystem

Luz Angélica Patiño¹, Camilo Andrés Morales²

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

Resumen

En la superficie cutánea cohabitan bacterias, hongos y parásitos que, en condiciones normales, constituyen un complejo ecosistema en permanente interacción con el huésped. Este ecosistema participa activamente en la doble función protectora de la piel, como barrera física e inmunológica. Por lo tanto, cuando el equilibrio del ecosistema se trastorna, se generan consecuencias negativas que predisponen y causan la aparición de enfermedades.

En esta revisión se describen las características del ecosistema cutáneo, la composición de la microbiota de la piel, su variabilidad y las bases fisiológicas de sus principales interacciones.

PALABRAS CLAVE: microbiota, ecosistema, microbiología, flora cutánea.

Summary

In the skin surface cohabite bacteria, fungi and parasites; these microbes constitute a complex ecosystem which is in constant interaction with the host. This ecosystem is actively involved in the double protective function of the skin, as a physical and immunological barrier. When the balance of the ecosystem is disturbed, it has negative consequences and predisposes to disease.

In this review, we describe the characteristics of the ecosystem of the skin, the skin microbiota composition, its variability and the physiological basis of their main interactions.

KEY WORDS: : microbiota, ecosystem, microbiology, skin flora.

Correspondencia:

Camilo Andrés Morales

Email:

camiderm@yahoo.com

Recibido: 24 de noviembre de 2012.

Aceptado: 15 de febrero de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La superficie cutánea constituye un complejo ecosistema que sustenta diferentes nichos ecológicos. Su particular ambiente inhóspito, con un pH ácido y condiciones de humedad variables, entre otras características, podría dificultar la proliferación de microorganismos. Sin embargo, la microbiota de la piel, con una asombrosa capa-

cidad de adaptación, ha evolucionado hasta convertirse en un importante aliado para la supervivencia humana a partir de una compleja selección natural de microorganismos residentes que evitan la colonización de otros agentes patógenos mientras trabajan en equipo con el sistema inmunitario de la piel.

Las alteraciones en la microbiota, como las que generan los cambios ambientales u ocupacionales, los

hábitos de higiene inadecuados o la exposición a anti-bióticos, modifican el ecosistema y alteran la homeostasis cutánea, lo cual favorece la aparición de diferentes enfermedades¹.

Historia

El término “flora” tiene una connotación botánica y hace alusión al nombre de la diosa latina de las flores y los jardines: Flora². Por lo tanto, es un término inadecuado para referirse a las comunidades de microorganismos vivos residentes en un nicho ecológico determinado. El término adecuado y aceptado actualmente es microbiota³.

El interés por la microbiota se remonta a los inicios de la microbiología en los siglos XVIII y XIX, con la utilización de medios de cultivo y el perfeccionamiento del microscopio. Desde entonces, y hasta la actualidad, la identificación de la microbiota de la piel humana se ha basado en limitados métodos de aislamiento⁴. Uno de los trabajos clásicos sobre el tema, publicado en 1954, sentenció: “queda mucho más por aprender de la ecología bacteriana de la superficie de la piel que del control de esta”, con lo cual se estimuló el estudio de la microbiota cutánea siguiendo el modelo de los ecosistemas⁵. En 1964, María Marples propuso la teoría ecológica, haciendo una analogía entre las densas poblaciones de microorganismos que se encuentran alrededor de las raíces (rizosfera) y el folículo piloso en la piel⁶.

La posterior implementación de las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación de los genes que codifican ARN ribosómicos 16S, presentes en todas las bacterias, generó la expansión del conocimiento necesaria para ampliar la visión del mundo microbiano que se tenía hasta entonces, y permitió establecer una nueva y más precisa clasificación filogenética de los microorganismos⁷.

Generalidades

Al igual que en otros ecosistemas, donde se pueden generar diferentes relaciones, tanto positivas como negativas, en el ecosistema cutáneo predominan la simbiosis (cualquier relación estable entre dos o más organismos de distintas especies), el comensalismo (relación beneficiosa para uno de los organismos e indiferente para el otro) y la competencia (lucha para conseguir los recursos necesarios para sobrevivir) entre los microorganismos, y entre estos y el huésped^{7,8}. Tales interacciones permanecen en un equilibrio constante y, al ocurrir un cambio en cualquiera de las dos partes, un microorganismo normalmente residente puede convertirse en

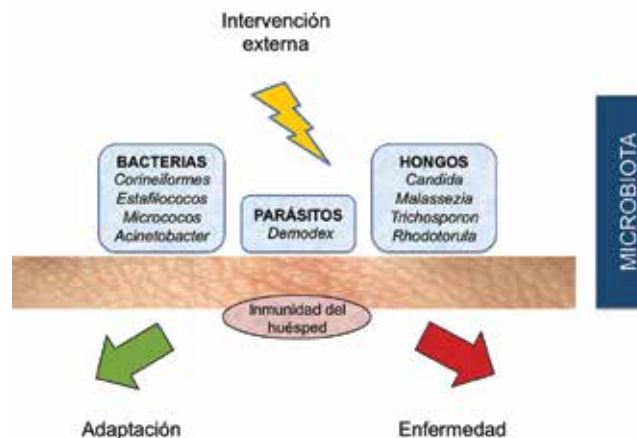


FIGURA 1. Homeostasis cutánea.

patógeno. Por ejemplo, *Staphylococcus epidermidis* es un comensal común, pero también es la causa más frecuente de infección adquirida en los hospitales y de colonización de dispositivos médicos, como catéteres y válvulas cardíacas⁸.

La microbiota de la piel humana es toda una colección de numerosas bacterias, hongos y ácaros que normalmente residen allí, con una relación de 1 a 10 con las células humanas⁹. A su vez, los biotopos que albergan a estos microorganismos son tan variados como lo es la topografía de la propia piel, y se considera que 9 de cada 10 células humanas presentan relaciones simbióticas con la microbiota; por lo tanto, las alteraciones en el ecosistema se traducen en enfermedades o propensión a estas (FIGURA 1).

La piel es un ambiente inhóspito que se caracteriza por extensas regiones desecadas, pH ácido, recambio continuo de sus células superficiales y producción de proteasas, lisozimas y péptidos antimicrobianos¹⁰. A pesar de estos mecanismos protectores, los microorganismos sobreviven y se extienden hasta los apéndices cutáneos⁴ en una simbiosis en la que el huésped puede beneficiarse de diferentes maneras, entre ellas, de la protección contra las colonizaciones y posteriores infecciones por patógenos. Por ejemplo, *Staphylococcus aureus* es un patógeno común, y entre 20 y 30 % de los individuos sanos son portadores nasales asintomáticos, aunque a partir de esta colonización también puede causar infecciones localizadas y sistémicas¹¹. De igual forma, algunas cepas de *S. epidermidis* y *Corynebacterium* spp. pueden inhibir o revertir la colonización nasal de *S. aureus*, estableciendo una relación de mutualismo con el huésped al secretar modulinas solubles en fenol y proteasas de serina, moléculas con reconocida ac-

tividad antimicrobiana, además de regular el sistema inmunitario para inducir la síntesis de péptidos antimicrobianos y, finalmente, producir la muerte de esta y otras bacterias patógenas¹.

Otra importante interacción es la relacionada con el tipo de microbiota presente en las glándulas sudoríparas ecrinas y la atracción o rechazo por parte de algunos vectores, pues la mayoría de los compuestos volátiles del sudor a los que responden los mosquitos son de origen bacteriano¹². Así, después de lavar los pies humanos con un jabón bactericida, se reduce de manera significativa la preferencia de las hembras de *Anopheles gambiae*, vector del paludismo, para picar en esta zona. Además, los individuos con mayor colonización por *S. epidermidis* también son más propensos a las picaduras de *A. gambiae*¹³. Teniendo en cuenta lo anterior, las potenciales aplicaciones médicas de estas interacciones apenas están por establecerse y podrían modificar los patrones de transmisión de numerosas enfermedades.

Microbiota bacteriana

Generalmente se divide en dos grupos, microbiota residente y microbiota transitoria¹.

Microbiota residente

La microbiota residente está conformada por dos grupos relativamente fijos de bacterias que se encuentran habitualmente en la piel: un grupo mayor conformado por bacterias corineiformes y por estafilococos, y un grupo menor conformado por micrococos y *Acinetobacter* spp.¹⁴.

Las bacterias residentes a menudo se consideran comensales y mutualistas, lo que significa que no son dañinas y pueden representar un beneficio para el huésped. Sin embargo, algunas de ellas tienen un gran potencial patógeno, principalmente las del grupo *Acinetobacter*, como *Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas* spp.¹⁴.

Microbiota transitoria

Las bacterias transitorias no se establecen de forma permanente en la superficie de la piel, pero pueden persistir durante horas o días. Generalmente, no son patógenas en condiciones normales: con una higiene adecuada, una respuesta inmunitaria normal y una función de barrera cutánea preservada^{14,15}. Está conformada principalmente por bacterias Gram positivas, como estreptococos del grupo A, *S. aureus* y cocos del género *Neisseria*¹⁴.

CORINEIFORMES. Son bacilos Gram positivos, aere-

bios, no esporulados, de crecimiento lento, que se pueden dividir en dos grupos: lipofílicos y no lipofílicos. En el primero se incluyen *Brevibacterium* spp., *Dermatobacter* spp. y *Propionibacterium* spp., y en el segundo, *Corynebacterium xerosis* y *Corynebacterium minutissimum*¹⁶. La mayoría son saprófitos que se aíslan de la piel, la mucosa oral y la vaginal, el conducto auditivo externo, las fosas nasales, la faringe y la mucosa intestinal¹⁷.

Propionibacterium acnes es un bacilo Gram positivo, anaerobio facultativo, que produce ácido propiónico como subproducto metabólico, coloniza las glándulas sebáceas, obtiene energía de los ácidos grasos del sebo y es ocho veces más frecuente que las otras propionibacterias; su colonización se inicia poco tiempo después del nacimiento y se incrementa entre uno y tres años antes de la madurez sexual, especialmente en la cara y el tórax¹⁸. Aunque se relaciona con varias enfermedades dermatológicas, también posee efectos benéficos sobre el huésped al modular la respuesta inmunitaria y hacerla más eficaz ante determinados patógenos; produce bacteriocinas que protegen el nicho pilosebáceo de otros patógenos y, a cambio de esta protección, utiliza los nutrientes presentes en el sebo, desarrollando así una relación mutualista con el huésped¹⁰.

Corynebacterium xerosis hace parte de la microbiota normal de la piel y la orofaringe, pero puede ocasionar infecciones graves, especialmente en individuos inmunosuprimidos¹⁹.

La colonización de las glándulas sudoríparas apocrinas en la bóveda axilar, por parte de bacterias corineiformes y estafilococos, entre otros microorganismos, causa el mal olor del sudor humano en esta zona⁷.

ESTAFILOCOCOS Y MICROCOCOS. Son cocos Gram positivos, anaerobios facultativos. Una de las especies más importantes es *S. aureus*, que posee además un polisacárido (proteína A) específico y es considerado microbiota transitoria patógena. En estudios realizados con grandes poblaciones se ha encontrado que el 20 % de los individuos nunca son colonizados por la bacteria, el 60 % son portadores intermitentes y el 20 % son colonizados persistentemente¹⁰.

Staphylococcus epidermidis es el microorganismo más frecuentemente aislado de la piel y conforma más del 90% de la microbiota aerobia residente; posee un polisacárido B específico y solo ocasionalmente causa algún daño a los queratinocitos, produciendo péptidos tóxicos para otros microorganismos, como *S. aureus* y estreptococos del grupo A¹⁰. La epidermis permite el crecimiento de *S. epidermidis*, mientras que este le proporciona al huésped un nivel adicional de péptidos antibacterianos, como epidermina, epilancina K7, epilancina15X y Pep5,

lo que constituye una perfecta relación de mutualismo huésped-bacteria²⁰.

Otras especies aisladas con alguna frecuencia en la piel son *S. hominis*, *S. capitis*, *S. cohnii*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. wameryi*, *S. xilosus* y *S. simulans*¹⁴.

Microbiota fúngica

Después de las bacterias, los hongos son el segundo grupo en importancia en la microbiota cutánea. Se han aislado diferentes especies de los géneros *Candida*, *Malassezia*, *Trichosporon* y *Rhodotorula*.

Candida albicans y *C. glabrata* se han considerado parte de la microbiota cutánea comensal en el tubo digestivo y el aparato urogenital, y más del 70 % de los individuos sanos son portadores de *C. albicans* en la cavidad oral²¹; se puede comportar como un microorganismo oportunista en la piel, cambiando a su fase de micelio y aprovechando cambios locales, invade y desencadena la respuesta inmunológica. Su colonización comienza a temprana edad, apenas en el período posnatal, pues el recién nacido adquiere cepas procedentes de la madre²², mientras que otras especies son saprofitas del medio ambiente (suelo y vegetales). Los factores que permiten a *C. albicans* aumentar su proporción relativa como microbiota cutánea, son los que comprometen la inmunidad del huésped, principalmente la leucopenia y los tratamientos con esteroides, o que interfieren con la función de los linfocitos T (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), además de la diabetes mellitus, que predispone a la infección probablemente debido al incremento en la producción de manoproteínas de superficie en presencia de altas concentraciones de glucosa⁷. Los trastornos de la mucosa asociados con enfermedad crónica, y sus tratamientos, pueden potenciar el proceso de invasión mediante la exposición de los sitios de unión de la cándida a la matriz extracelular²¹.

Malassezia spp. es una levadura lipofílica incapaz de sintetizar *de novo* ácidos grasos de C14 o C16 que, en presencia de ácido oleico, produce ácido azelaico, además de otros ácidos carboxílicos. Las especies más frecuentemente encontradas en la piel normal son *M. sympodialis*, *M. globosa* y *M. restricta*²³. Otras especies, como *M. ovale*, *M. furfur* y *M. orbicularis*, se aíslan con menor frecuencia y *M. pachydermatis* no hace parte de la microbiota normal en los humanos, pero es frecuente en los animales²⁴.

Su aislamiento depende de la zona anatómica: en el tronco se ha identificado *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. slooffiae* y *M. furfur*; en el conducto auditivo externo, *M. restricta*, *M. sympodialis* y *M. globosa*, y a nivel de la piel cabelluda, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. restricta* y *M. furfur*²⁵. Para poder actuar como comensal,

la levadura utiliza mecanismos protectores, como un pigmento similar a la melanina que la hace menos sensible a especies reactivas de oxígeno²⁶. Se estima que las diferentes especies de *Malassezia* constituyen entre el 53 y el 80 % de la población total de los hongos en la piel humana, con mayor concentración en el pliegue retroauricular y en el sexo masculino⁷.

En cuanto a las diferencias según la localización anatómica, la información disponible es contradictoria; sin embargo, en un estudio reciente en el que se utilizaron métodos de aislamiento directos e indirectos, se informó que en los hombres predominan *M. restricta* en el rostro, y *M. globosa* y *M. dermatitis* en la parte superior del tronco, mientras que en la mujer se aíslan con mayor frecuencia *M. globosa* y *M. sympodialis* en la parte superior del tronco, con menor cantidad de especies en el rostro de las mujeres que en el tórax, lo que representa una relación inversa con *Propionibacterium* spp. y el estafilococo negativo para coagulasa, que se podría explicar por una competencia entre especies o por las diferencias en la composición del sebo en diferentes áreas²⁷.

Trichosporon spp. está ampliamente distribuido en la naturaleza y puede ocasionalmente hacer parte de la microbiota de la piel, a partir del suelo y la madera en descomposición. Todas las especies de este género son capaces de asimilar carbohidratos y fuentes de carbón, y degradar la urea. La primera especie descrita fue *T. beigelli*, conocido como un hongo ambiental y saprófito, identificado como agente etiológico de la piedra blanca²⁸ que también se puede aislar normalmente del tubo digestivo y las heces²⁹.

Del género *Rhodotorula*, conformado por varias especies de levaduras, solamente *R. mucilaginosa* y *R. glutinis* son componentes habituales de la microbiota genital, gastrointestinal y ocular de algunos individuos sanos. Se han informado casos de onicomycosis, vaginitis y queratitis, además de infecciones profundas diseminadas que, generalmente, afectan a pacientes inmunosuprimidos³⁰.

Microbiota parasitaria

Los ácaros *Demodex folliculorum* y *D. brevis* son ectoparásitos de la familia *Demodicidae* y se consideran parte de la microbiota normal³¹; el primero también recibe el nombre de “ácaro del folículo” por habitar en el interior del folículo piloso del huésped y es el que se aísla con mayor frecuencia en la piel⁷ (**FIGURA 2**), en comparación con *D. brevis*, que predomina en las glándulas sebáceas y de las de Meibomio³¹. La localización más frecuente es la cara, particularmente la nariz, las mejillas, la frente, las sienes y la barbilla, pero también se ha encontrado en el borde libre de los párpados y los folículos de las



Figura 2. *Demodex folliculorum*. Montaje en KOH al 40 % (10X)

pestañas. *Demodex folliculorum* puede alimentarse de las células epiteliales que recubren la unidad pilosebácea o, incluso, de otros microorganismos que habitan el mismo espacio, como *P. acnes*⁷.

Además de su papel en la microbiota, *D. folliculorum* y *D. brevis* se han relacionado con enfermedades como la demodicidosis y la rosácea, debido a su potencial capacidad para inducir hiperqueratinización folicular y una reacción inflamatoria de tipo cuerpo extraño o por hipersensibilidad retardada, además de actuar como vector de algunas bacterias que también pueden desencadenar variadas respuestas inflamatorias^{32,33}.

Microbiota cutánea e inmunidad del huésped

La piel es una barrera física e inmunológica con complejos mecanismos de defensa que se pueden dividir en tres compartimentos funcionales. El primer compartimento es la defensa epitelial, que se caracteriza por la presencia de péptidos y proteínas antimicrobianas; el segundo es la inmunidad innata, encargada del reconocimiento de componentes microbianos por medio de receptores como los de tipo *toll* (*Toll Like Receptor*, TLR) con la subsecuente activación de vías de señalización que permiten la expresión de citocinas proinflamatorias

e interferones; y el tercero es la inmunidad adaptativa, representada por las células presentadoras de antígenos, y los linfocitos T y B activados³⁴.

Los queratinocitos, principales células de la epidermis, tienen un papel activo en la respuesta inmunitaria por medio de la producción de citocinas, quimiocinas, péptidos antimicrobianos y la expresión de receptores TLR. El proceso de producción de los péptidos antimicrobianos, que controlan el crecimiento microbiano en la superficie de la piel, se lleva a cabo en diferentes células de la piel (queratinocitos, células sebáceas, glándulas ecrinas y mastocitos) y en células circundantes como los neutrófilos y las células asesinas naturales (*natural killers*, NK)³⁵, y está regulado por la síntesis de citocinas como IL-22 y por el reconocimiento de estructuras moleculares presentes en los microorganismos denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMP)³⁶. Los principales péptidos con actividad antimicrobiana en la piel son las catelicidinas, las defensinas beta (hBD), la proteína bactericida de aumento de permeabilidad (BPI), la lactoferrina, la lisozima, la dermacidina, las histonas, la psoriasina (S100A15) y la ribonucleotidasa (RNasa)^{7,37}.

Las catelicidinas fueron los primeros péptidos antimicrobianos identificados en los mamíferos y su actividad antimicrobiana se ha comprobado en diferentes modelos animales. El principal péptido de esta familia en los humanos es la catelicidina LL-37, que tiene la capa-

cidad de romper las membranas bacterianas y virales, además de actividad antifúngica³⁷ y modular la apoptosis de los queratinocitos³⁶; sin embargo, su actividad microbicida requiere de la activación proteolítica de su proteína precursora (hCAP18) por parte de diferentes enzimas epidérmicas³⁸. Otros péptidos antimicrobianos también dependen de los queratinocitos para expresar su actividad microbicida, como la hBD-1, que requiere ser reducida por la tiorredoxina expresada en la epidermis³⁹ y las RNasas, cuya actividad es inhibida por la proteína inhibidora de RNasa, que es regulada por proteasas de serina del estrato córneo^{1,40}.

Recientemente, se ha reconocido el papel de la quimiocina CXCL14 como péptido antimicrobiano de amplio espectro, debido a su actividad contra bacterias Gram positivas, *E. coli* y *C. albicans*. La CXCL14 se encuentra en menor cantidad en la piel de los pacientes con enfermedades inflamatorias, en comparación con individuos sanos, y podría ser fundamental en la respuesta inmunitaria durante las fases iniciales de la infección⁴¹.

Las bacterias comensales también pueden modular la respuesta inmunitaria en la piel al inducir la activación de los receptores TLR en los queratinocitos con sus ligandos (principalmente TLR2), así inhiben la respuesta inflamatoria como parte de una tolerancia inmunológica; caso contrario ocurre si estas bacterias invaden en mayor profundidad y son reconocidas por otras células del sistema inmunitario, como los macrófagos, lo que desencadena el proceso inflamatorio. El ácido lipoteicoico (LTA) producido por diferentes especies de estafilococos, que generalmente desencadena una respuesta inflamatoria en las células que no permanecen expuestas a la microbiota, como los macrófagos, los monocitos y los mastocitos, puede tener un efecto antiinflamatorio sobre el queratinocito suprimiendo las vías de señalización del TLR3 por medio de la inducción del factor 1 asociado al receptor de TNF (TRAF1)⁴².

Asimismo, algunas especies de *Lactococcus*, *Streptococcus* y *Streptomyces* producen factores con actividad bactericida contra otras bacterias, denominados bacteriocinas. Como ya se mencionó anteriormente, *S. epidermidis* produce epidermina, epilancina K7, epilancina 15X y Pep5, entre otros péptidos, conocidos como lantibióticos debido a su contenido de lantionina o metil-lantionina⁴³.

Las glándulas sebáceas humanas también aportan a la barrera inmunológica de la piel la liberación de péptidos antimicrobianos, como catelicidinas, hBD e histonas, cuyos niveles de expresión son regulados positivamente en presencia de bacterias Gram positivas^{3,44}. Algunos de los ácidos grasos libres de cadenas mediana y larga (C8-C18) que ejercen actividad antibacteriana

contra una amplia gama de bacterias Gram positivas, son producidos tanto por los sebocitos como por las lipasas de las bacterias de la microbiota normal, como *P. acnes* y *S. epidermidis*³.

Además de la actividad antimicrobiana directa, los ácidos grasos libres como el ácido láurico, el ácido palmítico y el ácido oleico, mejoran la inmunidad innata mediante la inducción de hBD-2 en los sebocitos⁴⁵.

Las glándulas ecrinas también sintetizan péptidos antimicrobianos en la superficie epidérmica. La dermacidina es uno de estos péptidos, expresado como una pequeña proteína precursora en las glándulas sudoríparas ecrinas y secretado en el sudor, donde es activado; ejerce su acción por medio de la unión a un receptor no identificado de la membrana celular, generando una reducción en el ARN y la síntesis de proteínas⁴⁶.

Variabilidad de la microbiota cutánea

Los hábitats de la piel tienden a ser muy diferentes entre segmentos corporales o estructuras anatómicas; sin embargo, son muy similares entre individuos de la misma edad y sexo, pues estos poseen propiedades físicas, químicas y fisiológicas comunes que facilitan la colonización de microorganismos con las mismas características^{8,47}.

Variaciones topográficas

FOSAS NASALES Y PLIEGUES RETROAURICULARES

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en individuos sanos son *P. acnes*, *S. epidermidis* y bacterias corineiformes, los cuales son relativamente estables en el tiempo⁴⁸. En los pacientes hospitalizados, la microbiota de los orificios nasales difiere de la de los individuos sanos en el tipo y la diversidad de los microorganismos dominantes, con un aumento de *S. aureus*. En el pliegue retroauricular se ha encontrado mayor proporción de *Malassezia spp.* que en otros segmentos corporales⁸.

Cuando un individuo es colonizado por estafilococos, ésta se convierte en la cepa dominante y desplaza a los otros microorganismos, reduciendo la población normal de actinobacterias³. La colonización de las fosas nasales es un factor de riesgo para desarrollar posteriormente infecciones por *S. aureus*⁴⁹. Existe, además, una interacción poco conocida por una interferencia bacteriana entre *S. epidermidis* y *S. aureus*: una proteasa de serina secretada por un subconjunto de *S. epidermidis* inhibe la formación de biopelículas y destruye las preexistentes,

evitando la colonización nasal por *S. aureus*; esta interacción se correlaciona con la ausencia de *S. aureus* en voluntarios sanos en los que predomina la colonización por *S. epidermidis*⁴⁹.

CAVIDAD ORAL

La microbiota oral es de tipo mixto, con variaciones que dependen de las concentraciones de oxígeno, pH y azúcares, entre otras condiciones⁵⁰. Las bacterias más frecuentemente aisladas son los estreptococos (30 al 60 % de la microbiota bacteriana), con predominio de *S. viridans* (*S. salivarius*, *S. mitis*, *S. mutans* y *S. sanguis*), además de especies no patógenas de *Neisseria*, *Moraxella catarrhalis* y *S. epidermidis*. La cantidad de bacterias anaerobias es máxima en el surco gingival, donde la concentración de oxígeno es menor de 0,5 %⁵¹; las bacterias supragingivales, generalmente, son anaerobias facultativas e incluyen estreptococos, *Haemophilus* spp., *Leptotrichia* spp., *Actinomyces* spp., *Rothia* spp., *Corynebacterium* spp. y *Kingella* spp., y las subgingivales son principalmente anaerobios obligados de los géneros *Fusobacterium*, *Prevotella* y *Treponema*⁵². Las bacterias que se adhieren a la superficie dental en forma permanente lo hacen por medio de diferentes polímeros de origen bacteriano, como dextranos y levanos, sintetizados a partir de hidratos de carbono de la dieta⁴⁹. En la placa dentaria se encuentran *S. mutans* y *S. sanguis*; *S. mitis* se adhiere tanto a los dientes como a la mucosa y *S. salivarius* predomina en la mucosa lingual⁵¹.

También existen interacciones entre diferentes microorganismos que permiten que la microbiota residente normal predominante, en este caso estreptococos, inhiba el crecimiento de la microbiota patógena como *S. aureus*, *S. pyogenes* y *Neisseria meningitidis*, mecanismo que se inicia pocos días después del nacimiento ya que el recién nacido posee inicialmente en su cavidad oral una microbiota bacteriana muy parecida a la de la vagina materna y, posteriormente, adquiere una microbiota similar a la de la boca del adulto cuidador, excepto las bacterias anaerobias que proliferan después de la erupción dentaria en el surco gingival⁵¹. Existen también alteraciones por el uso de antibióticos que favorecen el incremento de bacterias patógenas.

SISTEMA GENITOURINARIO

En este ecosistema, la microbiota normal puede modificar las condiciones del medio (factores como humedad y pH) para favorecer su desarrollo e inhibir microorganismos patógenos⁵³.

La microbiota normal está constituida tanto por las bacterias residentes en la piel (estreptococo alfa hemolítico, *S. epidermidis*, *Propionibacterium* spp. y *Bacte-*

roides spp.) como por las de la mucosa (*Micobacterium smegmatis*, *Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. y enterobacterias).

En la mujer predominan *Lactobacillus* spp., que acidifican el medio al sintetizar ácido láctico⁵⁴, producto del metabolismo del glucógeno, influenciados por el alto contenido de estrógenos; por esta razón, durante la gestación, a medida que progresa el embarazo, aumenta la densidad de *Lactobacillus* spp. y disminuye la de bacilos Gram negativos anaerobios y facultativos, dando como resultado un mecanismo que reduce el riesgo de bacteriemia grave durante el parto y el puerperio; su déficit se asocia a vaginosis bacteriana, que es un factor de riesgo para adquirir enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el VIH⁵⁴.

En la etapa prepuberal predominan los microorganismos de origen cutáneo y perineal; pueden aislarse levaduras en escaso número, al igual que enterobacterias y bacilos Gram negativos anaerobios⁵⁵. En la mujer posmenopáusica, por la disminución del estímulo hormonal, la microbiota de la vagina retorna al patrón que tenía en la infancia⁵¹. Algunas levaduras como *C. albicans* pueden formar parte de la microbiota vaginal normal, aunque eventualmente pueden proliferar y generar una vaginitis candidiásica, cuando se presentan cambios en el ecosistema⁵⁶.

ZONAS SEBORREICAS Y XERÓTICAS

Propionibacterium spp. predominan en las zonas seborreicas, aunque la diversidad en los filotipos encontrados en estas zonas parece ser más baja. Los filotipos hacen relación a la clasificación taxonómica basada en las similitudes filogenéticas determinadas por análisis del ARN 16S⁸.

Se han encontrado en la frente (seis filotipos), el pliegue retroauricular (15 filotipos), la espalda (17 filotipos) y el pliegue alar (18 filotipos), lo que sugiere que hay una selección de grupos específicos de organismos que pueden tolerar tales condiciones^{8,47}. Otro factor que se debe tener en cuenta es que la colonización de otras zonas a partir de las unidades pilosebáceas es mayor que la que se ha descrito a partir de otras áreas, o del ambiente⁸.

Por otro lado, la piel con mayor diversidad en su microbiota corresponde a las zonas secas, con carácter mixto de los filos *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Estos sitios incluyen el antebrazo (44 filotipos), los glúteos y diferentes partes de la mano, donde abundan los microorganismos Gram negativos⁸.

PALMAS Y PLANTAS

La microbiota cutánea de las manos presenta una variabilidad especial pues posee más de 150 especies di-

Familia de microorganismos	Diferencias entre sexos	
	Hombres	Mujeres
<i>Propionibacterium</i>	37 % más	---
<i>Corynebacterium</i>	80 % más	---
<i>Enterobacterias</i>	---	400 % más
<i>Lactobacillaceae</i>	---	340 % más
<i>Moraxellaceae</i>	---	180 % más
<i>Pseudomonadaceae</i>	---	180 % más

TABLA 1. Microorganismos comunes en las manos de hombres y mujeres y variación en su concentración según el sexo⁵⁷.

ferentes. A pesar de la gran diversidad (más de 25 filos), predominan solo tres filos (*Actinobacteria*, *Firmicutes* y *Proteobacterius*) que representan el 94 % de los microorganismos. Los géneros más abundantes son *Propionibacterium* (31,6 %), *Streptococcus* (17,2 %), *S. aureus* (8,3%), *Corynebacterium* (4,3 %) y *Lactobacillus* (3,1%). La superficie de la palma tiene un gran número de taxones infrecuentes, que pueden ser microbiota bacteriana transitoria o residente⁵⁷.

El uso de las manos tiene una influencia significativa en las comunidades bacterianas; la mano dominante de diferentes individuos tiene similares niveles de diversidad microbiana, al igual que las manos no dominantes entre sí. Sin embargo, la composición de las comunidades bacterianas en la mano dominante y la no dominante de un mismo individuo es significativamente diferente; comparten sólo el 17 % de sus filotipos, en promedio⁵⁷. También, hay mayor diversidad de especies en las manos de las mujeres comparadas con las de los hombres (TABLA 1), aunque en ambos sexos predominan bacterias de los mismos grupos: *Propionibacterium spp.*, *Streptococcaceae spp.* y *Staphylococcaceae spp.*⁵⁷.

La mayor diversidad de especies en las mujeres se explica por las diferencias en el pH, en la producción de sudor y sebo, la frecuencia de aplicación de cremas hidratantes o el uso de cosméticos, así como el grosor de la piel y la producción de hormonas^{57,58}.

En la planta del pie predominan los estafilococos y, en los espacios interdigitales, *Corynebacterium spp.*, micrococos y estafilococos, siendo uno de los sitios con mayor variación interpersonal⁴⁷.

Variaciones según sexo y edad

Aunque el sexo no parece tener mucha influencia sobre la comunidad microbiana, el uso de maquillaje se ha asociado con el incremento de la diversidad bacteriana

en la piel de la frente de algunas mujeres⁵⁹. *P. acnes* es el microorganismo prevalente en la piel de la frente y se encuentra en menor proporción en las mujeres que utilizan maquillaje, hecho que se relaciona con una mayor colonización por estafilococos⁶⁰.

Los cambios relacionados con la edad empiezan en el momento del parto, con la ruptura de las membranas, el paso del recién nacido por el canal vaginal, el posterior contacto del niño con la microbiota de la piel de la madre y de otras personas cercanas, y por los gérmenes del propio ambiente. La colonización inicial depende de la técnica del parto; si es vaginal, la microbiota cutánea se parecerá a la de la vagina de la madre, con predominio de *Lactobacillus spp.* y *Prevotella spp.*, y si el parto es por cesárea, los niños albergarán comunidades bacterianas similares a las encontradas en la superficie de la piel, principalmente estafilococos, *Corynebacterium spp.* y *Propionibacterium spp.*⁶¹. Después de los tres meses de edad, la microbiota cutánea que puede encontrarse en un lactante es parecida a la del adulto, con algunos cambios como los que ocurren en la pubertad, con el incremento en la cantidad de bacterias lipofílicas⁶².

Al analizar las poblaciones microbianas más importantes por sexo, en función de la edad, en los grupos más jóvenes (1 a 3 y 4 a 6 meses) predominan los estreptococos y estafilococos, que representan hasta el 40 % de la microbiota total de la piel, con otras 23 bacterias que componen el resto de la población total. A medida que la edad aumenta, asimismo lo hacen las especies de predominio bajo (<10 %), mientras que los niveles de estreptococos y estafilococos disminuyen estadísticamente⁶³.

Interacciones entre la microbiota y la piel normal

Modificaciones fisiológicas

Mientras que un pH ácido es perjudicial para bacterias, levaduras y dermatofitos patógenos, la elevación del pH estimula la actividad de las proteasas de serina y favorece el crecimiento de *S. aureus* y *S. pyogenes*, entre otras especies⁶⁴. Un segundo factor modificador que tiene consecuencias negativas para varias funciones de la epidermis, es el estrés psicológico: mediante el aumento en los glucocorticoides endógenos se compromete la permeabilidad, la homeostasis de la barrera, la integridad del estrato córneo y la defensa antimicrobiana. Otra alteración importante es la inhibición de la síntesis de lípidos epidérmicos, que reduce la producción de cuerpos lamelares y su secreción, cuyo contenido de

Enfermedad	Microorganismos	
	Disminución	Aumento
Psoriasis	<i>Propionibacterium acnes</i> Estafilococos	<i>Candida albicans</i> <i>Malassezia furfur</i>
Acné	---	<i>Propionibacterium acnes</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Rosácea	---	<i>Demodex folliculorum</i>
Dermatitis atópica	---	<i>Staphylococcus aureus</i>
Dermatitis seborreica	---	<i>Malassezia globosa</i> <i>Malassezia restricta</i>

TABLA 2. Alteraciones en la microbiota y relación con algunas enfermedades dermatológicas.

péptidos antimicrobianos, como hBD-2, catelicidinas y LL-37, también se disminuye⁶⁵.

Entre las funciones del estrato córneo está el servir de barrera, tanto física como química, y por medio de sus lípidos, en particular los ácidos grasos libres y la esfingosina, ejerce una potente actividad contra bacterias, levaduras y virus⁶⁶. Los cambios extremos repentinos en la humedad cutánea producen alteraciones significativas en la permeabilidad de la barrera, y las situaciones que aceleran la pérdida transcutánea de agua favorecen la entrada de antígenos y microorganismos patógenos⁶⁴. La estrecha relación entre la permeabilidad y la función antimicrobiana se ha demostrado con el evidente aumento en la expresión de péptidos antimicrobianos después de la alteración de la barrera³.

Modificaciones patológicas

La eliminación de *S. epidermidis* debido al uso irracional de antibióticos, puede resultar perjudicial para el huésped porque se suprime gran cantidad de péptidos antimicrobianos bacterianos, lo que permite que agentes patógenos potenciales colonicen la piel con mayor eficacia; además, sin bacterias cebadoras para el sistema inmunitario, el huésped puede ser menos eficiente en su papel de vigilancia ante la infección⁶⁷.

Otro cambio que ocurre con frecuencia se debe al uso de jabones y antisépticos en las manos, pues diferentes especies de bacterias se modifican dependiendo de la frecuencia del lavado de manos; en particular, las bacterias pertenecientes a los taxones *Propionibacterium*, *Neisseria*, *Burkholderiales* y *Pasteurellaceae* son relativamente más abundantes cuando el tiempo transcurrido desde el último lavado es mayor de cuatro horas, mientras que otras bacterias de los grupos *Staphylococcaceae*, *Streptococcaceae* y *Lactobacillaceae* presentan el patrón opuesto y son relativamente más abundantes

en las manos recientemente lavadas. Aunque el lavado de manos altera la composición, no afecta las concentraciones globales de diversidad bacteriana, ni elimina la mayoría de los taxones de bacterias que se encuentran en la superficie de la piel⁵⁷.

Existe una asociación entre el aumento de la humedad y del pH, el uso de productos oclusivos y la colonización por bacilos Gram negativos y bacterias corineformes, incrementándose 10.000 veces el número de bacterias, además de un mayor aislamiento de hongos⁵⁷. Es así como los cambios en las condiciones atmosféricas, como la disminución de la humedad y la temperatura, favorecen el crecimiento de la microbiota bacteriana normal, en contraste con la microbiota patógena, especialmente de *S. aureus*¹⁴.

Medicamentos como los retinoides modifican la microbiota cutánea al disminuir la producción de sebo, reducir el recuento de *Propionibacterium spp.* e incrementar el de *S. aureus*¹². Los corticoides, dependiendo de la dosis, la potencia y el tiempo de uso, también pueden incrementar la colonización por microbiota patógena al suprimir la actividad del sistema inmunitario¹⁴. Los antibióticos tópicos pueden erradicar la microbiota residente e inducir resistencia bacteriana; así, por ejemplo, la aplicación de neomicina en las axilas inicialmente produce disminución de la colonización bacteriana, especialmente de corineiformes, pero posteriormente incrementa las bacterias Gram negativas¹².

Relación de la microbiota con algunas dermatosis

Algunas enfermedades dermatológicas que no se consideran infecciosas, como la psoriasis, el acné, la rosácea y la dermatitis atópica, se relacionan con alteraciones en la composición de la microbiota (**TABLA 2**) y con cambios en la respuesta inmunitaria del huésped que

favorecen la inflamación crónica, entre otros mecanismos fisiopatológicos¹.

En la psoriasis, enfermedad asociada con patrones anormales de diferenciación y crecimiento de los queratinocitos, hay disminución de *P. acnes* en la piel afectada. Por otro lado, cuando se presentan infecciones por estreptococos y otras bacterias, se empeoran algunas de sus manifestaciones clínicas, como es el caso de la psoriasis en gotas¹⁰. *C. albicans* y *M. furfur* también se asocian con el desarrollo de lesiones, y la tasa de colonización por parte de *M. restricta* y *M. furfur* es el doble en pacientes con psoriasis en comparación con controles sanos, donde la especie más frecuente es *M. globosa*⁶⁸. También, se ha reportado que los pacientes con psoriasis tienen mayores concentraciones epidérmicas de LL-37 y hBD-2 en comparación con los pacientes con dermatitis atópica, lo cual se correlaciona con una mayor actividad antimicrobiana contra *S. aureus*⁶⁹. Asimismo, se ha informado menor número de los géneros estafilococo y *Propionibacterium spp.* en los pacientes con psoriasis, en comparación con los controles sanos⁷⁰.

La densidad de *P. acnes* se correlaciona positivamente con la tasa de secreción de sebo, y su mayor densidad corresponde con los mismos sitios de presentación del acné; sin embargo, aún se debate si la colonización por *P. acnes* es un evento etiológico primario o secundario. La cantidad de *P. acnes* cultivados a partir de la piel de pacientes con acné y sin él, no siempre se correlaciona con la existencia de la enfermedad o con su gravedad, y después del tratamiento, la mejoría no siempre coincide con una reducción en el número de colonias de *P. acnes*⁷¹. Los pacientes que sufren lesiones de acné podrían tener un incremento en la expresión de receptores epidérmicos TLR2 y 4, variaciones en la microbiota del folículo piloso y el conducto sebáceo, y una alteración en la producción de péptidos antimicrobianos, particularmente hBD, que protegen la unidad pilosebácea de la invasión microbiana e influyen en la actividad de mediadores inflamatorios como lipasas, neuroamidasa, fosfatasa y proteasas⁷².

En la rosácea, la infestación de la piel facial por el ácaro *Demodex spp.* puede contribuir a empeorar los síntomas de la enfermedad³². Los pacientes con rosácea tienen un incremento en la expresión de receptores TLR2 y mayores niveles del péptido antimicrobiano catelicidina en la piel de la cara que los controles, y estas catelicidinas favorecen un ambiente proinflamatorio^{1,73}. La presencia de *Demodex spp.* en los folículos sebáceos podría inducir catelicidinas en la piel circundante, como parte de la respuesta inmunitaria innata frente al invasor, y contribuir así a la formación de eritema, pápulas y pústulas³².

En la dermatitis atópica, el *S. aureus* es un factor agra-

vante. Entre el 80 y el 100 % de los pacientes con enfermedad no tratada son colonizados por *S. aureus*⁷⁴ y en la piel afectada las concentraciones de esta bacteria son mayores. Los orificios nasales se han identificado como un depósito de *S. aureus*, desde donde puede colonizar el resto de la piel y agravar la dermatitis atópica⁷⁵. En estos casos, la deficiencia de esfingosina, dermácida, hBD y catelicidina puede contribuir al aumento en la frecuencia de piodermis⁷⁶. Por otro lado, aunque no existen diferencias entre las especies de *Malassezia* que colonizan a los pacientes con dermatitis atópica en comparación con los individuos sanos, se han identificado genotipos de *M. globosa* y *M. restricta* que difieren de los que se encuentran en la población sana y que podrían tener un papel específico en la fisiopatología de la enfermedad⁷⁷.

Se ha informado una correlación numérica entre los aislamientos de *Malassezia spp.* y la extensión de la dermatitis seborreica⁷⁸, con cambios en la composición del sebo, asociados a la presencia de *M. globosa* y *M. restricta*, principalmente, reducción en la proporción de ácidos grasos, con predominio de ácidos grasos insaturados y liberación de metabolitos de ácidos grasos libres como ácido oleico. Estos metabolitos, luego de penetrar en las capas superiores de la piel, favorecen la hiperproliferación y la inflamación. Sin embargo, existen otros factores independientes de la levadura que se pueden relacionar con la extensión y gravedad de esta enfermedad⁷⁸.

Algunas especies de *Malassezia* también se han relacionado con otras enfermedades, como agente causal en pitiriasis versicolor, foliculitis y fungemias, y como factor asociado en dermatitis seborreica, psoriasis, dermatitis atópica y pustulosis neonatal, entre otras²⁵.

Conclusión

El ecosistema cutáneo y sus diversas interacciones son principios básicos que permiten comprender de manera integral la fisiología de la piel humana, la patogenia de algunas de las principales enfermedades dermatológicas y las consecuencias de cualquier intervención terapéutica.

AGRADECIMIENTOS

A Zulma Lorena Alvarado por la fotografía de la **FIGURA 2**.

Referencias

1. Gallo RL, Nakatsuji T. Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin. *J Invest Dermatol.* 2011;131:1974-80.
2. Navarro FA. Glosario dermatológico de dudas inglés-español (1ª parte): A-F. *Actas Dermosifiliogr.* 1999;90:327-38.

3. Prats G. Los microbios y la enfermedad. En: Prats G. Microbiología clínica. Primera edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 1-14.
4. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: Looking back to move forward. *J Invest Dermatol.* 2012;13:933-9.
5. Kligman AM, Leyden JJ, McGinley KJ. Bacteriology. *J Invest Dermatol.* 1976;67:160-8.
6. Marples MJ. Life on the human skin. *Sci Am.* 1969;220:108-15.
7. Fredricks DN. Microbial ecology of human skin in health and disease. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2001;6:167-9.
8. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:244-53.
9. Zhao L. Genomics: The tale of our other genome. *Nature.* 2010;465:879-80.
10. Kong HH. Skin microbiome: Genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes. *Trends Mol Med.* 2011;17:320-8.
11. Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. Skin microbiota: A source of disease or defence? *Br J Dermatol.* 2008;158:442-55.
12. Verhulst NO, Qiu YT, Beijleveld H, Maliepaard C, Knights D, Schulz S. Composition of human skin microbiota affects attractiveness to malaria mosquitoes. *PLoS One.* 2011;6:e28991.
13. De Jong R, Knols BG. Selection of biting sites on man by two malaria mosquito species. *Experientia.* 1995;51:80-4.
14. Roth RR, James WD. Microbiology of the skin: Resident flora, ecology, infection. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:367-90.
15. Reid G, Younes JA, van der Mei HC, Gloor GB, Knight R, Busscher HJ. Microbiota restoration: Natural and supplemented recovery of human microbial communities. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9:27-38.
16. Hoffjan S, Stemmler S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007;157:441-9.
17. Gambichler T, Boms S, Stucker M, Kreuter A, Moussa G, Sand M, *et al.* Epidermal thickness assessed by optical coherence tomography and routine histology: Preliminary results of method comparison. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:791-5.
18. Mourelatos K, Eady EA, Cunliffe WJ, Clark SM, Cove JH. Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Br J Dermatol.* 2007;156:22-31.
19. Pessanha B, Farb A, Lwin T, Lloyd B, Virmani R. Infectious endocarditis due to *Corynebacterium xerosis*. *Cardiovasc Pathol.* 2003;12:98-101.
20. Bierbaum G, Götz F, Peschel A, Kupke T, van de Kamp M, Sahl HG. The biosynthesis of the lantibiotics epidermin, gallidermin, Pep5 and epilancin K7. *Antonie van Leeuwenhoek.* 1996;69:119-27.
21. Wächtler B, Citiulo F, Jablonowski N, Förster S, Dalle F, Schaller M, *et al.* *Candida albicans*-epithelial interactions: Dissecting the roles of active penetration, induced endocytosis and host factors on the infection process. *PLoS One.* 2012;7:e36952.
22. Waggoner-Fountain LA, Walker MW, Hollis RJ, Pfaller MA, Ferguson JE 2nd, Wenzel RP, *et al.* Vertical and horizontal transmission of unique *Candida* species to premature newborns. *Clin Infect Dis.* 1996;22:803-8.
23. Ashbee HR. Update on the genus *Malassezia*. *Med Mycol.* 2007;45:287-303.
24. Prohic A, Kasumagic-Halilovic E. Identification of *Malassezia pachydermatis* from healthy and diseased human skin. *Med Arh.* 2009;63:317-9.
25. Hernández FH, Javier L, Tovar M, Mora EB, López AA. Especies de *Malassezia* asociadas a diversas dermatosis y a piel sana en población mexicana. *Rev Iberoam Micol.* 2003;52:141-4.
26. Gaitanis G, Chasapi V, Velegraki A. Novel application of the masson-fontana stain for demonstrating *Malassezia* species melanin-like pigment production *in vitro* and in clinical specimens. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4147-51.
27. Akaza N, Akamatsu H, Sasaki Y, Takeoka S, Kishi M, Mizutani H, *et al.* Cutaneous *Malassezia* microbiota of healthy subjects differ by sex, body part and season. *J Dermatol.* 2010;7:786-92.
28. Chagas-Neto TC, Chaves GM, Colombo AL. Update on the genus *Trichosporon*. *Mycopathologia.* 2008;166:121-32.
29. Biasoli MS, Carlson D, Chiganer GJ, Parodi R, Greca A, Tosello ME, *et al.* Systemic infection caused by *Trichosporon asahii* in a patient with liver transplant. *Med Mycol.* 2008;46:719-23.
30. Shinde RS, Mantur BG, Patil G, Parande MV, Parande AM. Meningitis due to *Rhodotorula glutinis* in an HIV infected patient. *Indian J Med Microbiol.* 2008;26:375-7.
31. de Rojas M, Riazco C, Callejón R, Guevara D, Cutillas C. Morphobiometrical and molecular study of two populations of *Demodex folliculorum* from humans. *Parasitol Res.* 2012;110:227-33.
32. Kligman AM, Christensen MS. *Demodex folliculorum*: Requirements for understanding its role in human skin disease. *J Invest Dermatol.* 2011;131:8-10.
33. Lacey N, Kavanagh K, Tseng SC. Under the lash: *Demodex* mites in human diseases. *Biochem (Lond).* 2009;31:2-6.
34. Meyer T, Stockfleth E, Christophers E. Immune response profiles in human skin. *Br J Dermatol.* 2007;157:1-7.
35. Schaubert J, Gallo RL. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:261-6.
36. Chamorro CI, Weber G, Grönberg A, Pivarcsi A, Stahle M. The human antimicrobial peptide LL-37 suppresses apoptosis in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2009;129:937-44.
37. Krishna S, Miller LS. Innate and adaptive immune responses against *Staphylococcus aureus* skin infections. *Semin Immunopathol.* 2012;34:261-80.
38. Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, Lin H, Dorschner RA, Schechter NM, *et al.* Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J.* 2006;20:2068-80.
39. Schroeder BO, Wu Z, Nuding S, Groscurth S, Marcinowski M, Beisner J, *et al.* Reduction of disulphide bonds unmasks potent antimicrobial activity of human beta-defensin 1. *Nature.* 2011;469:419-23.
40. Abtin A, Eckhart L, Gläser R, Gmeiner R, Mildner M, Tschachler E, *et al.* The antimicrobial heterodimer S100A8/S100A9 (calprotectin) is upregulated by bacterial flagellin in human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2010;130:2423-30.
41. Maerki C, Meuter S, Liebi M, Mühlemann K, Frederick MJ, Yawalkar N, *et al.* Potent and broad-spectrum antimicrobial activity of CXCL14 suggests an immediate role in skin infections. *J Immunol.* 2009;182:507-14.
42. Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, Leichterle A, Yang Y, Cogen AL, *et al.* Commensal bacteria regulate Toll-like receptor 3-dependent inflammation after skin injury. *Nat Med.* 2009;15:1377-82.
43. Bastos MC, Ceotto H, Coelho ML, Nascimento JS. Staphylococcal antimicrobial peptides: Relevant properties and potential biotechnological applications. *Curr Pharm Biotechnol.* 2009;10:38-41.

44. Lee DY, Yamasaki K, Rudisil J, Zouboulis CC, Park GT, Yang JM, *et al.* Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill *Propionibacterium acnes*. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1863-6.
45. Nakatsuji T, Kao MC, Fang JY, Zouboulis CC, Zhang L, Gallo RL, *et al.* Antimicrobial property of lauric acid against *Propionibacterium acnes*: Its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2480-8.
46. Del Rosso JQ, Levin J. Clinical relevance of maintaining the structural and functional integrity of the stratum corneum: Why is it important to you? *J Drugs Dermatol.* 2011;10:s5-12.
47. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC, *et al.* Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* 2009;324:1190-2.
48. Frank DN, Feazel LM, Bessesen MT, Price CS, Janoff EN, Pace NR, *et al.* The human nasal microbiota and *Staphylococcus aureus* carriage. *PLoS One.* 2010;5:e10598.
49. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K, *et al.* *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* 2010;465:346-9.
50. Delisle AL. Activity of two *Streptococcus mutans* bacteriocins in the presence of saliva, levan, and dextran. *Infect Immun.* 1976;13:619-26.
51. Joklik WK, Willett HP, Amos BD, Wilfert CM. Flora normal e infecciones oportunistas. En: Joklik WK, Willett HP, Amos BD, Wilfert CM. *Zinsser Microbiología.* 20ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1994; p. 524-681.
52. Segata N, Haake SK, Mannon P, Lemon KP, Waldron L, Gevers D, *et al.* Composition of the adult digestive tract bacterial microbiome based on seven mouth surfaces, tonsils, throat and stool samples. *Genome Biol.* 2012;13:R42.
53. Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, Hassan SS, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, *et al.* The vaginal microbiome: New information about genital tract flora using molecular based techniques. *BJOG.* 2011;118:533-49.
54. Brotman RM. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: An epidemiologic perspective. *J Clin Invest.* 2011;121:4610-7.
55. Randelovic G, Mladenovic V, Ristic L, Otasevic S, Brankovic S, Mladenovic-Antic S, *et al.* Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls. *Eur J Pediatr.* 2012;171:1203-8.
56. Linhares IM, Giraldo PC, Baracat EC. New findings about vaginal bacterial flora. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56:370-4.
57. Fierer N, Hamady M, Lauber CL, Knight R. The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:17994-9.
58. Dao H Jr, Kazin RA. Gender differences in skin: A review of the literature. *Gend Med.* 2007;4:308-28.
59. Holland KT, Bojar RA. Cosmetics: What is their influence on the skin microflora? *Am J Clin Dermatol.* 2002;3:445-9.
60. Staudinger T, Pipal A, Redl B. Molecular analysis of the prevalent microbiota of human male and female forehead skin compared to forearm skin and the influence of make-up. *J Appl Microbiol.* 2011;110:1381-9.
61. Domínguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:11971-5.
62. Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:2927-32.
63. Capone KA, Dowd SE, Stamatias GN, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol.* 2011;131:2026-32.
64. Elias PM. The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol.* 2007;29:3-14.
65. Choi EH, Demerjian M, Crumrine D, Brown BE, Mauro T, Elias PM, *et al.* Glucocorticoid blockade reverses psychological stress-induced abnormalities in epidermal structure and function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;291:R1657-62.
66. Bibel DJ, Aly R, Shinefield HR. Antimicrobial activity of sphingosines. *J Invest Dermatol.* 1992;98:269-73.
67. Krishna S, Miller LS. Host-pathogen interactions between the skin and *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Microbiol.* 2012;15:28-35.
68. Zomorodian K, Mirhendi H, Tarazooie B, Zeraati H, Hallaji Z, Balighi K. Distribution of *Malassezia* species in patients with psoriasis and healthy individuals in Tehran, Iran. *J Cutan Pathol.* 2008;35:1027-31.
69. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T, *et al.* Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2002;347:1151-60.
70. Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Arch Dermatol Res.* 2012;304:15-22.
71. Taylor M, González M, Porter R. Pathways to inflammation: Acne pathophysiology. *Eur J Dermatol.* 2011;21:323-33.
72. Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ, *et al.* Human betadefensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: Upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol.* 2001;117:1120-5.
73. Yamasaki K, Di Nardo A, Bardan A, Murakami M, Ohtake T, Coda A, *et al.* Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med.* 2007;13:975-80.
74. Miller M, Cook HA, Furuya EY, Bhat M, Lee MH, Vavagiakis P, *et al.* *Staphylococcus aureus* in the community: Colonization versus infection. *PLoS One.* 2009;4:e6708.
75. Wichmann K, Uter W, Weiss J, Breuer K, Heratizadeh A, Mai U, *et al.* Isolation of alpha-toxin-producing *Staphylococcus aureus* from the skin of highly sensitized adult patients with severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 2009;161:300-5.
76. Ong PY, Leung DY. The infectious aspects of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010;30:309-21.
77. Sugita T, Tajima M, Amaya M, Tsuboi R, Nishikawa A. Genotype analysis of *Malassezia restricta* as the major cutaneous flora in patients with atopic dermatitis and healthy subjects. *Microbiol Immunol.* 2004;48:755-9.
78. Schwartz JR, Messenger AG, Tosti A, Todd G, Hordinsky M, Hay RJ, *et al.* A comprehensive pathophysiology of dandruff and seborrheic dermatitis -towards a more precise definition of scalp health. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:131-7.

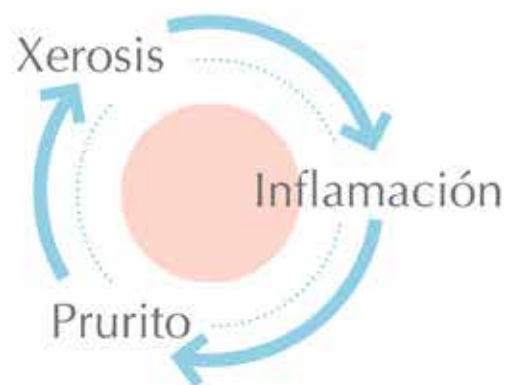
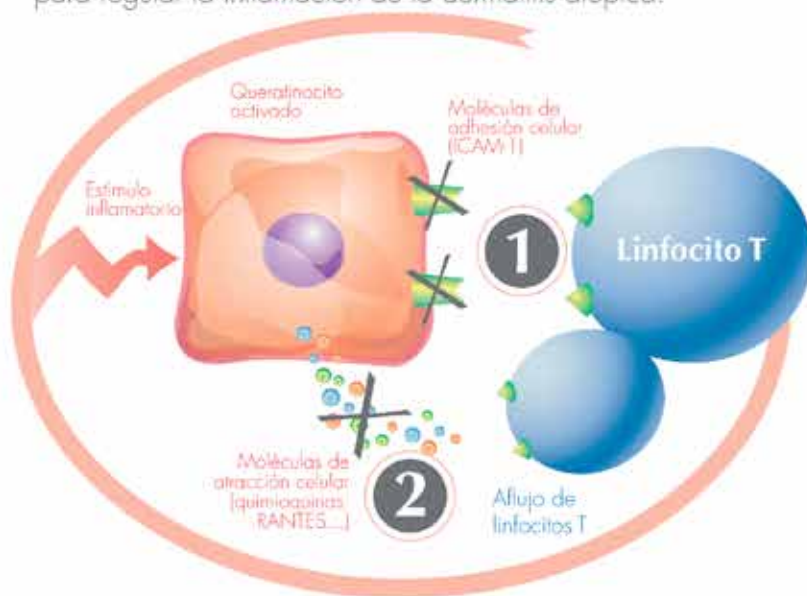
TriXéra⁺

SELECTIOSE[®]

PIELES SECAS, MUY SECAS Y ATÓPICAS

SELECTIOSE[®]

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



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



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



Gel limpiador emoliente
Crema emoliente

Repara
la barrera cutánea

Calma
el enrojecimiento y la inflamación

Controla
el prurito

Regula
la respuesta inflamatoria



EPITHÉLIALE A.H

Avena Rhealba® + Ácido hialurónico al 0,2%

Para una cicatrización rápida y estética

Reducción del tiempo de cicatrización
en el **97%** de los pacientes

ESTUDIO COSMESIS

- Estudio observacional en situación real de uso
- Realizado en Francia por 239 dermatólogos con 1356 pacientes
- En post-intervención quirúrgica dermatológica
- Epithéliale A.H. ya aplicado al día siguiente de la intervención, 2 veces al día hasta retirar los puntos de sutura

Reducción significativa a muy significativa



Optimización visible de la cicatrización

- Re-epitelización "satisfactoria" a "completa" **el 97% de los casos**
- Aspecto estético óptimo de la cicatrización **el 82% de los casos**
(según la Hollander Wound Evolution Scale)
Sin diferencia de nivel entre los bordes
Sin irregularidades del contorno
Sin separación de los bordes
Sin deformación excesiva
- Ausencia de costra **el 92% de los pacientes**
- Ningún signo de sobreinfección **el 97% de los pacientes**

Referencias: Qureshi JV, Drzewiecki AE, Swift IG, Emslie TJ. Appearance scales to measure cosmetic outcomes of healed lacerations. Am J Emerg Med 1995; 13: 229-31. Hollander JE, Singer AJ, Valentine S, Henry MC. Wound registry: development and validation. Ann Emerg Med 1995; 25: 675-685.



A-DERMA
AVOINE RHEALBA®

La dermatología natural de las pieles frágiles

Biología e inmunopatogénesis del carcinoma espinocelular y el basocelular

Biology and immunopathogenesis of skin cancer

Ana María Mejía¹, Margarita María Velásquez²

1. Médica, residente de primer año, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga; profesora, Sección de Dermatología, Grupo de Investigación Dermatológica, CIDERM, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Resumen

El cáncer de piel es el tipo de cáncer más frecuente. El cáncer de piel no melanoma incluye el carcinoma basocelular y el carcinoma espinocelular. Debido a que la mayoría son poco agresivos y a que algunos se resecan sin estudio histopatológico, existe un subregistro. Esta revisión se enfoca en los aspectos más importantes de la biología y la inmunopatogénesis del carcinoma basocelular y del espinocelular.

Los factores de riesgo incluyen la exposición a los rayos ultravioleta, los fototipos 1 y 2, tener el cabello y los ojos claros, la ascendencia europea y el vivir en áreas tropicales, entre otros. La patogénesis es compleja e involucra varias vías, entre las cuales están la apoptosis, las alteraciones del gen p53, las especies reactivas del oxígeno, el virus del papiloma humano, la inmunosupresión externa (medicamentos inmunosupresores) y la ocasionada por el sol.

PALABRAS CLAVE: carcinoma de piel tipo no melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, apoptosis, vía *hedgehog* (o vía para activación de factores y transcripción *hedgehog*).

Summary

Skin cancer is the most common type of cancer. The non-melanoma skin cancer includes basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. Since most of them are not aggressive and some are resected without any histopathological study, there is underreporting. This review focuses on the most important aspects of the biology and immunopathogenesis of basal cell and squamous cell carcinoma.

Risk factors include exposure to ultraviolet rays, skin type 1 and 2, having light eyes and hair, European descent and living in tropical areas, among others. The pathogenesis is complex and involves different routes such as apoptosis, gene p53 alterations, reactive oxygen species, human papilloma virus, external immunosuppression (immunosuppressive drugs) and that caused by sun exposure.

KEY WORDS: Non-melanoma skin cancers, basal-cell carcinoma, squamous-cell carcinoma, apoptosis, hedgehog pathway.

Correspondencia:

Ana María Mejía

Email:

aname93@hotmail.com

Recibido: 20 de diciembre de 2012.

Aceptado: 15 de marzo de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

Los carcinomas de piel se dividen según el origen histológico, en carcinomas de tipo melanoma, que se derivan de los melanocitos, y los carcinomas de piel no melanoma, en los que se incluyen los linfomas cutáneos, el tumor de células de Merkel, los tumores de los anexos, el carcinoma basocelular y el carcinoma espinocelular. Estos dos últimos son los más importantes¹, pues comprenden alrededor del 90 % de todos los cánceres de piel y, por lo general, cuando se habla de carcinomas de piel no melanoma solamente se incluyen a estos dos².

Definición

El carcinoma basocelular es el más común de todos los carcinomas de piel no melanoma; su morfología es similar al estrato basal de la epidermis y produce invasión local con destrucción y daño tisular. Es de crecimiento lento y tiene poco riesgo de producir metástasis. En la gran mayoría de los casos, el carcinoma basocelular aparece *de novo*, es decir, no se origina sobre otras lesiones precursoras. Entre las condiciones precursoras del carcinoma basocelular están la radiodermatitis, el nevus sebáceo de Jadassohn y el xeroderma pigmentoso^{1,3}.

El carcinoma escamocelular es el segundo en frecuencia; también originado en la capa basal de la epidermis, aparece en áreas expuestas y no expuestas a la luz, como los genitales, y puede tener lesiones precursoras como las queratosis actínicas, las quemaduras y las úlceras crónicas. Ocasionalmente, puede producir metástasis³ y cuando estas ocurren, comprometen principalmente los ganglios linfáticos regionales y son detectadas uno a tres años después del diagnóstico inicial^{2,4,5}.

Epidemiología

El cáncer de piel es el tipo de cáncer más común; representa casi la mitad de los cánceres en los Estados Unidos y se estima que su incidencia en este país es, aproximadamente, 1´000.000 de casos por año; de estos, del 20 al 30 % son carcinomas espinocelulares⁶.

Su incidencia varía en los diferentes lugares del mundo de acuerdo con los factores que influyen en su aparición, como la cercanía con la línea ecuatorial (a mayor cercanía, mayor riesgo) y las costumbres de las personas para exponerse al sol, entre otros¹.

En general, los carcinomas de piel no melanoma no se registran en las estadísticas de cáncer⁶ y esto hace que su frecuencia se subestime; la incidencia también aumenta con la edad, siendo más prevalente en mayores de 60 años¹.

Australia ha tenido la mayor incidencia de carcinoma

basocelular en el mundo: 1.041 por 100.000 hombres y 745 por 100.000 mujeres^{7,8}

En nuestro país, según el reporte del Instituto Nacional de Cancerología en un artículo del 2002 sobre 4.990 casos de cáncer nuevo, el tumor más frecuente en las mujeres fue el de cuello uterino (23 %), seguido por el de mama (19 %) y el de piel (11,8 %). En hombres, excluyendo el de piel, el cáncer de próstata tuvo mayor frecuencia (13,5 %)⁹. También, en un estudio retrospectivo de Sanclemente, *et al.*, en 1999, en el que se evaluaron las causas más frecuentes de consulta dermatológica en diferentes centros médicos de Medellín, se reportó que el cáncer de piel de tipo no melanoma era la causa más frecuente de consulta en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, 9 % del total: carcinoma basocelular, 7%, y carcinoma espinocelular, 2,%; en el Hospital Pablo Tobón Uribe fue la novena causa: carcinoma basocelular, 0,9 %, y otros tumores malignos de piel, 3,9,%¹⁰.

Sánchez, *et al.*, llevaron a cabo un estudio observacional descriptivo de pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma basocelular que acudieron al Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta en el 2008, y encontraron que el promedio de edad fue de 65,1 años (rango, 30 a 95); las mujeres eran el 61 % de las muestras (123/203); 15 % vivía en el área rural después de los 30 años; 50 % tenía alguna ocupación laboral al aire libre antes de los 15 años, 45 % entre los 15 y 30 años y 41% después de los 30 años, las actividades relacionadas con el campo eran las más frecuentes. El 76,4 % de los sujetos declaró haber practicado un deporte antes de los 15 años, el 42 %, entre los 15 y 30 años, y el 35,5 %, después de los 30. El 86 % de los tumores se localizaron en el rostro (n=174); de estos, la nariz fue la más afectada (n=58), seguida de la mejilla (n=43) y la frente (n=18). Según el fototipo, 5 % (n=11) eran del fototipo I, 69 % (n=141), del fototipo II, 22 % (n=43), del fototipo III y 4 % (n=8) del fototipo IV. Se determinó que el 68 % (n=138), tenía ojos claros, 33,5 % (n=6) tenía pelo claro y, por último, que se encontraron algunas alteraciones concomitantes, como queratosis actínicas (53 %), lentigos solares en manos y antebrazos (50 %) y poiquilodermia de Civatte (34 %). En este estudio hubo discrepancia en relación con el sexo de lo reportado en otros países, en los cuales hay una relación hombre a mujer de 3 a 2; en este estudio se encontró lo contrario, pero apoya que la radiación ultravioleta es el factor más importante para el desarrollo de carcinoma basocelular¹¹.

En el 2011 se realizó una jornada de detección precoz de cáncer de piel en Medellín, con la participación de la Universidad de Antioquia, la Universidad del CES y otros dermatólogos de la ciudad; se citaron 1.265 pacientes, de los cuales, 246 (19,4 %) tuvieron sospecha

Factores de riesgo
1. Ojos y pelo claros.
2. Descender de europeos.
3. Vivir en lugares tropicales.
4. Inmunosupresión.
5. Infección por HPV.
6. Químicos: cal, arsénico, psoralenos.
7. Alteraciones genéticas en los genes para la reparación celular.
8. Otros.

TABLA 1.Factores de riesgo.

de lesión maligna o premaligna. A 149 (11,7 %) se les tomó biopsia, a 55 pacientes de les hizo el diagnóstico clínico de queratosis actínica, 39 de nevus atípico y 3 con ambos diagnósticos. De las biopsias que se practicaron, se diagnosticaron 2 melanomas malignos, 14 carcinomas espinocelulares, 59 carcinomas basocelulares, 15 nevus atípicos, 16 queratosis actínicas, 34 otros nevus y 34 lesiones no malignas¹².

En el 2005, en la Universidad CES se evaluaron 736 personas mayores de 18 años, de las cuales, 10 % tenía sospecha clínica de lesiones malignas y 13,7 % de lesiones premalignas, y 19,7 % presentaba algún tipo de alteración producida o agravada por el sol¹³.

El Global Cancer Statistics es un programa que lleva las estadísticas de cáncer en todo el mundo. Sin embargo, al buscar la estadística de cáncer en Colombia se encuentran en este registro todos los cánceres, excepto el de piel de tipo no melanoma, por lo cual una estadística actual de nuestro país de este tipo de cáncer es difícil de obtener¹⁴.

El bajo riesgo de mortalidad que tienen estos tumores, parece ser una de las principales razones para su subregistro. Sin embargo, se ha visto un aumento en la frecuencia de estos tumores, debido a la migración a lugares cálidos y al incremento del uso de cámaras bronceadoras¹⁵.

Factores de riesgo

En la **TABLA 1** se resumen los factores de riesgo. Los carcinomas de piel no melanoma afectan principalmente a las personas de piel y ojos claros, las cuales corresponden, principalmente, a los fototipos de piel I y II con base en la clasificación de Fitzpatrick (**TABLA 2**), que descienden de europeos. Se localiza especialmente en

Clasificación de Fitzpatrick
Tipo I: piel blanca que se quema con facilidad y no se broncea.
Tipo II: piel blanca que se quema con facilidad y se broncea mínimamente.
Tipo III: piel ligeramente morena que se quema moderadamente y se broncea gradualmente.
Tipo IV: piel morena que se quema mínimamente y se broncea bien.
Tipo V: piel muy morena que difícilmente se quema y se broncea intensamente.
Tipo VI: piel negra que no se quema y de profunda pigmentación.

TABLA 2. Clasificación de Fitzpatrick.

áreas expuestas a la luz, lo que nos indica que los rayos ultravioleta están involucrados en su desarrollo.

Los rayos ultravioleta (UV) se dividen en UVC (200-280 nm), UVB (280-320 nm) y UVA (320-400 nm). De estos, solo los UVB y los UVA están en el medio ambiente, ya que los UVC son absorbidos eficientemente por la capa de ozono. Los UVB penetran en la epidermis o en la parte superficial de la dermis, mientras que los UVA penetran en las capas profundas de la dermis¹⁶. De estos rayos, el espectro B (290-320 nm) es el que está más involucrado en su patogenia. La duración de esta exposición es diferente en ambos tipos de tumores; mientras que la exposición continua favorece la aparición de carcinoma espinocelular, la exposición intermitente durante las actividades recreacionales favorece la aparición del carcinoma basocelular⁷.

Se ha encontrado también relación entre productos químicos, como la cal, el arsénico y los psoralenos, y el incremento de cáncer de piel no melanoma. El cigarrillo se ha relacionado principalmente con el carcinoma espinocelular⁷. El uso de cámaras bronceadoras se ha relacionado con el incremento de cáncer de piel¹⁵.

La inmunosupresión se ha relacionado con el aumento en la frecuencia de cáncer de piel; esto se ha visto en los pacientes con trasplante, en quienes el grado de inmunosupresión se correlaciona con el riesgo de desarrollar cáncer¹⁷.

Hay varios factores genéticos que predisponen a múltiples lesiones de carcinomas basocelulares; entre ellos se encuentran el síndrome de Bazex-Dupre-Christol, el síndrome de Gorlin y el síndrome de Rombo. También son factores de riesgo el xeroderma pigmentoso, el albinismo y la epidermodisplasia verruciforme¹⁸.

Carcinoma basocelular

Según sus características histológicas y su profundidad, este cáncer se divide en nodular (60 %), superficial (25 %), micronodular (15 %) y morfeiforme infiltrativo (2 %); los dos primeros son los subtipos no agresivos, mientras que los tipos morfeiforme y micronodular son los más agresivos y están asociados con alto riesgo de recurrencia local⁷.

Carcinoma escamocelular

Este cáncer se inicia con una lesión precursora y la más frecuente es la queratosis actínica; algunos la consideran como un carcinoma *in situ* que solo compromete la epidermis. Otros precursores son las úlceras crónicas, los trayectos fistulosos de las osteomielitis, la radiodermatitis crónica, la leucoplasia oral, la queilitis actínica, la epidermodisplasia verruciforme y la papulosis bowenoides. Los carcinomas *in situ* son la eritroplasia de Queyrat y la enfermedad de Bowen, los cuales pueden progresar a carcinoma espinocelular invasivo¹⁹.

Patogénesis

La radiación ultravioleta causa daño directo al ADN y al ARN, haciendo que se formen enlaces covalentes entre las pirimidinas adyacentes y permitiendo la producción de fotoproductos mutágenos, como los dímeros de ciclopirimidina y pirimidina-pirimidina que, generalmente, cambian citosina por timina ya sea en monómero o en dímeros C-T o CC-TT. La radiación ultravioleta A es menos mutagénica que la UVB; además, causa daño indirecto por mecanismos de estrés de fotooxidación que resulta en la formación de especies reactivas de oxígeno, las cuales interactúan con los lípidos, las proteínas y el ADN, y generan intermediarios que se combinan con el ADN. Varios sistemas de reparación, como la enzima superóxido dismuta, la catalasa y la peroxidasa de glutatión, entre otros, son necesarios para prevenir el daño de estos premutágenos^{1,20,21}.

Si no se repara el ADN por parte del p53 ("el guardián del genoma") o si las células dañadas no son eliminadas por apoptosis, se presenta una proliferación descontrolada y, como consecuencia, la formación de un tumor.

Son varios los mecanismos que intervienen en el desarrollo del cáncer de piel, varios de los cuales se tratan con más profundidad a continuación.

Vía de señalización *hedgehog*

El descubrimiento de la mutación del gen *ptch* (*patched*) en el brazo largo del cromosoma 9, que codifica la proteína PTCH 1 en los pacientes con síndrome de Gorlin, en quienes se observan múltiples carcinomas basocelulares desde edades muy tempranas asociados a malformaciones esqueléticas y aumento del riesgo de carcinoma de vejiga, permitió identificar la importancia de esta vía en la carcinogénesis humana, ya que involucra al carcinoma basocelular y a otros tumores del tubo neural como el meduloblastoma⁷.

La PTCH 1 es parte de un complejo receptor de la superficie celular que está formado por dos proteínas transmembrana, PTCH 1 y *smoothened*. La PTCH inhibe la capacidad de la *smoothened* de transmitir señales a numerosos genes objetivo, incluidos algunos genes como el *ptch* y el *gli*, los cuales son factores de transcripción asociados a la familia glioma.

Cuando el factor HH, secretado extracelularmente, se une a la PTCH en el complejo receptor, la *smoothened* es liberada y la señal es traducida. Esto ocurre mediante una serie de interacciones intracelulares que permiten la activación de los factores de transcripción asociados a la familia glioma (GLI-1, GLI-2 y GLI-3).

El factor GLI-1 siempre permite la activación de la transcripción, mientras que el GLI-2 y el GLI-3 pueden permitir la activación o la supresión.

Los genes blanco incluyen los reguladores del ciclo celular WNT (*wingless*), el factor transformador de crecimiento beta (TGF-β), la proteína PTCH1 y el factor GLI-1.

Normalmente, la PTCH 1 proporciona una regulación negativa en la vía debido a que se une a la *smoothened* y la inhibe, al unirse el HH a la PTCH 1 hace que esta última libere la *smoothened* permitiendo así que se activen las señales intracelulares para activar los factores de transcripción. La HIP, proteína que interactúa con el HH y es producida por los factores de transcripción, se une al HH bloqueándola y actúa como un regulador negativo de la vía.

El gen *ptch* se ha implicado en el desarrollo de diferentes estructuras, como el tubo neural, el esqueleto, las extremidades, las estructuras craneo-faciales, la piel y los folículos pilosos en la embriogénesis.

La activación de la vía del HH favorece la proliferación celular y, si las vías normales de control están alteradas, puede inducir la formación de tumores. El *ptch* puede influir de modo directo sobre la progresión del ciclo celular^{22,23}; se ha observado que el factor HH antagoniza la función del inhibidor p21 que está encargado de restringir la progresión del ciclo celular, mientras que el *ptch* restringe la progresión del ciclo celular en la fase G2.

Por consiguiente, la inactivación del gen *ptch* podría producir una progresión aberrante del ciclo celular, ya sea por imitar la señalización del HH, o por pérdida de la inhibición que el *ptch* hace sobre el ciclo celular, llevando a la formación de tumores, por lo que se conoce a *ptch* como un gen supresor tumoral.

La alteración en este gen se ha encontrado, como se explicó anteriormente, en el síndrome del Gorlin y, aproximadamente, en el 68 % de los carcinomas basocelulares esporádicos^{1,19,24,25,26}. La pérdida de la proteína PTCH1 también se ha reportado como un evento temprano en la patogénesis del carcinoma espinocelular^{1,22, 27}.

Gen P53

El gen *P53* codifica la proteína *p53* conocida como el guardián del genoma y es uno de los genes mutados con mayor frecuencia en los cánceres de humanos²⁸.

La activación de este gen lleva a la célula a dos caminos diferentes: la inactivación temporal de la célula y el rearrreglo o la activación de una muerte celular por apoptosis.

El *p53* se activa cuando hay daño en la integridad celular, expresión inadecuada de oncogenes (*MYC* y *RAS*) o daño en el ADN, manteniendo así la integridad del genoma.

En las células normales, el *p53* tiene una vida corta de 20 minutos, ya que se asocia a la MDM2 (*Murine Double Minute Clone 2*), una proteína encargada de destruirlo; cuando la célula presenta alteraciones, el *p53* se libera de la MDM2 y esta dura mayor tiempo, permitiendo así el arreglo de la célula.

La detención de la célula la realiza en la fase G1 del ciclo celular y está producida principalmente por la CDK1, cinasa dependiente de la ciclina CDKN1A (*p21*). La CDKN1A también inhibe complejos ciclina-CDK. El *p21* evita la fosforilación de la proteína del retinoblastoma, ya que esta proteína cuando está fosforilada es la que se encarga del paso del ciclo celular de Go a G1; de esta manera, detiene el ciclo en Go para permitir su arreglo.

El *p53* también induce ciertas proteínas, como la GADD45 (*Growth Arrest and DNA-Damage Inducible Gene Number 45*) que detiene el crecimiento y el daño del ADN y favorece la producción de MDM2 para facilitar su destrucción²⁹.

Si la célula no es reparada entra en senescencia o en apoptosis; en la senescencia hay cambios aún poco claros; parece que hay una alteración en la cromatina y la apoptosis la activa por medio de las proteínas BAX²⁹.

La presencia de mutaciones causadas por la radiación ultravioleta (sustituciones simples o dobles de citosina por timidina en los sitios de pirimidina), indica el importante papel de la radiación ultravioleta en la carcinogé-

nesis de la piel y son mutaciones que se han encontrado en el gen *p53*⁷. La alteración de este gen se ha encontrado en 44 a 100 % de los carcinomas basocelulares²⁸.

Una mutación en la línea germinal en el gen *p53*, conocida como el síndrome de Li-Fraumeni, predispone al cáncer. Los pacientes con este síndrome no están predispuestos a los cánceres de piel, lo que sugiere que la mutación del *p53* no es necesaria para la génesis de este tumor, pero que puede ser un evento secundario después de la iniciación del tumor. Es interesante que las personas que usan bloqueador solar hayan tenido menos mutaciones en *p53* en comparación con las que no lo utilizan, lo que sugiere que esta mutación es un evento secundario y no se requiere para el desarrollo del carcinoma basocelular^{7,25,30}.

En un estudio en el Hospital Andreas Sygros en Atenas, Grecia, para evaluar la correlación del *p53* con la apoptosis y la proliferación celular en 35 pacientes con carcinomas de piel no melanoma, describieron que *p53* solo se podía medir si había mutado, ya que se aumentaba su tiempo de vida media. Los autores concluyeron que el *p53* era abundante en la mayoría de los carcinomas de la piel examinada, y además, que existió una correlación positiva con la proliferación celular y una negativa con la apoptosis³¹.

De lo anterior se puede inferir que la inactivación del gen supresor de tumores, *p53*, tiene un importante papel en el desarrollo de carcinomas de piel no melanoma. La alteración en este gen es producto de la radiación ultravioleta (sustitución de citosina por timina), lo que induce resistencia a la apoptosis en los queratinocitos y favorece su expansión clonal y la oncogénesis. Se encuentran mutaciones en el *p53* en, aproximadamente, 50 % de los carcinomas basocelulares y 90 % de los espinocelulares^{1,32}.

Apoptosis

La apoptosis es un tipo de muerte celular que sirve como mecanismo para eliminar las células defectuosas y así prevenir la formación de tumores. En la apoptosis se forman cuerpos apoptóticos que se eliminan con la fagocitosis, evitando una respuesta inflamatoria. Uno de los principales hallazgos en el cáncer de piel es la resistencia a la apoptosis⁷.

Se describen dos vías para la apoptosis. Una de ellas es la extrínseca, mediada por los receptores de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) (Fas-FasL, TRAIL). El receptor Fas es expresado en diferentes tipos de células, mientras que el FasL es expresado por células del sistema inmunitario como linfocitos T, linfocitos B, macrófagos y células NK (*natural killer*); la unión de Fas a FasL causa una muerte rápida, induciendo señales para

EXPRESIÓN DE LOS DIFERENTES LIGANDOS DE MUERTE CELULAR EN PIEL NORMAL, QUERATOSIS ACTÍNICA Y TUMORES DE PIEL						
Capas de piel	Piel protegida de los RUV radiación UV		Piel expuesta a los RUV radiación UV		Queratosis actínica	CBC/CEC
	Basal	Superiores	Basal	Superiores		
FasL	++	+	-	-	-	+++
Fas	-	-	++	++	++	-
TRAIL	+++	+	++	+	++	+++
TRAIL-R1	-	+++	-	++	-	-
TRAIL-R2	-	++	-	-	NE	-
TRAIL-R3	++	+/-	+/-	-	NE	-
FLIP	+++	+	+++	+	++	+++
Expresión ninguna: -; marginal: +/-; bajo: ++; alto: +++; NE: no evaluado						

TABLA 3. Expresión de los diferentes ligandos de muerte celular en piel normal, queratosis actínica y tumores de piel.

reclutar y activar a la procaspasa-8, la cual es una caspasa iniciadora que, a su vez, activará a la caspasa 3 o ejecutora⁷.

La otra vía de la apoptosis es la intrínseca, la cual depende de la mitocondria; cuando hay lesiones en el ADN, se envían señales a la mitocondria que hacen que cambie la permeabilidad de la membrana y permita la salida del citocromo C; este se unirá al factor activador proapoptótico (APAF), permitiendo la activación de la caspasa 9 que, a su vez, activa a la caspasa 3. Esta vía es ejecutada por miembros de la familia Bcl-2, que incluye proteínas proapoptóticas, como la Bax y la Bak, y antiapoptóticas, como Bcl-2 y Bcl-xL^{4,33-34,35}.

Estas dos vías tienen en común que activan las caspasas (proteasas de cisteína específica de aspartato). En el humano se han identificado varias caspasas, que comparten secuencias de aminoácidos, y tienen una estructura y un sustrato específico, en el cual clivan residuos de ácido aspártico. Hay dos familias de caspasas: las iniciadoras de la apoptosis (caspasa 2, 8, 9 y 10) y las ejecutoras de la apoptosis (caspasa 3, 6 y 7). La caspasa 3 parece ser la responsable de la mayoría de los efectos de la apoptosis. Estas tres caspasas ejecutoras son importantes en la división y la degradación de varios sustratos, proteínas diana que participan en el ensamblaje del ARN, la reparación del ADN y las proteínas citosólicas y nucleares⁷.

La apoptosis puede ser regulada por proteínas inhibitoras de las caspasas; otros inhibidores de la apoptosis incluyen la proteína inhibitoria Flice (FLIP) y la survivina⁴.

La mayoría de los cánceres exhiben defectos en los mecanismos de la apoptosis o desarrollan mecanismos

para evadirla, lo que lleva a una proliferación no controlada^{36,37}.

En la piel protegida del sol, los receptores FasL y TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral) son expresados principalmente en las capas basales y menos en las capas superiores; mientras que el Fas está ausente en la epidermis, los receptores TRAIL R1 y TRAIL R2 no son expresados en la capa basal, pero sí en las superiores; los TRAIL R3 y la proteína FLIP son fuertemente expresados en la basal, pero débilmente en las capas superiores.

En la piel expuesta al sol, el receptor FasL está completamente ausente, mientras que el Fas, el TRAIL y la FLIP están presentes, y el TRAIL R es menos expresado. Cuando ya se da la formación tumoral, el FasL y el TRAIL se expresan fuertemente, mientras que el TRAIL R no, al mismo tiempo que se aumentan las proteínas Bcl-2 y FLIP. La expresión del FasL activa la apoptosis de los linfocitos infiltrantes, permitiendo la evasión de la respuesta inmunitaria y favoreciendo el crecimiento neoplásico⁴ (**TABLA 3**).

Radicales libres de oxígeno

Los radicales libres son todas aquellas especies químicas, cargadas o no, que en su estructura atómica presentan un electrón no apareado o impar en el orbital externo que les da una configuración espacial generadora de gran inestabilidad; además, tienen la capacidad de aparearse, por lo que son muy reactivos.

Estos radicales intentan tomar un electrón de las moléculas estables, con el fin de alcanzar su estabilidad

electroquímica. Las principales especies reactivas del oxígeno o sustancias prooxidantes son el radical hidroxilo, el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido. Normalmente se producen sustancias que los neutralizan, como la enzima superóxido dismuta, la catalasa y la peroxidasa de glutatión, y de esta manera, se evita el daño que puedan ocasionar³⁸.

La radiación ultravioleta genera estrés por oxidación de la piel, produciendo peroxidación de lípidos e hidroperóxidos en el ADN; para esto, la enzima glutatión S transferasa defiende contra este tipo de daño. Las alteraciones de esta enzima están relacionadas con varios tipos de cáncer, incluidos los carcinomas de piel no melanoma^{7,39}.

Carcinomas de piel no melanoma en pacientes con trasplante

Las personas con trasplantes desarrollan tumores malignos de piel con mayor frecuencia, que son más agresivos y producen más metástasis, lo que indica que la inmunosupresión favorece la disminución de los mecanismos de vigilancia. La incidencia se incrementa con la duración de la inmunosupresión y con la dosis de los medicamentos; por ejemplo, los pacientes con trasplante cardíaco tienen mayor inmunosupresión y desarrollan más tumores que los receptores de otros trasplantes (por ejemplo, de hígado), quienes reciben inmunosupresores a dosis más bajas⁴⁰.

La media del intervalo entre el trasplante y el diagnóstico de cáncer de piel, es de ocho años para los pacientes que reciben el trasplante antes de los 40 años de edad y de tres años para quienes reciben el trasplante después de esa edad⁴¹.

Normalmente, la relación de los carcinomas basocelulares frente a los espinocelulares es de 4 a 1; en estos pacientes esta relación se invierte, siendo de 4 carcinomas espinocelulares por 1 carcinoma basocelular⁴¹.

En cuanto a la incidencia de carcinoma basocelular en pacientes con trasplante, existen reportes controversiales en la literatura científica; algunos autores afirman que no se incrementa⁷, mientras que otros reportan que el carcinoma basocelular puede aumentar hasta 10 veces y, el carcinoma espinocelular, de 65 a 265 veces⁴¹.

Fortina, *et al.*, en un estudio en el Instituto Dermatológico en Padua, Italia, evaluaron el riesgo de desarrollar carcinomas de piel no melanoma en 230 pacientes con trasplante de corazón, en relación con la dosis acumulada del inmunosupresor. Estos autores calculan que, a los 10 años del trasplante, uno de cada cinco pacientes

desarrolla carcinoma espinocelular y, uno de cada ocho, carcinoma basocelular¹⁷.

Las lesiones se localizan principalmente en las áreas expuestas a la luz, particularmente en la cara (alrededor de la boca) y en el dorso de las manos. Los hallazgos clínicos son generalmente similares a los encontrados en los pacientes inmunocompetentes, pero las lesiones generalmente son múltiples^{42,43}.

Los inmunosupresores pueden tener un efecto directo en la producción de carcinomas. La ciclosporina y el tacrolimus, en particular, han sido implicados en el incremento de este riesgo. La administración de inhibidores de la calcineurina se ha implicado en la propensión al desarrollo de cáncer de piel, ya que previene la defosforilación del NFAT, un factor de transcripción necesario para la reparación del ADN y el BAD (promotor de muerte celular), agonista de la muerte celular. Los inhibidores de la calcineurina también inhiben la liberación de citocromo C, de esta manera evaden la apoptosis⁴⁴. La azatioprina aumenta la sensibilidad del ADN a la radiación ultravioleta⁴⁵.

En estos pacientes inmunosuprimidos, al igual que en los inmunocompetentes, el principal factor de riesgo son los rayos ultravioleta; los de piel clara son más propensos que los de piel oscura^{36,46}.

Los episodios de recaídas del daño renal en el primer año del trasplante, pueden predecir quiénes tienen mayor riesgo para cáncer de piel, posiblemente porque requieren más dosis de inmunosupresores^{41,47}.

Son varios los mecanismos que llevan a estos pacientes a desarrollar carcinomas de piel, como las mutaciones en el p53, la disminución de células de Langerhans y la infección por el virus del papiloma humano (*Human Papilloma Virus*, HPV). El ADN del HPV se detecta en 65 a 90 % de los carcinomas espinocelulares en pacientes con trasplante. Los genotipos 1, 2, 3 y 4 son los más frecuentes, pero el HPV 6/11 y el HPV 16/18 tienen mayor potencial oncogénico. Estos genotipos pueden estar presentes en las verrugas de los pacientes con trasplante^{36,41,42}.

Por lo anterior, es importante educar a estos pacientes para evitar la exposición solar, usar siempre protector solar y consultar en caso de lesiones sospechosas. En cada consulta de revisión posterior al trasplante, se debe evaluar la piel.

Virus del papiloma humano

El HPV se ha relacionado con la aparición de carcinomas de piel no melanoma, particularmente en inmunosuprimidos. En reportes de pacientes con alteraciones en la inmunidad celular que presentan

epidermodisplasia verruciforme, se encuentran altas tasas de transformación maligna de las verrugas atípicas^{1,28,48}.

Se estima que 90 % de los carcinomas de piel no melanoma en inmunosuprimidos y 50 % en individuos inmunocompetentes, contienen ADN del HPV^{1,49}.

La proteína E6 del HPV causa cambios estructurales en los cromosomas, mientras que la E7 se ha relacionado con anormalidades numéricas (aneuploidías)⁵⁰.

En los carcinomas de piel frecuentemente se detectan mutaciones en el gen *p53*, y secuencias del ADN del HPV. Por lo tanto, queda por establecer si uno o ambos hallazgos son los responsables del inicio de la inestabilidad genómica⁵¹.

Furslund, *et al.*, evaluaron la presencia de HPV por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en biopsias de 59 pacientes australianos con carcinomas de piel no melanoma y queratosis actínica. El ADN del HPV se encontró en 48 de los 59 pacientes (84 %). Estos autores concluyeron que varios tipos de HPV están presentes en los distintos tipos de carcinomas de piel no melanoma. Sin embargo, el papel de este virus en la patogenia permanece por esclarecerse, puesto que el HPV también se encuentra en la piel sana de estos pacientes⁵².

Sistema inmunitario

La radiación ultravioleta presente en la luz solar es la primera causa de carcinomas de piel no melanoma. La radiación ultravioleta provoca la formación de cataratas, las quemaduras solares, el envejecimiento prematuro de la piel, la activación de virus latentes y la supresión inmunitaria; esta última se produce porque hay depresión de la respuesta inmunitaria mediada por células. Además, la radiación ultravioleta disminuye la capacidad de responder frente a microorganismos infecciosos⁵³.

La radiación ultravioleta causa supresión del sistema inmunitario, disminuyendo la vigilancia sobre las células tumorales; los sistemas experimentales consideran que en parte se debe al ácido urocánico. La radiación UVB solo penetra las primeras capas de la piel, por lo que se postula que debe existir un fotorreceptor en las capas más superficiales de la piel que pueda ser activado por la radiación ultravioleta y envíe señales para una inmunosupresión⁵⁴.

Desde hace muchos años se conoce la relación que tiene el cáncer con el sistema inmunitario. En 1967, Burnett introdujo el concepto de “inmunovigilancia”; esta idea se basa en el concepto que un sistema inmunitario intacto reconoce activamente y controla las

células tumorales, y cuando esta vigilancia inmunitaria falla, se desarrollan los carcinomas⁵⁵.

Los datos experimentales sugieren que el ADN y el ácido urocánico alterados actúan como fotorreceptores importantes para la inmunosupresión y la producción del cáncer. La histidina amoniaco-liasas (HAL, histidasa) provocan el catabolismo del aminoácido L-histidina a ácido urocánico trans, que a continuación se acumula en las capas más superficiales de la piel. Con la exposición a la radiación UVB, el ácido urocánico se isomeriza a la forma cis-, el cual imita los efectos de la inmunodepresión UVB, tanto *in vitro* como *in vivo*, afectando la presentación de antígenos tumorales por las células de Langerhans y mediando la liberación de neuropéptidos, histamina y citocinas, como las IL-1 e IL-10⁵⁵.

Welsh, *et al.*, evaluaron el gen *HAL I439V* y el polimorfismo genético de la histidasa (rs7297245) en el carcinoma basocelular y en el carcinoma espinocelular. Sus estudios sugieren que la exposición intensa a la radiación ultravioleta aumenta el riesgo de carcinomas de piel no melanoma en presencia de esta variante alélica⁵⁶.

Los mastocitos también participan en la inmunosupresión mediada por la radiación ultravioleta. En estudios en ratones *knockout* sobre mastocitos, los cuales se suprimen con radiación ultravioleta, los ratones se recuperan de la inmunosupresión después de aplicarles mastocitos derivados de médula ósea de cepas salvajes. El proceso exacto por el que los mastocitos contribuyen a la inmunosupresión no se conoce. Además, la densidad de los mastocitos en la piel de los humanos se ha correlacionado con la propensión para ambos tipos de cáncer de piel, melanoma y no melanoma. Muchos mediadores de la inflamación liberados por los mastocitos, incluyendo la histamina, la prostaglandina E₂, la serotonina, el factor activador de plaquetas (PAF), el TNF, la IL-4 y la IL-10, son mediadores críticos de la inmunosupresión inducida por la radiación ultravioleta⁵⁶.

Byrne, *et al.*, demostraron que la exposición a la radiación ultravioleta desencadena la migración de los mastocitos a los ganglios linfáticos, efecto que es mediado por la expresión de receptores de quimiocinas CXCR4 en los mastocitos y CXCL12 en los ganglios. El bloqueo de la migración de los mastocitos con antagonistas de CXCR4, revierte la inmunosupresión mediada por la radiación ultravioleta⁵⁷.

Otro de los efectos importantes de la radiación ultravioleta se produce sobre las células de Langerhans. La radiación UVB disminuye el número de antígenos y la capacidad de presentarlos; además, induce la producción de IL-10. En algunos reportes se ha demostrado que bajas dosis de radiación UVB disminuyen la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompati-

bilidad (MHC) de clase II, lo que se traduce en menor capacidad de presentación antigénica. Después de una quemadura grave, las células de Langerhans son reemplazadas por precursores derivados de la médula ósea y por células dendríticas que migran de los folículos pilosos, las cuales tienen deficiencia parcial de MHC II y moléculas coestimuladoras, importantes para la activación de los linfocitos T. Todo lo anterior hace que se altere la vigilancia inmunitaria y se permita el desarrollo de tumores^{16,58}.

Conclusión

El cáncer de piel es uno de los tumores más frecuentes; sin embargo, tiene subregistro por su baja mortalidad. Entre los factores de riesgo, el principal es la exposición a la radiación ultravioleta, principalmente UVB. Su incidencia está en aumento debido a la exposición al sol, el uso de cámaras bronceadores, el aumento de los trasplantes y la mayor supervivencia de los pacientes con trasplante. Su patogénesis involucra aspectos como la resistencia a la apoptosis, las mutaciones del gen p53, la vía del hedgehog, la infección por el HPV, los radicales libres de oxígeno y la inmunosupresión. Estos factores no son excluyentes y su estudio brinda oportunidades para el desarrollo de herramientas de detección de personas predispuestas y de nuevos medicamentos que prevengan o detengan la progresión de la enfermedad.

Agradecimientos

Al Dr. Peter Erb del *Institute for Medical Microbiology*, Universidad de Basel, Switzerland, por permitirme publicar la **TABLA 3**, que aparece en su artículo, "*Role of apoptosis in basal cell and squamous cell carcinoma formation*"

Referencias

- Madan V, Lear JT, Szeimies R-M. Non-melanoma skin cancer. The Lancet. 2010;375:673-85.
- Albert MR, Weinstock M a. Keratinocyte Carcinoma. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2003 Sep;53:292-302.
- Gutierrez R. Cáncer de piel. facultad de medicina UNAM. 2003;46:165-71.
- Erb P, Ji J, Wernli M, Kump E, Glaser A, Büchner S A. Role of apoptosis in basal cell and squamous cell carcinoma formation. Immunology letters. 2005;100:68-72.
- Cohen JL. Acinic Keratosis Treatment as a Key Component of Preventive Strategies for Nonmelanoma Skin Cancer. Dermatology. 2010;3:39-44.
- Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2005 Nov;353:2262-9.
- Tilli C.M.L.J, Van Steensel M.A. M, Krekels G.A. M, Neumann H.A. M, Ramaekers F.C.S. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. The British journal of dermatology. 2005;152:1108-24.
- Heal CF, Raasch B A, Buettner PG, Weedon D. Accuracy of clinical diagnosis of skin lesions. The British journal of dermatology. 2008;159:661-8.
- Pardo C, Murillo R, Piñeros M, Castro MA. Casos Nuevos de Cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología, Colombia, 2002. Revista Colombiana de cancerología. 2003;7:4-19.
- San Clemente G.Mahecha M, Guzmán C. Enfermedades de la piel más frecuentes en consulta externa dermatológica del Hospital Universitario San Vicente de Paúl y del Hospital Infantil, Medellín, 1999. Acta Medica Colombiana. 2001;26:240-4.
- Sanchez G, Nova J, Arias N. Prácticas frente a la radiación ultravioleta y características epidemiológicas de un grupo de pacientes con carcinoma basocelular en un centro de referencia nacional en Colombia. Revista Colombiana de Cancerología. 2010;14:144-51.
- Velasquez, M Zuluaga A. Primera jornada de detección precoz del cáncer de piel, Asocolderma 2011, reporte de la experiencia en Medellín, Colombia. Revista Asociación Colombiana de Dermatología. 2012;20:135-46.
- Restrepo JC, Zuluaga A, Ochoa FL, Jiménez SB, Castaño OL, Uribe C, et al.. Jornada de prevención y detección de cáncer de piel en personas mayores de 18 años. Medellín, mayo de 2005. Universidad del CES. Revista CES Medellín. 2009;23:93-103.
- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer Statistics, 2002. CA: a cancer journal for clinicians. 1999;49: 33-64.
- Schulman JM, Fisher DE. Indoor UV tanning and skin cancer: health risks and opportunities. Curr Opin Oncol . 2009;21:144-49.
- Meunier L. Ultraviolet light and dendritic cells. European journal of dermatology. 1999 Jun;9:269-75.
- Fortina AB, Piaserico S, Caforio ALP, Abeni D, Alaibac M, Angelini A, et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. Archives of dermatology. 2004;140:1079-85.
- Fitzpatrick TB, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller SA . Carcinogenesis. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Seventh Edition, Mc Graw Hill Medical, 2008. 977-9
- Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. The New England Journal of Medicine. 2001;344:975-83.
- Ridley AJ, Whiteside JR, McMillan TJ, Allinson SL. Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. International Journal of Radiation Biology. 2009;85 :177-95.
- Freeman SE, Hacham H, Gange RW, Maytum DJ, Sutherland JC, Sutherland BM. Wavelength dependence of pyrimidine dimer formation in DNA of human skin irradiated in situ with ultraviolet light. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1989;86:5605-9.
- Epstein EH. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog. Nature reviews. Cancer. 2008 Oct;8:743-54.
- Wetmore C. Sonic hedgehog in normal and neoplastic proliferation. Current opinion in genetics and development. 2003;13:34-42.
- Soufir N, Gerard B, Portela M, Brice A, Liboutet M, Saiag P, et al. PTCH mutations and deletions in patients with typical nevoid basal cell carcinoma syndrome and in patients with a suspected genetic predisposition to basal cell carcinoma: a French study. British journal of cancer. 2006;95:548-53.
- Bürglin TR. The Hedgehog protein family. Genome Biology. 2008 Jan;9:241.

26. Tang JY, So PL, Epstein Jr. EH Novel Hedgehog pathway targets against Basal Cell Carcinoma. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;224:257-64.
27. Danaee H, Karagas MR, Kelsey KT, Perry AE, Nelson HH. Allelic loss at *Drosophila* patched gene is highly prevalent in Basal and squamous cell carcinomas of the skin. *The Journal of investigative dermatology.* 2006;126(5):1152-8.
28. de Zwaan SE, Haass NK. Genetics of basal cell carcinoma. *The Australasian Journal of Dermatology.* 2010;51:81-92; quiz 93-4.
29. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. *The Skin Tumors.* Robbins Basic Pathology. 8th Edition, Elsevier 2007. 848-59
30. Rosenstein BS, Phelps RG, Weinstock MA, Bernstein JL, Gordon ML, Rudikoff D, *et al.* *p53* mutations in basal cell carcinomas arising in routine users of sunscreens. *Photochemistry and Photobiology.* 1999; 70: 798-806.
31. Stratigos A J, Kapranos N, Petrakou E, Anastasiadou A, Pagouni A, Christofidou E, *et al.* Immunophenotypic analysis of the *p53* gene in non-melanoma skin cancer and correlation with apoptosis and cell proliferation. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* 2005;19:180-6.
32. Kelley KW. *p53* and the Pathogenesis of Skin Cancer. *Brain, behavior, and immunity.* 2008;22:629.
33. Manestar-Blazic T, Batinac T, Hadzisejdic I, Brajac I. Apoptosis and immune response are responsible for the site-specific incidence of non-melanoma skin cancer. *Medical hypotheses.* 2007;68:853-5.
34. Kirkin V, Joos S, Zörnig M. The role of Bcl-2 family members in tumorigenesis. *Biochimica Biophysica Acta.* 2004;1644:229-49.
35. Abbas AK, Lichtman AH, Sillai S. *Immunity to tumors. Cellular and molecular immunonology,* 7 edition. Elsevier 2012;389-404
36. Manestar-Blazic T, Batinac T, Hadzisejdic I, Brajac I. Apoptosis and immune response are responsible for the site-specific incidence of non-melanoma skin cancer. *Medical hypotheses.* 2007;68:853-5.
37. Sjöström J, Bergh J. How apoptosis is regulated, and what goes wrong in cancer. *British Medical Journal.* 2001;322:1538-9.
38. Venereo JR. Daño Oxidativo, Radicales Libres y Antioxidantes. *Revista Cubana de medicina militar.* 2002;31:126-33.
39. Griffiths HR, Mistry P, Herbert KE, Lunec J. Molecular and Cellular Effect of Ultraviolet Light-Induced Genotoxicity. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences.* 1998;35:189-237.
40. Euvrard S K. skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation.* 2006;81:1093-100.
41. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *The New England journal of medicine.* 2003;348:1681-91.
42. Dreno B. Skin cancers after transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2003;18:1052-8.
43. Moloney FJ, Almarzouqi E, O'Kelly P, Conlon P, Murphy GM. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Archives of dermatology.* 2005;141:978-82.
44. Tiu J, Li H, Rassekh C, Van der Sloot P, Kovach R, Zhang P. Molecular basis of posttransplant squamous cell carcinoma: the potential role of cyclosporine a in carcinogenesis. *The laryngoscope.* 2006;106:762-9.
45. Maddox JS, Soltani K. Risk of nonmelanoma skin cancer with azathioprine use. *Inflammatory bowel diseases.* 2008;14:1425-31.
46. España A, Martínez-González M A, García-Granero M, Sánchez-Carpintero I, Rábago G, Herreros J. A prospective study of incident nonmelanoma skin cancer in heart transplant recipients. *The Journal of investigative dermatology.* 2000;115:1158-60.
47. Caforio A L, Fortina A B, Piaserico S, Alaibac M, Tona F, Feltrin G, *et al.* Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation.* 2000;102(19 Suppl III):III222-7.
48. Harwood C A, McGregor JM, Proby CM, Breuer J. Human papillomavirus and the development of non-melanoma skin cancer. *Journal of clinical pathology.* 1999;52:249-53.
49. Asgari MM, Kiviat NB, Critchlow CW, Stern JE, Argenyi ZB, Raugi GJ, *et al.* Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *The Journal of investigative dermatology.* 2008;128:1409-17.
50. Hashida T, Yasumoto S. Induction of chromosome abnormalities in mouse and human epidermal keratinocytes by the human papillomavirus type 16 E7 oncogene. *The Journal of general virology.* 1991;72:1569-77.
51. Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: what drives tumor development and progression? *Carcinogenesis.* 2005;26:1657-67.
52. Forslund O, Ly H, Reid C, Higgins G. A broad spectrum of human papillomavirus types is present in the skin of Australian patients with non-melanoma skin cancers and solar keratosis. *British journal of dermatology.* 2003;149:64-73.
53. Nghiem DX, Kazimi N, Clydesdale G, Ananthaswamy HN, Kripke ML, Ullrich SE. Ultraviolet A radiation suppresses an established immune response: implications for sunscreen design. *The Journal of investigative dermatology.* 2001 Nov;117:1193-9.
54. Walterscheid JP, Nghiem DX, Kazimi N, Nutt LK, McConkey DJ, Norval M, *et al.* Cis-urocanic acid, a sunlight-induced factor immunosuppressive, activates immune suppression via the 5-HT 2A receptor. 2006; 103:17420-25
55. Burnet M. Concepts of autoimmune disease and their implications for therapy. *Perspect Biol Med.* 1967;10:14-51.
56. Welsh MM, Karagas MR, Applebaum KM, Spencer SK, Perry AE, Nelson HH. A role for ultraviolet radiation immunosuppression in non-melanoma skin cancer as evidenced by gene-environment interactions. *Carcinogenesis.* 2008;29:1950-4.
57. Byrne SN, Limón-Flores AY, Ullrich SE. Mast cell migration from the skin to the lymph nodes upon UV-irradiation represents a key step in the induction of immune suppression. *The Journal of Immunology.* 2008;180:4648-55.
58. Morison WL, Bucana C, Kripke ML. Systemic suppression of contact hypersensitivity by UVB radiation is unrelated to the UVB-induced alterations in the morphology and number of Langerhans cells. *Immunology.* 1984;52:299-306.

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

PARA MEJORAR LA VIDA DE LAS PIELES SENSIBLES.

ANTHELIOS XL Gel-Crema FPS 50+

NUEVA TEXTURA TOQUE SECO

La más alta protección UVA-UVB.
Sin brillo.
Sin marcas blancas.

NUEVO



PARA MEJORAR LA VIDA DE LAS PIELES SENSIBLES.

En Dermatitis Seborreica

¡Hay que
Romper
el ciclo!

Una marca de Confianza

Producto efectivo y bien tolerado en el tratamiento de la Dermatitis Seborreica del cuero cabelludo, la pitiriasis versicolor y la caspa común.¹

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



Selsun® Amarillo Suspensión al 2,5%. Flasco x 180 mL. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Cada 100 mL de Selsun® Amarillo Suspensión contienen: Sulfuro de Selenio 2,50g. Excipientes: c.s.p. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Selsun® Amarillo Suspensión está indicado en el tratamiento de la Dermatitis Seborreica del cuero cabelludo, Pitiriasis Versicolor y Caspa Común. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Agítelo bien antes de usarlo. Dejar bien cerrado. Para uso externo exclusivamente. Tratamiento de pitiriasis versicolor: Humedecer y aplicar 5-10 mL del producto en las zonas afectadas formando espuma con una pequeña cantidad de agua. Dejar permanecer el producto sobre la piel durante 10 minutos y después lavar muy bien con abundante agua. Repetir este procedimiento 1 vez al día por 7 días. Repetir los tratamientos según indicaciones del médico. Tratamiento de dermatitis seborreica: Humedecer y aplicar 5 mL del producto en el cuero cabelludo o zona afectada, formando espuma con una pequeña cantidad de agua. Dejar permanecer el producto sobre la piel por 2-3 minutos; después lavar muy bien con abundante agua. Repetir este procedimiento 2 veces por semana por 2 semanas, luego 1 vez por semana o más frecuentemente, si es necesario. Repetir los tratamientos según indicaciones del médico. Tratamiento de la caspa severa: Humedecer y aplicar 5 mL del producto en el cuero cabelludo, formando espuma con una pequeña cantidad de agua. Dejar el producto sobre la piel por 2-3 minutos; después lavar muy bien con abundante agua. Repetir este procedimiento 2 veces por semana por 2 semanas, luego 1 vez por semana o más frecuentemente, si es necesario. Repetir los tratamientos según indicaciones del médico.

CONTRINDICACIONES: Selsun® Amarillo Suspensión no debe utilizarse si existe hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO: Para uso externo exclusivamente. No debe aplicarse si hay lesiones inflamatorias o erudadas de la piel ya que puede aumentar su absorción. Evitar el contacto con los ojos, los genitales o pliegues de la piel ya que puede causar molestias, irritaciones y sensación de quemadura. Las áreas en las que se aplicó el medicamento, deben lavarse con abundante agua luego del tratamiento. No dejar producto en contacto con el cabello o la piel por un tiempo superior al recomendado (Ver Posología y Forma de Administración) ya que puede presentarse irritación y sensación de quemadura. El uso continuo de Sulfuro de Selenio puede producir decoloración del cabello, especialmente si se utiliza en cabello claro (rubio o gris) o en cabello que ha sido tratado químicamente. En caso que ocurra una reacción alérgica, suspender su uso y consultar al médico. Manténgase en un lugar seguro, fuera del alcance de los niños. Carcinógenos: Aplicaciones dérmicas de lociones de sulfuro de selenio al 2,5% sobre ratones de laboratorio por un período de 88 semanas no desarrollaron ningún efecto carcinogénico. Embarazo y Lactancia: Cuando se usa para el tratamiento de la pitiriasis versicolor, Selsun® Amarillo está clasificado en una categoría de embarazo C. No se han realizado estudios con Selsun® Amarillo en reproducción animal. En circunstancias ordinarias, Selsun® Amarillo no debe utilizarse para el tratamiento de la pitiriasis versicolor en mujeres embarazadas. Población Pediátrica: La seguridad y efectividad de Selsun® Amarillo Suspensión en niños menores de 6 años no han sido establecidas. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN: No se han reportado. REACCIONES ADVERSAS: Con frecuencia pueden presentarse irritación de la piel y/o aumento de la caída del cabello. Se ha reportado ocasionalmente prurito difuso y transitorio del cabello (alopecia) luego del uso del producto. Puede presentarse, aunque con menor frecuencia, decoloración del cabello (puede evitarse o minimizarse enjuagando el cabello con abundante agua luego del tratamiento). Como sucede con otros champús, también puede presentarse resequedad del cuero cabelludo y cabello o que el cabello se torne graso. SOBREDOSIS: Selsun® Amarillo Suspensión es exclusivamente para uso externo. No hay reportes documentados de toxicidad humana seria como resultado de la ingestión accidental de Selsun® Amarillo Suspensión. Sin embargo, estudios de toxicidad aguda en animales demuestran que ingerir grandes cantidades puede resultar potencialmente tóxico para los humanos. La evacuación del contenido estomacal se debe considerar en casos de ingestión aguda oral. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Selsun® Amarillo Suspensión pertenece al grupo farmacológico de los antifúngicos para uso dermatológico. Código ATC D04AE13.

Para uso tópico exclusivamente. Debido al poco tiempo en contacto con la piel (ver Posología y Forma de Administración) no se detectan concentraciones en sangre. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN: Almacenar en su envase y empaque original a temperaturas inferiores de 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta con receta médica. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: Sanofi-aventis de Colombia S.A.

Bogotá. REGISTRO SANITARIO: INVIMA-2006-M-005710-RE. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN: 18 de Abril de 2006. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO: Octubre 2010. Referencias: 1) Información para prescribir Selsun® Amarillo, sanofi-aventis de Colombia S.A. 2) Reporte de Farmacovigilancia: Selsun® Amarillo, sanofi-aventis de Colombia S.A. Material dirigido al cuerpo médico exclusivamente.

SANOFI

Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico.

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

Melanoma subungular *in situ* tratado con resección local e injerto libre. ¿Cómo abordar un paciente con melanoniquia longitudinal estriada?

Subungueal melanoma treated with local resection and free graft. ¿How to treat a patient with longitudinal melanonychia?

Ana Lucía Molina¹, Luz Marina Gómez², Beatriz Orozco³, Rodrigo Restrepo⁴

1. Médica, residente II de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga; profesora titular; jefe, Servicio de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
3. Médica dermatóloga; docente ad honorem de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
4. Médico dermatopatólogo; docente adscrito, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Resumen

El melanoma subungular es una neoplasia infrecuente, caracterizada por melanoniquia longitudinal. El diagnóstico se debe hacer por historia clínica, dermatoscopia y biopsia ungular. El tratamiento es quirúrgico.

Se presenta un caso de melanoma subungular *in situ* y se discute cómo enfocar un paciente con melanoniquia longitudinal estriada.

PALABRAS CLAVE: melanoma, enfermedades de las uñas, biopsia.

Summary

Subungual melanoma is an uncommon tumor, that presents as a longitudinal melanonychia. Diagnosis is made based on the medical record, dermatoscopic findings and biopsy; treatment is always with surgery.

We present a case of subungual melanoma and we discuss briefly how to manage patients with longitudinal melanonychia.

KEY WORDS: melanoma, nails diseases, biopsy.

Correspondencia:

Ana Lucía Molina

Email:

anamolina2@une.net.co

Recibido: 23 de noviembre de 2012.

Aceptado: 15 de febrero de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 62 años de edad, natural y residente en Medellín, con antecedentes personales y familiares negativos, que consultó en el 2002 al Servicio de Dermatología por un cuadro clínico de varios meses de evolución de cambios en la uña del primer dedo del pie, consistentes en melanoniquia longitudinal estriada; se tomó una biopsia de la lesión que se informó como nevus melanocítico de unión sin componente displásico. La paciente no asistió a los controles de seguimiento.

En el 2010 consultó por una razón diferente y se ob-

servó una lesión roja transversa de reciente aparición en el primer dedo del pie derecho.

En el examen físico se observó pigmentación en banda longitudinal que comprometía más del 50% del ancho de la uña, con diferentes tonalidades, irregular, de 9 mm de ancho, y una banda transversa purpúrica irregular de 2 mm (**FIGURA 1**). En la dermatoscopia se encontraron bandas pigmentadas longitudinales en toda la extensión de la lámina, irregulares, con pérdida abrupta del borde, con diferentes tonalidades (café claro y oscuro, azul, púrpura), presencia de puntos hemorrágicos y pigmento amarillo-ocre.

Ante estos hallazgos clínicos y dermatoscópicos, se de-

FIGURA 1. A la izquierda, melanoniquia longitudinal irregular, de 9 mm de ancho en el primer dedo del pie derecho. En la dermatoscopia (a la derecha) se encontró pigmentación café del fondo, irregularidad en el espesor, continuidad y tono en las bandas, y puntos hemorrágicos.

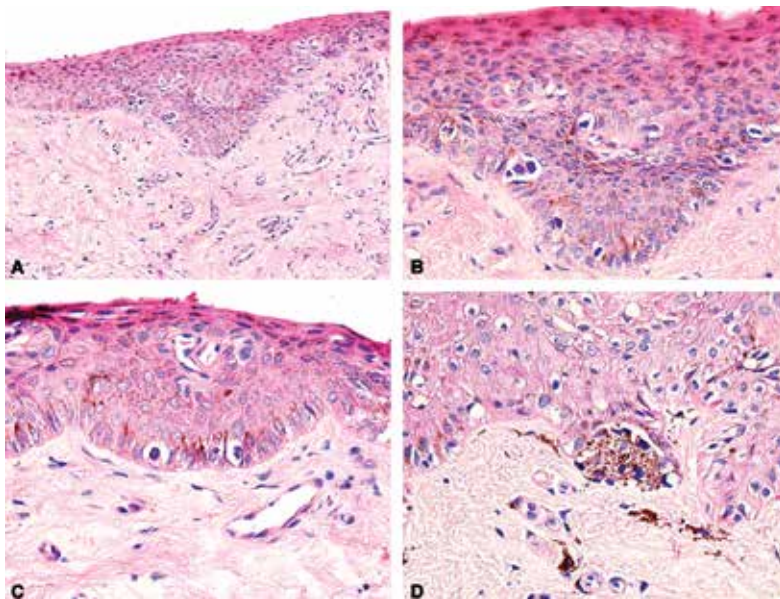


FIGURA 2. A. y B. Fotografías en pequeño y mediano aumento. Hematoxilina y eosina, 40X y 100X. Se observa la matriz ungular con un aumento neto de melanocitos atípicos, en unidades solitarias y discretamente agrupados, que ascienden a los estratos superiores de la epidermis. **C.** Imagen similar en otra área de la matriz ungular, con melanocitos atípicos de halo claro, basales. Hematoxilina y eosina, 100X. **D.** En la porción más proximal se encontraron nidos discretos de células melanocíticas que sugieren la presencia de un nevus preexistente. Este hallazgo era de naturaleza focal y muy reducido en extensión. Hematoxilina y eosina, 100X.

cidió practicar una biopsia por afeitado que incluyó matriz, lecho y lámina ungular, y se encontró la capa epitelial con melanocitos hiper cromáticos, voluminosos, con halo claro, los cuales se observaban en la parte basal del epitelio, agrupados y con tendencia a migrar a los estratos superficiales; la dermis subyacente no mostraba infiltración tumoral (**FIGURA 3**). Se llegó al diagnóstico de melanoma maligno subungular *in situ* y se decidió practicar tratamiento quirúrgico con resección local amplia, con márgenes laterales de un centímetro y profundidad hasta el hueso; el defecto se corrigió con injerto libre de la zona inguinal izquierda (**FIGURA 3**). Se logró una excelente respuesta clínica, sin recidiva a los nueve meses de seguimiento.

Discusión

El melanoma subungular es una neoplasia poco fre-

cuenta, que representa de 0,7 a 3,5 % de todos los melanomas cutáneos. Generalmente se desarrolla a partir de la matriz ungular, pero puede afectar otros componentes, como el pliegue proximal, el lecho y el *hiponiquium*¹.

Afecta más frecuentemente a mujeres de raza negra, entre la quinta y la séptima décadas de la vida. Se localiza con mayor frecuencia en el pulgar, seguido del primer dedo del pie y del índice².

Su causa se desconoce. Se ha relacionado con factores genéticos y ambientales, y el trauma ha sido implicado como un factor iniciador³, pero no se ha visto relación con la exposición solar^{4,5}.

El melanoma subungular se presenta habitualmente como una melanoniquia longitudinal estriada, que es el primer signo en 70 % de los casos. No obstante, solo un tercio de los pacientes consultan en esta etapa, como en este caso. También, puede manifestarse por distrofia, destrucción ungular, sangrado, tumor, úlcera o dolor, y



FIGURA 3. A la izquierda, posoperatorio inmediato con el injerto de espesor total de la región inguinal. A la derecha se observa cicatrización completa, sin recurrencias a los nueve meses de seguimiento.

presentar el signo de Hutchinson, el cual se considera un buen indicio de melanoma subungular⁶.

Ante un paciente con melanoniquia estriada longitudinal, se debe hacer un enfoque clínico claro que incluya evaluar las diferentes causas de melanoniquia, hacer una historia clínica completa, y practicar dermatoscopia y biopsia de la uña.

Causas de melanoniquia

Existen múltiples diagnósticos que se deben tener en cuenta antes de hacer el de melanoma subungular, como hematoma subungular, infección fúngica o bacteriana, causa medicamentosa, causas posinflamatorias, enfermedades sistémicas, pigmentación racial y nevus melanocítico, entre otros⁶.

Historia clínica: Se ha propuesto la regla del ABCDEF para la detección temprana del melanoma subungular. Cualquiera de estos hallazgos nos debe hacer pensar que se trata de un melanoma subungular (**TABLA 1**)³.

Dermatoscopia: Se ha convertido en una herramienta útil para diferenciar la melanoniquia longitudinal benigna del melanoma subungular. Lo primero es determinar si el pigmento tiene origen melanocítico o no. En las lesiones no melanocíticas, el pigmento de color gris tiende a distribuirse en forma homogénea, mientras que, en las lesiones melanocíticas, se caracteriza por cúmulos de melanina en gránulos de menos de un mm, con pigmento marrón⁷.

Se han descrito siete patrones en la dermatoscopia de la melanoniquia longitudinal: puntos hemorrágicos, pigmentación café, líneas regulares, líneas irregulares, pigmentación gris, signo de microhutchinson y grietas microscópicas. Los patrones que se han relacionado con melanoma subungular son: la pigmentación café del

fondo asociada a líneas irregulares, lo cual se describe como múltiples líneas café a negro con espaciamiento, color y grosor irregulares e interrupción del paralelismo; el signo de microhutchinson es un hallazgo dermatoscópico muy característico del melanoma subungular en estadios tempranos y se caracteriza por pigmentación de los tejidos periungulares, que es invisible al ojo y solo se observa con la dermatoscopia; los puntos hemorrágicos en ausencia de otros signos son muy sugestivos de hemorragia subungular, sin embargo, su presencia no descarta el melanoma subungular, ya que este patrón se ha encontrado en el 5 % de los melanomas subungulares pigmentados^{2,3,8,9}. En esta paciente se detectaron tres de estos patrones en la dermatoscopia.

Biopsia: La biopsia continúa siendo el método de referencia para hacer el diagnóstico. Es importante señalar en cuáles lesiones se debe practicar biopsia ungular y cuál técnica utilizar. Los signos clínicos que requieren

ABCDEF para melanoniquia longitudinal

- | | |
|-----------|--|
| A. | Adultos, afroamericanos, asiáticos |
| B. | Banda >3 mm y borde irregulares |
| C. | Cambio de color en el tamaño y cuando se piensa en una causa alterna sin que haya mejoría con su tratamiento |
| D. | Un solo dedo afectado: pulgar, dedo gordo o índice |
| E. | Extensión de color a tejidos periungulares (signo de Hutchinson) |
| F. | Antecedentes familiares o personas de melanoma o nevus displástico |

TABLA 1. ABCDEF para melanoniquia longitudinal.

siempre biopsia por escisión, son: **1)** pigmentación no homogénea; **2)** distrofia ungular; **3)** banda triangular; **4)** bordes irregulares^{3,6}; **5)** aumento progresivo de la melanoniquia; **6)** ausencia de otras causas de pigmentación; **7)** tumor subungular; **8)** ulceración; **9)** pigmentación de inicio abrupto en la lámina ungular previamente sana; **10)** pigmentación que se desarrolle después de un trauma digital y habiéndose descartado un hematoma subungular; **11)** los criterios del ABCDEF; y **12)** patrones dermatoscópicos sugestivos de melanoma^{7,8}.

La selección de la técnica de la biopsia depende de la localización, el grado de sospecha de melanoma subungular, la presencia del signo de Hutchinson, el origen (matriz proximal o distal) y el grosor de la banda. Si el pigmento se localiza lateralmente, se debe hacer una biopsia por escisión, longitudinal, lateral, la cual debe incluir 3 a 4 mm de lámina ungular y con profundidad cercana al hueso. Cuando se afecta la porción media de la lámina, es importante conocer el grosor de la banda y qué porción de la matriz está afectada. Esto se puede evaluar con el dermatoscopio: cuando existe pigmentación de la porción inferior de la lámina, se origina en la matriz distal; si la pigmentación está en parte superior de la lámina, se origina en la matriz proximal³. Si proviene de la matriz proximal y es de menos de 3 mm, se puede hacer una biopsia por sacabocado o afeitado; si es de más de 3 mm, la biopsia se hace por escisión en bloque o afeitado. Si la banda se origina en la matriz distal y mide menos de 3 mm, está indicada la biopsia por sacabocado y, si esta mide más de 3 mm, se puede hacer por afeitado (la técnica escogida en esta paciente) o una biopsia transversa. Finalmente, si existe el signo de Hutchinson, se debe hacer una biopsia por escisión en bloque^{7,10}.

El tratamiento del melanoma subungular *in situ* siempre es quirúrgico. Lo indicado es hacer una resección quirúrgica amplia de toda la unidad ungular, con márgenes de un centímetro a cada lado y con profundidad hasta el hueso¹¹, y hacer la reconstrucción con injerto de espesor total, como en el caso de esta paciente^{12,13}. Otra alternativa es practicar una cirugía micrográfica de Mohs¹⁴.

El melanoma subungular del primer dedo del pie tiene mal pronóstico¹⁵, con una supervivencia a cinco años de 16 a 67 %, ya que muchas veces el diagnóstico es retardado pues se confunde con entidades como onicomicosis, trauma y otras causas de melanoniquia. A esto se debe la importancia de una detección temprana y oportuna⁶.

Hasta el momento, no existe consenso sobre el seguimiento de las bandas pigmentadas. Algunos autores sugieren hacer seguimiento clínico y dermatoscópico de las lesiones sospechosas cada seis meses y, ante cual-

quier banda pigmentada con signos de alarma, hacer el estudio de histopatología^{2,3}.

En conclusión, se presenta el caso de una paciente con melanoma subungular *in situ*, con un excelente resultado del tratamiento quirúrgico conservador, en lugar de la habitual amputación, conservando la función del primer dedo del pie y sin recidivas hasta los nueve meses de seguimiento.

Referencias

1. Tan KB, Moncrieff M, Thompson JF, McCarthy SW, Shaw HM, Quinn MJ, et al. Subungual melanoma: A study of 124 cases highlighting features of early lesions, potential pitfalls in diagnosis, and guidelines for histological reporting. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:1902-12.
2. Koga H, Saida T, Uhara H. Key points in dermoscopic differentiation between early nail apparatus melanoma and benign longitudinal melanonychia. *J Dermatol*. 2011;38:45-52.
3. Tosti A, Piraccini B, Cadore D. Dealing with melanonychia. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28:49-54.
4. Patel G, Ragi G, Krysicki J, Schwartz R. Subungual melanoma: A deceptive disorder. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2008;16:236-42.
5. Cohen T, Busam K, Patel A, Brady M. Subungual melanoma: Management considerations. *Am J Surg Pathol*. 2008;195:244-8.
6. Andre J, Lateur N. Pigmented nail disorders. *Dermatol Clin*. 2006;24:329-39.
7. Braun R, Baran R, Le Gal F, Dalle S, Ronger S, Pandolfi R, et al. Diagnosis and management of nail pigmentations. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:835-47.
8. Ronge S, Touzet S, Ligeron C, Balme B, Viallard A, Barrut D, et al. Dermoscopic examination of nail pigmentation. *Arch Dermatol*. 2002;138:1327-33.
9. Thomas L, Dalle S. Dermoscopy provides useful information for the management of melanonychia striata. *Dermatol Ther*. 2007;20:3-10.
10. Jellinek N. Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: Diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:803-10.
11. Motta A, López C, Acosta A, Peñaranda C. Subungual melanoma *in situ* in a Hispanic girl treated with functional resection and reconstruction with onychocutaneous toe free flap. *Arch Dermatol*. 2007;143:1600-2.
12. Banfield C, Dawber R. Nail melanoma: A review of the literature with recommendations to improve patient management. *Br J Dermatol*. 1999;141:628-32.
13. Gómez LM, Trujillo MC, Restrepo R. Melanoma subungueal *in situ* infantil: reconstrucción con colgajo vascularizado en dos tiempos. VIII Congreso Colombiano de Dermatología Pediátrica, Medellín, agosto de 2009.
14. Banfield C, Dawber R, Walker N, Stables G, Zeina B, Schomberg K. Mohs micrographic surgery for the treatment of *in situ* nail apparatus melanoma: A case report. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:98-9.
15. Haneke E, Baran R. Longitudinal melanonychia. *Dermatol Surg*. 2001;27:580-4.

Poliangeítis microscópica

Microscopic polyangiitis

Arturo César Argote¹, Itala Merlano²

1. Médico dermatólogo; profesor, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Hospital San José: jefe, Servicio de Dermatología, Clínica Reina Sofía, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médica, residente de Dermatología, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Hospital San José, Bogotá, D.C., Colombia.

Resumen

La poliangeítis microscópica es una enfermedad idiopática autoinmunitaria caracterizada por una vasculitis sistémica necrosante, no granulomatosa, de pequeños o medianos vasos, asociada a la presencia de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies, ANCA) con tropismo renal y pulmonar.

Se presenta el caso de un paciente de 28 años con poliartralgias, astenia, adinamia y úlceras en las extremidades superiores e inferiores de tres meses de evolución. El estudio histopatológico reveló vasculitis leucocitoclástica y p-ANCA positivo.

Se diagnosticó poliangeítis microscópica y se inició tratamiento con esteroides orales a dosis de 1 mg/kg.

PALABRAS CLAVE: Vasculitis, síndrome renal-pulmonar y anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA).

Summary

Microscopic polyangiitis is an idiopathic autoimmune disease characterized by systemic necrotizing vasculitis, nongranulomatous of small or medium vessels associated with the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (Anti -Neutrophil Cytoplasmic Antibodies, ANCA) with renal and lung tropism.

This is a case report of a patient of 28 years with poly-arthralgia, asthenia, adynamia and ulcers on the hands and legs of three months of evolution.

The histopathological examination revealed leukocytoclastic vasculitis and p-ANCA positive. Microscopic polyangiitis was diagnosed and was treated with oral steroids at a dose of 1 mg / kg.

KEY WORDS: Vasculitis, pulmonary and renal syndrome-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA).

Correspondencia:

Arturo Argote

Email:

arturoargote@hotmail.com

Recibido: 23 de octubre de 2012.

Aceptado: 10 de marzo de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La vasculitis es un trastorno multisistémico que afecta a menudo a la piel, y con mayor frecuencia a aquellos órganos que disponen de mayor aporte vascular. Puede causar desde un cuadro clínico cutáneo limitado que

cura sin necesidad de tratamiento, hasta una insuficiencia multiorgánica progresiva. Las alteraciones sistémicas que se producen en las vasculitis de vasos pequeños son diferentes de las que se observan en las de los vasos de mediano calibre¹. En las primeras son típicas la glomerulonefritis y las hemorragias pulmo-

nares, mientras que en las segundas se observan generalmente aneurismas arteriales, hipertensión arterial, mononeuritis múltiples e isquemia intestinal².

Las vasculitis pueden dividirse en formas primarias, de etiología desconocida, y formas secundarias, que resultan de una u otra forma de condiciones sistémicas como una enfermedad autoinmunitaria o una infección conocida³.

Las vasculitis de pequeños o medianos vasos asociadas a anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (*Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies*, ANCA) comprenden un grupo de alteraciones caracterizadas por vasculitis necrosante con escasez de depósitos inmunitarios, en conjunto con autoanticuerpos dirigidos contra constituyentes del citoplasma de los neutrófilos, en particular, proteinasa 3 (PR3) y mieloperoxidasa. Es común la glomerulonefritis con necrosis fibrinoide y formación de semilunas⁴⁻⁶.

Las vasculitis asociadas a ANCA incluyen la granulomatosis de Wegener, la poliangeítis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss^{4, 7}.

En varios estudios se ha sugerido que la incidencia de estas enfermedades es creciente⁶; más de 20 casos por millón de habitantes están afectados. El diagnóstico oportuno es esencial para reducir el daño permanente causado por la vasculitis y la muerte por hemorragia pulmonar y falla renal. Si estas condiciones no son tratadas, tienen una mortalidad del 80 % a los dos años⁷.

La poliangeítis microscópica, antes denominada forma microscópica de la panarteritis nudosa (PAN), fue identificada en 1948 por Danson y Cole, en un subgrupo de pacientes con PAN, en quienes el compromiso renal estaba representado por una glomerulonefritis segmentaria necrosante⁸.

Actualmente, se considera que corresponde a una vasculitis necrosante con depósitos inmunitarios escasos o ausentes, que afecta los vasos pequeños o medianos, principalmente arteriolas de pequeño calibre, capilares y vénulas, y característicamente el capilar glomerular y, en ocasiones, el capilar pulmonar⁴; causa disfunción renal predominantemente por una inflamación glomerular seria y falla renal^{9, 10}.

Los hallazgos anatomopatológicos en el riñón están determinados por el tiempo entre el inicio del compromiso, su diagnóstico y la biopsia renal. El grado de disfunción renal igualmente está relacionado con el tiempo que se tarda en hacer el diagnóstico. Por lo tanto, no es rara la presentación inicial cuando ya existe una insuficiencia renal avanzada. Debido a esto, es primordial tener siempre un alto grado de sospecha de este tipo de enfermedad cuando se presente cualquier caso de insuficiencia renal aguda de tipo renal glomerular^{10, 11}.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 28 años de sexo masculino, sin antecedentes personales de importancia, con lesiones cutáneas de tres meses de evolución consistentes en pápulas que aumentan de tamaño y posteriormente se ulceran, localizadas en las extremidades superiores e inferiores, asociadas a poliartralgias, astenia, adinamia y pérdida de peso no cuantificada.

En el examen físico se observaron múltiples pápulas eritemato-violáceas de 2 mm, diseminadas aleatoriamente en las extremidades inferiores (**FIGURA 1**), úlceras con costra necrótica de bordes eritematosos indurados en la cara interna de las rodillas (**FIGURA 2**) y hemorragias en astilla en las uñas (**FIGURA 3**).

Se practicó un hemograma que mostró leucocitosis 16.400 mm³, neutrófilos de 93% hemoglobina de 9.4 g/dl y VCM 77 flt. El parcial de orina reportó 2 a 4 hematíes por campo, y proteinuria de 150 mg/dl. Los electrolitos, la albúmina y la función hepática fueron normales. Las pruebas para antígeno de superficie para hepatitis B y los anticuerpos para hepatitis C, fueron negativos. No hubo alteración de los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoideo, el anticoagulante lúpico, las anticardiolipinas y el consumo del complemento. El paciente reportó un dato de otra institución de c-ANCA de 214,7 U/ml, positivo.

Se tomaron biopsias de las lesiones previamente descritas y se solicitó un estudio de histopatología que reportó piel con necrosis epidérmica, formación de ampollas con techo necrótico y presencia de un infiltrado formado por neutrófilos que permeaba las paredes de los vasos de mediano calibre, asociado a necrosis fibrinoide de las paredes y presencia de trombos de fibrina. Se hizo diagnóstico de vasculitis leucocitoclástica de vasos de mediano calibre (**FIGURAS 4A Y 4B**).

En la radiografía de tórax se observaron infiltrados peribronquiales, en la tomografía computadorizada (TC) de tórax, se reportaron nódulos perivasculares y centrolobulillares, con alteración de las arteriolas pulmonares sin signos de lesiones granulomatosas.

Con base en el compromiso cutáneo, los hallazgos histológicos y los c-ANCA positivos, se hizo diagnóstico de *poliangeítis microscópica*. Se inició tratamiento con esteroides orales a dosis de 1 mg/kg, con disminución progresiva de la dosis durante ocho semanas, asociado a 50 mg diarios de azatioprina por vía oral. Con el tratamiento instaurado, el paciente presentó curación de las úlceras. Posteriormente, fue valorado y manejado conjuntamente con los Servicios de Medicina Interna, Oftalmología y Gastroenterología. Hasta el último control ambulatorio, se evidenció mejoría significativa de

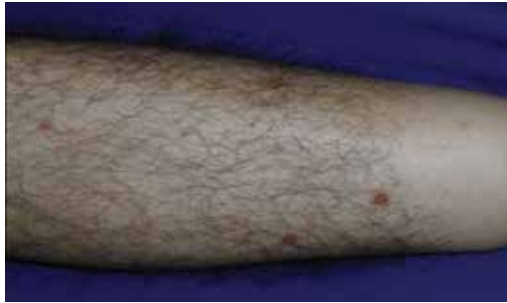


FIGURA 1. Múltiples pápulas eritemato-violáceas de 2 mm, diseminadas aleatoriamente en las extremidades inferiores.



FIGURA 2. Úlceras con costra necrótica de bordes eritematosos indurados en la cara interna de las rodillas.



FIGURA 3. Hemorragias en astilla en las uñas.

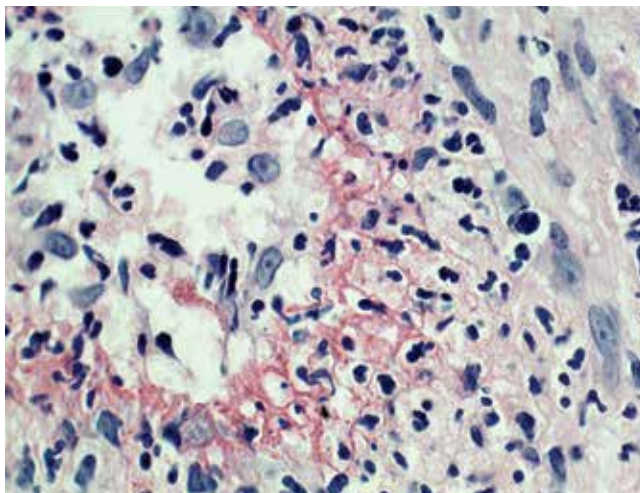


Figura 4A. Vasculitis leucocitoclástica y degeneración fibrinoide de las paredes vasculares. Hematoxilina y eosina, X 400.

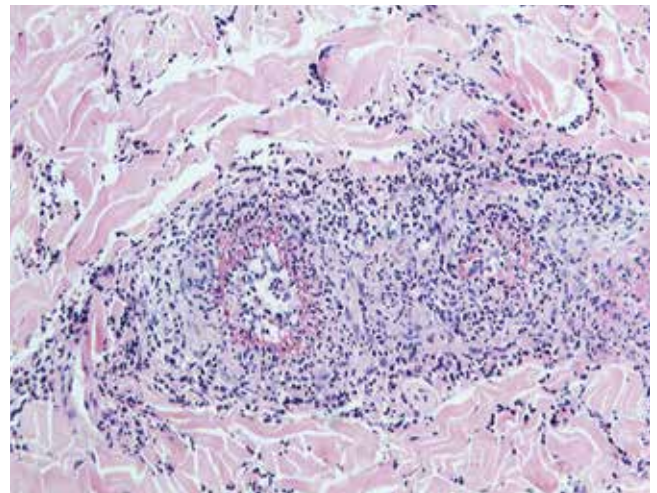


Figura 4B. Vasos de mediano calibre rodeados de abundantes neutrófilos. Hematoxilina y eosina, X 400.

sus lesiones dérmicas (**FIGURA 5**). Se practicaron estudios complementarios que mostraron persistencia de la hematuria y proteinuria. Los hallazgos de la ecografía renal eran indicativos de nefropatía. Se confirmó, entonces, una afección renal, por lo que fue remitido a los Servicios de Nefrología y Reumatología.

Discusión

La incidencia anual de la poliangeítis microscópica es, aproximadamente, de 1 por 100.000 individuos, predominando en hombres (relación hombre: mujer de 1,5-1,8:1) con un promedio de edad de inicio en la quinta década de la vida^{10,12}. En este caso, se presentó en un paciente joven de 28 años; esta edad es atípica con res-

pecto al registro de otras publicaciones. Al comparar pacientes adultos mayores y adultos jóvenes, la edad ha demostrado desempeñar un papel importante en el pronóstico de la poliangeítis microscópica^{10, 13}.

La publicación de 1994 en la Conferencia de Consenso de *Chapell Hill* sobre la nomenclatura de las vasculitis sistémicas, presentó la siguiente definición de poliangeítis microscópica:

“[...] vasculitis necrosante con mínimos o ausencia de depósitos inmunes que afecta a vasos pequeños, por ejemplo capilares, vénulas o arteriolas. La glomerulonefritis es común. Los capilares pulmonares ocasionalmente están comprometidos [...]”^{7, 10}.



FIGURA 5. Cicatrización de las úlceras iniciales.

Sin embargo, actualmente, se reconoce a la poliangeítis microscópica como una enfermedad sistémica polimorfa que puede afectar cualquier órgano^{13, 14}.

En este caso, el promedio de duración prodrómica de la enfermedad fue de tres meses, lo cual es muy lejano comparado con otros registros en la literatura científica¹⁵. Cursa con fiebre, astenia, pérdida de peso (61%), seguidos de mialgias (43%) y artralgias (29%)^{8,11,16}.

La afección renal es llamativa e induce proteinuria, hematuria y alteración de la función renal; la hipertensión y el compromiso de vasos de calibre medio con formación de aneurismas, no son característicos^{2,15}.

Por otro lado, puede haber compromiso pulmonar en 25 a 55 % de los casos, lo que da lugar a hemorragia alveolar que se manifiesta con hemoptisis, disnea, tos y anemia; en la radiografía de tórax se encuentran infiltrados alveolares difusos, bilaterales, que van confluyendo para configurar una imagen de completa consolidación del espacio aéreo; esto se relaciona con alta mortalidad¹.

Este paciente, demostró menor compromiso pulmonar con infiltrados incipientes hallados radiográficamente y topográficamente. Hallazgos histológicos de la piel, compatibles con vasculitis leucocitoclástica cutánea de pequeños y medianos vasos, sin presencia de granulomas. Los estudios de inmunofluorescencia fueron negativos⁶.

La enfermedad habitualmente compromete las vénulas dérmicas, lo que provoca una púrpura; en ocasiones, afecta las arterias dérmicas o subcutáneas, e induce infartos y ulceraciones.

Dado que el paciente presentó lesiones cutáneas (úlceras, hemorragias en astilla y edema facial) con ha-

llazgos histopatológicos de vasculitis leucocitoclástica, existía el contexto clínico adecuado para solicitar el estudio de ANCA.

El tratamiento de esta enfermedad se basa en el uso de corticoides e inmunomoduladores de tipo azatioprina^{16, 17}.

Conclusión

Se presenta el caso de un paciente de 28 años (edad de presentación poco frecuente) con diagnóstico de poliangeítis microscópica, cuyas características clínicas, hallazgos histopatológicos y presencia de ANCA, son representativos para esta entidad. Teniendo en cuenta la génesis de dicha alteración, se inició tratamiento con esteroides orales y azatioprina, obteniéndose una adecuada evolución clínica hasta el último control.

Agradecimientos

Doctor Miguel Maestre, Médico Patólogo y docente de la Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Hospital San José, Bogotá, D.C., Colombia, por las imágenes de las **FIGURAS 4A Y 4B**.

Lizeth Johanna López Zarate, Médica Interna UNAB, Rotatoria por Dermatología Hospital San José.

Referencias

1. Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest*. 2006;129:452-65.
2. Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of the vasculitides. *Current opinion in rheumatology*. 2003;15:11-6.
3. Rodriguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. *Current opinion in rheumatology*. 2006;18:39-47.
4. Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Current opinion in rheumatology*. 2007;19:17-24.
5. Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Current opinion in rheumatology*. 2004;16:9-17.
6. Savige J, Pollock W, Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? Best practice & research *Clinical rheumatology*. 2005;19:263-76.
7. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet*. 2006;368:404-18.
8. Agard C, Mouthon L, Mahr A, Guillevin L. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: How and when do they start? *Arthritis Care & Research*. 2003;49:709-15.

9. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 1994;24:130-41. .
 10. Nachman PH JJ, Falk RJ. Vasculitic diseases of the kidney. 2007.
 11. Avendaño LH AGM, Arias Rodríguez M, Caramelo Díaz C, Egido de los Ríos JE, Lamas Peláez S, editores. Vasculitis y riñón. 2003.
 12. Samarkos M, Loizou S, Vaiopoulos G, Davies KA. The clinical spectrum of primary renal vasculitis. Seminars in arthritis and rheumatism. 2005;35:95-111.
 13. Shiboski CH, Regezi JA, Sanchez HC, Silverman S, Jr. Oral lesions as the first clinical sign of microscopic polyangiitis: a case report. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2002;94:707-11.
 14. DD. K, CS. F. Microscopic polyangiitis and ocular disease. Contemp Ophthalmol 2006;2006:1-7.
 15. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: a 4-year, single-center experience. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2002;39:42-7.
 16. Cantillo Turbay JdJ, Restrepo Suárez JF, Coral P, Álvarez F, Rondón Herrera F, Sánchez Contreras Á, et al. Vasculitis primarias: 62 años de historia en Colombia. Revista Colombiana de Reumatología. 2006;13:288-305.
 17. Segelmark M, Selga D. The challenge of managing patients with polyarteritis nodosa. Current opinion in rheumatology. 2007;19:33-8.
-

Síndrome de Birt-Hogg-Dubé

Birt-Hogg-Dubé Syndrome

Gérman Montes¹, Ana María Hoyos², Felipe Jaramillo-Ayerbe³

1. Médico, residente de Dermatología, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.
2. Médica dermatóloga; docente, Posgrado en Dermatología, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.
3. Médico dermatólogo, dermatopatólogo; director, Posgrado de Dermatología, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Resumen

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es un raro trastorno de herencia autosómica dominante, descrito por primera vez en 1977 en varios miembros de una misma familia con múltiples lesiones papulares asintomáticas en cara, cuello y tronco, que correspondían a fibrofolliculomas. Posteriormente, se asoció este síndrome a la presencia de quistes pulmonares basales, neumotórax espontáneo y recurrente, y a cáncer renal. En 2002, se descubrió el gen responsable, ubicado en el cromosoma 17p11.2, el cual se denominó el gen BHD. Dicho gen codifica la foliculina, una proteína de 64 kDa que actúa como supresor tumoral y que se expresa en piel, pulmón y riñón.

Se presenta el caso de un paciente joven con este síndrome y se logró diagnosticar la afección en varios miembros de su familia.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Birt-Hogg-Dubé, fibrofolliculoma, fibroma perifolicular, quistes pulmonares.

Correspondencia:

Germán Montes

Email:

gamon23@hotmail.com

Recibido: 2 de noviembre de 2012.

Aceptado: 15 de febrero de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

The Birt-Hogg-Dubé syndrome is a rare autosomal dominant disorder first described in 1977 in several members of a family with multiple asymptomatic papular lesions on the face, neck and trunk that were consistent with fibrofolliculomas. Later on, this syndrome was associated with the presence of basal lung cysts, spontaneous and recurrent pneumothorax, and kidney cancer. In 2002 the responsible gene was discovered, located on chromosome 17p11.2 which is called the BHD gene. This gene encodes folliculin, a 64 kDa protein that acts as a tumor suppressor and that is expressed in the skin, lungs and kidneys.

We report the case of a young patient with this syndrome who had several relatives with the same condition.

KEY WORDS: Birt-Hogg-Dubé syndrome, fibrofolliculoma, perifollicular fibroma, lung cysts.

Caso clínico

Se presenta el caso de un adulto joven de 29 años, que consultó al Servicio de Dermatología por un cuadro clínico de tres años de evolución con aparición de lesiones papulares en cara y cuello, asintomáticas, localizadas predominantemente en la nariz y las mejillas. La mayor preocupación del paciente era su aspecto estético. La madre del paciente y tres tíos maternos presentaban lesiones cutáneas similares, dos de ellos habían tenido historia de neumotórax espontáneo y el otro había presentado quistes renales (**FIGURA 1**).

El paciente es de fototipo II, con múltiples lesiones papulares en la región centrofacial y en el cuello, de superficie lisa y redonda, algunas de ellas pediculadas y localizadas en la nariz, de pocos milímetros de diámetro, del color de la piel y algunas de color blanco perlado (**FIGURA 3**). En el lado izquierdo del mentón, presentaba una lesión tumoral de 2,5 x 3 cm conformada por múltiples pápulas y nódulos color piel (**FIGURA 3**).

Se practicaron dos biopsias. En el informe histopatológico de una de las lesiones pediculadas de la nariz se reportó proliferación del tejido conjuntivo laxo dispuesto en forma concéntrica alrededor de los folículos pilosos, con un diagnóstico final de fibroma perifollicular (**FIGURA 4**). En el estudio de histopatología de la segunda biopsia, de la lesión tumoral del lado izquierdo del mentón, se observaron folículos pilosos dilatados con bandas de células basaloideas, rodeados por proliferaciones de tejido conjuntivo laxo, rico en fibroblastos y pequeños vasos, cuyo diagnóstico final fue de fibrofoliuloma (**FIGURA 5**).

También se practicaron una radiografía de tórax en la que se apreciaron quistes pulmonares basales bilaterales y una ecografía renal en la que no se observó ninguna lesión asociada.

Con estos hallazgos se hizo el diagnóstico de síndrome de Birt-Hogg-Dubé y se brindó asesoría al paciente y su familia sobre la naturaleza de la entidad, los riesgos y la necesidad de continuar con el seguimiento médico. Las lesiones en la cara se manejaron con láser de CO₂ y, la de la región mentoniana izquierda, con resección quirúrgica, con lo que se obtuvo un buen resultado estético y la satisfacción del paciente.

Discusión

En 1977, los médicos canadienses Birt, Hogg y Dubé presentaron los hallazgos de 15 pacientes de una misma familia que desarrollaban lesiones cutáneas a partir de los 25 años, sugestivos de una genodermatosis con fibrofoliulomas, tricodiscomas y acrocordones^{1,2}.

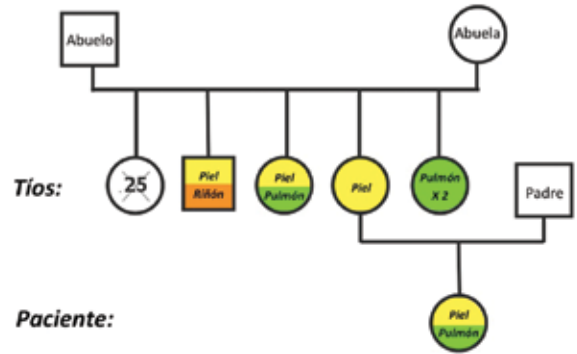


FIGURA 1. Familiograma, familia materna del paciente.

Sólo hasta 1993 se estableció la relación entre el síndrome de Birt-Hogg-Dubé y las neoplasias renales múltiples o bilaterales².

En el 2002, se identificó el gen *FLCN* (foliculina) asociado a este síndrome, localizado en el cromosoma 17p11.2. Dicho gen codifica la foliculina, una proteína de 64 kDa que actúa como supresor tumoral y que se expresa en la piel (estroma y anexos), el pulmón (neumocitos de tipo 1) y el riñón (en la nefrona distal)^{3,4,5}.

Aunque no se ha establecido aún su incidencia, hay reportes en la literatura científica mundial de alrededor de 200 familias con el síndrome de Birt-Hogg-Dubé portadoras de la mutación *FLCN*. Este síndrome se caracteriza esencialmente por la presencia de fibrofoliulomas, tricodiscomas o ambos, que suelen presentarse alrededor de la tercera o cuarta décadas de la vida. Son tumores benignos derivados de la unidad pilosebácea que clínicamente son indistinguibles y que se manifiestan como pequeñas pápulas rosado-amarillentas, asintomáticas y localizadas en la cara, el cuello y la parte alta del tronco^{3,5,6}.

Parece ser que los fibrofoliulomas, tricodiscomas y acrocordones descritos clásicamente como la «tríada» característica del síndrome de Birt-Hogg-Dubé, formarían parte de un mismo espectro histopatológico y clínico, el fibrofoliuloma^{1,6,8}. Hoy en día, se ha aceptado que los fibrofoliulomas y tricodiscomas del síndrome de Birt-Hogg-Dubé son una misma entidad⁷.

Estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasias renales y neumotórax espontáneos. Se ha observado que presentan un riesgo siete veces mayor de neoplasias renales, con predilección por el sexo masculino y una edad de presentación comprendida entre los 20 y los 55 años^{1,10}. Se han asociado particularmente con el carcinoma renal cromóforo y el oncocistoma renal en 34 % y 50 % de los casos, respectivamente^{8,9}.

Hasta el 80 % de los pacientes presentan quistes pul-



FIGURA 2. Lesiones papulares de la región centrofacial.

FIGURA 3. Lesión de la región mentoniana izquierda.

FIGURA 4. Biopsia de lesión papular pediculada del dorso nasal: Proliferación tejido conjuntivo laxo dispuesto en forma concéntrica alrededor de folículos pilosos. Hematoxilina y eosina, 60X.

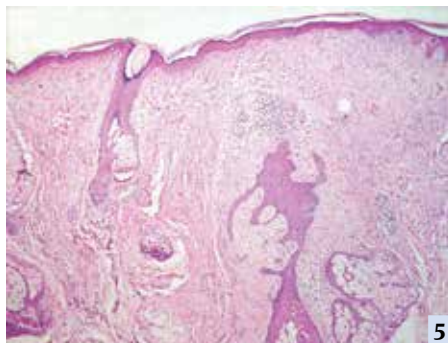
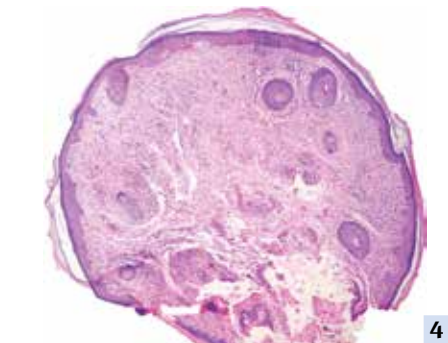


FIGURA 5. Biopsia de la lesión de la región mentoniana izquierda: Folículos pilosos dilatados con bandas de células basaloideas, rodeados por proliferaciones de tejido conectivo laxo rico en fibroblastos, Hematoxilina y eosina, 60X.

monares, sobre todo a nivel basal y subpleural, que pueden ser asintomáticos durante años. Algunos estudios señalan el sexo masculino como un factor de riesgo para el neumotórax espontáneo, siendo este riesgo 50 veces superior al de la población normal⁹. Estos quistes pulmonares, generalmente, se identifican alrededor de los 20 a los 30 años de edad¹⁰. La tomografía computadorizada (TC) de tórax ayuda a identificar los quistes pulmonares⁵.

El tratamiento de estos pacientes debe ser multidisciplinario con pruebas periódicas de tamización. Aún no se ha definido a qué edad se deben comenzar, ni con qué periodicidad realizarlas. Se ha visto que la edad en que se desarrolla el cáncer renal está comprendida entre los 25 y los 75 años, por lo que la edad de inicio podría establecerse a los 20 años. Algunos autores sugieren practicar una ecografía renal o una TC abdominal en el momento del diagnóstico y, posteriormente, cada tres o cinco años^{4,11}.

Los tumores renales de los pacientes con el síndrome de Birt-Hogg-Dubé deben ser vigilados estrechamente, practicando abordajes conservadores de nefronas siempre que sea posible. Los datos de seguimientos intermedios indican que estos tumores se pueden observar de forma segura hasta alcanzar los 3 cm antes de ser intervenidos¹².

Debido a que las imágenes periódicas del abdomen son importantes para la supervivencia en pacientes con tumores renales, se prefiere la resonancia nuclear sobre

la TC para minimizar la exposición a la radiación. El uso complementario del ultrasonido puede ayudar a aclarar la naturaleza de las lesiones renales pequeñas⁵.

Los pacientes pueden presentar mayor riesgo de neumotórax al someterse a cambios de presión como los que resultan de viajes en avión, prácticas acuáticas, como el buceo, o incluso de la anestesia general. La radiografía de tórax o la TC serían útiles para el diagnóstico de los quistes pulmonares, aunque no existen protocolos universalmente aceptados para el seguimiento de estas lesiones¹. Se recomienda dejar de fumar por ser la única estrategia disponible que posiblemente previene el neumotórax^{3,11}.

El manejo de las lesiones cutáneas se hace teniendo en cuenta las alteraciones psicológicas y estéticas del paciente; se ha descrito el uso de láser YAG o de CO₂ fraccionado, que no es curativo pero logra mejoría³.

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé probablemente es subdiagnosticado debido a la amplia variabilidad en su expresión clínica; se estima que el 25 % de los portadores de la mutación, mayores de 20 años, no presentan manifestaciones cutáneas. Los pacientes pueden presentar neumotórax o cáncer renal esporádicamente³.

Conclusión

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé es una genodermatosis que produce alteraciones de la foliculina, proteína

que actúa como supresor tumoral y se expresa en piel, pulmón y riñón. El pronóstico depende de las lesiones pulmonares y renales asociadas, por lo cual es necesario hacer un seguimiento que permita detectar precozmente las alteraciones graves relacionadas y su manejo multidisciplinario.

Las lesiones cutáneas se tratan por motivos estéticos, habiéndose obtenido en nuestro caso, una buena mejoría clínica mediante el uso del láser de CO₂ fraccionado.

Finalmente, queremos destacar la importancia de reconocer este tipo de lesiones que clínicamente pueden ser poco aparentes, pero que constituyen un marcador de un posible compromiso visceral que el especialista debe detectar a tiempo.

Referencias

1. López V, Jordá E, Monteagudo C. Actualización en el síndrome Birt-Hogg-Dubé. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:198-206.
2. Adley BP, Smith ND, Nayar R, Yang XJ. Birt-Hogg-Dubé Syndrome, *Arch Pathol Lab Med.* 2006; 130: 1865-70.
3. Menko FH, van Steensel MA, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, *et al.* Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management, *Lancet Oncol.* 2009; 10: 1199-206.
4. Sempau L, Ruiz I, González-Morán A, Susanna X, Hansen TV. New Mutation in the Birt Hogg Dube Gene, *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101: 637-640.
5. Pierce CW, Hull PR, Lemire EG, Marciniuk DD. Birt-Hogg-Dubé syndrome: an inherited cause of spontaneous pneumothorax, *CMAJ.* 2011; 183: 601 - 603.
6. González J. A., Birt-Hogg-Dubé syndrome in a patient with localized fibrofolliculomas and a novel mutation in the FLCN gene, *Int J of Dermatology*, 2011; 50: 968-971.
7. Weedon D., *Weedon's Skin Pathology*, 3ra. Edición, Elsevier, 2010; pág. 771.
8. Pittet O, Christodoulou M, Staneczek O, Ris HB. Birt-Hogg-Dubé syndrome diagnosis, *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1123 -5.
9. Warwick G, Izatt L, Sawicka E. Renal cancer associated with recurrent spontaneous pneumothorax in Birt-Hogg-Dubé syndrome, *Journal of Medical Case Reports.* 2010; 4:106.
10. Furuya M, Tanaka R, Koga S, Yatabe Y, Gotoda H, Takagi S, *et al.* Pulmonary Cysts of Birt-Hogg-Dubé Syndrome, *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 589-600.
11. Shin WW, Baek YS, Oh TS, Heo YS, Son SB, Oh CH, Song HJ. Birt-Hogg-Dubé Syndrome, a Rare Case in Korea Confirmed by Genetic Analysis, *Ann Dermatol.* 2011; 23: S193-6.
12. Coleman J. A., Síndromes de cáncer renal familiares y hereditarios, *Urol Clin N Am.* 2008; 35: 563-72.

Poroma ecrino de presentación clínica inusual

Eccrine poroma of unusual clinical presentation

Carolina Torres¹, Juliana Jiménez², María Isabel González³

1. Médica dermatóloga, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médica, residente de Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia
3. Médica patóloga, dermatopatóloga, Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 71 años con una lesión de crecimiento progresivo en el glúteo derecho. Según el estudio histopatológico, se trata de un poroma ecrino. Se revisa la literatura científica dada la variedad y localización inusual de su presentación.

PALABRAS CLAVE: poroma ecrino, poroma pigmentado.

Correspondencia:

Juliana Jiménez

Email:

julianajimenez@gmail.com

Recibido: 20 de noviembre de 2012.

Aceptado: 15 de marzo de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

We present a 71 years old patient with a progressive growing lesion in the right buttock. According to the histopathological study it is an eccrine poroma, and after reviewing the literature it is an unusual presentation.

KEY WORDS: eccrine poroma, pigmented poroma.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 71 años, que consultó al Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central, por presentar un cuadro clínico de dos años de evolución consistente en la aparición de una placa eritemato-violácea de 2,5 x 2 cm, de superficie mamelonada y queratósica, localizada en el glúteo derecho, y con aumento de tamaño y sangrado ocasional (**FIGURAS 1 Y 2**). No refirió antecedentes de importancia.

Con la impresión diagnóstica de poroma ecrino, se sometió a resección quirúrgica. En el estudio de histopatología se informó epidermis pardo-clara con presencia de lesión de tipo placa, de color violáceo y superficie verrugosa, que correspondía a una neoplasia benigna constituida por la proliferación de células basaloides sin atipia citológica, que se invaginaba en la dermis, con pequeños ductos en su interior. Además, se observaron áreas de crecimiento intraepidérmico de tipo hidroacantoma simple (**FIGURAS 3 Y 4**).

Discusión

Los poromas son neoplasias benignas con diferenciación ductal que están constituidos por dos tipos de células: las poroides, que son basófilas y cilíndricas, y las cuticulares, que son de mayor tamaño y con amplio citoplasma eosinófilo. Según su ubicación en relación con la epidermis, en el estudio de histopatología se pueden categorizar las siguientes variantes: hidroacantoma simple (nidos intraepidérmicos de células neoplásicas), poroma ecrino, hidroadenoma poroide (poroma dérmico sin conexión con la epidermis, constituido por grandes nidos que pueden presentar áreas quísticas) y tumor del conducto dérmico (poroma dérmico de múltiples islotes tumorales sólidos de pequeño tamaño que infiltran todo el espesor de la dermis).

En el poroma ecrino los islotes de células neoplásicas descienden desde la epidermis y penetran en el espesor de la dermis; son de escasa incidencia y es raro que precedan al desarrollo de un porocarcinoma. Puede apa-



FIGURA 1. Placa hiperqueratósica eritemato-violácea en el glúteo derecho

FIGURA 2. Placa hiperqueratósica eritemato-violácea pigmentada y de bordes irregulares

FIGURA 3. Proliferación de células basaloideas que se invaginan en la dermis, con formación de pequeños ductos en su interior. A. Hematoxilina y eosina, 40X. B. Hematoxilina y eosina, 100X.

recer en cualquier etapa de la vida, con predominio en mujeres de edad adulta. Respecto a la raza, no se describe ningún tipo de predilección. Su etiología se desconoce, aunque se ha relacionado con daño actínico, radiación, infección por virus del papiloma y trauma¹.

Su presentación clínica es variable. Con mayor frecuencia se describe como una pápula o un nódulo exofítico solitario circunscrito, sésil o pedunculado, que no sobrepasa los 2 cm de diámetro, eucrómico o rosado, en raras ocasiones pigmentado, con presencia de hiperqueratosis, que compromete principalmente el borde lateral de los pies y las palmas. Presenta un crecimiento lento y, en raras ocasiones, puede causar dolor.

En el estudio de histopatología tiende a tener una silueta nodular, y se evidencian agregados de células basaloideas uniformes que se irradian desde la capa basal hacia la dermis papilar y reticular. Las células son más pequeñas que las células epiteliales con las que está en contacto; son positivas en la tinción de PAS y, con frecuencia, sensibles a la diastasa. Es frecuente encontrar pequeños ductos².

El estroma, generalmente, está muy irrigado con vasos

telangiectásicos, lo que contribuye a su apariencia clínica. En raras ocasiones, se observa diferenciación de los anexos (diferenciación focal sebácea, pilosa, apocrina).

Según la revisión de casos en la literatura científica, la variedad de poroma pigmentado tiende a presentarse en áreas diferentes a las zonas distales, como en cabeza, tronco o glúteos. Aunque su causa es incierta, se han postulado algunas hipótesis. El primordio de los conductos excretores de las glándulas sudoríparas tiene melanocitos durante la semana 14 del periodo embrionario que, posteriormente, pierden durante su desarrollo. Se cree que puede haber persistencia de dichos melanocitos, que serían estimulados por citocinas secretadas por el tumor durante la etapa posnatal. Esta teoría es contradictoria, ya que se han descrito poromas ecrinos pigmentados en zonas palmo-plantares, cuya concentración de glándulas sudoríparas es muy alta³.

Otra explicación es la migración de melanocitos desde los folículos pilosos hacia los lóbulos tumorales. Se han descrito diversas citocinas relacionadas con la proliferación, supervivencia, adhesión y migración de los melanocitos: endotelina-1, factor *Stem Cell* y factor de

crecimiento neural^{4,5-6}. La endotelina-1 se ha visto involucrada en los mecanismos de pigmentación de los carcinomas basocelulares, queratosis seborreicas, poroma ecrino y lentigo senil^{6,7}. Asimismo, entre los diagnósticos diferenciales se encuentran lesiones como verruga plantar, granuloma piógeno, melanoma amelanótico y carcinoma basocelular.

El tratamiento de estas lesiones es la extirpación quirúrgica, con lo cual se resuelve la enfermedad, aunque hay algunos reportes de recurrencia.

Conclusión

Se presenta el caso de una paciente con un poroma ecrino pigmentado de localización inusual. Dadas sus variantes clínicas, debe hacerse el diagnóstico diferencial con carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular y porocarcinoma, por lo cual se requiere de estudio histopatológico y resección completa, para definir su pronóstico y dar un oportuno tratamiento.

Referencias

1. Kang MC, Kim SA, Lee KS, Cho JW. A case of an unusual eccrine poroma on the left forearm area. *Ann Dermatol.* 2011;23:250-3.
2. Busam KJ. *Dermatopathology. Foundations in diagnostic pathology.* First edition; United State of America. Elsevier Health Sciences. 2010. p. 406-8.
3. Chiu HH, Lan CE, Wu CS, Chen GS. A single lesion showing features of pigmented eccrine poroma and poroid hidradenoma. *J Cutan Pathol.* 2008;35:861-5.
4. Yu, Wu, Sai, Wen, Chen. Pigmented eccrineporoma with enhanced endothelin-1 expression: Implications for mechanism of hyperpigmentation. *BrJ Dermatol.* 2005;152:1062-94.
5. Mou KH, Zhang XQ, Yu B, Zhang ZL, Feng J. Effects of endothelin-1 on melanocyte adhesion and migration. *Journal of Central South University Medical Sciences.* 2004;29:247-51.
6. Lan CC, Yu HS, Wu CS, Tsai KB, Wen CH, Chen GS. Pigmented eccrine poroma with enhanced endothelin-1 expression: Implications for mechanism of hyperpigmentation. *Br J Dermatol.* 2005;152:1070-2.
7. Hu SCS, Chen GS, Wu CS, Chai CY. Pigmented eccrine poromas: Expression of melanocyte stimulating cytokines by tumour cells does not always result in melanocyte colonization. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:303-10.







®

Umbrella

El protector solar que está por encima de todos

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



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



Reg. San.
NSC2006CO19379



Reg. San.
NSC2001CO-4841



Reg. San.
NSC1999CO45663



Reg. San.
NSC1999CO45682



Reg. San.
NSC2006CO19379

En el tratamiento del acné inflamatorio

una vez al día
Indoxyl
gel

(Clindamicina 1% y Peróxido de Benzoílo 5%)

Rápida acción para cambios reales

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

1 *una vez
al día*



PRESENTACIÓN
Gel: Tubo x 30g

Referencias:

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

INDOXYL® GEL.

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

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

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

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

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

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

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

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

Material para uso exclusivo del cuerpo médico.

MAYOR INFORMACIÓN: GLAXOSMITHKLINE Colombia S.A., Calle 26 # 69B-45 Edificio Bogotá Corporate Center Piso 9. Línea de información gratuita: 01 8000 118686. Página Web: www.gsk.com



COIBZP/0001/11

Tumor spitzoide atípico

Atypical Spitz tumor

Santiago Andrés Ariza¹, Ingrid Angulo²

1. Médico dermatólogo, oncólogo; docente adjunto, Fundación Universitaria Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médica, residente de Dermatología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia.

Resumen

Los tumores spitzoides atípicos son proliferaciones de melanocitos cuyas características histológicas se superponen con las de los nevus de Spitz y las de los melanomas spitzoides. Su comportamiento es incierto y se observan frecuentemente en niños.

Se presenta el caso de un niño de nueve años con un tumor spitzoide atípico y se discute el abordaje de estas lesiones en la población infantil.

PALABRAS CLAVE: tumor spitzoide atípico, melanoma, niños.

Correspondencia:

Santiago Andrés Ariza

Email:

santiagoandresariza@gmail.com

Recibido: 20 de septiembre de 2012.

Aceptado: 15 de febrero de 2013.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Atypical Spitz tumors are melanocyte proliferations with histological features overlapped with those of the Spitz nevus and spitzoid melanomas. Its behavior is uncertain and it often develops in children. We present a case of a 9 years old child with an atypical Spitz tumor to discuss the disease approach in child population.

KEY WORDS: Atypical Spitz tumor, melanoma, children.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino de nueve años de edad, sin antecedentes de importancia, que presentaba una lesión 'névica' en el polo superior de la oreja derecha, de ocho meses de evolución y crecimiento gradual. En el examen físico se evidenció un nódulo de aspecto 'névico' de color pardo homogéneo, bien delimitado, de 7 mm de diámetro en la hélice (*helix*) de la oreja derecha. En la exploración clínica del cuello no se palparon adenomegalias (**FIGURA 1**).

En el estudio histopatológico se observó proliferación asimétrica de melanocitos epitelioides, con nidos dérmicos y epidérmicos, estos últimos con hendidura con la dermis anexa. Los nidos profundos presentaban una acentuada atipia celular, mitosis atípicas y células gigantes multinucleadas, sin evidencia de madura-

ción, en un estroma fibroso con moderado infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario con abundante melanófagos (**FIGURA 2**).

En el estudio con inmunohistoquímica para HMB45, se observó una marcación positiva difusa en los melanocitos, sin evidencia de gradiente descendente y, además, un Ki-67 con marcación del 3 % en esta población celular.

Se recibió del Laboratorio de Dermatopatología el diagnóstico de una proliferación de melanocitos atípica con rasgos spitzoides.

El paciente fue sometido a resección local amplia de la lesión, cuyos bordes quirúrgicos fueron negativos. Se complementó el estudio del cuello con una ecografía cervical que fue normal. Durante un año de seguimiento, la lesión no ha presentado recidiva ni se han detectado adenomegalias cervicales.



FIGURA 1. Lesión 'névica' en el polo superior de la oreja derecha.

Discusión

Los tumores spitzoides atípicos son proliferaciones de melanocitos con características histopatológicas similares a las del nevus de Spitz y a las del melanoma. En muchas ocasiones no es posible determinar su comportamiento biológico, por lo que se ha propuesto el término MELTUMP (*Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential*) como una alternativa para denominarlos¹.

En la literatura científica existe gran controversia sobre el diagnóstico y el tratamiento de estos casos, particularmente cuando se enfrenta el reto de tomar decisiones en la población pediátrica.

Dado que estas lesiones pueden tener comportamientos totalmente opuestos, que van desde una evolución absolutamente benigna –como en el caso de los nevus de Spitz clásicos– hasta la posibilidad de metástasis a distancia y muerte –como en el melanoma–, su enfoque resulta complejo para el médico tratante.

En un polo del espectro se encuentran los nevus de Spitz que son tumores claramente benignos, con mayor incidencia en las primeras dos décadas de la vida y particularmente frecuentes en los niños, con predilección por la cara en los menores y por los muslos en las mujeres jóvenes con piel blanca.

En el otro polo se encuentran los melanomas malignos con rasgos spitzoides que presentan una arquitectura y una citología que recuerdan a las de los nevus de Spitz, pero con un grado importante de atipia que permite su diferenciación. La mayoría de los casos se desarrollan en la edad adulta, contrario a los nevus de Spitz, sin que esto sea una regla que resuelva el problema en los casos difíciles, pues se han descrito melanomas spitzoides en niños².

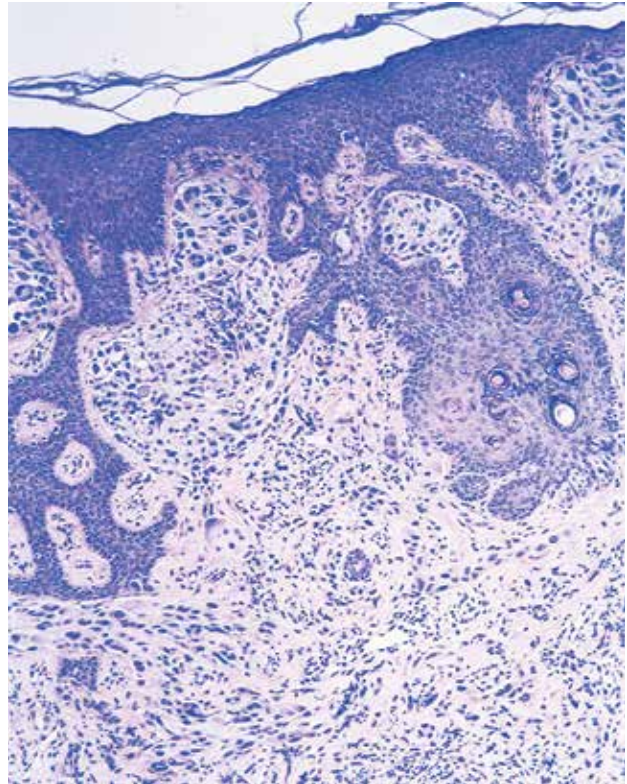


FIGURA 2. Nidos profundos con marcada atipia celular, mitosis atípicas y células gigantes multinucleadas, sin evidencia de maduración, en un estroma fibroso con moderado infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y abundantes melanófagos. Hematoxilina y eosina, 10X.

Entre las características más típicas de los nevus de Spitz se pueden mencionar: diámetro pequeño (menos de 5 a 6 mm), simetría, márgenes periféricos claramente delimitados, hiperplasia epidérmica regular, nidos de melanocitos en la unión con la orientación vertical, maduración con descenso en la dermis y rasgos citomorfológicos típicos.

En la actualidad, cuando un MELTUMP genera alta sospecha de melanoma, algunos autores sugieren tratarlo asumiendo la peor situación posible, es decir, como un melanoma, con resección local amplia del tumor primario y estudio del ganglio centinela, con posterior linfadenectomía terapéutica cuando este sea positivo³.

En cuanto al resultado del ganglio centinela se debe tener mucha precaución, ya que hasta en 47 % de los casos puede ser positivo, pero en una minoría de ellos ocurre un desenlace fatal. Esto nos lleva a una nueva interpretación de los resultados del ganglio centinela en este contexto de pacientes con tumores diferentes al me-

lanoma. La presencia de depósitos celulares subcapsulares o intraparenquimatosos en el ganglio de pacientes con MELTUMP, puede ser un proceso 'névico' benigno^{3,4}.

Los MELTUMP presentan muchas de las características de los nevus de Spitz, tales como la atipia celular, la circunscrición, la falta de maduración, el pleomorfismo nuclear y las mitosis. Sin embargo, muchas de estas lesiones tienen una concordancia diagnóstica baja cuando son leídas por diferentes dermatopatólogos expertos^{3,5}.

En muy futuro muy cercano es muy probable que técnicas como la hibridación genómica comparativa (CGH) o la hibridación fluorescente *in situ* (FISH), sean usadas para apoyar el diagnóstico de melanoma en casos de difícil diferenciación^{3,6,7}.

Se han publicado algunos estudios que intentan definir mejor las características clínicas e histológicas de estas lesiones, pero se hace necesario recopilar un mayor número de casos con seguimientos a más largo plazo, que permitan obtener conclusiones más sólidas y orienten mejor las decisiones terapéuticas de los médicos tratantes^{1,8,9}.

En conclusión, los tumores spitzoides atípicos son lesiones de muy difícil diagnóstico y clasificación, cuyo comportamiento y pronóstico se están empezando apenas a comprender. Se requiere una mayor acumulación de información para poder caracterizarlos mejor y definir cuáles son las variables pronósticas. Es recomendable, siempre que sea posible, estudiar el estado del ganglio centinela y hacer seguimiento a largo plazo en estos pacientes.

Referencias

1. Berk D, LaBuz E, Dadras S, Johnson D, Swetter S. Melanoma and melanocytic tumors of uncertain malignant potential in children, adolescents and young adults, The Stanford Experience 1995-2008. *Pediatr Dermatol*. 2010;27:244-54.
2. Zedek D, McCalmont T. Spitz nevi, atypical spitzoid neoplasms, and spitzoid melanoma. *Clin Lab Med*. 2011;31:311-20.
3. Ludgate MW, Fullen DR, Lee J, Lowe L, Bradford C, Geiger J, et al. The atypical Spitz tumor of uncertain biologic potential: A series of 67 patients from a single institution. *Cancer*. 2009;115:631-41.
4. Tom W, Hsu J, Eichenfield L, Friedlander S. Pediatric "STUMP" lesions: Evaluation and management of difficult atypical spitzoid lesions in children. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64:559-72.
5. Barnhill R, Cerroni L, Cook M, Elder D, Kerl H, LeBoit P, McCarthy S. State of the art, nomenclature, and points of consensus and controversy concerning benign melanocytic lesions: Outcome of an international workshop. *Adv Anat Pathol*. 2010;17:73-90.
6. Lyon V. The Spitz nevus: Review and update. *Clin Plastic Surg*. 2010;37:21-33.
7. Magro C, Crowson N, Mihm M, Gupta K, Walker M, Solomon G. The dermal-based borderline melanocytic tumor: A categorical approach. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:469-79.
8. Berlingeri A, Morales A, Sánchez J, Nogales E. Spitz nevus in a Hispanic population: A clinic-pathological study of 130 cases. *Am J Dermatopathol*. 2010;32:267-75.
9. Baran J, Duncan L. Combined melanocytic nevi: Histologic variants and melanoma mimics. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:1540-8.

Mujer de 29 años con placa exulcerada eritematosa de la frente, resistente al tratamiento con estibogluconato de sodio (Glucantime®)

A 29 year-old woman with an erythematous exulcerated lesion of the forehead, resistant to treatment with sodium stibogluconate (Glucantime®)

Gerzaín Rodríguez

1. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca

Respuesta: B, carcinoma escamocelular muy superficial

Comentario

Se trata de una lesión en placa, exulcerada, con atipia basal notoria, aparente en todas las imágenes, especialmente en la **FIGURA 3**. Hay proyecciones de queratocitos atípicos hacia la dermis papilar en las figuras 2 y 3, que permiten hacer el diagnóstico de queratosis actínica exulcerada, un sinónimo de carcinoma escamocelular muy superficial, incipiente o *in situ*^{1,2}.

La inflamación dérmica es frecuente en la entidad, así como la abundancia de plasmocitos, cuya fragmentación real o en la toma y proceso de la biopsia origina los corpúsculos vistos en la **FIGURA 4**, que el patólogo puede confundir con hongos³ o leishmanias. En este caso originaron el diagnóstico de leishmaniasis cutánea y la paciente recibió tratamiento con estibogluconato de sodio (Glucantime®) durante 28 días, sin mejoría, por lo cual se envió la biopsia para consulta y se diagnosticó como queratosis actínica. La paciente curó con tratamiento local con 5-fluoracilo. Es una mujer blanca que no ha salido de Barranquilla ni del Atlántico, área en la que no se presenta la leishmaniasis.

El diagnóstico de carcinoma escamocelular superficial para esta entidad tan común, genera controversia porque muchos dermatólogos y patólogos no aceptan su carácter maligno. La llaman “precancerosis” o “proliferación atípica de queratinocitos”, “neoplasia intraepidérmica de queratinocitos”, “neoplasia escamosa intraepidérmica” y “neoplasia cutánea intraepitelial”¹⁻⁴. La realidad es que así comienza el carcinoma escamocelular de las áreas expuestas al sol, que los cambios genéticos de este tumor ya están presentes en estos

queratocitos atípicos intraepidérmicos⁵ y que la lesión se puede reconocer bien por clínica, histopatología y biología molecular¹⁻⁵. No es premaligna, sino maligna².

El dermatólogo tiende a considerar la queratosis actínica como inocua por ser tan frecuente, pues 80 % de las personas blancas entre los 60 y los 70 años de edad tienen en promedio ocho lesiones, porque algunas pueden involucionar espontáneamente, y porque su evolución a carcinoma escamocelular invasivo, infiltrante, ocurre en 10 a 20 % de las lesiones luego de 5 a 10 años de evolución¹. Además, las puede curar con tratamientos locales sencillos. También omite identificarlas como una forma de cáncer para no atemorizar al paciente, lo cual puede evitar informándolo y educándolo⁴. Prefiere llamarlas “precancerosis”, permaneciendo en el concepto del siglo XIX y comienzos del siglo XX, cuando para considerar como cáncer a una lesión debía infiltrar el tejido conjuntivo, producir metástasis y aun matar al paciente².

Se sabe que tumores como el carcinoma escamocelular y el melanoma comienzan con la transformación genética de una o pocas células que modifican su entorno para persistir y crecer, y que con el transcurso del tiempo serán capaces de invadir, destruir y matar^{2,4}. El médico puede hoy identificar muy temprano esas modificaciones, en fases moleculares y celulares, aun sin cambios histológicos o clínicos y así evita el progreso del tumor canceroso^{5,6}.

El carcinoma escamocelular de la piel comienza con mutaciones genéticas de queratocitos, usualmente inducidas por la luz ultravioleta, las cuales les permiten persistir porque están dirigidas a fomentar su proliferación y a evitar la apoptosis⁵. Las primeras mutaciones son la de p53 y la sobreproducción de ciclina D1, que propician la repetición del ciclo celular e inhiben la muerte celular de las células tumorales⁵. Estas muta-

ciones y otros cambios mediados por interleucinas producidos por las células mutadas, junto con numerosos cambios biomoleculares^{5,7}, actúan también para:

1. Modificar el estroma dérmico y bloquear las defensas naturales del huésped mediante la inducción de metaloproteinasas de la matriz extracelular.
2. El estroma así modificado desarrolla nuevos vasos sanguíneos, esenciales para el crecimiento tumoral intradérmico futuro, inducido por las células tumorales y por otras células mediante el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).
3. Las células tumorales y otras, como los mastocitos y los macrófagos, estimulados por interleucinas producidas por las células mutadas, propician la infiltración dérmica por células inflamatorias, como se ve en las figuras.

Esta inflamación puede ser notoria y mientras más lo sea, más pronta será la invasión tumoral a la dermis⁵, como se ve en la **FIGURAS 2 Y 3**. La inflamación es la estrategia de estos queratocitos atípicos tumorales para crearse un nicho dérmico futuro de persistencia e invasión.

El patólogo puede confundir esta inflamación con dermatitis infecciosas, como en este caso, y con linfoma cutáneo. Periódicamente recibimos consultas de queratosis actínicas para tipificar el infiltrado por inmunohistoquímica, para "clasificar o identificar el linfoma". Esta inflamación puede tener células defensoras del huésped, pero su acción principal es la de proteger las células tumorales, inhibiendo la identificación de sus antígenos o la migración de células dendríticas al ganglio linfático para presentar antígenos y originar una respuesta neutralizadora del tumor mediante anticuerpos⁵. La proteína CD200, producida por el endotelio neoformado, es un eficiente promotor del crecimiento tumoral⁷.

El conocimiento preciso de estas fases moleculares y morfológicas de los tumores ha permitido identificar sus vías metabólicas, con buena neutralización de su progreso en estudios experimentales con anticuerpos monoclonales que, llevados a la práctica clínica, han resultado ser muy efectivos^{5,7}.

En la queratosis actínica, la identificación de los cam-

bios celulares de atipia, usualmente en la capa basal, que incluyen mitosis frecuentes, nucléolos prominentes, disqueratosis, hendiduras acantolíticas suprabasales, proyecciones hacia la dermis papilar y extensión a la basal del epitelio pilar infundibular, aclaran la naturaleza tumoral y superficial de la lesión. La proliferación celular acelerada se traduce también en paraqueratosis. El cambio actínico del colágeno es evidente y se observa por debajo del infiltrado inflamatorio. La infiltración tumoral a la dermis no es fácil de determinar, porque el tumor sigue unido a la epidermis. Si llega a la dermis reticular, se considera infiltrante².

En conclusión, las queratosis actínicas son la fase inicial del carcinoma escamocelular; no son premalignas sino malignas, porque dejadas a su evolución natural tienen el potencial de invadir, destruir, dar metástasis y causar la muerte. Cursan con cambios epidérmicos característicos y con inflamación dérmica notable, que el patólogo puede confundir con lesiones inflamatorias y con tumores linfoides. La identificación de los cambios de atipia de los queratocitos, principalmente basales, es clave para hacer un diagnóstico preciso.

Referencias

4. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:S11-7.
5. Weyers W. The fallacy of the concept of invasion – Critique in historical perspective with implications for diagnosis of early malignant neoplasms. *Am J Dermatopathol.* 2012;34:91-102.
6. Patterson JW. An extracellular body of plasma cell origin in inflammatory infiltrates within the dermis. *Am J Dermatopathol.* 1986;8:117-23.
7. Flaxman AB. Actinic keratosis – malignant or not? With response by AB. Ackerman. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:466-9.
8. Chisholm C, Greene Jr JF. Progression from atypical/dysplastic intraepidermal proliferations and carcinoma in situ to invasive tumors: A pathway based on current knowledge. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:803-10.
9. Steffen C. How subtle is too subtle? The histopathologic diagnosis of "early" malignancies of the skin. *Am J Dermatopathol.* 1997;19:441-2.
10. Belkin DA, Mitsui H, Wang CQF, González J, Zhang S, Shah KR, *et al.* CD200 upregulation in vascular endothelium surrounding cutaneous squamous cell carcinoma. *JAMA Dermatol.* 2013;149:178-86.

Dermatología y medios de comunicación social: ¿colaboración o confusión?

Husein Husein-El Ahmed, A Buendía-Eisman, R Ortega-del Olmo.

Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de San Cecilio, Granada, España

Correspondencia: Husein Husein-El Ahmed, Avenida Madrid S/N, Departamento de Dermatología, Hospital Universitario de San Cecilio, Granada, CP 18012, España.

Email: huseinelahmed@hotmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Al editor:

En la actualidad, la demanda de servicios dermatológicos de la sociedad ha aumentado, ya que la población es cada vez más consciente de la importancia de acudir a un especialista ante un problema concreto de salud^{1,2}. Por otro lado, la cultura sanitaria de la población se adquiere, en gran parte, a través de los medios de comunicación³. Estas dos realidades tienen importantes implicaciones para la salud en general y para la dermatología en particular. La promoción de la salud dermatológica desde los medios de comunicación nos permite reforzar los mensajes sanitarios que ofrecemos a nuestros pacientes, favorecer estilos de vida saludables y poner la salud dermatológica y nuestra especialidad en la agenda pública.

Sin embargo, los mensajes que observamos en los medios de comunicación en no pocas ocasiones llevan a la confusión de la población general en cuanto a su opinión sobre diferentes temas dermatológicos (envejecimiento cutáneo, fotoprotección, alopecia, depilación, etc.), cosméticos o de los profesionales adecuados para su tratamiento y control.

Nuestro grupo de trabajo decidió hacer una revisión de la prensa escrita (dominicales, semanales, “prensa amarilla”, especializada en belleza o moda femenina

y masculina), en busca de mensajes relacionados con nuestra especialidad y analizar su contenido y objetivos. Tras este análisis, los mensajes eran clasificados en dos categorías: mensajes con respaldo por profesionales dermatólogos y mensajes que inducen a confusión o sin respaldo por profesionales dermatólogos.

El primer grupo lo constituía un escaso número del total de mensajes analizados, y sólo se identificaban en determinadas revistas de divulgación. Sin embargo, el segundo grupo de mensajes era enormemente prevalente y fácilmente localizables en múltiples revistas no médicas.

El auge de la Dermatología ha sido aprovechado de manera indebida por personas ajenas a nuestra especialidad, quienes mediante publicidad engañosa ejercen ilegalmente esta especialidad exponiendo a los pacientes a riesgos que, en ciertas ocasiones, pueden resultar fatales. Ello ha derivado en la existencia de un grupo de pacientes que, por distintas causas (culturales, económicas, burocráticas, desinformación, etc.), no reciben la atención médica necesaria.

Como sociedad civil, corresponde a todos vigilar para que el estado de derecho se cumpla, también, en el ámbito sanitario. Para propiciar una mejor práctica de la actividad médica y garantizar una atención integral de calidad al paciente, existe una normativa legal que debe ser conocida tanto por médicos como pacientes: sólo los médicos pueden prescribir medicamentos. El tratamiento debe ajustarse a fármacos con base científica comprobada. El comercio de productos para diagnóstico o tratamiento carentes de respaldo científico es una variante de curanderismo a la que debemos prestar atención, aparte de constituir una falta ética.

Para finalizar, consideramos que para evitar estas prácticas fraudulentas nuestras armas son la actualización permanente y la implicación del dermatólogo en los medios de comunicación, para que los mensajes que recibe la población estén respaldados por un rigor científico, y para que la figura del dermatólogo y de nuestra especialidad sean difundidas con la seriedad y rigurosidad con la que trabajamos.

Referencias

1. Battie C, Verschoore M. Dermatology, cosmetic and well-being. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138:294-301.
2. Patel U, Fitzgerald R. Facial shaping: Beyond lines and folds with fillers. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(Suppl.8):s129-37.
3. George DD, Wainwright BD. Dermatology resources on the internet. *Semin Cutan Med Surg*. 2012;31:183-90.