

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA



ARTÍCULO ORIGINAL

- Eficacia de dos modalidades terapéuticas en el tratamiento del penfigoide ampollar en un hospital de La Habana-Cuba

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Leishmaniasis tegumentaria: una revisión con énfasis en la literatura peruana
- Herpes virus

COMUNICACIONES BREVES

- Malformación Linfática Microquistica Escrotal
- Esporotricosis cutánea diseminada en un paciente con Síndrome de Down

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- Linfogranuloma venéreo

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

VOLUMEN 27 N° 4
OCTUBRE-DICIEMBRE 2017

DERMATOLOGÍA PERUANA

Volumen 27 Número 4
octubre-diciembre 2017

Dermatología Peruana es la Revista Oficial de la Sociedad Peruana de Dermatología y su objetivo es difundir los trabajos de investigación dermatológica.

Indizada en Lilacs; Lipecs; Scielo, Latindex
ISSN 1028-7175

Se edita en un volumen anual dividido en cuatro números de periodicidad trimestral. Los artículos aceptados y publicados no reflejan necesariamente la opinión de la Revista.

Correspondencia

Dermatología Peruana,
Gregorio Paredes 386 Lima I, Perú.
Teléfono: 332-9596
Telefax: 423-8428
dermatologiaperuana@gmail.com

Al amparo de las normas vigentes, todos los derechos son reservados, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada o transmitida en cualquier forma.

Hecho el Depósito Legal en la
Biblioteca Nacional del Perú: 2004-5690

La revista es distribuida gratuitamente a todos los miembros de la
Sociedad Peruana de Dermatología.

© Sociedad Peruana de Dermatología
Gregorio Paredes 386. Lima I, Perú.
Telefax: 423-8428
Web: www.dermatologiaperuana.com

Comité Editorial

Director

Dr. Leonardo Sánchez Saldaña
Médico Dermatólogo de Clínica Privada
Past Presidente de la Sociedad Peruana de Dermatología
Ex Jefe del Departamento de Dermatología Hospital Militar Central.
Profesor invitado de Dermatología Facultad de Medicina UNMSM.

Editor científico

Dr. Willy Ramos Muñoz
Coordinador Nacional de la Vigilancia de las Enfermedades no Transmisibles,
Dirección general de Epidemiología, Ministerio de Salud.
Investigador del Instituto de Investigaciones Clínicas de la UNMSM. Lima, Perú.
Docente invitado de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Lima, Perú.

Editores asociados

Dr. Manuel Palomino Yamamoto
Profesor principal de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Lima, Perú.

Dr. Octavio Small Arana
Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Lima, Perú.
Miembro permanente del Instituto de Investigaciones Clínicas de la UNMSM.
Dermatólogo de las Clínicas Maison de Santé. Lima, Perú.

Dr. Julio Valdivia Silva
Director del Departamento de Bioingeniería de la Universidad de Ingeniería y Tecnología.
Profesor invitado en la Universidad Católica San Pablo de Arequipa y en la Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa.

Dr. Florencio Cortez Franco
Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Daniel Alcides Carrión. Callao, Perú.
Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Lima, Perú.

Dra. Gladys Vidarte Orrego
Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Arzobispo Loayza. Lima, Perú.
Profesor invitado de Dermatología, Facultad de Medicina de la UNMSM.
Profesor de la Universidad San Juan Bautista.

Dra. María Esther Sanz Castro
Anatomo Patóloga y Dermopatóloga,
Directora Médica del Instituto Arias Stella.
Anatomo Patóloga y Dermopatóloga, Laboratorio Patología Digital.

Dr. Alex Ventura León
Anatomo Patólogo, Servicio de Patología del Hospital Cayetano Heredia.
Anatomo Patólogo del Instituto Arias Stella.

Dra. Emma Escalante Jibaja
Médico asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Central FAP. Lima, Perú.
Profesor invitado de Dermatología, Facultad de Medicina de la UNMSM
Profesor de la Universidad San Juan Bautista.

Dr. Ericson Gutierrez Ingunza
Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (Unagesp).
Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud.

Dra. Farah Novoa Boza
Dermatóloga, Práctica privada.

Dra. María Yengle Chuquiyaury
Médico asistente del Servicio de Dermatología,
Hospital Nacional Dos de Mayo.

Dra. Soky Del Castillo Cabrera
Médico Dermatóloga del DIRIS Lima Centro, Práctica privada.

Dra. Katherine Anco Gallegos
Médico asistente del Servicio de Dermatología, Hospital Militar Central.

Dra. Lucia Bobbio Fujishima
Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Dos de Mayo. Lima, Perú.
Dermatóloga, práctica privada. Lima, Perú.

Dr. Wenceslao Castillo Farneschi
Jefa del Servicio de Dermatología del Hospital Arzobispo Loayza. Lima, Perú.
Dermatólogo, práctica privada. Lima, Perú.

DERMATOLOGÍA PERUANA



El primero de setiembre de 1964 un grupo de 23 médicos dermatólogos reunidos en el local de la asociación Médica Daniel Alcides Carrión deciden conformar una asociación a la que llamaron Sociedad Peruana de Dermatología, redactaron y nombran a la Comisión Organizadora presidida por el Dr. Aizic Cotlear.

La primera Junta Directiva de la Sociedad fue presidida por el Dr. Amaro Urrelo Novoa.

Fue durante la gestión de la primera Junta Directiva en que se aprueba el símbolo de la Sociedad, que es un huaco retrato de la Cultura Mochica y que representa a un noble enfermo de uta, enfermedad propia de Perú y de gran arraigo dermatológico.

DERMATOL PERU
27 (4), 2017

informes@dermatologia.pe
www.dermatologiaperuana.pe

EDITORES ASOCIADOS

Filial Norte

Dr. Óscar W. Tincopa Wong

Médico adscrito del servicio de Dermatología del Hospital Regional Docente de Trujillo.

Dr. Gerardo Jiménez Luna

Médico asistente del servicio de Dermatología del Hospital Regional Docente Las Mercedes. Chiclayo

Dr. Cherman Zapata Granja

Médico dermatólogo
Práctica privada.

Dra. Jacqueline Cabanillas Becerra

Médico Dermatólogo asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Regional de Lambayeque

Dr. Percy Rojas Plasencia

Médico asistente. Hospital Regional Docente de Trujillo. Magíster en Educación. Docente de Dermatología de la Universidad Nacional de Trujillo.

Dr. Eduardo Rojas Meza

Médico asistente de Hospital Belén, Trujillo. Docente de Dermatología de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú. Magíster en Planificación y Gestión en Salud Pública.

Dr. Artemio Salluca Payehuanca

Médico asistente de Dermatología. Hospital General de Jaén. Jaén, Cajamarca, Perú.

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Wenceslao Castillo Rivadeneyra

Dr. David Carrizales Ulloa

Dr. Arturo Saettone León

Dr. Enrique Uraga Pazmiño (Ecuador)

Dr. José María Ollague Torres (Ecuador)

Dra. Ana Kaminsky (Argentina)

Dr. Juan Honeyman Muro (Chile)

Dr. Juan Guillermo Chalela (Colombia)

Dr. Luis A Díaz (USA).

Dr. Robert Knobler (Austria)

Dr. Gonzalo Calero Hidalgo (Ecuador)

Tesorería

Dra. Claudia Vicuña Ríos

Traducción

Mg. Aurora Pinto Phang

Promoción y publicidad

Dra. Soky Del Castillo Cabrera

Distribucion

Dra. Katherine Gladys Anco Gallegos

Comité de apoyo

Mirtha Díaz

Francisco Castillo Vilca

DERMATOLOGÍA PERUANA

Volumen 27 Número 4
octubre-diciembre 2017

ISSN 1028-7175



Dermatología Peruana
Revista Oficial de la
Sociedad Peruana de Dermatología

SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

PRESIDENTE

Dr. Juan José Lazarte Laos

VICEPRESIDENTE

Dr. Carlos Montenegro Infante

SECRETARIO GENERAL

Dr. Alberto Saravia Zárate

SECRETARÍA DE FINANZAS Y ECONOMÍA

Dra. Claudia Vicuña Ríos

SECRETARIO DE ACCIÓN CIENTÍFICA

Dr. Manuel Moreno Sánchez

SECRETARIO DE ÉTICA Y ACCIÓN GREMIAL

Dr. Daniel Hinostraza Da Conceicao

SECRETARÍA DE COORDINACIÓN DE

FILIALES

Dra. Rosa Inés Castro Rodriguez

SECRETARÍA DE ACTAS Y BIBLIOTECA

Dra. Julia Pancorbo Mendoza

VOCAL 1

Dra. Marcela Leyva Sartori

VOCAL 2

Dra. Farah Novoa Boza

CONTENIDO

EDITORIAL

- Enfoque terapéutico del penfigoide ampollar
M.A.Yengle 189

ARTÍCULO ORIGINAL

- Eficacia de dos modalidades terapéuticas en el tratamiento del penfigoide ampollar en un hospital de La Habana-Cuba
I.A.Trujillo, Y. Cruz-León, A. R. Gutiérrez-Rojas, M. C. Toledo-García 190

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Leishmaniasis tegumentaria: una revisión con énfasis en la literatura peruana
E. Sáenz-Anduaga, L. Sánchez-Saldaña, M. Chalco-Aguate 196
- Herpes virus
J.Valverde-López..... 212

COMUNICACIONES BREVES

- Malformación Linfática Microquistica Escrotal
J. Cabanillas-Becerra, W. Maldonado-Gómez 225
- Esporotricosis cutánea diseminada en un paciente con Síndrome de Down
M.A.Yengle..... 229

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- Linfogranuloma venéreo
C. Zapata-Granja 233

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES 240

DERMATOLOGÍA PERUANA

Volumen 27 Number 4
october-december 2017

ISSN 102807175



Dermatología Peruana
Journal of Peruvian Society of
Dermatology

PERUVIAN SOCIETY OF DERMATOLOGY

PRESIDENT

Dr. Juan José Lazarte Laos

VICEPRESIDENT

Dr. Carlos Montenegro Infante

GENERAL SECRETARY

Dr. Alberto Saravia Zárate

SECRETARY OF ECONOMY

Dra. Claudia Vicuña Ríos

SECRETARY SCIENTIFIC ACTIVITIES

Dr. Manuel Moreno Sánchez

SECRETARY OF ETHICAL GREMIAL ACTION

Dr. Daniel Hinojosa Da Conceicao

SECRETARY OF BRANCHES

Dra. Rosa Inés Castro Rodriguez

SECRETARY OF ACTAS AND LIBRARY

Dra. Julia Pancorbo Mendoza

VOCAL 1

Dra. Marcela Leyva Sartori

VOCAL 2

Dra. Farah Novoa Boza

CONTENTS

EDITORIAL

- Bullous pemphigoid therapeutic approach
M.A.Yengle 189

ORIGINAL ARTICLE

- Efficacy of two therapeutic modalities in the treatment
of bullous pemphigoid in a hospital in Havana-Cuba
I.A.Trujillo, Y. Cruz-León, A. R. Gutiérrez-Rojas, M. C. Toledo-García 190

REVISION ARTICLE

- Tegumentary leishmaniasis: a review with emphasis
on the peruvian literature
E. Sáenz-Anduaga, L. Sánchez-Saldaña, M. Chalco-Aguate 196
- Herpes virus
J.Valverde-López 212

BRIEF COMMUNICATIONS

- Scrotal microcystic lymphatic malformation
J. Cabanillas-Becerra, W. Maldonado-Gómez 225
- Cutaneous disseminated sporotrichosis in a
patient with Down syndrome
M.A.Yengle 229

COTINUAL MEDICAL EDUCATION

- Lymphogranuloma venereum
C. Zapata-Granja 233

INFORMATION FOR THE AUTHORS 240

Enfoque terapéutico del penfigoide ampollar

Bullous pemphigoid therapeutic approach

María A. Yengle¹

Según estadísticas de todo el mundo, la incidencia del penfigoide ampollar se ha incrementado substancialmente los últimos 10 años, lo que se relaciona al aumento de la esperanza de vida de la población general y/o a la disponibilidad de mejores métodos diagnósticos para esta entidad.

El incremento de casos, sumado a la tendencia que esta enfermedad ampollar tiene a la cronicidad y a la recurrencia de no ser tratada, nos obliga a definir planes de tratamiento oportunos y adecuados.

La pertinencia del tratamiento se puede dificultar en aquellos casos en los que el penfigoide ampollar se presenta en diversas formas atípicas, ya sea por el tipo de población afectada (casos muy raros en niños o en menores de 50 años) o por la clínica que presenta (eccemas localizados, lesiones urticariformes, lesiones acrales dishidrosiformes, prurigo-like, etc.).

Además, la idoneidad de la terapia debe tomar en cuenta el hecho que la población afectada es principalmente de avanzada edad y por consiguiente con potencial presencia de comorbilidades (neurológicas, cardiovasculares, neoplásicas, metabólicas y respiratorias) lo que hace más difícil la toma de decisiones.

Según las principales guías, los objetivos al tratar un penfigoide ampollar son: aliviar la erupción dérmica y el prurito asociado, reducir el riesgo de recurrencia, mejorar la calidad de vida de los pacientes y limitar los efectos colaterales relacionados al tratamiento particularmente en pacientes de la tercera edad.

Es así entonces que en las formas localizadas de penfigoide ampollar (aparición de menos de 10 ampollas por día) los corticoides tópicos superpotentes en las lesiones están indicados; como segunda línea están los corticoides sistémicos, las combinaciones como las tetraciclinas más nicotinamida o dapsona más sulfonamidas y los inmunomoduladores tópicos como el tacrolimus.

Para las formas generalizadas como primera línea tenemos nuevamente a los corticoides superpotentes tópicos en cuerpo excepto cara o sistémicos (éstos últimos relacionados más a reacciones adversas más severas). Como alternativas encontramos a la azatioprina, micofenolato mofetil, metrotexate, o la combinación de tetraciclina más nicotinamida. Para casos refractarios existen terapias más avanzadas como el anti-CD20 o anticuerpo monoclonal anti-IgE, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis o ciclofosfámid.

Otro aspecto importante a tomar en cuenta son las medidas de cuidado de la piel, las cuales según las guías consisten principalmente en baños con antisépticos y vendajes con apósitos no adherentes para reducir la sobreinfección bacteriana así como mejorar la cicatrización.

En conclusión es muy importante definir que tipo de paciente estamos tratando para poder decidir el mejor esquema de tratamiento dentro de la gama de opciones disponibles que nos permitan controlar la enfermedad con el menor riesgo posible.

1. Dermatóloga asistente del Hospital Nacional Dos de Mayo.

Eficacia de dos modalidades terapéuticas en el tratamiento del penfigoide ampollar en un hospital de La Habana-Cuba

Efficacy of two therapeutic modalities in the treatment of bullous pemphigoid in a hospital in Havana-Cuba

Israel Alfonso-Trujillo, Yetter Cruz-León, Ángela Rosa Gutiérrez-Rojas, María del Carmen Toledo-García

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la eficacia terapéutica de la combinación de prednisona con azatioprina versus prednisona con dapsona en el tratamiento del penfigoide ampollar (PA) en el Hospital: "Hermanos Ameijeiras". **MATERIAL Y MÉTODO:** Ensayo clínico, abierto y aleatorizado realizado en pacientes con PA que acudieron a la consulta entre enero de 2014 y marzo de 2016. Se formaron 2 grupos de tratamiento: grupo I (Prednisona con azatioprina) y grupo II (Prednisona con dapsona). Se determinó la respuesta al tratamiento, tiempo de tratamiento necesario para lograr la remisión clínica, intervalo libre de lesiones durante la etapa de seguimiento y se evaluó las reacciones adversas. **RESULTADOS:** En total 6/8 (75%) pacientes del grupo I lograron respuesta total y 2/8 (25%) respuesta parcial; mientras que, 8/8 (100%) pacientes del grupo II lograron respuesta total ($p=0,13$). También el grupo I logró más rápida respuesta terapéutica que el II ($p=0,141$). El intervalo libre de lesiones fue 12 meses en el grupo I y 11,9 meses en el grupo II ($p=0,57$). Los eventos adversos relacionados con la azatioprina fueron náuseas, vómitos, anemia, cistitis hemorrágica y neuropatía periférica y los relacionados con la dapsona fueron náuseas, vómitos y anemia, sin diferencias estadísticas. **CONCLUSIÓN:** Ambas modalidades terapéuticas son efectivas en el tratamiento del PA, con similares tiempos de tratamientos requeridos para lograr la remisión clínica y similares intervalos libres de enfermedades durante la etapa de seguimiento. Los eventos adversos son controlables y no comprometieron la vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Penfigoide ampollar, enfermedades ampollares subepidérmicas, azatioprina, dapsona.

ABSTRACT

OBJECTIVE: Evaluate the therapeutic efficacy of the combination of the prednisone and azathioprine and the prednisone with dapsone at the PA in patients attended in the consultation of "Hermanos Ameijeiras" hospital. **MATERIAL AND METHODS:** A prospective, open, randomized study in patients with PA was made in the period since January 1, 2014 to March 1, 2016. Two treatment groups were formed: group I (azathioprine combination with prednisone) and group II (prednisone combination with dapsone). Response to treatment and the treatment time necessary to achieve clinical remission and injury-free interval during the

follow-up and adverse reactions that occurred were evaluated and determined. **RESULTS:** 6/8 (75%) patients in group I achieved complete response and 2/8 (25%) partial response, while 8/8 (100%) patients in group II managed to complete response without significant differences ($p=0,13$). The group II responded faster than group I to the treatment, but without significant differences ($p=0,141$). Injury-free interval was 12 months in group I and 11.9 months in the group II, no significant differences ($p=0,57$). Adverse events related to the azathioprine were nausea, vomiting, anemia, hemorrhagic cystitis and peripheral neuropathy and related dapsone were nausea, vomiting and anemia, no significant differences. **CONCLUSION:** Both treatment modalities are effective in the PA, with similar times of treatments required to achieve clinical remission and injury free intervals during follow-up. All adverse events were manageable and did not compromise the lives of patients.

KEY WORD: Bullous pemphigoid, subepidermic bullous diseases, azathioprine, dapsone.

I. Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

INTRODUCCIÓN

El penfigoide ampollar (PA) se define como una enfermedad ampollar autoinmune (EAA), subepidérmica, adquirida, provocada por la presencia de autoanticuerpos que reaccionan contra componentes de la membrana basal; lo que ocasiona la aparición de lesiones cutáneas vesico-ampollares, generalmente en personas seniles, raramente compromete mucosas, salvo en algunos casos con afección leve y no cicatrizal.^{1,2}

La incidencia anual estimada es de 2,5 a 42,8 casos nuevos por millón de habitantes al año, aunque se cree que en la última década, ésta se incrementó entre 2 a 4 veces en la población mundial. Esto puede deberse en parte al aumento del envejecimiento poblacional, al mayor conocimiento de la enfermedad y al mejor rendimiento de los métodos diagnósticos^{3,4}. En un estudio realizado en el Hospital Clínico Quirúrgico: “Hermanos Ameijeiras” (2009) se determinó que el PA fue la EAA de mayor incidencia en ese centro.⁵

El uso de corticoides tópicos de alta potencia está recomendado especialmente en pacientes con clínica leve, en los que puede ser el único tratamiento necesario, evitando las complicaciones de los fármacos sistémicos o como tratamiento complementario adyuvante. Los corticoides sistémicos se consideran el tratamiento de elección si la terapia tópica no es suficiente o no puede ser aplicada y siempre que no estén contraindicados. Se suele administrar prednisona, a una dosis inicial de hasta 80 mg/día, durante 4 o más semanas, hasta lograr el control de la enfermedad para luego reducirla gradualmente. La dosis de mantenimiento es variable entre uno y otro paciente. Las reacciones adversas de los corticoides son comunes, siendo estas más frecuentes e intensas en pacientes geriátricos, donde es mayor el riesgo de inmunodepresión, descompensación cardiaca, afectación gástrica (gastritis, úlcera, sangramiento digestivo), osteoporosis (con la consecuente fractura de cadera y sus complicaciones), las cuales pueden acabar con la vida del paciente. Es por ello que se hace necesario asociar medicamentos ahorradores de corticoides para reducir las dosis de los mismos y disminuir las reacciones adversas que estos producen.^{6,7}

Los medicamentos ahorradores de esteroides más utilizados en el PA en La Habana son la azatioprina y la dapsona. La asociación a la prednisona de uno u otro de estos medicamentos se basa en la experiencia clínica de cada médico y no existen estudios controlados que permitan conocer cuál de estas asociaciones es la más efectiva. Conocer la asociación terapéutica más efectiva permitiría lograr el control más rápido de la enfermedad,

sin necesidad de administrar medicamentos innecesarios con sus correspondientes efectos deletéreos, de manera que se eleve la calidad de vida de los pacientes y reduzca el gasto innecesario de recursos.^{8,9}

El objetivo general de la presente investigación fue evaluar la eficacia terapéutica y seguridad biológica de la combinación de prednisona con azatioprina versus prednisona con dapsona en el tratamiento del PA en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado en pacientes con PA que acudieron a la consulta protocolizada de “Enfermedades Ampollares Autoinmunes” del Hospital Clínico Quirúrgico: “Hermanos Ameijeiras”, en el período comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de enero de 2016.

A todos los pacientes que acudieron a la consulta protocolizada de “Enfermedades Ampollares Autoinmunes” se les realizó anamnesis, examen físico, estudio histológico e inmunopatológico para establecer el diagnóstico de PA. Una vez diagnosticados con esta enfermedad fueron ingresados en la sala de hospitalización del servicio de dermatología. Los casos fueron seleccionados de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- ▲ Pacientes de cualquier sexo y raza con diagnóstico de PA.
- ▲ Edad mayor de 18 años.
- ▲ Pacientes sin tratamiento previo específico para PA.
- ▲ Voluntariedad del individuo mediante firma del consentimiento escrito.

Criterios de exclusión

- ▲ Pacientes con historia de hipersensibilidad a la azatioprina, la dapsona o a la prednisona.
- ▲ Diagnóstico confirmado de neoplasias malignas.
- ▲ Afección aguda o crónica hepática descompensada: pacientes con bilirrubina total >17 $\mu\text{mol/l}$, con transaminasas hepáticas 1,5 veces el valor normal, concomitantemente con fosfatasa alcalina 2,5 veces por encima del límite superior normal (44-147 UI/L).
- ▲ Afección renal aguda o crónica descompensada: pacientes con creatinina 1,5 veces el valor normal con otros criterios clínicos y de laboratorio.
- ▲ Enfermedad cardiovascular descompensada comprobada por el examen clínico, electro y ecocardiográfico.

- ▲ Enfermedad inmunológica del tejido conectivo descompensada.
- ▲ Enfermedad cerebrovascular isquémica, trombótica o hemorrágica descompensada.
- ▲ Pacientes con una deficiencia significativa de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa demostrada por test de Brewer.
- ▲ Mujeres en edad fértil sin contracepción segura, embarazo y lactancia.
- ▲ Pacientes anémicos (concentración de hemoglobina inferior a 10 g/L)
- ▲ Pacientes con infecciones que requieran tratamiento antibiótico sistémico.
- ▲ Trastorno psiquiátrico severo u otra limitación que impida al paciente dar su consentimiento o dificulte su evaluación.

Criterios de salida del estudio

- ▲ Abandono voluntario del individuo.
- ▲ Aparición de eventos adversos graves o muy graves, con relación de causalidad demostrada con respecto a las terapias en estudio.
- ▲ Progresión de la enfermedad, dada por el incremento del número o el tamaño de las lesiones en el momento de la evaluación.
- ▲ Respuesta parcial, dada por la disminución del número o tamaño de las lesiones mayor o igual del 50 % sin llegar a lograr la respuesta total en el momento de la evaluación.
- ▲ No respuesta, dada por la disminución del número y tamaño de las lesiones en menos del 50 % sin que aparezcan nuevas lesiones o aumento en menos del 25 % en el momento de la evaluación (4 semanas de tratamiento).
- ▲ Aparición de los criterios de exclusión anteriormente relacionados.

Se elaboró una lista aleatoria mediante el software "Research Randomizer" disponible en la Internet¹⁰ y que consta de un módulo para realizar la aleatorización. La asignación de cada paciente se hizo cuando se verificó que cumplía los criterios de inclusión y firmó el consentimiento informado para participar en el estudio. No hubo violaciones de la lista aleatoria ni de los tratamientos asignados a los pacientes. Se aplicaron dos intervenciones terapéuticas diferentes las cuales fueron asignadas aleatoriamente:

- ▲ **Grupo I:** Administración de 60 mg de prednisona asociada a 100 mg de azatioprina.
- ▲ **Grupo II:** Administración de 60 mg de prednisona asociada a 100 mg de dapsona.

La duración del tratamiento fue la misma en ambos grupos y se extendió hasta que los pacientes lograron el control de la enfermedad poniendo como límite máximo para la evaluación de la respuesta al tratamiento 4 semanas. Los pacientes con empeoramiento, no respuesta o respuesta parcial salieron del protocolo y se discutió en el seno del servicio de dermatología la conducta a seguir. Los pacientes con respuesta total (total eliminación de las lesiones, sin aparición de lesiones nuevas) comenzaron la reducción gradual del tratamiento y su etapa de seguimiento (1 año) la cual se realizó en la consulta externa.

Los pacientes fueron evaluados clínicamente, tal como se recomienda y procede habitualmente con esta enfermedad. La eficacia terapéutica se evaluó según la respuesta clínica, la cual se obtuvo calculando el porcentaje de pacientes que tuvieron respuesta total cuatro semanas después de haber comenzado el tratamiento. La respuesta clínica de los pacientes se evaluó en las siguientes categorías:

- ▲ Respuesta total: Desaparición total de las lesiones.
- ▲ Respuesta parcial: Disminución del número o tamaño de las lesiones en más o igual del 50 %.
- ▲ No respuesta: Disminución del número y tamaño de las lesiones en menos del 50 % sin que aparezcan nuevas lesiones o aumento en menos del 25%.
- ▲ Progresión: Aumento del número o tamaño de las lesiones en más o igual del 25 %.

En caso de haber alcanzado la respuesta completa, se comenzó la disminución de la dosis del tratamiento correspondiente y se mantuvo al paciente en evaluaciones de seguimiento post-tratamiento durante 12 meses con la intención de detectar recidivas de la enfermedad y emitir el criterio de eficacia terapéutica al finalizar el seguimiento. Los casos sin respuesta completa, concluyeron el estudio al terminar sus 4 semanas iniciales y pasaron a usar otro esquema terapéutico convencional del que dispuso el servicio. Se definió como período de tratamiento necesario para lograr la respuesta total al lapso que media entre el inicio del tratamiento y la desaparición total de las lesiones del paciente. Asimismo, se evaluó como variable secundaria de eficacia al intervalo libre de lesiones el cual fue definido como el tiempo en meses desde que se obtuvo la total eliminación de las lesiones hasta la aparición de la primera lesión en el área tratada, durante el período de seguimiento de los pacientes.

La presencia de eventos adversos se evaluó desde el inicio del tratamiento y fueron recogidos en el cuaderno de recolección de datos de cada paciente, indicándose el tratamiento o proceder a aplicar cuando aparecieron los

mismos y el resultado con este tratamiento, así como la intensidad, la cual se clasificó como:

- ▲ Leve: Si el evento adverso cedió sin tratamiento.
- ▲ Moderada: Si se requirió de tratamiento pero el evento adverso cedió con éste.
- ▲ Grave: Si requirió hospitalización o no cede al tratamiento.
- ▲ Muy grave: si pone en peligro la vida del paciente, si causa secuela o invalidez.

El grado de intensidad del evento adverso fue una determinación cualitativa (tal como lo determinó el médico o lo reportó el paciente). La evaluación se hizo de acuerdo a la escala indicada arriba y se escogió sólo una opción.

La información de cada paciente fue recogida en la planilla de recolección de datos (PRD). El llenado de las PRD estuvo a cargo de los investigadores responsables del estudio, quienes fueron incorporando la información inmediatamente en la medida en que se fueron realizando las evaluaciones al paciente.

El protocolo del estudio fue sometido a la consideración y aprobación del Comité de Revisión Ética para la Investigación y el Consejo Científico del Hospital "Hermanos Ameijeiras".

Se realizó un análisis estadístico descriptivo utilizando medidas de resumen para variables cualitativas (frecuencias absolutas y relativas expresadas en porcentajes) y cuantitativas (promedios). No se verificó la homogeneidad entre los grupos de tratamiento mediante pruebas estadísticas pues se consideró que, al ser el estudio aleatorizado, cualquier diferencia que apareciese era debida al azar, siguiendo las recomendaciones internacionales expresadas en las guías CONSORT 2010¹¹. Se empleó la prueba de chi-cuadrado para el análisis de las variables cualitativas y en el caso de tratarse de tablas de contingencia de 2x2 se empleó el test exacto de Fisher. En todas las pruebas de hipótesis se fijó un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

En el período comprendido entre el 1 de enero de 2014 y el 1 de enero de 2016 fueron evaluados 22 pacientes con diagnóstico de PA en la consulta. Se incluyeron a 16/22 (72,7%) en el estudio, de los cuales fueron asignados aleatoriamente 8/16 (50%) a recibir prednisona asociada a azatioprina y 8/16 (50 %) a recibir prednisona asociada a dapsona. Se excluyó del estudio a 6 pacientes (27,3%) por acudir a consulta con varios meses o años de

tratamiento con esquemas que incluyeron bruscos ascensos y descensos de dosis de prednisona, asociados a eventos adversos, tales como síndrome de Cushing, diabetes esteroidea, hipertensión arterial, gastritis, úlcera duodenal, osteoporosis, cardiopatía isquémica, entre otros.

Respecto a la respuesta al tratamiento en el grupo que recibió la asociación de prednisona y azatioprina 6/8 (75 %) de los pacientes lograron respuesta total y 2/8 (25 %) respuesta parcial en las primeras 4 semanas de tratamiento; mientras que, en el grupo que recibió la asociación de prednisona y dapsona lograron respuesta total 8/8 (100 %) de los pacientes, sin embargo no hubo diferencias significativas desde el punto de vista estadístico ($p=0,13$). Los 2/8 pacientes (25 %) que recibieron tratamiento con la combinación de prednisona y azatioprina y tuvieron respuesta parcial en el momento de la evaluación, salieron del protocolo y continuaron su terapéutica con la asociación de prednisona y dapsona. Se observó menor tiempo de respuesta en el grupo tratado con la asociación de prednisona y dapsona, donde desde la segunda o tercera semana de tratamiento los pacientes quedaron libres de lesiones ampollares, sin embargo no hubo diferencias significativas desde el punto de vista estadístico ($p=0,141$). Solo un paciente del grupo que recibió la asociación de prednisona y dapsona mostró reaparición de las lesiones al inicio del undécimo mes de seguimiento; sin embargo, la reaparición de las lesiones no correspondió a un fracaso terapéutico debido a que el paciente llevaba tres meses de incumplimiento del tratamiento. Ningún paciente del grupo que recibió la asociación de prednisona y azatioprina mostró reaparición de las lesiones de la enfermedad durante el período de seguimiento. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,57$). (Tabla 1).

Los eventos adversos que con mayor frecuencia se presentaron fueron diabetes mellitus esteroidea (62,5 % en ambos grupos, sin diferencias estadísticas $p=1,00$), hipertensión arterial (50 y 62,5 % en el grupo I y II respectivamente, sin diferencias estadísticas $p=0,50$) y gastritis (62,5 % en ambos grupos, sin diferencias estadísticas $p=1,00$). Todos los eventos adversos fueron considerados moderados pues para su control fue necesario interconsultar a los pacientes con la especialidad apropiada y la aplicación del tratamiento oportuno para cada caso (Tabla 2). El paciente que recibió la asociación de prednisona y azatioprina y presentó cistitis hemorrágica fue el mismo que presentó la neuropatía periférica, lo cual obligó al personal médico a la suspensión de la azatioprina, mantener la prednisona como terapia única y controlar estos eventos adversos.

Tabla 1. Variables relacionadas con la respuesta al tratamiento en ambos grupos.

Variable		Grupo I		Grupo II	
		N	%	N	%
Respuesta al tratamiento	Total	6	75	8	100
	Parcial	2	25	0	0
	No respuesta	0	0	0	0
	Empeoramiento	0	0	0	0
	Total	8	100	8	100
Variable		Grupo I (N = 6) Promedio		Grupo II (N = 8) Promedio	
	Tiempo necesario para lograr la respuesta al tratamiento (semanas)	3,5		2,9	
Variable		Grupo I		Grupo II	
		N	%	N	%
Etapa de seguimiento	Con control de la enfermedad	6	100	7	87,5
	Sin control de la enfermedad	0	0	1	12,5
	Total	6	100	8	100
Variable		Grupo I (N = 6) Promedio		Grupo II (N = 8) Promedio	
	Intervalo libre de lesiones durante la etapa de seguimiento (meses)	12		11,9	

Tabla 2. Tipo de evento adverso según grupo de investigación.

Tipo de evento adverso	Grupo I		Grupo II	
	N	%	N	%
Síndrome de Cushing	2	25	3	37,5
Diabetes mellitus	5	62,5	5	62,5
Hipertensión arterial	4	50	5	62,5
Gastritis	4	50	4	50
Cistitis hemorrágica	1	12,5	0	0
Anemia	2	25	3	37,5
Náuseas	2	25	2	25
Vómitos	2	25	3	37,5
Neuropatía periférica	1	12,5	0	0

DISCUSIÓN

No existen guías de consenso que protocolicen la conducta a seguir frente a un paciente con PA. Se debe considerar que se trata de una enfermedad que afecta principalmente a personas de edad avanzada, con múltiples comorbilidades y numerosos tratamientos para el control de las mismas. Es por ello que la elección del tratamiento apropiado para cada

paciente constituye un reto para el especialista. Basados en la experiencia acumulada por el servicio durante más 20 años en el tratamiento de las EAA, los pacientes sometidos a regímenes insuficientes en dosis o en duración o con violentos ascensos y descensos de los esteroides arriban a un estado de resistencia terapéutica que dificulta el control de la enfermedad y en ocasiones comprometen su vida.

Motegi y col¹² (2005) publicaron el caso de una niña de 14 años con lesiones ampollares en cara y extremidades, a la cual se le diagnosticó PA y se trató solo con dapsona lográndose el control de la enfermedad sin eventos adversos. Beisert y col¹³ (2007) realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, abierto y multicéntrico, donde se comparó la efectividad terapéutica y seguridad entre la asociación de metilprednisolona y dapsona contra la asociación de metilprednisolona y mycophenolato de mofetilo, concluyendo que la efectividad fue similar con ambos tratamientos, sin embargo la azatioprina mostró significativa mayor toxicidad hepática que el mycophenolato de mofetilo.

Gürcan y col¹⁴ (2009) hicieron una revisión bibliográfica en la literatura de habla inglesa sobre el uso de la dapsona en el PA y encontraron que hubo excelente respuesta cuando se combinó la prednisona a la dapsona en el 81 % de los pacientes, siendo el evento adverso más frecuente la anemia secundaria a hemolisis.

Kirtschig G y cols¹⁵. (2010) revisaron todos los ensayos clínicos de PA en las bases de datos del Registro Central de Cochrane, MEDLINE, EMBASE y encontraron que no existieron diferencias significativas en el control de la enfermedad cuando se compararon: el uso de la prednisona sola contra la asociación de la misma a azatioprina (1 ensayo clínico), prednisona asociada a azatioprina contra prednisona asociada a plasmaferesis (1 ensayo clínico), prednisona asociada a mycophenolato de mofetilo contra prednisona asociada a azatioprina (1 ensayo clínico). Es por ello que el autor recomienda continuar estudios sobre los beneficios de estas combinaciones terapéuticas.

Bernard col⁹ (2011) refieren que los corticoesteroides sistémicos son efectivos en el tratamiento del PA a dosis superiores a 0,5 mg/kg /día pero ocasionan múltiples reacciones adversas, incluyendo la muerte y que los esteroides tópicos de alta potencia (propionato de clobetasol; 20 a 40 g/día) son tan efectivos como los sistémicos en los casos leves y con menos reacciones adversas. Komiyama y col¹⁶ (2012) preconizan el uso de la terapia adyuvante a la prednisona, medicamentos como la dapsona o los inmunosupresores (azatioprina, metotrexate, ciclofosfamida) para minimizar las reacciones adversas.

Tirado-Sánchez A y cols¹⁷. (2012) en un estudio similar a la presente investigación, realizado en 15 pacientes (8 tratados con azatioprina y 7 con dapsona) lograron remisión total de la enfermedad a la sexta semana de tratamiento en 100% de los pacientes, concluyendo que ambas modalidades son efectivas y seguras como adyuvantes a la prednisona en el PA.

Maggio MC y cols¹⁸. (2017) reportaron una paciente femenina de 11 años de edad en la que concomitaba lupus eritematoso sistémico con penfigoide ampollar. Ella presentaba lesiones ampollares en piel, artralgia y proteinuria moderada, las cuales resolvieron con el uso de prednisona, pero reaparecieron inmediatamente después de reducir la dosis de la misma. Se inició tratamiento con dapsona a 1mg/kg/día, manteniendo bajas dosis de esteroides sistémico lográndose remisión rápida y total de las lesiones cutáneas y sistémicas.

Nuestro estudio mostró similar efectividad entre ambos grupos (prednisona más dapsona y prednisona más azatioprina) y concordancia con otros estudios realizados por diferentes autores¹²⁻¹⁸, quienes también recomiendan continuar estudios con estas combinaciones terapéuticas para lograr un mayor aval sobre sus beneficios. Todos los eventos adversos encontrados en nuestra muestra fueron considerados moderados pues para su control fue necesario interconsultar a la especialidad apropiada y la aplicación del tratamiento oportuno para cada caso. Estas reacciones adversas están perfectamente documentadas en la literatura médica¹⁹⁻²². No se encontró en la presente serie casos con metahemoglobinemia, alopecia areata o anemia hemolítica secundarias al uso de la dapsona^{23,24}. Tampoco se encontraron leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad secundarias al uso de la azatioprina.^{25,26}

La principal limitación de la presente investigación es el tamaño de la muestra; sin embargo, esto no parece afectar los resultados.

En conclusión, ambas modalidades terapéuticas (prednisona asociada a azatioprina y prednisona asociada a dapsona) son efectivas y seguras en el tratamiento del PA con similares tiempos de tratamiento requeridos para lograr la remisión clínica y similares intervalos libres de enfermedades durante la etapa de seguimiento. Los eventos adversos son controlables y no comprometen la vida de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Korman NJ. Bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16:907-24.
2. Borradorri L, Bernard P. Penfigoides. En Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatología*. Madrid: Elsevier; 2004:463-70.
3. Langan SM, Smeeth L, Hubbard R, Fleming KM, Smith CJ, West J. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris-incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ*. 2008;337:a180.

4. Baican A, Baican C, Chiriac G. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol*. 2010;49:768-74.
5. Cortina MEM, Ortúzar ME, Alfonso Trujillo I, Rodríguez GMA, Collazo CSE, Gutiérrez RAR. Caracterización de las enfermedades ampollares autoinmunitarias en el Hospital Hermanos Ameijeiras, 1997-2008. *Piel*. 2009;24:230-6.
6. Yancey KB, Egan CA. Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic, and therapeutic considerations. *JAMA*. 2000;284:350-6.
7. Suárez Fernández R, España Alonso A, Herrero González JE, Mascaró Galy JM. Practical management of the most common autoimmune bullous diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:441-55.
8. Fuertes de Vega I, Irazo Fernández P, Mascaró Galy JM. Penfigoide ampolloso: guía de manejo práctico. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:328-46.
9. Bernard P, Charneux J. Bullous pemphigoid: a review. *Ann Dermatol Venereol*. 2011;138:173-81.
10. Urbaniak GC, Plous S. Research Randomizer. [Serial on the Internet]. 2013[cited 2013 Nov 20];[about 5 p.]. Available from: <http://www.randomizer.org/form.htm>
11. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:1-37.
12. Moteji S, Abe M, Tamura A, Ishii N, Hashimoto T, Ishikawa O. Childhood bullous pemphigoid successfully treated with diaminodiphenyl sulfone. *J Dermatol*. 2005;32(10):809-12.
13. Beisert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1536-42.
14. Gürçan HM, Ahmed AR. Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):383-96.
15. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, Murrell DF, Wojnarowska F, Khumalo NP. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(10):CD002292.
16. Komiyama E, Ikeda S. Bullous dermatosis--treatment up-to-date. *Nihon Rinsho*. 2012;70:509-17.
17. Tirado Sánchez A, Díaz Molina V, Ponce Olivera RM. Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. *Allergol Immunopathol*. 2012;40:152-5.
18. Maggio MC, Corsello G, Prinzi E, Cimaz R. Systemic Lupus Erythematosus and Bullous Pemphigoid with Dramatic Response to Dapsone. *Am J Case Rep*. 2017;18:317-319.
19. Spivey J, Nye AM. Bullous pemphigoid: corticosteroid treatment and adverse effects in long-term care patients. *Consult Pharm*. 2013;28:455-62.
20. Banihashemi M, Zabolinejad N, Vahabi S, Razavi HS. Survey of bullous pemphigoid disease in northern Iran. *Int J Dermatol*. 2015;54:1246-9.
21. Sobocinski V, Duvert-Lehembre S, Bubenheim M, Lesage C, Bernard P, Bénichou J, Joly P. Assessment of adherence to topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2016;174(4):919-21.
22. Quaresma MV, Bernardes Filho F, Hezel J, Peretti MC, Kac BK, Azulay Abulafia L. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: adverse effects and its importance as a corticosteroid sparing agent. *Case Rep Dermatol*. 2015;7:183-6.
23. Akasaka E, Kayo SJ, Nakano H, Ishii N, Hashimoto T, Sawamura D. Diaminodiphenyl Sulfone-Induced Hemolytic Anemia and Alopecia in a Case of Linear IgA Bullous Dermatitis. *N Engl J Med*. 2015;372:491-2.
24. Swartzentruber GS, Yanta JH, Pizon AF. Methemoglobinemia as a complication of topical dapsone. *J Dermatol*. 2012;39:884-5.
25. Fuggle NR, Bragoli W, Mech B, Mahto A, Glover M, Martinez AE, et al. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:108-4.
26. Caufield M, Tom WL. Oral azathioprine for recalcitrant pediatric atopic dermatitis: clinical response and thiopurine monitoring. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:29-35.

Correspondencia:

Israel Alfonso-Trujillo

Calzada de Managua #1133 e/ Caimán y Quemados.

Las Guásimas. Arroyo Naranjo. La Habana. Cuba. CP: 19320.

Correo electrónico: isralfonso@infomed.sld.cu

Leishmaniasis tegumentaria: una revisión con énfasis en la literatura peruana

Leishmaniasis: a review with emphasis on the peruvian literature

**Eliana Sáenz-Anduaga¹, Leonardo Sánchez-Saldaña²,
Madeleine Chalco-Aguate³**

RESUMEN

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades parasitarias zoonóticas, producidas por diferentes especies de protozoarios hemoglagelados del género *Leishmania*, transmitida por insectos dípteros hematófagos, correspondientes a diferentes especies de flebótomos o lutzomyias. Estas enfermedades se caracterizan por comprometer la piel, mucosas y vísceras dependiendo de la especie de leishmania y la respuesta inmune del huésped. Son enfermedades crónicas de baja patogenicidad y morbilidad relativa. Es una enfermedad de alta prevalencia en muchas regiones tropicales y subtropicales del mundo. En el Perú constituye una endemia que afecta a 12 departamentos del país, constituyendo la segunda endemia de tipo tropical y la tercera causa de morbilidad por enfermedades transmisibles luego de la malaria y la tuberculosis. En este artículo revisaremos los aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: *Leishmania*, *Lutzomyia*, enfermedad parasitaria, zoonosis.

ABSTRACT

The leishmaniasis are a group of parasitic zoonotic diseases, produced by different species of the genus *Leishmania* Protozoan hemoglagelados, hematophagous, corresponding to different species Diptera insects-borne of sand flies or lutzomyias. These diseases are characterized by compromising the skin, mucous membranes and viscera depending on the species of leishmania and the immune response of the host. They are of low pathogenicity and relative morbidity chronic diseases. It is a disease of high prevalence in many tropical and subtropical regions of the world. In Peru constitutes an endemia that affects 12 departments in the country, constituting the second tropical endemic and the third cause of morbidity due to communicable diseases after malaria

and tuberculosis. In this article we will review the epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects.

KEY WORDS: *Leishmania*, *Lutzomyia*, parasitic disease and zoonoses.

INTRODUCCIÓN

Las Leishmaniasis o Leishmaniosis son un grupo de enfermedades parasitarias zoonóticas de evolución crónica, con un amplio y variado espectro clínico, que reflejan un complejo comportamiento del huésped, parásito, vector y medio ambiente; donde las características propias de los actores involucrados en el desarrollo de esta enfermedad juegan un papel importante en la patogenia, respuesta clínica y terapéutica. Como muchas de las entidades metaxénicas y parasitarias requieren para su desarrollo la presencia de reservorios que en este caso son animales vertebrados.

Las Leishmaniasis son enfermedades cosmopolitas en regiones tropicales y subtropicales. Su distribución se extiende desde Asia, Oriente medio, norte y este de África, sur de Europa, hasta América Central y Sudamérica¹.

1. Médico Asistente del Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central.
2. Profeso Invitado de Post Grado de Dermatología UNMSM. Ex Jefe del Departamento de Dermatología del Hospital Militar Central. Director de la Revista Dermatología Peruana. Presidente de la Sociedad Peruana de Dermatología.
3. Médico Residente del Servicio de Dermatología del Hospital Militar Central.

Se describen en 24 países de América, desde el sur de Estados Unidos (Texas) hasta el norte de Argentina^{2,3}. En el Perú, se extienden ampliamente en la Amazonía peruana, afectando a 12 departamentos, constituyéndose en la segunda endemia de tipo tropical y la tercera causa de morbilidad por enfermedades transmisibles luego de la malaria y tuberculosis con un reporte anual de 7000 a 9000 casos probados^{4,5,6}. Constituyen un importante problema de salud pública por el gran impacto social que producen y por que enfrentan inconvenientes en el tratamiento por resistencia a los medicamentos, recaídas y reinfecciones, sin contar con que existe escaso interés de las compañías farmacéuticas para el desarrollo de nuevos fármacos antileishmaniásicos⁷.

Las poblaciones más susceptibles de contraer la enfermedad, son aquellas con bajos recursos económicos, que viven en áreas andinas (rurales), selváticas (forestales, madereras) y aquellas poblaciones laborales que por sus condiciones de trabajo requieren desplazarse a áreas endémicas con la consiguiente exposición humana al vector, como son contingentes militares que realizan continuos operativos para combatir el narcotráfico y la subversión⁶, poblaciones que realizan actividades de extracción y explotación de oro, petróleo, madera, y construcción de carreteras⁵. Lo que ocasiona altos costos a la nación con repercusiones laborales y económicas.

Las leishmaniasis ocupan el cuarto lugar⁴ entre las enfermedades que producen impacto negativo (social, psicológico, laboral y económico) relacionado a los años de vida ajustados a discapacidad, por lo que demanda mayor interés de los gobiernos y sus políticas de salud, pero que, sin embargo se ve rezagada por los gobiernos de turno, convirtiéndose en la cenicienta de los Programas de Salud Pública.

La presente revisión tiene el objetivo de enfocar la realidad nacional, resaltando aspectos regionales de la epidemiología, etiología y vectores involucrados en las leishmaniasis, así como las descripciones clínicas y enfoques de tratamiento publicados en nuestro medio.

DEFINICIÓN

Las Leishmaniasis son zoonosis silvestres, caracterizadas por varios síndromes clínicos cutáneos, mucocutáneos y viscerales causados por un protozooario intracelular obligado del género *leishmania*, orden Kinetoplastida⁸, transmitida por insectos dípteros hematófagos y que clínicamente expresan diversos rangos de severidad de lesiones cutáneomucosas con serias repercusiones desfigurantes con riesgo de infecciones sistémicas fatales⁹.

EPIDEMIOLOGÍA

Las Leishmaniasis o Leishmaniosis son un grupo de enfermedades de amplia distribución geográfica en el mundo, encontrándose en áreas áridas, tropicales y subtropicales. La OMS reporta un considerable aumento en la incidencia hasta un 500% en los últimos años^{10,11}. Se distribuyen a nivel mundial principalmente en Afganistán, Argelia, Irán, Irak, Arabia Saudita y Siria, siendo éstas las Leishmaniasis del viejo mundo; en América, se identifican como leishmaniasis del nuevo mundo, encontrándose en áreas andinas y selváticas siendo los países más afectados Brasil y Perú, pero, también se describen en Colombia, Bolivia Ecuador y Venezuela^{12,13,14}. Pedro Weiss, ya en 1943 menciona que después del paludismo, la enfermedad más extendida en nuestro territorio es la leishmaniosis dérmica¹⁵. En el Perú se presenta en la vertiente occidental de los Andes y valles interandinos entre altitudes que van desde 1200 msnm hasta los 3000 msnm y en la vertiente oriental andina, desde los 900 msnm, a través de todo el llano amazónico¹⁶ (Figura 1)

La Dirección General de Epidemiología (DGE) del Ministerio de Salud (MINSa), grafica la evolución de la

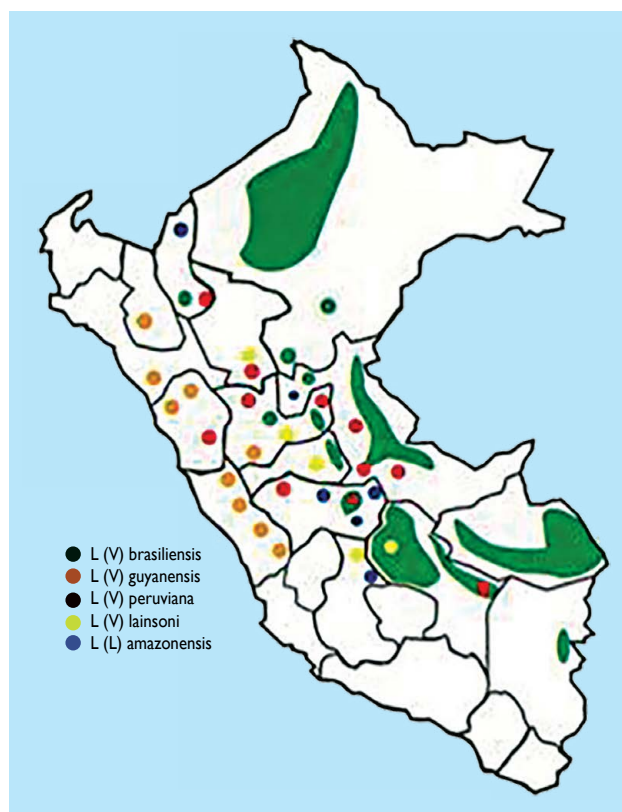


Figura 1: Distribución de las Especies de Leishmania en el Perú.

curva de Leishmaniosis en el Perú (1999-2013) (Figura 2) en la que se puede apreciar un mayor número de casos en el año 2007 con 9783 casos, seguido por 9353 casos el 2011¹⁷. La distribución de casos clínicos por departamentos y distritos se han descrito en diversas publicaciones, mencionándose los siguientes departamentos como los más afectados: Junín, Loreto, Amazonas, Cuzco, Ayacucho, Huánuco, Cajamarca, San Martín, Madre de Dios y Cerro de Pasco^{6,18}, los lugares de contagio más importantes son Satipo (Junín), Nueva Barranca (Loreto), Pichanaqui (Junín), Caballococha (Loreto) y Pichari (Cuzco)⁶. El Sistema de Vigilancia de Salud Pública de DGE también plasma en cuadros estadísticos la evolución de los casos de leishmaniosis en el Perú del 2000 al 2013¹⁷ (Cuadro 1), y la distribución por distritos (Figura 3).

Las Leishmaniasis son consideradas enfermedades ocupacionales, las poblaciones más frecuentemente afectadas son agricultores, militares, mineros, madereros,^{6,14,18} las poblaciones militares tienen un alto riesgo debido a diversas actividades que realizan en zonas endémicas como lo muestra el estudio de Oré M, Saenz E y col en el que de 303 cadetes expuestos, 76 (25 %) tuvieron diagnóstico de Leishmaniasis por PCR¹⁹. No existe predilección por raza o sexo, sin embargo la incidencia es más alta

en varones debido a sus ocupaciones^{20,21}. El grupo etáreo más afectado es entre los 12 y 30 años^{6,14} (adolescentes y jóvenes). La distribución por género y edad de los casos de leishmaniosis también ha sido graficada por RENACE (Red Nacional de Epidemiología) (figura 4).¹⁷

La epidemiología de la Leishmaniasis es relevante y se relaciona con las características geográficas, con la biología del vector, con la biología e inmunología del parásito y el huésped, lo que la convierte en una enfermedad compleja e interesante en nuestro medio.

ETIOLOGÍA

La Leishmania, agente causal de las leishmaniasis se presentan en 2 estadios en su ciclo biológico (Figura 5): una promastigota móvil y flagelada (forma infectante) que se multiplica en el vector invertebrado y migra hacia la parte anterior del mosquito (proboscis), otra amastigota inmóvil, intracelular, dentro del macrófago o sistema reticuloendotelial del huésped vertebrado (forma diagnóstica)²².

Rondón-Lugo menciona que existe 2 cepas (complejos) aceptadas como productores de la enfermedad²³: el complejo Leishmania mexicana responsable de producir

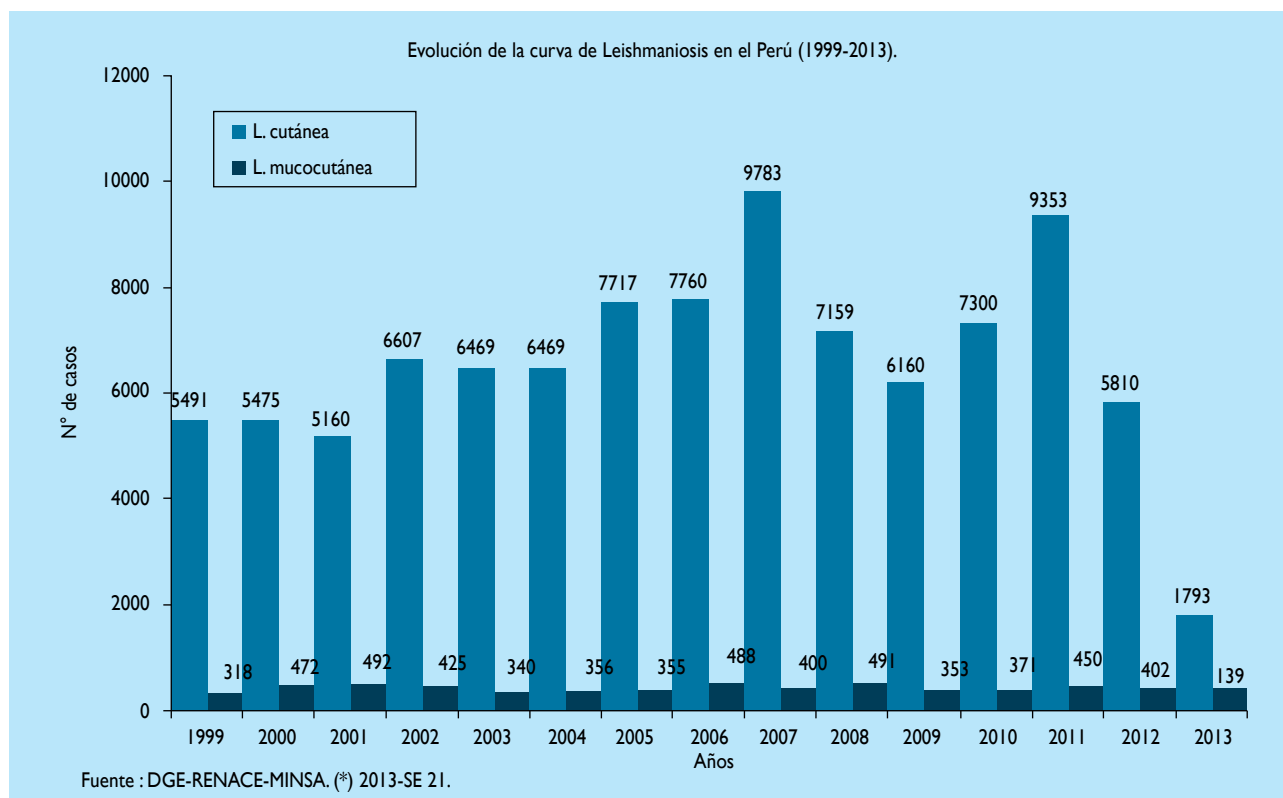
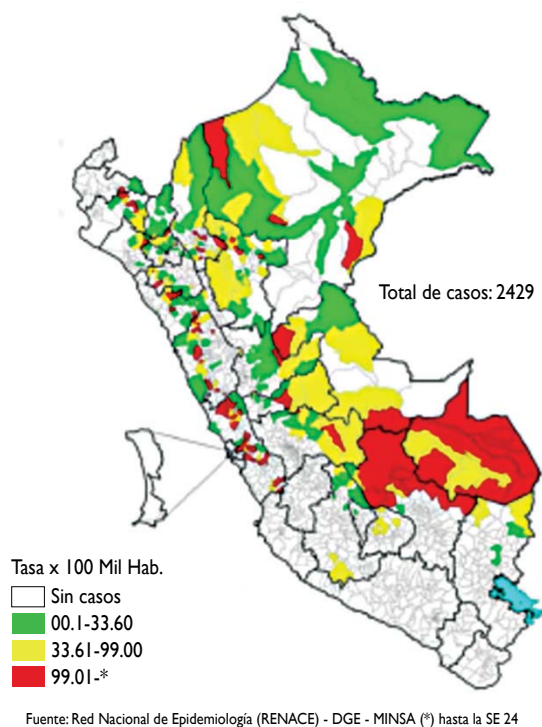


Figura 2: Evolución de la curva de Leishmaniosis en el Perú (1999-2013). Cortesía del Sr. Biólogo Rufino Cabrera, Dirección de Epidemiología. MINSA.

Cuadro 1: Evolución de los caso de Leishmaniosis en el Perú (2000-2013). Cortesía del Sr. Biólogo Rufino Cabrera, Dirección de Epidemiología. MINSA.

Departamentos	Año													acumulado	%
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012		
Cusco	583	841	1026	534	646	854	1042	806	953	1048	886	849	856	10 924	11.97
San Martín	356	438	344	296	217	317	873	1734	847	376	1056	3142	551	10547	11.56
Cajamarca	410	470	799	1008	1173	1069	753	891	606	427	594	718	116	9334	10.23
Piura	404	409	276	351	468	617	753	1242	542	668	736	780	547	7793	8.54
Junín	434	310	667	267	438	460	929	619	834	752	666	752	481	7609	8.34
Ancash	471	263	487	897	814	892	604	1050	738	354	412	171	248	7401	8.11
Madre de Dios	225	417	510	509	383	854	578	378	313	430	350	662	733	6342	6.95
Lima	638	314	520	644	548	534	334	748	449	351	479	260	246	6065	6.65
La Libertad	418	236	441	404	323	386	259	965	455	356	382	241	236	5102	5.59
Amazonas	379	384	442	529	520	354	304	362	299	276	555	605	367	5376	5.89
Huánuco	530	489	354	338	247	403	346	290	363	263	329	270	269	4491	4.92
Loreto	350	325	363	351	260	240	317	243	215	243	190	306	254	3657	4.01
Ucayali	76	81	66	142	142	223	212	102	105	105	159	124	134	1671	1.83
Pasco	90	70	155	66	164	158	173	99	101	137	154	144	126	1637	1.79
Lambayeque	14	8	25	39	57	267	132	97	132	113	100	151	88	1223	1.34
Puno	64	69	11	17	9	13	25	65	109	182	171	90	153	978	1.07
Ayacucho	22	29	102	62	65	64	93	59	71	60	52	66	76	821	0.90
Apurímac	8	6	17	12	12	11	26	25	16	12	26	22	29	222	0.24
Huancavelica	1	0	2	1	3	0	3	2	3	0	3	0	0	18	0.02
No clasificados*	4	1	0	1	3	1	4	5	4	3	1	2	0	29	0.03
Total	5477	5160	6607	6468	6492	7717	7760	9782	7155	6156	7301	9355	5810	91240	

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia-DGE-RENACE.(*) Hasta SE 21 2013.

**Figura 3:** Distribución de Leishmaniosis por Distritos Perú 2013. Cortesía del Sr. Biólogo Rufino Cabrera, Dirección de Epidemiología. MINSA.

la leishmaniasis cutánea del nuevo mundo con tendencia a ubicarse en la piel y el complejo de leishmania *brazilensis* con tendencia a invadir mucosas, especies agrupadas en el subgénero *Viannia* (V). En el Perú se han identificado principalmente 5 especies: *Leishmania* (V) *brazilensis*, *Leishmania* (V) *guyanensis*, *Leishmania* (V) *peruviana*, *Leishmania* *lainsoni* y *Leishmania* *amazonensis*²⁴. *L. braziliensis* se asocia frecuentemente con lesiones cutáneas, mucosas y cutáneas mixtas; las *Leishmanias* *peruviana*, *guyanensis* y *lainsoni* son responsables de lesiones cutáneas, en cambio *L. amazonensis* ha sido aislada en lesiones cutáneas localizadas, mucosas y formas cutáneas difusas²². En las formas mucocutáneas, la *L. braziliensis* predomina como agente causal, como lo demuestran todos los cultivos realizados por Seminario y col²⁵ y es el agente causal en el 96.7% de leishmaniasis cutánea selvática en el Hospital Militar²⁶.

Para la transmisión de la enfermedad se requiere la presencia de un vector, mosquito flebótomos que en el nuevo mundo es del género *Lutzomyia* (“titira” o “manta blanca”), siendo la picadura de la hembra la que trasmite la enfermedad, inoculando entre 10 a 100 promastigotes y que penetran en la dermis,¹⁴ puede realizar múltiples picaduras e inoculaciones. Se han identificado 149 especies

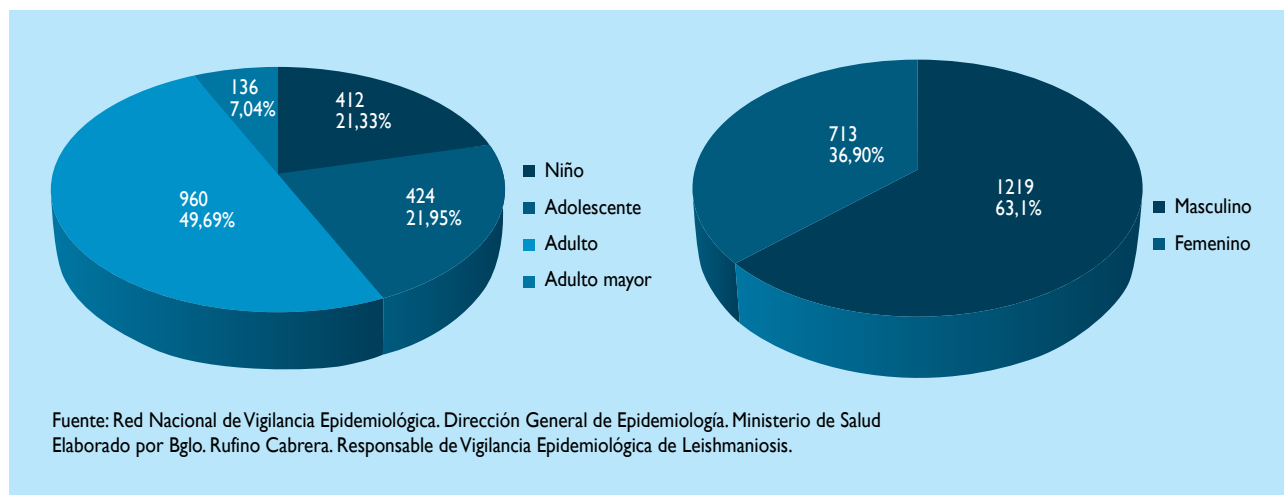


Figura 4: Distribución por género y edad de los casos leishmaniasis Perú 2013. Cortesía del Sr. Biólogo Rufino Cabrera, Dirección de Epidemiología. MINSA.

de flebotominos, algunas de ellas consideradas como vectores naturales de la transmisión de leishmaniasis tegumentaria (uta y espundia).²⁷ En el Perú se han identificado principalmente 5 especies de *Lutzomyia* (L): *L. peruensis* (vector de la leishmania en las provincias de Huarochiri, Otuzco y Bolognesi), *L. ayacuchensis* (en las provincias de Lucanas y Parinacochas), *L. verrucarum* (en las provincias de Bolognesi y Huarochiri), *L. Tejada* (en las provincias de Ambo y Huánuco), *L. pescei* se correlaciona geográficamente con algunas áreas de leishmaniasis, además se han descrito otras *Lutzomyia* como *L. noguchii* y *L. cayennensis*^{28,29,30,31}. El mosquito,

cuando intenta alimentarse, regurgita la forma flagelada del parásito (promastigote) a la piel del huésped mamífero. Los receptores del promastigote de la *Leishmania*, que son glicoproteína 63 (gp63) y lipofosfoglicano (LPG),³² se unen a los macrófagos, son fagocitados y se transforman dentro de los fagolisosomas en la forma no flagelada del parásito (amastigote), donde se multiplican por fisión binaria. Luego de la ruptura del macrófago infectado, los amastigotes son fagocitados por otros macrófagos. Si son ingeridos por otros mosquitos, los amastigotes se transforman en promastigotes y requieren por lo menos de 7 días para ser infectantes⁶. Se ha aislado del extracto de glándulas salivales

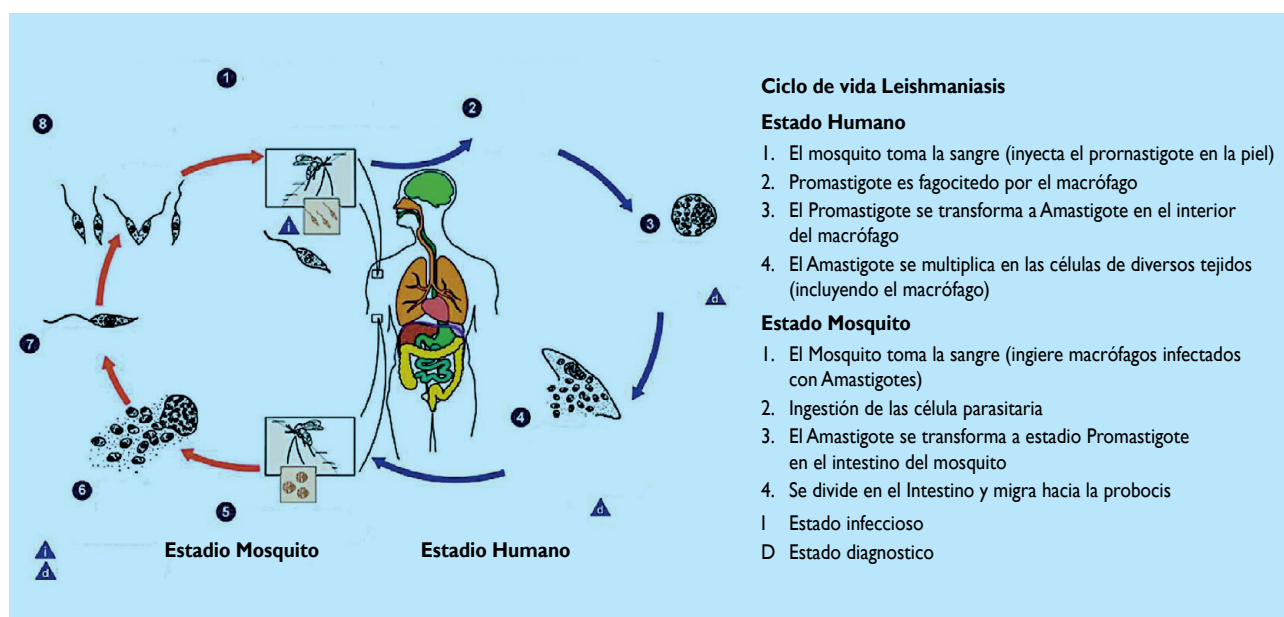


Figura 5: Ciclo de vida de las leishmanias

del mosquito de *Lutzomyia longypalpii*, el maxidilan, un péptido con actividad vasodilatadora potente que permite al mosquito una mejor succión sanguínea al alimentarse por la picadura y puede tener propiedades inmunosupresoras³³. Esto explicaría porque la saliva del mosquito es clave en la transmisión de la leishmaniasis, pues, reduce la producción de óxido nítrico por los macrófagos activados.^{22,34,35} Además se sabe que las especies de leishmanias han desarrollado varios mecanismos para resistir la actividad digestiva y antimicrobiana de las células fagocíticas.

Una gran variedad de animales silvestres y domésticos, ha sido involucrados como reservorios de las especies de *Leishmania Americana*. Estos van desde perros domésticos, ratas, marsupiales hasta equinos y mulas.

La etiología de la leishmaniasis, representa una armoniosa relación entre el parásito, el vector y sus reservorios.

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

El desarrollo de la leishmaniasis depende de múltiples factores patogénicos, inmunopatogénicos e inmunobiológicos relacionados al parásito y al huésped; y, a factores ambientales (principalmente geográficos), factores que en su conjunto determinan las características clínicas, localización de la enfermedad y la respuesta terapéutica; sin embargo, características propias del vector (presencia de vasodilatadores, anticoagulantes e inmunomodulares en la saliva del flebótomo y magnitud del inóculo) mencionadas líneas arriba también son importantes.

El parásito interfiere las vías de señalización, las cinasas intracelulares, los factores de transcripción y la expresión genética de los macrófagos, comprometiendo la capacidad para generar sustancias leishmanicidas; además alteran la activación, la migración y la capacidad de secretar citocinas T cooperadoras 1 (TH 1) de las células dendríticas³⁶.

La leishmaniasis se caracteriza por un espectro de fenotipos que se corresponden con la fuerza de la respuesta inmune mediada por células por parte del hospedero. El sistema inmune del huésped tiene un rol inmunoregulatorio en la expresión de la enfermedad. Así, se sabe desde hace 20 años que la resistencia y susceptibilidad a experimentar la infección está asociada con el desarrollo de la respuesta de dos subpoblaciones celulares T helper Th1 y Th2 respectivamente y que determinan respuestas opuestas.^{36,37,38} La enfermedad varía desde formas caracterizadas por pocas lesiones que curan espontáneamente como leishmaniasis cutáneas localizadas correlacionadas con producción de IL-2 e INF- γ (respuesta Th1) y que están asociadas con una respuesta positiva de células T antígeno específicas, a enfermedad interna o externa hasta un severo compromiso de

membranas mucosas (mucocutánea) con una hiperrespuesta de la célula T, correlacionado con producción de IL-4 e IL 10; las formas visceral y cutánea difusa (acción también de IL 4 e IL 10) se asocian con una respuesta débil o ausente de la célula T y la progresión y diseminación de la enfermedad se asocia a producción de citoquinas IL 4, IL 5 e IL-10 (respuesta Th2).^{6,14,39,40,41}

Los factores relacionados al parásito también cobran gran importancia, resaltan factores de infectividad, patogenicidad, virulencia y el tropismo del mismo,³⁶ la presencia de lipofosfoglucono y gp63 son dos factores de virulencia importante del promastigote que alteran la función de la célula infectada. Cada una de las especies de *Leishmania* tienen sus propias características inmunobiológicas que la hace particular en la agresividad de la enfermedad, así por ejemplo la *L. braziliensis* es capaz de inducir en las células mononucleares de sangre periférica la producción de un patrón único de citoquinas que pueden contribuir a la generación de linfocitos Th 17 asociados a destrucción tisular, mayor severidad de las lesiones e incremento en el desarrollo de leishmaniasis mucosa.^{42,43}

La infección por leishmanias luego de la picadura, como ya se mencionó, puede llevar a un amplio espectro clínico, pero cabe resaltar que la resolución de la enfermedad está asociada al desarrollo de una fuerte respuesta de memoria de larga duración que confiere protección contra la reinfección y relacionada al mantenimiento de la leishmaniasis dentro del huésped en forma de una infección oculta, pero que, bajo ciertas condiciones de inmunosupresión esta inmunidad protectora se ve alterada siendo el huésped susceptible a la reinfección o reactivación de los parásitos latentes^{44,45,46}. Por último mencionaremos que se ha encontrado que los neutrófilos juegan un rol importante en la infección por *L. braziliensis* favoreciendo la inducción de una respuesta protectora, hay una cooperación entre neutrófilos y macrófagos para la eliminación de parásitos asociado con producción de TNF α y superóxido⁴⁷.

La expresión clínica de la leishmaniasis tegumentaria, lesión inicial de la enfermedad, muy rica en parásitos, no es otra cosa que la presencia de una fuerte reacción inflamatoria con predominio de histiocitos, linfocitos y monocitos con una gran proliferación de la capa epitelial.⁴⁸

CLÍNICA

La variada clínica de las leishmaniasis, la convierte en una gran simuladora de lesiones cutáneas de otras patologías por lo requiere que el médico clínico y dermatólogo conozca bien las diferentes expresiones y características clínicas de la enfermedad.

El periodo de incubación de la enfermedad cutánea varía de 2 semanas a 2 meses¹⁴, reportándose tiempos de 1 a 2 meses en el 38%⁶ de casos, la forma mucocutánea se presenta meses a años (hasta 20 a 30 años) después de haber cicatrizado la lesión primaria, Tejada⁴⁹ encuentra que el 48.8% de las manifestaciones mucosas se presentan uno a dos años después de la enfermedad cutánea, aunque se ha descrito un caso de presentación mucosa 70 años después de la primoinfección⁵⁰ (Figura 6 y 7), pero en general, se puede decir que el 70% de las lesiones surgen en los primeros de 5 años después de la aparición de la lesión cutánea¹⁴. El síntoma más relevante en la presentación cutánea es el prurito en un 45.2% y en la presentación mucosa se ha descrito prurito nasal, rinorrea, epistaxis y dificultad ventilatoria nasal⁶. El aspecto típico inicial de la lesión cutánea es un leve enrojecimiento circunscrito frecuentemente pruriginoso, luego se evidencia una lesión papulosa que por rascado se excoria, formando exulceración y posteriormente la úlcera típica de leishmaniasis (Figura 8) que se caracteriza por un fondo granulomatoso y bordes infiltrados en rodete o sacabocado e indolora. Se han descrito cuatro formas clínicas: leishmaniasis cutánea, mucocutánea, cutánea difusa y visceral¹⁴. La Leishmaniasis tegumentaria humana, como lo refiere Burstein¹⁶, se presenta en el Perú bajo dos formas: una cutánea y otra cutánea mucosa, estando ausente en nuestro territorio la forma de Leishmaniasis visceral Kala Azar, sus características clínicas varían según la región geográfica donde se presentan; la forma cutánea andina es la llamada "uta" (Figura 9 y 10) siendo predominantemente cutánea con fuerte curación espontánea en un año dejando

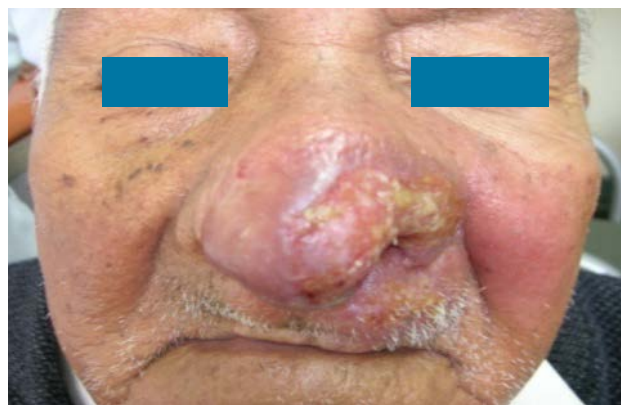


Figura 7: Leishmaniasis mucocutánea 70 años después de la primoinfección.

cicatrices características (Figura 11 y 12), y, la cutánea mucosa metastásica en la selva que es la llamada "espundia", de evolución crónica y difícil control terapéutico. Se estima que el 75 a 80% corresponden a la forma cutánea y el 20 a 25% a las formas mucocutáneas¹⁴. El sistema de vigilancia en Salud Pública DGE-MINSA, establece un cuadro de distribución de casos de leishmaniasis según la forma clínica (Cuadro 2)¹⁷.

Burstein propone una clasificación para denominar las diferentes formas clínicas con criterios epidemiológicos (procedencia), aspectos clínicos y tiempo de evolución (Cuadro 3)⁵¹. Esta clasificación es práctica y se ajusta a la realidad peruana de las leishmaniasis. Sin embargo, se han descrito diversas variantes clínicas de leishmaniasis: formas



Figura 6: Cicatriz de paciente con Leishmaniasis mucocutánea setenta años después de la primoinfección.



Figura 8: Úlcera típica de Leishmaniasis.



Figura 9: Leishmaniasis cutánea andina.



Figura 11: Cicatriz típica de leishmaniasis.

cutáneas únicas (Figura 13) o múltiples (Figura 14), formas ulcerativas (clásica, impetiginosa, ectimatoide, costrosa, fagedémica y úlcera del chiclero) (Figuras 15, 16) y formas no ulcerativas en placas (psoriasiforme o verrucosa) (Figuras 17, 18), papular, nodular (única o linfangítica-esporotricóide) (Figuras 19, 20, 21), tuberculoide y lupoides, pero también pueden presentarse formas mixtas^{14,52}. Las formas ulcerativas son las más frecuentes variando entre 76.6%⁶ y 96.9%⁵². La localización más frecuente de las lesiones cutáneas son zonas expuestas como cara y extremidades, siendo las extremidades inferiores las más frecuentes con un 37.2%, seguido de extremidades

superiores con un 22.6% y cara con un 13.4%⁶. La localización de la lesión mucosa es más frecuente en septo con un 42.4%, que puede o no perforarlo (Figuras 22, 23) seguido de cornetes y ala con un 15.2% cada uno⁶. Al igual que en las formas cutáneas en las formas mucosas también existen variantes clínicas que van de formas proliferativas, vegetantes, destructivas, hipertróficas a formas mixtas ulcerogranulomatosas (Figura 24), pudiendo comprometer el septum, labio superior, paladar, pilares, úvula (Figura 25) y la faringe, considerando que las lesiones en paladar (Figuras 26, 27) son más frecuentemente destructivas y



Figura 10: Leishmaniasis cutánea andina.



Figura 12: Cicatriz típica de leishmaniasis.

Cuadro 2: Casos de Leishmaniasis según forma clínica, por departamentos, Perú 2013. Cortesía del Sr. Biólogo Rufino Cabrera, Dirección de Epidemiología. MINSA.

Departamento	Casos	%	TIA/100 000 hab.	2013 (SE 21)*					
				Leishmaniasis cutánea	%	TIA/100 00 hab.	Leishmaniasis mucocutánea	%	TIA/100 00 hab.
Cusco	369	19,1	28,4	313	17,5	24,1	56	40,3	4,3
Piura	195	10,1	10,7	195	10,9	10,7	0	0	0
Madre de Dios	168	8,7	128,4	154	8,6	117,7	14	10,1	10,7
San Martín	152	7,9	18,6	142	7,9	17,4	10	7,2	1,2
Junín	144	7,5	10,8	137	7,6	10,3	7	5	0,5
Ancash	129	6,7	11,4	129	7,2	11,4	0	0	0
Lima	127	6,6	1,3	125	7	1,3	2	1,4	0
Cajamarca	117	6,1	7,7	115	6,4	7,6	2	1,4	0,1
Ucayali	105	5,4	21,7	102	5,7	21,1	3	2,2	0,6
Loreto	92	4,8	9	73	4,1	7,2	19	13,7	1,9
La Libertad	90	4,7	5	90	5	5	0	0	0
Pasco	65	3,4	21,7	58	3,2	19,3	7	5	2,3
Huanuco	55	2,8	6,5	48	2,7	5,7	7	5	0,8
Amazonas	52	2,7	12,4	47	2,6	11,2	5	3,6	1,2
Ayacucho	25	1,3	3,7	23	1,3	3,4	2	1,4	0,3
Lambayeque	17	0,9	1,4	17	0,9	1,4	0	0	0
Puno	16	0,8	1,2	11	0,6	0,8	5	3,6	0,4
Apurímac	14	0,7	3,1	14	0,8	3,1	0	0	0
Total general	1932	100	6,3	1793	100	5,9	139	100	0,5

Fuente: Sistema de vigilancia en Salud Pública DGE- MINSA

proliferativas¹⁴. Las lesiones en hipofaringe, laringe y tráquea se caracterizan por compromiso de los repliegues aritepliglóticos y aritenoides con lesiones hipertrofiadas (Figuras 28, 29, 30) que dan disfonía, afonía y asfixia.

El compromiso mucoso en las leishmaniasis andinas se producen por extensión cutánea. La perforación de tabique nasal y achatamiento de nariz sin ulceración son propias de leishmaniasis mucocutánea, no observado en leishmaniasis cutánea andina, en la que preferentemente las alas de la nariz son carcomidas.^{14,18}

Cuadro 3: Clasificación Clínica - Epidemiológica y Evolutiva de la Leishmaniasis Tegumentaria en el Perú.

1. Leishmaniasis andina cutánea ("uta")
2. Leishmaniasis andina cutánea mucosa
3. Leishmaniasis selvática cutánea
4. Leishmaniasis selvática cutánea mucosa ("espundia")

Reciente (evolución menor de un año)

Tardía (evolución de más de un año)

El conocimiento de todas las características clínicas mencionadas constituyen una importante arma para establecer un diagnóstico correcto ante la sospecha de leishmaniasis.

**Figura 13:** Leishmaniasis cutánea única



Figura 14. Leishmaniasis cutánea múltiple.



Figura 17. Leishmaniasis cutánea verrucosa.



Figura 15 Leishmaniasis ulcerativa impetiginosa.



Figura 18. Leishmaniasis cutánea verrucosa.



Figura 16. Úlcera del chiclero.



Figura 19. Leishmaniasis nodular.



Figura 20. Leishmaniasis linfagítica.



Figura 23. Perforación del septum.



Figura 21. Leishmaniasis Linfagítica.



Figura 24. Leishmaniasis mucocutánea ulcerogranulomatosa.

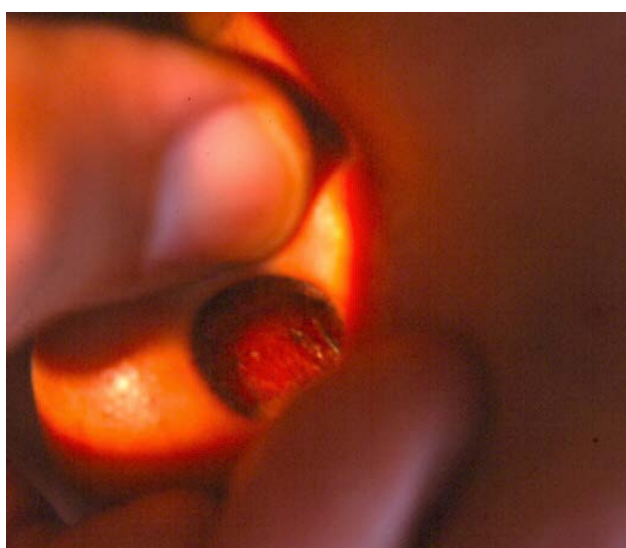


Figura 22. Leishmaniasis mucocutánea con localización en septum.



Figura 25. Leishmaniasis mucocutánea con compromiso de úvula.



Figura 26. Leishmaniasis mucocutánea en paladar proliferativa y destructiva.

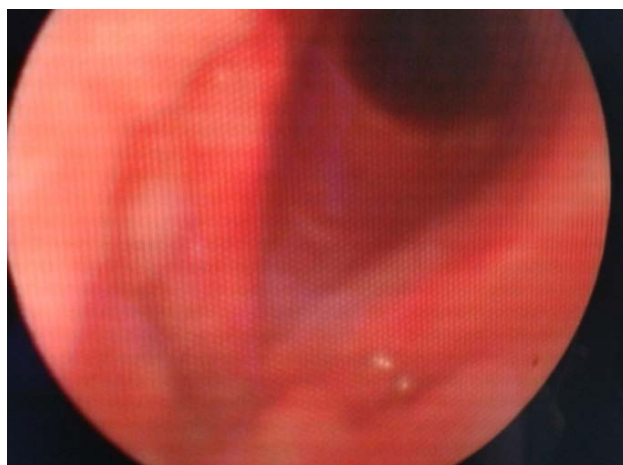


Figura 29. Leishmaniasis mucocutánea con compromiso de cuerdas vocales.



Figura 27. Leishmaniasis mucocutánea proliferativa en paladar.



Figura 30. Compromiso de repliegues aritepigloticos y aritenoides con lesiones hipertrofiantes.

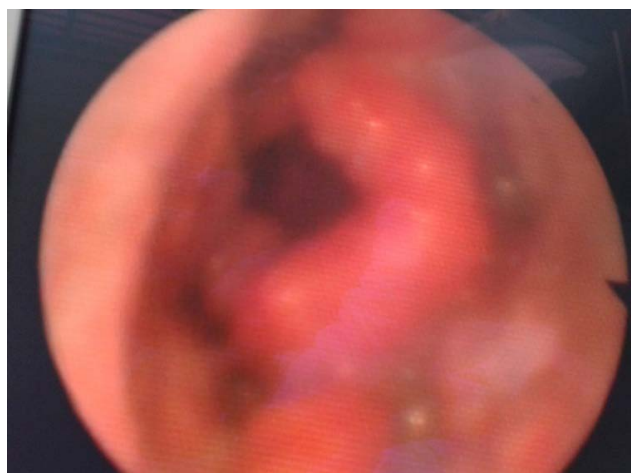


Figura 28. Leishmaniasis mucocutánea con edema de epiglotis.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de las Leishmaniasis deben considerarse tres criterios: la epidemiología, el cuadro clínico sugestivo de leishmaniasis y los exámenes de laboratorio directos e indirectos^{53,54}.

La epidemiología y el cuadro clínico sugestivos han sido ampliamente discutidas y deben tenerse en cuenta al realizarse la evaluación del paciente sospechoso. Diversas revisiones establecen la definición de casos de leishmaniasis^{14,53-56}, siendo Caso probable, los casos de leishmaniasis diagnosticado bajo criterio clínico-epidemiológico, sin confirmación por exámenes de laboratorio y Caso confirmado los casos probables que sometido a exámenes parasitológicos, inmunológicos e

histopatológicos o cultivo demuestran la positividad a la infección por leishmania.

El diagnóstico de laboratorio se agrupa en exámenes directos parasitológicos (mediante el estudio por frotis con coloración de Giemsa o histopatológico con la coloración de hematoxilina-eosina y demostración del parásito en su forma de amastigote (Figura 31), o por aislamiento directo del promastigote por medios de cultivo NNN o por inoculación en Hamsters) y métodos indirectos o inmunológicos (como la intradermorreacción de Montenegro, Inmunofluorescencia Indirecta y pruebas enzimáticas ELISA, Reacción en Cadena de la Polimerasa).¹⁴

El estudio histopatológico mediante muestra obtenida por biopsia es un método diagnóstico importante pero no concluyente, a no ser que se demuestre la presencia del amastigote en las tinciones del tejido. A menudo se observa una reacción granulomatosa inespecífica. Los hallazgos histológicos más frecuentes en 21 muestras de piel muestran en la dermis: granulomas sin necrosis en 61.90%, infiltrado celular a predominio de linfocitos (66.67%), células epitelioides 61.90%, células gigantes en 28.57% y células plasmáticas en 9.53%, necrosis fibrinoide en 14.29%, vasculitis en 57.14%; en la epidermis: acantosis en 14.29%, hiperplasia pseudoepiteliomatosa en 23.80%¹⁸. Existen 5 patrones histopatológicos de leishmaniasis: 1) Reacción. exudativa celular, 2) Reacción. exudativa y necrótica, 3) Reacción exudativa y necrótica granulomatosa, 4) Reacción. exudativa y granulomatosa y 5) Reacción exudativa y tuberculoide (Figuras 32, 33). Las reacciones exudativas y tuberculoides son las menos observadas, este tipo de reacción se presenta principalmente en casos de larga duración⁵⁷.

La Reacción en Cadena de la Polimerasa, hoy en día es, sin duda, un método diagnóstico confirmatorio importante

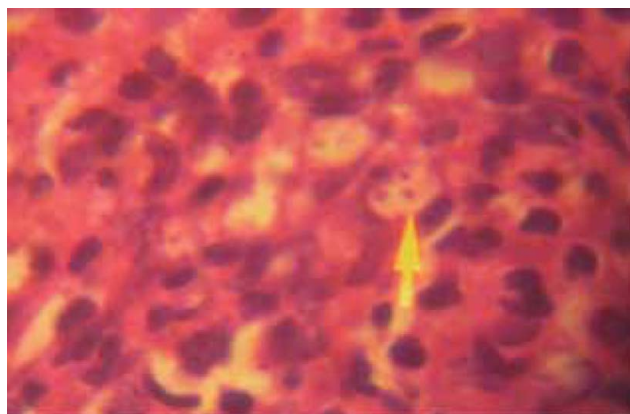


Figura 31. Macrófagos vacuolizados con abundantes amastigotes de *Leishmania*. HE 40X.

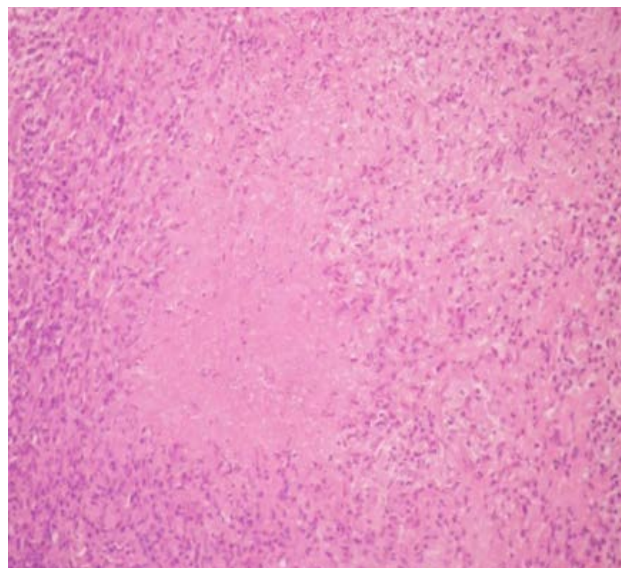


Figura 32. Reacción granulomatosa tuberculoide difusa en dermis reticular con necrosis fibrinoide.

de Leishmaniasis y que nos permite identificar la especie de *Leishmania*, se realiza por amplificación del kDNA y nos permite confirmar un diagnóstico de leishmaniasis cutánea con un alto grado de sensibilidad en los casos que la histopatología es consistente pero no definitivo⁵⁸.

La sensibilidad del PCR varía entre 77 y 93%, el examen directo 85% y el cultivo 72%⁵⁹.

Se ha propuesto adicionalmente en el diagnóstico de las leishmaniasis, un estudio dermatoscópico de lesiones cutáneas identificándose patrones vasculares importantes⁶⁰

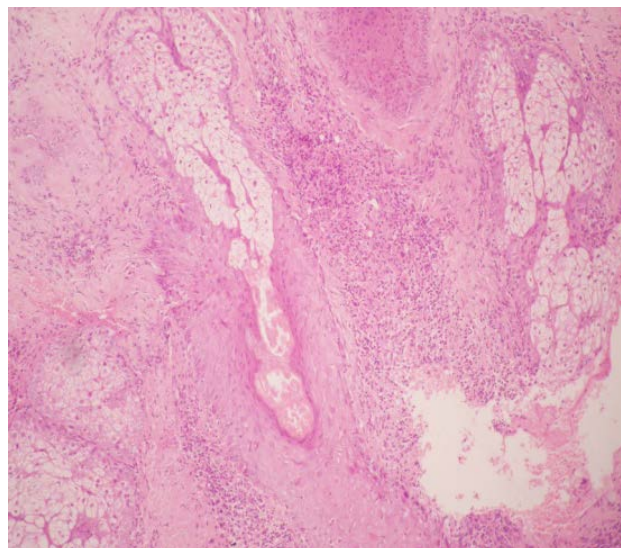


Figura 33: Reacción granulomatosa tuberculoide difusa en dermis reticular con necrosis fibrinoide y compromiso de anexos.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

La evolución de las leishmaniasis va a depender del diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, además de las características propias del huésped, parásito, vector y medio ambiente. La leishmaniasis cutánea andina puede autoresolverse o curarse con los tratamientos instaurados dejando cicatrices inestéticas, pero también puede condicionar fallas o recaídas con el tratamiento, puede comprometer las mucosas sólo por extensión cutánea de las lesiones; es considerada una forma benigna de las leishmaniasis. La infección por *L. braziliensis* en las formas cutáneas selváticas son de más difícil tratamiento por las conocidas resistencias y su tendencia a evolucionar en meses o años a la forma mucocutánea, considerada una forma maligna de la enfermedad, con formas mutilantes y desfigurantes. Existe una persistencia de la infección en las cicatrices de leishmaniasis selváticas, lo que sugiere que la persistencia del parásito es la regla y no la excepción, con lo que podemos establecer que estamos frente a una latencia de esta forma clínica de la enfermedad, que puede activarse, frente a condiciones inmunosupresoras del huésped. Por lo tanto, la enfermedad requiere alerta permanente y vigilancia epidemiológica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen patologías que pueden producir lesiones semejantes a las de las leishmaniasis, por ello es importante conocer estas patologías para establecer las diferencias y plantear los procedimientos de ayuda diagnóstica que nos permitan llegar al diagnóstico correcto. El diagnóstico diferencial de las formas cutáneas andinas deben establecerse con lesiones ulcerativas tropicales y traumáticas, infecciones bacterianas como el impétigo, micobacteriosis atípicas, tuberculosis cutánea, lepra lepromatosa, sífilis secundarias o terciarias, micosis superficiales, reacciones a cuerpo extraño, picadura de insectos sobreinfectadas, miasis, úlceras por vasculopatías, sarcoidosis y neoplasias como los carcinomas. Las formas mucocutáneas plantean diagnósticos diferenciales con micosis profundas como paracoccidioidomicosis, histoplasmosis, con sífilis terciaria, tuberculosis nasal, linfomas centofaciales, vasculitis de Wegener, pian, hanseniasis y carcinomas.

TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento antileishmaniásico es la administración oportuna y completa para prevenir secuelas, complicaciones clínicas, incapacidades funcionales, reducir la falta de respuesta terapéutica a antimoniales y coadyuvar al control de la transmisión de la enfermedad.

Las Leishmaniasis cuentan con un extenso arsenal terapéutico, pero insuficiente, basado principalmente en la quimioterapia, sin embargo, la resistencia a las drogas emergen como principal barrera en las estrategias de tratamiento. El escaso interés de la industria farmacéutica para desarrollar nuevos fármacos antileishmaniales⁶¹ nos llevan a proteger las opciones de tratamiento actuales, adaptando políticas a esquemas terapéuticos que garanticen su cumplimiento con menos efectos colaterales que no obliguen a interrupciones y con ello a generar las resistencias.

En el Perú, los antimoniales pentavalentes como el estibogluconato de sodio (Penstostan® 100mg/ml) y el antimoniato de meglumine o N-metilglucamina (Glucantime® 85 mg/ml),^{14,56,62} siguen siendo las drogas de primera línea a pesar de su toxicidad y la emergencia de resistencia clínica. Como segunda línea se encuentra la Anfotericina B convencional de elevado costo y severos efectos adversos que limitan su uso, a pesar que existe la anfotericina liposomal que es menos tóxica ya que los transportadores liposomales de drogas son ideales para el tratamiento de las leishmaniasis donde sus agentes viven dentro de los macrófagos.^{63,64}

Los esquemas de tratamiento con antimoniales pentavalentes en las formas cutáneas andinas consideran dosis de 20 mg Sb/kg de peso/día vía IV o IM^{56, 65,66}, por 10 días, aplicación diaria, la dosis diaria máxima no debe exceder de 1250 mg⁶. Nosotros proponemos esquemas por vía IM de antimoniato de meglumine o estibogluconato de sodio a las mismas dosis por kilo de peso (considerando la sustancia base) dividido en 2 dosis, cada doce horas, en ciclos de 10 días cada uno y descanso de una semana, con la respectiva monitorización de laboratorio hematológico, perfil hepático, perfil renal y electrolitos, con un número promedio de 3 ciclos con excelentes resultados. Son alternativas de tratamiento descritas la Rifampicina, Dapsona, Ketoconazol, Mebendazol, Metronidazol, Pentamidina, Aminosidina, Itraconazol (alternativa efectiva y bien tolerada), Alopurinol, Levamisol, Interferon gama, Miltefocina, Miconazol, Minomicina + metiluracilo, Rifampicina + Isoniacida, Trimetropima + Sulfametoxasol tratamientos tópicos con Paramomicina al 20%^{67,68} en ungüento por 4 semanas como una terapia efectiva, antimoniales intralesionales, láserterapia y crioterapia. También se ha descrito inmunoterapia en una sola inyección intralesional aplicada cada 6 semanas.⁶⁹ El Imiquimod y la Pentoxifilina han sido utilizadas complementariamente en falla previa a antimoniales, asociándolos con los mismos. Imiquimod asociado a antimonial mostró una curación del 90% en 6 meses, concluyéndose que su uso combinado

podría reducir la cantidad requerida de antimoniales, el tiempo de tratamiento o la incidencia de resistencia.⁷⁰

En las formas mucocutáneas los antimoniales pentavalentes son medicamentos relativamente poco eficaces y sus efectos terapéuticos dependen probablemente del estado inmunológico del paciente.⁷¹ Teniendo en cuenta que el principal agente causal es la *L. braziliensis* en nuestro medio,^{25,26,72} y se han reportado altos índices de resistencia de este agente a los antimoniales^{69,73,74}, así, como eventos adversos como incremento transitorio de transaminasas^{75,76} que obligan a suspender los tratamientos, se deben encontrar drogas y esquemas que no generen interrupciones, con menos efectos colaterales y poca resistencia. Mientras tanto los esquemas de tratamiento señalan el uso de antimoniales pentavalentes a dosis de 20 a 50 mg/kilo de peso/ día, vía IM o IV, por 30 días, aplicación diaria, siendo nuestra propuesta, en esta forma clínica, 5 ciclos, cada uno de 10 días, IM cada doce horas, con descansos de 7 días.

La droga de segunda línea, la anfotericina B, se usa en formas mucocutáneas o formas cutáneas que no han respondido a terapia de primera línea, debe ser aplicada a dosis de 0.5 a 1.0 mg/kg/día IV diluido en 500 ml de dextrosa al 5%, hasta un máximo de 50 mg/día y alcanzar la dosis acumulada de 2.5 a 3 gr. El paciente debe tener monitoreo clínico estricto y pruebas de laboratorio que permitan evaluar la función renal, hepática, hematológica y cardíaca. El problema con esta droga es la nefrotoxicidad, aunque Llanos y col demuestran que la frecuencia y severidad de la nefrotoxicidad disminuye con suplementación de sales.⁷⁷

Se han identificado factores de riesgo para la falla en el tratamiento de las leishmaniasis con estibogluconato siendo los siguientes: pacientes jóvenes, enfermedad temprana, estadías cortas en el lugar de contagio, lesiones múltiples e infección por *L(V)*peruviana y *L(V)* braziliensis⁷⁸.

Sin embargo, aún, no contamos con un medicamento que nos ofrezca seguridad, mínimos efectos adversos, poca o nula resistencia por parte de los parásitos, con altos índices de cura clínica. Mientras tanto, las medidas de prevención en los lugares endémicos siguen siendo la mejor conducta del personal expuesto y de las estrategias en políticas de salud que esperamos sean aplicadas con énfasis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vidyashankar C, Noel GL. Leishmaniasis. *eMedicine Journal* 2002; 3: 1-19
- Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología. Módulos Técnicos. Serie de Monografías. Leishmaniasis. Lima, Perú. 2000: 08-83.
- Grimaldi G, Tesh R, McMahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 697-725.
- Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección de Programa de Control de Enfermedades Transmisibles. Control de Malaria y OEM. Doctrina, Normas y Procedimientos para el control de Leishmaniasis en el Perú. Lima 1995: 1-66.
- Neyra D. Las Leishmaniasis en el Perú. *Folia Dermatol Peru* 1997; 8: 51-5
- Sáenz-Anduaga E, Chávez- Mancilla M. Leishmaniasis en el Hospital Militar Central: Estudio Clínico Epidemiológico. *Dermatol Peru* 2004; 14 (2): 110-20
- Santos A, Branquinho M, Avila-Levy C, Kneipp LF, Sodré. CL Proteins and Proteomics of Leishmania and trypanosome in Subcellular Biochemistry. Ed Harris JR. Springer Science Business. Media Dordrecht 2014.
- Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th Edition, McGraw-Hill. 1998, 217: 1-7.
- Kedzierski Lukasz, Sakthianandeswareni Anuratha, Curtis Joan M., Andrews Philip C, Junk Peter C and Kedzierska Katherine. Leishmaniasis: Current Treatment and Prospects for New Drugs and Vaccines. *Current Med Chem*, 2009, 16, 599-614.
- Roberts LJ, Hadman E, Foote SJ. Leishmaniaia. *Br Med J* 2000; 321: 801-4.
- World Health Organization. Division of Control of Tropical Diseases. Leishmaniasis control home page www.Who.int/health-topic/leishmaniasis.htm.
- World Health Organization. Leishmaniasis and Leishmaniasis HIV co-infection. Report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases. Jun 2001, 10 <http://www.int/heathtopics/Leishmaniasis.htm>
- Helburn NC. Cutaneous leishmaniasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 363-70
- Sánchez-Saldaña L, Sáenz-Anduaga E, Pancorbo-Mendoza J, et al. Leishmaniasis. *Dermatol Peru* 2004; 14 (2): 82-98.
- Weiss Pedro. Epidemiología y Clínica de las Leishmaniasis Tegumentarias en el Perú. *Revista de Medicina Experimental. Instituto de Higiene y Salud Pública. Lima Sep 1943 V. II N 3: 209- 48.*
- Burstein AZ, Guillén OA. Leishmaniasis cutánea y mucocutánea (CIE- 10 B55 1- B55 2) en el Perú. *Rev Peru Med Esp Salud Pública* 2002; 19 (4): 215-218.
- Cabrera Rufino. RENACE – DGE - MINSa. 2013 SE 21 -24.
- Valverde J, Vicuña D. Aspectos clínicos, epidemiológicos e histológicos de la leishmaniasis cutánea andina. *Folia Dermatol*. 2003; 14 (3): 10-14.
- Oré M, Sáenz E, Cabrera R, Sánchez JM, De Los Santos M, Lucas C, Nuñez J, Edgel KA, Sopan J, Fernández J, Baldeviano GC, Arrasco J, Lescano AG, Graf PCF. Outbreak of Cutaneous Leishmaniasis in Military personnel undertaking training activities in the Peruvian Amazon, Basin, 2010. *En Prensa.*
- Stark CG, Wortmann G. Leishmaniasis. *E Med J* 2002; 3: 1-21.
- Kenner JR, Kauh YC, Leishmaniasis. *E Med J* 2001; 2: 1-18.
- De Gopugui MR, Ruiz R. Leishmaniasis: a re-emerging zoonosis. *Int J Dermatol* 2003; 37: 801-14.
- Rondón-Lugo AJ. Tratamiento de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana. Trabajo realizado en el Instituto Nacional de Dermatología 44-48.
- Lucas C, Franke B, Cochay M, Tejada A, Cruz M, Kreutzer R, Barker D, Mc Cann S, Watts D. Geographic distribution and clinical description of Leishmaniasis cases in Peru. *An J Trop Med Hyg* 1998; 59 (2): 312-317.
- Seminario NV, Palomino F, Maita R, Torres E, Carrión E, y col. Leishmaniasis tegumentaria; aspectos clínico-epidemiológicos, etiológicos e inmunohistopatológicos. *Folia Dermatol Peru* 1995; 6 (2): 10-18.
- Tsukayama P, Nuñez Jh, De los Santos M, Soberon V, Lucas CM, Matlashewski G, et al. "AFRET-Based Real-Time PCR Assay to identify the main causal agents of New World Tegumentary Leishmaniasis." *PLOS Neglected Tropical Diseases*. January 2013; 7(1), el 1956.
- Cáceres AG, Galati EAB. Lista de Phlebotominae (Diptera: Psychodidae) para el Perú y especies consideradas como vectores naturales e incriminadas en la transmisión de patógenos de la leishmaniosis tegumentaria y la Enfermedad de Carrión (Verruga Peruana). *Rev Med Exp* 2001; 18 (3-4): 100-106.
- Davies CR, Llanos –Cuentas EA, Campos P, Monge J, Villaseca P, Aye C. Cutaneous Leishmaniasis in the Peruvian andes: Risk factors identifies from a village cohort study. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56 (1): 85-95.
- Lainson R, Shaw J, Silveira F, De Souza A, Braga R, Ishikawa E. The dermal leishmaniasis of Brazil, with special reference to the eco-epidemiology of the disease in Amazonia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz Rio de Janeiro*. 1994; 89: 435-43.
- Herrer A. *Lutzomya peruensis* (Shannon, 1929) Posible vector natural de la uta (leishmaniasis tegumentaria). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1982; 24: 178-82.
- Salazar R, Salazar J, Durand W y col. Distribución geográfica (Diptera: Psychodidae) en el ámbito de la Dirección Regional de Salud Ancash 2000-2001. *Rev Per Med Exp Salud Pública* 2002; 19: S17.
- Tremblay M, Oliver M, Bernier R. Leishmania and the pathogenesis of HIV infection. *Parasitol Today* 1996; 12: 257-61.
- Lerner EA. Vector biology in leishmaniasis transmission: new findings. *Dermatology Progress and Perspectives the Proceedings of the 19 th World Congress of Dermatology Edited by WHC. Burgdorf an SI Kats; 1993: 396-98.*

34. Hall LR, Titus RG. Sand fly vector saliva selectively modulates macrophage functions that inhibit killing of *Leishmanias* major and nitric oxide production. *J Immunol* 1995; 155: 3501-6.
35. Pearson R, Queiroz Sousa A. Especies de *Leishmania*: *Leishmaniasis* visceral cutánea y mucosa. En Mandell, Douglas, Bennett. *Enfermedades infecciosas, principios y prácticas*, 4^a ed. Buenos Aires Panamericana Ed. 1997: 2724-35.
36. Ghosn SH, Kurban AK. *Leishmaniasis* y otras infecciones por protozoos. En *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. 7^a Ed. Editorial Médica Panamericana Buenos Aires 2008; 206: 2001-7.
37. Mougneau E, Bihl F, Glaichenhaus N. Cell biology and immunology of *Leishmania*. *Immunological Reviews* 2011; 240: 286-96.
38. Matte C, Oliver M. *Leishmania*-induced cellula recruitment during the early inflammatory response: Modulation of proinflammatory mediators. *J Infect Dis* 2002; 185: 673-81.
39. Farah F, Klaus N, Frankenburg S, Klion A, Nutman T. Infecciones por Protozoarios y Helmintos. En Fitzpatrick T. *Dermatología en Medicina General*. 4^a Editorial Médica Panamericana Madrid 1997 pp 2882-88.
40. Grevelink G, Lerner G. *Leishmaniasis*. *JAAD* 1996; 34 (2): 257-71.
41. Satoskar A, Durvasula R. Pathogenesis of *Leishmaniasis* New developments in Research. Editorial Springer New York 2014: 2-10.
42. Gomez C, Ávila L, Pinto S, Duarte F, Pereira L, Abrahamsohn I, et al. "*Leishmania* *braziliensis* amastigotes stimulate production of IL-1b, IL 4, IL 10 and TGF-b by PBMC from non-endemic areahhealthy residents". *Brief Definitive Report* 21 Feb 2014; doi: 10.1111/pim.12109.
43. Hartley M, Kohl K, Ronet C, Fasel N. "The therapeutic potential of immune cross-talk in leishmaniasis". *Clin Microbiol Infect* 2013; 19 (2): 119-30.
44. Mukhopadhyay D, Dalton J, Kaye PM, Chatterjee M. "Post Kala-Azar dermal leishmaniasis an unresolved mystery." *Trends Parasitol* Feb 2014; 30 (2): 65-74.
45. Gollob K, Viana A. Dutra W. "Immunoregulation in Human American *Leishmaniasis*: Balancing Pathology and Protection". Accepted Date: 22-Jan-2014; doi: 10.1111/pim.12100.
46. Tubo N, Jenkins M. "CD4T Cells: Guardians of the Phagosome". *Clin Microbiol Review* Ab 2014; 27 (2): 200-13.
47. Novais FO, Santiago RC, Báfica A, Khouri R, Afonso L, Borges VM, Bodskin C, Barral-Netto M, Barron J, Kaye PM, Chatterjee M. "Neutrophils and Macrophages Cooperate in Host Resistance against *Leishmania* *braziliensis* Infection. *Journ Immunol* 1999; 183: 8088-98.
48. Witremundo TJ. *Leishmaniasis* y sus vectores. Available in <http://www.daneprairie.com>.
49. Tejada A. *Leishmaniasis* tegumentaria en el Perú. Investigación epidemiológica-clínica de la leishmaniasis tegumentaria en Cusco y Madre de Dios. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos 1973.
50. Saenz E, Sialer M, Thomas E, Tejada E, Casanova E. *Leishmaniasis* mucocutánea con presentación atípica: setenta años posprimoinfección. *Dermatol Peru* 2013; 23 (1): 37 - 42.
51. Burstein Z. Nuestra experiencia clínica en *Leishmaniasis* tegumentaria en el Perú; intento de agrupar las formas clínicas con un criterio clínico-epidemiológico. I Congreso Nacional de Microbiología y Parasitología, Arequipa - Perú. Resúmenes de trabajos 1964: 62-66.
52. Miranda H, Rodríguez F, Chafloque M. *Leishmaniasis*: formas clínicas y variedades de la forma cutánea en áreas andinas de la región La Libertad. *Folia Dermatol* 2006; 17(2): 65-71.
53. Ampuero JS. *Leishmaniasis*. Ministerio de Salud Perú, INS, 2000: 39-50.
54. Rondón AJ. *Leishmaniasis* tegumentaria americana. En Rondón Lugo AJ. *Temas Dermatológicos*. Pautas diagnósticas y terapéuticas. Caracas: Tipografía Olímpica CA 2001: 262-9.
55. Cuba CA. Diagnóstico parasitológico de la leishmaniasis tegumentaria americana. *Rev Med Exp* 2000; 17: 39-51.
56. Dirección General de Salud de las Personas. Ministerio de Salud. Estrategia Sanitaria de Prevención y control de las Enfermedades Metaxénicas y Otras Transmitidaspor Vectores. Norma Técnica diagnóstico y Tratamiento de la *Leishmaniasis* en el Perú. Lima Dic 2005: 9-10.
57. Vercosa A, Moraes M, Raick A, Llanos A. Histopatología da leishmaniose tegumentar por leishmania *braziliensis*. *Padroes Histopatologicos e estudo evolutivo das lesoes*. Re. *Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. 1986; 28 (4): 253-62.
58. Viana de AR, Nogueira M, Talhari S, de Lima LC, Massone C, Chusciak A, de Oliveira JA. The use of polymerase chain reaction to confirm diagnosis in skin biopsies consistent with American tegumentary leishmaniasis at histopathology: a study of 90 cases. *An Bras Dermatol* 2011; 86 (5): 892-6.
59. Miranda H, Alfaro A, Lora C. Rodríguez L. Estudio comparado de métodos de diagnóstico de la leishmaniasis y caracterización molecular de los agentes etiológicos en la Libertad. *Folia dermatológica*. 2003; 14 (2) 18-23.
60. Llambrich A, Zaballos P, Terrasa F, Torne I, Puig S, Malvey J. Dermoscopy of cutaneous leishmaniasis. *British Jour Dermatol* 2009; 160: 756-61.
61. Santos A, Branquinho M, Avila-Levy C, Kneipp LF, Sondré CL. Proteins and Proteomics of *Leishmania* and trypanosome in Subcellular Biochemistry. Editor Harris JR. Springer Science Business Media Dordrecht 2014.
62. Valencia M, Miller D, Witzig R, Boggild A, Llanos-Cuentas A. " Novel Low-Sost Thermoherapy for Cutaneous Leishmaniasis in Peru". *PLOS Neglected Tropical Diseases*. May 2013; 7 (5): 2196.
63. Salazar M, Castro E. *Leishmaniasis* cutánea, mucocutánea y cutánea difusa. Revisión clínica de los casos en el Hospital Regional de Pucallpa de 1997-1999. *Dermatol Per* 2001; 11: 21-25.
64. Gunduz K, Afsar S, Ayhan S, et al. Recidivist cutaneous leishmaniasis unresponsive to liposomal amphotericin B (AmBisome). *J EuAcad Dermatol Venereol* 2000; 14: 11-13.
65. Roseblatt JE. Antiparasitic Agents. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1161-75.
66. Ministerio de Salud. Aplicación y uso del antimonial pentavalente estibogluconato de sodio en el tratamiento de la *Leishmaniasis*. Directiva DGSP - PNCMOEM N° 004-2001.
67. Klaus SN, Kafka D. Topical paromomycin: a safe and effective therapy for cutaneous leishmaniasis. *Dermatol Progr* *Perspect Proceed of the 19th World Congress of Dermatology*. Edited by WHC, Burgdorf and SI Kats; 1993: 410-11.
68. Hepburn NC. Management of cutaneous leishmaniasis. *Curr Op Infect Dis* 2001; 14: 151-54.
69. Rondón AJ, Convit J. Immunotherapy of leishmaniasis. *Dermatology Progress and Perspectives the Proceedings of the 19th World Congress of Dermatology* Edited by WHC, Burgdorf and SI Kats 1993: 412-14.
70. Arévalo I, Ward B, Miller R, et al. Successfull Treatment of drug – Resistant Cutaneous Leishmaniasis in Humans by Use Imiquimod, an Immunomodulator. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (11): 1847-51.
71. Llanos-Cuentas EA. Tratamiento de leishmaniasis mucosa: Análisis de los factores asociados con la respuesta terapéutica a los antimoniales pentavalentes. Tesis para optar el grado de Doctor en Medicina, UPCH. Escuela de postgrado "Vicctor Alzamora Castro". 1991.
72. Ministerio de Salud Dirección General de Epidemiología. Red Nacional de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico (Lima)*. Vol 23 - Semana Epidemiológica N° 01 (del 29 de Diciembre al 4 de Enero de 2014).
73. Vanaerschot M, Huijben S, Broeck FVD and Dujardin JC. "Drugs resistance in vector borne parasites: multiple actors and scenarios for an evolutionary arms race". *FEMS Microbiol Rev* 2014; 38: 41-55
74. A daui V, Maes I, Huyse T, Broeck FVD, Tallado M, Kuhls K, et al. "Multilocus genotyping reveals a polyphyletic pattern among naturally antimony-resistant leishmanias *braziliensis* isolates from Peru". *Infection, genetics and evolution* 2011; 11: 1873-80.
75. Yardley V, Ortuño N, Llanos-Cuentas A, Chappuis F, De Doncker S, Ramírez et al. "American Tegumentary Leishmaniasis: Is Antimonial Treatment outcome Related to Parasite Drug Susceptibility". *J Infect Dis* 2006; 194: 1168-75.
76. Wise E, Armstrong M, Watson J, Lockwood DN. "Monitoring Toxicity Associated with Parenteral Sodium Stibogluconate in the Day-Case Management of Returned Travellers with New World Cutaneous Leishmaniasis." *PLOS Neglected Tropic Dis* 2012; 6 (6): 1688.
77. Llanos a, Cieza J, Bermardo J, Echevarria J, Biaggioni I, Sabra R, Branch R. Effect of salt supplementation on amphotericin B nephrotoxicity. *Kidney Intern* 1991; 40: 302-308.
78. Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Castillo R, et al. Clinical and Parasite Species Risk Factors for Pentavalent Antimonial Treatment Failure in Cutaneous Leishmaniasis en Peru. *Clin Inf Dis* 2008; 46: 223-31.

Correspondencia: Dra. Eliana Saenz Anduaga
Eliana_saenz@yahoo.com

Recibido: 20-07-17
Aceptado: 24-12-17

Herpes virus

Herpes virus

Jenny Valverde-López¹

RESUMEN

Los herpes virus, después de los virus de la influenza y del resfriado común, son la principal causa de enfermedad viral en humanos.¹ Están ampliamente diseminados en el mundo y tienen la capacidad de establecer latencia en los individuos infectados. Los herpes virus humanos pertenecen a la familia *Herpesviridae*. Por lo menos hay ocho subtipos conocidos que son patógenos para el ser humano^{2,3}. Los subtipos de herpes virus son: el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) y el tipo 2 (HSV-2), el virus varicela-zoster (VVZ), el virus del Epstein-Barr (EBV o HHV-4), el citomegalovirus (CMV o HHV-5), el HHV6, HHV-7 y el HHV-8 (sarcoma de Kaposi). Tienen un genoma ADN lineal de doble cadena, una cápsula icosaédrica rodeada por un tegumento proteico y un manto. Sus diámetros varían de 120 a 300 nm. Todos replican en las células permisivas para cada uno de ellos y permanecen latentes en estas u otras células. Durante la latencia, el ADN viral se encuentra en el interior del núcleo celular, pero no se detectan partículas virales; sin embargo, bajo ciertas condiciones, los virus nuevamente pueden replicarse y establecen una reactivación. Esta replicación en los órganos blanco puede ser asintomática, pero la excreción viral que se produce es igualmente infectiva para otro individuo. En este artículo se revisarán las infecciones producidas por la familia de los herpes virus.

PALABRAS CLAVE: Herpes, virus, enfermedad viral.

ABSTRACT

The herpes virus, after influenza and the common cold viruses, are the main cause of viral disease in humans.¹ They are widely spread in the world and have the ability to establish latency in infected individuals. The herpes virus human belong to the family *Herpesviridae*. There are at least eight known subtypes that are pathogenic for being human^{2, 3}. Herpes virus subtypes are: herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2), the virus Varicella-Zoster (VZV), Epstein-Barr (EBV or HHV-4), Cytomegalovirus (CMV or HHV-5), HHV-6, HHV-7 and HHV8 (sarcoma Kaposi). They have a genome DNA linear doublestranded, icosahedral surrounded by a protein integument capsule and a mantle. Their diameters vary from 120 to 300 nm.

All replicate in permissive cells for each of them and remain latent in these or other cells. During the latency, the viral DNA is located inside the cell nucleus, but not detected viral particles; however, under certain conditions, the virus again can replicate and establish a reactivation. This replication in bodies white it may be asymptomatic, but the viral excretion occurring is equally infective to another individual. The family of herpes virus infections will be revised in this article.

KEY WORDS: Herpes, virus, viral disease.

INTRODUCCIÓN

Los herpes virus, después de los virus de la influenza y del resfriado común, son la principal causa de enfermedad viral en humanos.¹ Los herpes virus humanos pertenecen a la familia *Herpesviridae*. Por lo menos hay ocho subtipos conocidos que son patógenos para el ser humano.^{2,3} Tienen un genoma ADN lineal de doble cadena, una cápsula icosaédrica rodeada por un tegumento proteico y un manto. Sus diámetros varían de 120 a 300 nm.

1. Médico asistente del servicio de Dermatología del Hospital Regional Docente de Trujillo. Profesora de Dermatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Trujillo.

Los herpes virus humanos están ampliamente diseminados en el mundo y tienen la capacidad de establecer latencia en los individuos infectados. Todos replican en las células permisivas para cada uno de ellos y permanecen latentes en estas u otras células. Durante la latencia, el ADN viral se encuentra en el interior del núcleo celular, pero no se detectan partículas virales; sin embargo, bajo ciertas condiciones, los virus nuevamente pueden replicarse y establecen una reactivación. Esta replicación en los órganos blanco puede ser asintomática, pero la excreción viral que se produce es igualmente infectiva para otro individuo. Los herpes virus son capaces de evadir al sistema inmune por diversos mecanismos, tales como: permanecen latentes en células del sistema nervioso y del propio sistema inmune; expresan glucoproteínas en el manto, que pueden ser receptor del fragmento Fc de las inmunoglobulinas y de C3b del complemento; disminuyen la expresión del MHC-1, al unir la fracción B2 microglobulina al interior de la célula infectada; fusionan membranas celulares, lo que permite su diseminación por contigüidad.⁴

Los subtipos de herpes virus son: el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) y el tipo 2 (HSV-2), el virus varicela-zoster (VVZ), el virus del Epstein-Barr (EBV o HHV-4), el citomegalovirus (CMV o HHV-5), el HHV-6, HHV-7 y el HHV-8 (sarcoma de kaposi).⁵

VIRUS DEL HERPES SIMPLE (VHS-1 Y VHS-2)

El virus del herpes simple (VHS) es un miembro de la familia de los *Herpesviridae*, de los cuales el VHS tipo 1 (VHS-1) y el tipo 2 (VHS-2) son los patógenos humanos más importantes. El VHS-1 está asociado a infecciones orofaciales y encefalitis y el VHS-2, a infecciones genitales y puede ser transmitido de las madres infectadas a sus neonatos.⁶⁻⁷

Epidemiología y patogenia

La infección por VHS-1 se adquiere, por lo general, durante la infancia, cuando el 30% a 60% son expuestos a este virus. La seroprevalencia aumenta con la edad y la mayoría de las personas a la edad de treinta o más años es seropositiva para el VHS-1. De 20% a 40% de la población ha tenido algún episodio de herpes labial. La frecuencia de las recurrencias es variable pero hay evidencia que tanto la frecuencia como la severidad de los episodios disminuyen con el tiempo.⁷

La persona se infecta con el VHS-1 al tomar contacto con el virus presente en las lesiones o las secreciones de individuos enfermos o de excretores asintomáticos. Principalmente infecta la piel y la mucosa facial, aunque también puede dar manifestaciones genitales y del SNC. El virus ingresa

y se multiplica en la mucosa oral, generalmente, sin que se exprese clínicamente la infección (asintomática en un 90%). Luego de la infección inicial en el epitelio, los virus contactan los terminales nerviosos sensitivos que inervan la zona y viajan por los axones hasta las neuronas ganglionares del trigémino, donde permanecen en estado de latencia. Frente a ciertos estímulos, como la luz ultravioleta, el estrés, un trauma local, la fiebre o u otra infección, el VHS-1 se reactiva, vuelve por los axones hasta el sitio inicial (o cercano a este) de la infección y se manifiesta como un herpes labial o es excretado en forma asintomática por la saliva.

Tanto la primoinfección como la recurrencia son infecciones localizadas, de tal forma que la viremia no participa en la producción de las manifestaciones cutáneas.⁴

En países occidentales, el VHS-2 es la principal causa del herpes genital y del herpes neonatal.⁴ La adquisición del VHS-2 se correlaciona con la actividad sexual.⁷ A nivel mundial, la prevalencia es cercana al 20%, es mayor en mujeres y aumenta notablemente en las edades de inicio de la actividad sexual.^{4,7} Las primoinfecciones y las recurrencias genitales, en general, son asintomáticas, situación que explica el alto número de contagios que se producen anualmente y el riesgo de infección neonatal. La manifestación clínica de la primoinfección y de la recurrencia de la infección por VHS-2 corresponde al herpes genital. La infección se transmite por el contacto directo con las lesiones o con las secreciones infectadas. Luego de la replicación inicial en el epitelio, los virus contactan los terminales nerviosos sensitivos que inervan la zona y viajan por los axones hasta las neuronas ganglionares (sacro), donde permanecen en estado de latencia. Frente a ciertos estímulos, como la menstruación, un trauma local, fiebre o infecciones, el VHS-2 se reactiva, regresa por los axones hasta el sitio inicial de infección (o cercano a este) y se excreta en la secreción vaginal o el semen, lo que a veces, se acompaña de manifestaciones clínicas. Al igual que el VHS-1, la primoinfección y la recurrencia son infecciones localizadas, sin participación de la viremia en la producción de las manifestaciones cutáneas.

El herpes neonatal se presenta de 1/2500 a 1/5000 partos en EE UU. El 85% de los casos lo adquiere en el momento del parto, a través del contacto con el virus presente en las lesiones o las secreciones genitales maternas. El riesgo de transmisión es mayor en la primoinfección (30%) que en una recurrencia genital materna (3%). Con menor frecuencia se contagian en el periodo posnatal (10%), por lesiones cutáneas maternas o del personal de salud (generalmente por VHS-1). Un bajo porcentaje (5%) se infecta en el útero.⁴

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen del sitio de la infección y del estado inmune del huésped.⁷ El periodo de incubación es de aproximadamente cuatro días, con un rango de dos a doce días.⁶ El herpes labial (VHS-1) se caracteriza clínicamente por vesículas agrupadas en racimo, usualmente pruriginosa. Figura N° 1 y 2.

Gingivoestomatitis y faringitis

La gingivoestomatitis herpética y las faringitis son más comúnmente asociados al VHS-1. Las lesiones incluyen ulceraciones orales que comprometen los paladares blando y duro, la lengua y la mucosa oral, así como las áreas faciales circundantes. Los pacientes con faringitis pueden tener lesiones ulcerosas y exudativas en la faringe posterior, que son difíciles de diferenciarla de una faringitis estreptocócica.⁷ Otros síntomas comunes son fiebre, malestar general, mialgias, dolor, irritabilidad y adenopatía cervical.^{2,7}

La reactivación del virus compromete las lesiones periorales, principalmente la de los labios^{6,7}. Otras localizaciones, que incluyen la nariz, las áreas malares y el mentón, son comprometidas en menos del 10% de los casos. Los síntomas prodrómicos preceden al herpes labial en 45% a 60% de los episodios, son ardor, prurito y quemazón, en el sitio de la erupción.⁷ Aun en los pacientes inmunocompetentes, la severidad de las recurrencias es muy variable.^{6,7} Las lesiones se resuelven en cinco a quince días. Los factores desencadenantes ya mencionados incluyen el estrés, las enfermedades concomitantes, las exposiciones solares, el trauma, la fatiga y la menstruación, entre otros.⁷

El VHS-2 causa infección primaria perioral que es indistinguible de la ocasionada por el VHS-1, excepto que es más común en los adolescentes y los adultos jóvenes después de un contacto oro-genital; sin embargo, las infecciones oro labiales por VHS-2 se reactivan 120 veces menos que las ocasionadas por VHS-1.

Herpes genital

El herpes genital es la principal presentación clínica del VHS-2, aunque puede ser ocasionada por el VHS-1 en 10 a 40% de los casos.⁸ La forma de presentación clínica en la forma primaria en ambos casos es similar.^{8,9} Por lo general, hay lesiones genitales extensas en diferentes estadios de evolución incluidas vesículas, pústulas y úlceras eritematosas, que pueden tardar dos a tres semanas en cicatrizar. Figura N° 3, 4 y 5.

En el hombre, las lesiones ocurren en forma de balanitis o balanopostitis;⁶⁻⁸ en las mujeres, compromete la vulva, el periné, los glúteos, la vagina o el cérvix, y se acompaña de dolor, prurito, disuria, descarga uretral o vaginal y linfadenopatía inguinal. Los signos y síntomas sistémicos son comunes e incluyen fiebre, cefalea, malestar general y mialgias.^{7,8} La radiculomielitis herpética sacra con retención urinaria, neuralgia y constipación puede ocurrir.

La cervicitis por VHS sucede en más del 80% de las mujeres con infección primaria, puede presentarse como una descarga vaginal sanguinolenta o purulenta. Las recurrencias para el VHS-2 varían de individuo a individuo e, incluso, con el tiempo en el mismo paciente. Las infecciones causadas por el VHS-2 se reactivan aproximadamente 16 veces más frecuentemente que las infecciones genitales por VHS-1 y

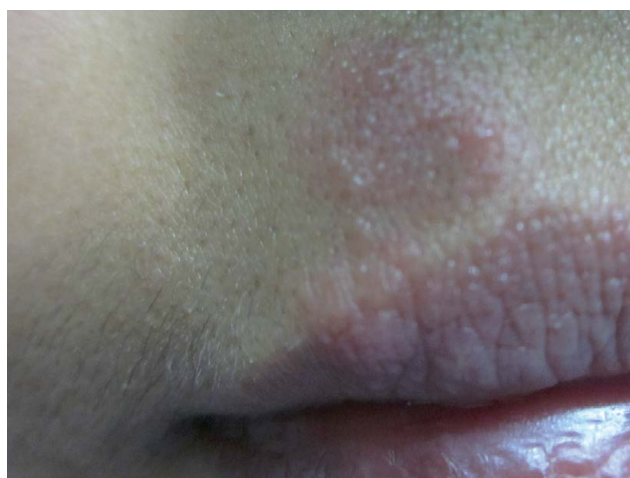


Figura 1. Vesícula agrupada en racimo sobre el labio superior.



Figura 2. Herpes labial producido por el VHS-1. Se aprecia múltiples vesículas que afecta labio inferior, comisura labial y labio superior, con edema del labio.

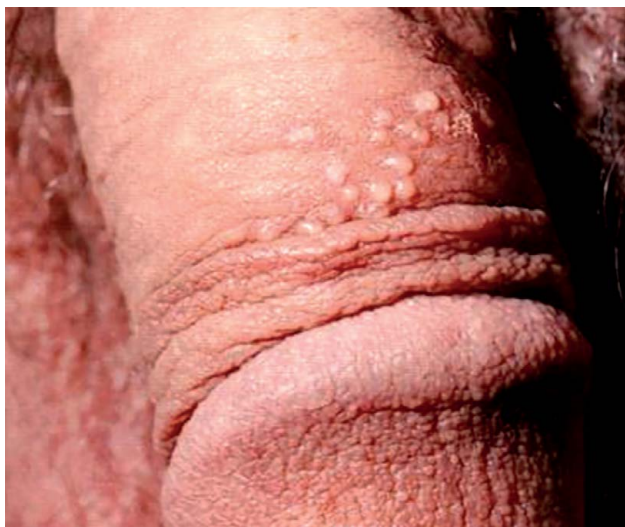


Figura 3. Múltiples vesículas en el dorso del pene causado por el VHS-2.

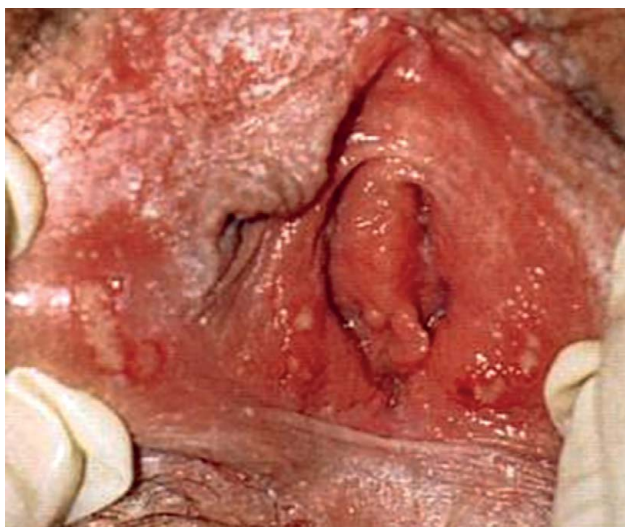


Figura 4. Múltiples vesículas y exulceraciones en la mucosa genital.VHS-2.



Figura 5. Infección por el virus del herpes simple tipo II recurrente (VHS-2) localizado en la nalga.

en promedio tres a cuatro veces por año, aunque pueden aparecer incluso semanalmente. Las recurrencias tienden a ser más frecuentes los primeros meses y años después de la infección primaria. Las manifestaciones clínicas clásicas de las recurrencias incluyen pequeñas lesiones vesiculares agrupadas en el área genital o cercana a esta, pueden ocurrir siempre en el mismo o en distinto lugar. Pueden ser precedidas por pródromo –dolor, prurito, ardor– y son menos severas que la infección primaria. Sin tratamiento, las lesiones cicatrizan en seis a diez días. Ocasionalmente, puede estar asociado a endometritis, salpingitis o prostatitis. Las infecciones anales y perianales sintomáticas o asintomáticas son frecuentes.

Panadizo herpético

El VHS infecta la piel de cualquier lugar. El panadizo herpético, más comúnmente ocasionado por el VHS-1, es la infección de los dedos adquirida por inoculación directa o por extensión directa desde las mucosas en la infección primaria. Ocurre en los niños que succionan sus dedos durante la gingivostomatitis primaria y en el personal médico. La zona afectada es eritematosa y edematosa, usualmente compromete los dedos de las manos y es pustular y dolorosa. La fiebre y la linfadenopatía local son comunes y pueden ser recurrentes.

Otras manifestaciones herpéticas

El herpes puede ser transmitido entre los atletas, en deportes que hacen contacto, el llamado herpes *gladiatorum*, que en ocasiones llegan a provocar pequeños brotes entre los miembros de los equipos. Las lesiones pueden aparecer en los lugares de trauma, como el tronco, la cara, el cuello, el pabellón auricular, los brazos y las manos.⁷

El eccema herpético o erupción variceliforme de Kaposi aparece por la inoculación del virus en una piel afectada por un eccema, es usualmente una manifestación de infección primaria en un niño con dermatitis atópica.

La micosis fungoide, el síndrome de Sezary, la enfermedad de Darier, enfermedades ampollares (particularmente si recibe inmunosupresores) y las quemaduras de segundo o tercer grado pueden también complicarse con una diseminación del virus. La infección puede ser leve o fatal (sobre todo cuando está complicada con infecciones bacterianas o bacteriemias por estafilococo, estreptococo o pseudomonas). De forma típica aparecen vesículas sobre las áreas activas o recientemente afectadas por la dermatitis atópica; por lo general, en la cara, unos días después de la exposición, acompañadas de fiebre alta y adenopatías. La viremia con infección de órganos internos puede ser fatal.

El eccema herpético en niños pequeños se considera una emergencia médica y el tratamiento temprano con aciclovir puede salvarle la vida.⁷

A las infecciones recurrentes por el VHS se las relaciona como un factor precipitante de eritema multiforme, el que desarrolla de forma aguda, autolimitada y recurrente.⁷

Las complicaciones del sistema nervioso central incluyen meningitis aséptica, radiculopatía sacra, mielitis transversa y meningitis linfocítica recurrente benigna (meningitis de Mollaret). De estas complicaciones la meningitis aséptica es la más frecuente y la mayoría de casos ocurre en asociación con infección primaria. Aproximadamente un tercio de las mujeres y uno de diez varones con infección primaria presentan signos meníngeos.⁸

Herpes virus en el neonato

La infección genital por el VHS raramente es transmitido por la madre al feto durante el embarazo y ocurre en casi uno de cada 300 000 nacidos vivos en Norteamérica.⁶ En el neonato, se describen dos formas: la intrauterina y la neonatal.

En la intrauterina, las lesiones comienzan entre las 24 y 48 horas de vida (vesículas, ampollas de gran tamaño, ausencia de piel o cicatrices en el cuero cabelludo). Frecuentemente son prematuros de peso bajo, con compromisos del sistema nervioso central, los ojos y la piel, se asocia a mortalidad alta.

Los neonatos que adquieren el herpes dentro de los 28 días de vida tienen mayor riesgo de diseminación viral y de prematuridad, es un factor de riesgo de infección sistémica. El herpes neonatal presenta tres formas clínicas, que pueden superponerse: mucocutánea, diseminada y del sistema nervioso. La forma mucocutánea está limitada a la piel, los ojos y las mucosas; la forma diseminada afecta el pulmón, el hígado y el sistema nervioso central; el compromiso del sistema nervioso central no compromete otros órganos internos.⁹

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por el VHS depende de la presentación clínica; muchas veces la historia y la clínica son suficientes. Sin embargo, por las implicancias emocionales y terapéuticas, el diagnóstico debe ser confirmado cuando sea posible.⁷

El diagnóstico se confirma por el aislamiento del virus en cultivo celular, la detección de antígenos o la PCR. El cultivo celular permite la tipificación del virus y es relativamente rápido, de cinco a siete días.^{6,8,10} El diagnóstico serológico solo determina una exposición antigua, no discrimina el

serotipo. El PCR del líquido cefalorraquídeo es el método de elección cuando hay afectación del sistema nervioso central y en el herpes neonatal.⁶

La prueba citológica de Tzanck es rápida y permite realizar un diagnóstico presuntivo, con una sensibilidad del 50% al 70%; un resultado negativo no es determinante, y requiere una correcta técnica para la toma de material y un citólogo entrenado, para su interpretación.^{7,9}

Diagnóstico diferencial

Hay que diferenciarlo del impétigo, las aftas, la herpangina, el eritema multiforme, la sífilis primaria y el chancroide; así, como de la enfermedad de Chron, el síndrome de Behçet, la dermatitis de contacto, el síndrome de Reiter, la psoriasis y el liquen plano, entre otros.^{2,8}

TRATAMIENTO

Primer episodio (vía oral)

Aciclovir, 400 mg, tres a cinco veces por día, por siete a diez días; o valaciclovir, 500 mg, dos veces por día, por siete a diez días; o fanciclovir, 250 mg, dos veces por día, por cinco a siete días.

Episodios recurrentes (vía oral)

Aciclovir, 400 mg, tres a cinco veces al día, por cinco días; o aciclovir, 800 mg, dos veces al día, por cinco días; o valaciclovir, 500 mg, dos veces al día, por tres a cinco días; o valaciclovir, 1 g, una vez al día, por cinco días; o fanciclovir, 125 mg, dos veces al día, por cinco días.

Tratamientos supresores (vía oral)

Aciclovir, 400 mg, dos veces al día; o valaciclovir, 1 g, una vez al día; o valaciclovir, 500 mg, una vez al día; o fanciclovir, 250 mg, una vez al día.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Coinfección con VIH

En presencia de episodios extensos y con tendencia a la cronicidad, se usará cualquiera de los antivirales disponibles, a dosis mayores que las habituales, pero no mayores de: aciclovir, vía oral, 800 mg, cinco veces por día, por siete a diez días; o valaciclovir, vía oral, 1 g, dos veces por día, por cinco a diez días; o fanciclovir, vía oral, 500 mg, dos veces por día, por cinco a diez días.

En caso de no poder utilizar la vía oral (por intolerancia, gravedad del cuadro o mala absorción), se administrará la medicación por vía endovenosa (EV): aciclovir, EV, 5 a 10

mg/kg peso, cada ocho horas, por diez días. Los casos de resistencia al aciclovir son poco frecuentes, por lo general, ocurre en pacientes VIH; en ellos se utiliza foscarnet, EV, 40 mg/kg peso, cada ocho horas.^{2,3,6,8-11}

VIRUS VARICELA-ZOSTER (VVZ)

Afectación dolorosa de los nervios cutáneos circunscrita a un dermatoma, con erupción vesiculosa posterior, resultado de la reactivación del virus varicela-zóster (VVZ) latente en la raíz dorsal o el ganglio del nervio craneal. La primoinfección por VVZ se manifiesta como varicela.¹²

EPIDEMIOLOGÍA

La seroprevalencia de VVZ en Sudamérica es más del 90% después de los 11 años. La incidencia del herpes zóster (HZ) es de 10 a 20% a través de la vida y aumenta con la edad; a los ochenta años, el 50% habrá desarrollado la enfermedad. Es más frecuente en las personas que bordean los cincuenta años (30%) y es rara en los menores de quince años (5%). La raza negra tiene 25% más de susceptibilidad al HZ, y en cuanto al sexo no existen diferencias. La principal población de riesgo son los pacientes inmunodeprimidos (con leucemia, linfoma, mieloma múltiple, que reciben inmunosupresores –durante el trasplante de un órgano– o esteroides sistémicos). Infecciones como la tuberculosis, la sífilis, el paludismo y el sida predisponen al desarrollo de HZ. La leucopenia absoluta se correlaciona con afectación sistémica grave. Cerca del 20% de pacientes desarrolla complicaciones. La más común es la neuralgia post herpética (NPH), seguida de la sobreinfección bacteriana y las complicaciones oftálmicas. El HZ se padece una sola vez, pero el 1% a 5% puede presentarlo otra vez y menos del 1% lo padecen más de dos veces. La recidiva siempre es en el mismo dermatoma.¹³

ETIOLOGÍA

El VVZ pertenece al grupo de los herpesvirus, mide 200 nm, tiene una nucleocápside que rodea al núcleo que contiene el ADN genómico lineal de doble hélice. El VVZ puede producir dos tipos de patologías: la varicela, más frecuente en la edad infantil, y el HZ, más frecuente en los adultos.¹³⁻¹⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fase prodrómica

Suele comenzar entre las 48 horas y los siete o más días, con dolor de tipo punzante, parestesias o prurito, que preceden a la aparición de las lesiones y varía desde una

mayor sensibilidad al tacto o disestesias, frecuente en jóvenes, hasta dolor intenso mantenido o intermitente, frecuente en ancianos. En un 5%, usualmente niños, pueden presentar febrícula, linfadenopatía, malestar general, fotofobia y cefalea de forma concomitante. Puede no existir sintomatología previa y la erupción cutánea ser la primera manifestación.¹⁴⁻¹⁵

Fase aguda

Se inicia con una erupción máculo-papulosa-eritematosa, que tiene una localización metamérica, unilateral. Su lesión elemental es la vesícula (12 a 24 horas), que pasa a pústula (en tres a cuatro días) y, finalmente, a costra (en siete a diez días). Figuras N° 6 al 13. El brote sucede durante siete días, lo que explica la distinta antigüedad de las lesiones de una misma zona, y la curación ocurre en diez a quince días aproximadamente. A medida que las costras van cayendo, pueden aparecer cicatrices. Son frecuentes las sobreinfecciones bacterianas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*.



Figura 6. Herpes zoster. Placas eritematosas, edematosa de superficie vesiculosa de trayecto metamérico.



Figura 7. Herpes Zoster. Compromiso de la parte anterior izquierda.



Figura 8. Compromiso facial en una niña de 8 años. Afecta la parte izquierda de la frente, parpado acompañado de edema.



Figura 11. Herpes Zoster en una paciente de la cuarta edad. Cuadro clínico más marcado.



Figura 9. Herpes Zoster. Múltiples vesícula agrupadas en el área del abdomen.



Figura 12. Herpes Zoster con múltiples lesiones que confluyen.



Figura 10. Herpes Zoster. Múltiples vesículas en diferentes estadios evolutivos en la parte lateral izquierda del abdomen.



Figura 13. Herpes zoster, con presencia de vesículas y ampolla que han confluido.

En inmunocompetentes las vesículas son escasas y se forman solo durante tres a cinco días; en inmunodeprimidos continúan por más de una semana. El trastorno afecta con mayor frecuencia a los nervios situados entre T3 y L2. Las raíces son tomadas con frecuencia diferente: torácica, 46%; lumbar, 20%; rama oftálmica trigeminal, 14,5%; cervical, 12%; sacra, 5%; facial, 2%; el compromiso también puede ser diseminado (0,4%) o visceral (0,1%).

La afectación del conducto auditivo externo se debe a la reactivación del virus acantonado en el ganglio geniculado. En el 10 al 20% de los casos pueden afectarse los nervios facial y auditivo, con la aparición de diferentes complicaciones, como acúfenos, hipoacusia, hiperacusia, sordera, vértigo, disgeusia y disminución del gusto.

El síndrome de Ramsay-Hunt consiste en la aparición de parálisis facial y de dolor y vesículas en el conducto auditivo externo y pérdida del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua.

La rama oftálmica del trigémino inerva al ojo y también a la piel de la frente, el paladar y la punta de la nariz, por lo que la aparición de dolor y vesículas en alguna de estas zonas debe poner en alerta sobre la posible aparición de herpes zóster ocular y sus complicaciones, lo que ocurre en el 50% al 72% de los casos.^{14,15}

Fase de neuralgia posherpética

La incidencia global está entre 9% y 14%, es excepcional en pacientes menores de veinte años (4%) y mucho más frecuente en los mayores de 65 años (35% a 65%). Es la causa más frecuente de dolor refractario a analgésicos en los gerontos y una causa concurrente de suicidio en mayores de setenta años.

La NPH es definida como el dolor que aparece treinta días después de la desaparición de las lesiones cutáneas, puede ser quemante, lancinante y asociado a hipoestesia. La resolución espontánea a los dos meses es de 50% y al año, de 80%; en un pequeño porcentaje de los casos, puede persistir hasta una década.^{12,14}

PATOGENIA

Durante la afección varicela, el VHZ pasa de las lesiones de la piel y de las mucosas a las terminaciones nerviosas sensoriales contiguas. Es transportado centrípetamente, hasta los ganglios sensitivos, donde se inicia una infección latente: el virus permanece silente, pero con capacidad para reinfectar. El HZ es más frecuente en los dermatomas afectados con mayor intensidad.

Cuando la resistencia del huésped disminuye por debajo del nivel crítico, el virus se multiplica y crece dentro del

ganglio sensitivo y da lugar a una necrosis neuronal y una inflamación intensa, que se acompañan habitualmente de una neuralgia intensa. Los virus se liberan alrededor de las terminaciones nerviosas sensoriales en la piel y provocan grupos arracimados de vesículas, características del HZ.

La infección de las neuronas motoras en el cuerno anterior y la inflamación de la raíz nerviosa anterior causan parálisis local, la que puede acompañar a la erupción cutánea, y finalmente, la extensión de la infección al sistema nervioso central puede originar una mielitis ascendente o una meningoencefalitis.

Son condiciones para el desarrollo del HZ: la inmunosupresión por virus de la inmunodeficiencia humana, la enfermedad de Hodgkin, la farmacoterapia inmunosupresora, los corticosteroides y la irradiación de la columna espinal; así como los tumores localizados en las raíces nerviosas, ganglio dorsal o estructuras adyacentes, un traumatismo local, la manipulación quirúrgica de la medula espinal y el envenenamiento o la terapia con metales pesados. Por otro lado, la sinusitis frontal puede precipitar el zóster oftálmico.

Cuando la respuesta para neutralizar la liberación del virus en la piel es rápida, el resultado es un episodio de dolor radicular sin erupción (zóster *sine herpette*), caracterizado por un incremento coincidente de anticuerpos frente al virus de la varicela zóster. En cambio, si la respuesta del huésped es retardada o deficiente, la duración y la gravedad de la infección local aumenta y la diseminación hematogena del VVZ es más prolongada y extensa.¹⁴

DIAGNÓSTICO

Es fundamentalmente clínico. Excepcionalmente, se hace un estudio citológico del contenido de las vesículas para comprobar, con la tinción de Tzanck, si existen células multinucleadas gigantes. El cultivo de virus en el líquido vesicular es muy lento. Por otro lado, la biopsia sirve para descartar otras causas y la PCR en sangre permite el diagnóstico en los casos de herpes sin lesiones cutáneas.^{14,15}

Diagnóstico diferencial

Las lesiones del HZ pueden simular impétigo, eccema herpeticum, enfermedad de mano-pie-boca, penfigoide y otras enfermedades ampollares.

La neuralgia debe diferenciarse de las patologías del hueso, músculo o vísceras situadas por debajo del dermatoma afectado; entre ellas, trauma, neoplasia, fractura, inflamación (colecistitis, apendicitis) e infección, así como mononeuritis diabética, patología vertebral (aplastamiento, degeneración, neoplasia), isquemia cardiaca, pleuritis y tabes dorsal.¹⁴⁻¹⁵

COMPLICACIONES

Las personas mayores de 65 años tienen cuatro veces más riesgo de complicaciones que los menores de 35 años. Entre las complicaciones del HZ más frecuentes están la NPH, la sobreinfección bacteriana y el zóster ótico, y entre las menos frecuentes, las diseminaciones viscerales en el huésped inmunocomprometido.

La neuralgia es la complicación más frecuente (10% a 70%) y se divide en neuralgia herpética aguda (dentro de los treinta días desde el inicio de la erupción), neuralgia herpética subaguda (de treinta a ciento veinte días después del inicio de la erupción) y NPH (definida como el dolor pasados al menos ciento veinte días desde el inicio del proceso).

Las complicaciones oculares (rama nasociliar del nervio oftálmico) se observan en el 50% de los casos de HZ. La aparición de vesículas en la base de la nariz (signo de Hutchinson) es una alerta de una complicación ocular, como uveítis anterior y compromiso corneal (queratitis epitelial puntata, queratitis de estroma y queratopatía neurotrópica).

La hemiparesia contralateral retardada (encefalitis de grandes vasos o arteritis granulomatosa) tiene una mortalidad de 20% a 25% y ocurre semanas o meses (promedio siete semanas) después del episodio inicial. Hay cefalea y hemiplejía secundaria a parálisis en el sitio contralateral a la erupción.

La afectación visceral es rara, con una mortalidad menor de 1%, incluso en los inmunodeprimidos. La muerte ocurre por encefalitis de vaso pequeño, neumonía o vasculopatía trombótica cerebral.¹²

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es limitar la aparición de lesiones y evitar su generalización; aliviar el dolor que suele acompañar a la infección cutánea; prevenir o disminuir la intensidad del dolor que se asocia con la NPH, y evitar las complicaciones agudas o crónicas que puedan surgir durante el transcurso de la infección.

La aplicación de antivirales tópicos no es eficaz. Durante la fase aguda, se puede emplear compresas frías o lociones de calamina y soluciones antisépticas y secantes, como el permanganato potásico al 1/10 000. Deben evitarse las curas oclusivas y no deben utilizarse cremas de corticoides.

El tratamiento del HZ con antivirales es de urgencia en los pacientes mayores de cincuenta años o con inmunodeficiencia, en el herpes craneal y en los casos asociados a dermatitis atópica grave o a lesión eczematosa extensa. También, cuando hay afección de más de un

segmento, lesiones hemorrágicas en las mucosas y más de cincuenta lesiones.

Los antivirales se administran dentro de las 72 horas del comienzo de los síntomas cutáneos, principalmente el dolor. El valaciclovir (1 g, tres veces al día, por siete días) y el fanciclovir (250 mg, tres veces al día, por siete días) tienen mejor biodisponibilidad y farmacocinética que el aciclovir (800 mg, cinco veces al día, por siete días). La brivudina (125 mg, una vez al día, por siete días) es el fármaco ideal si la función renal deteriorada.¹²⁻¹⁵

Tratamiento analgésico

La prednisona, 40 a 80 mg/d, puede aliviar el dolor de los primeros días, en los pacientes mayores de 50 años, pero no previene la NPH. En el dolor leve, los analgésicos, como dipirona o paracetamol, y los AINE son útiles. El uso precoz, dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas, de antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina, de 25 mg/d hasta 150 mg/d, junto con aciclovir, reduce de forma significativa la aparición de la NPH. Otras alternativas son la carbamazepina, la gabapentina y la pregabalina. Con la carbamazepina, considerar las interacciones medicamentosas. La gabapentina se administra 300 mg/d, el día 1; luego se aumenta 300 mg/d, cada día (600 mg, el día 2; 900 mg, el día 3, ...), hasta alcanzar la dosis eficaz o una dosis máxima de 3 600 mg/d; en las personas mayores, el aumento de la dosis debe ser más lento. La dosis eficaz de gabapentina puede mantenerse como dosis de mantenimiento hasta dos meses. La pregabalina se administra a la dosis de 150 a 600 mg/d.^{12,15-16}

Tratamiento de la neuralgia posherpética

Por vía tópica, la capsaicina al 0,025-0,075%, cinco veces al día, hasta que los neurotransmisores acumulados son deplecionados, y la lidocaína al 5%, en parches, cada doce horas.

Se usan antidepresivos tricíclicos (25 a 150 mg), como la amitriptilina, la nortriptilina, la imipramina y la desimipramina. Los anticonvulsivantes más utilizados son la fenitoína (100 a 300 mg), la carbamazepina (100 mg con aumentos progresivos de 100 mg cada tres días) y la gabapentina. Cuando el tratamiento médico no es útil, los bloqueos neuronales regionales han demostrado ser efectivos.^{12,15-16}

PREVENCIÓN

La vacuna de la varicela brinda protección a los individuos susceptibles de infección por varicela, tiene un 99% de efectividad, pero su acción de evitar el herpes zóster es dudosa.

La inmunoglobulina de la varicela zóster es usada en personas susceptibles o inmunocomprometidas. Se administra tan pronto como sea posible, después de la exposición y antes de que pasen las primeras 96 horas. La inmunoglobulina se administra por inyección intramuscular, una ampolla de 125 U, por cada 10 kg de peso (dosis máxima sugerida, 625 U o cinco ampollas), y brinda una protección media de tres semanas.¹⁴

PRONÓSTICO

Depende del grado de inmunosupresión, la edad y las complicaciones posteriores. En los pacientes inmunocompetentes jóvenes, el pronóstico es bueno, pero en los pacientes con enfermedades que comprometen la inmunidad, la NPH e, incluso, la muerte no son ajenas.¹⁴⁻¹⁵

Virus del Epstein-Barr (EBV ó HHV-4)

El virus del Epstein-Barr es ubicuo y afecta aproximadamente al 95% de la población adulta mundial. La infección primaria ocurre mayormente en la infancia y causa una infección usualmente leve y asintomática; sin embargo la infección primaria en la adolescencia causa mononucleosis infecciosa en 30 a 70% de los casos y aproximadamente el 20% de los linfocitos B son infectados con el EBV. Esta diferencia relacionada con la edad en la progresión de la enfermedad aun no ha sido determinada. Se transmite a través de la saliva e inicialmente infecta las células epiteliales en la oro y nasofaringe y posteriormente a los linfocitos B. Después de la infección lítica primaria, el EBV persiste durante toda la vida y puede permanecer en fase de latencia reactivándose ocasionalmente (la fase lítica ó activa). Los factores desencadenantes para la reactivación son desconocidos, pero el proceso es una interacción dinámica entre la respuesta inmune del huésped hacia el EBV y la infección¹⁷. Se ha relacionado al EBV con Esclerosis múltiple¹⁸ y también con tumores como el linfoma de Burkitt, el linfoma de células NK/T, carcinoma de nasofaringe, linfoma de Hodgkin, linfomas malignos en pacientes inmunocompetentes, carcinoma gástrico y de mama. Este potencial oncogénico puede estar relacionado con su habilidad para infectar y transformar los linfocitos B; sin embargo el mecanismo exacto por el que el EBV promueve la oncogénesis permanece incierto.¹⁹

Citomegalovirus (HHV-5)

El Citomegalovirus afecta al 40-99% de la población adulta dependiendo de la condición socioeconómica y de la etnia. La infección en individuos inmunocompetentes pasa desapercibida. Después de la infección primaria en diversos tipos de células (epiteliales del hígado, pulmón, riñón,

glándulas salivales, intestino grueso, placenta, fibras de músculo liso, fibroblastos, células neuronales y mieloides) el citomegalovirus permanece latente en las células CD34 mieloides progenitoras de la cuales se reactiva. Esta reactivación aparece con la alteración del sistema inmune y puede ser severo con consecuencias fatales. Los hallazgos clínicos en pacientes inmunocomprometidos son fatiga, hepatitis, enterocolitis, encefalitis, neumonitis, alteración en la médula ósea y retinitis en pacientes con SIDA. También está asociado con una menor sobrevivencia en pacientes trasplantados. La infección congénita puede llevar a sordera y a una incapacidad permanente en infantes.¹⁸

HHV-6

El HHV-6 fue aislado por primera vez en 1986 de la sangre periférica de 6 pacientes con enfermedades linfoproliferativas y SIDA. El virus es altamente prevalente en todo el mundo y se adquiere dentro del primer año de vida, afecta mayormente individuos entre los 6 y 12 meses de edad; después de la infección primaria la reactivación puede manifestarse en individuos inmunocomprometidos; raramente en adultos inmunocompetentes. Existen 2 variantes definidas como A y B en base a sus propiedades genéticas y biológicas. La infección primaria en la infancia es casi exclusiva de la variante B y se asocia a un cuadro febril que incluye a la roséola infantum. Las infecciones primarias en adultos son muy raras. Después de la infección primaria el HHV-6 se caracteriza por una latencia prolongada en las células mononucleares de sangre periférica, glándulas salivales y cerebro. Durante períodos de inmunosupresión se reactiva y puede causar encefalitis, neumonitis y supresión de médula ósea.²⁰

HHV-7

El HHV-7 es un virus T-linfotrópico aunque puede afectar otros grupos celulares, la prevalencia en adultos es alta y prueba de ello constituye la transferencia de Ig G HHV-7 en los neonatos. Los anticuerpos declinan seis meses después del nacimiento y los niños seronegativos son susceptibles a contraer la infección. La infección primaria por HHV-7 ocasionalmente provoca exantema súbito y la adquisición es gradual en los primeros 5 a 6 años de vida. Después de la primera infección persiste toda la vida y se transmite a través de la saliva. Aunque el virus invade y ocasionalmente persiste en el cerebro, poco se conoce las consecuencias de la infección en sistema nervioso central en el inmunodeprimido. Recientemente se informaron casos de encefalitis o meningitis en niños de 15, 5 y 9 años de edad después de recibir trasplante, sugiriendo que HHV-7 podría desempeñar algún rol patogénico en estas circunstancias.

En huéspedes inmunocompetentes la inmunofluorescencia indirecta es útil para distinguir IgG HVH-6 de HVH-7 mediante muestras de sueros secuenciales. Estas pruebas pueden identificar infección primaria de larga data; toda vez que la habilidad de formar anticuerpos es baja se confirma infección reciente, pero si esta avidéz es alta, la infección pudo haber sucedido en las seis semanas previas. Tradicionalmente el diagnóstico de infección primaria por HVH-6 y 7 consistió en parear sueros de la fase aguda y la convalecencia para demostrar la conversión. Un método alternativo rápido consiste en identificar anticuerpos IgG y DNA en suero de fase aguda; si está presente DNA en ausencia de anticuerpos se interpreta como viremia actual que ocurre en la fase aguda de la infección, antes que sean generados los anticuerpos.²¹

HHV-8 (SK)

Como todos los herpesvirus, VHH-8 exhibe dos fases distintas en su ciclo de vida: una lítica y una latente. En los hospederos sanos, las células infectadas de manera latente forman un reservorio hermético de infección viral crónica controlado por el sistema inmune. Al igual que el virus linfotrófico humano de células T, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, papilomavirus y virus del Epstein-Barr, el VHH-8 es capaz de inducir tumores malignos en humanos. De la misma manera, como ocurre con esos virus oncogénicos, el VHH-8 ha sido implicado en varios mecanismos para la transformación e inmortalización celular.

La prevalencia de la infección con VHH-8 varía geográficamente y está influenciada por factores de riesgo ambientales. La infección en países no endémicos (Estados Unidos, norte de Europa, Asia con seroprevalencia de 1 a 3%) esencialmente ocurre en varones homosexuales y bisexuales; en esta población, los mayores factores de riesgo específicos identificados para contraer la infección son los siguientes: seropositividad o coinfección con el VIH, múltiples parejas sexuales y antecedentes de enfermedad de transmisión sexual sugestiva de contaminación con VHH-8 durante el acto sexual. En esos países, la contaminación de manera heterosexual con este virus es relativamente infrecuente; sin embargo, se ha reportado una prevalencia importante en mujeres con los mismos factores de riesgo antes mencionados, pero con valor más bajo comparado con pacientes homosexuales masculinos infectados con VIH. Otro hecho que hace sospechar que la infección con este virus puede ser transmitida por vía sexual radica en la prevalencia del ADN del VHH-8 en próstata y semen medidos mediante PCR, el cual ha sido reportado en diversos estudios realizados con un rango tan amplio que

va de 0 a más de 90%. En contraste, en países endémicos (Mediterráneo, África, América del Sur con seroprevalencia de 20 a 70%), existe una alta seroprevalencia para el VHH-8 principalmente en individuos cuyas edades fluctúan entre 1 a 15 años, lo que significa que la mayoría de ellos adquirieron la infección durante la infancia; esto sugiere la existencia de una ruta de transmisión no sexual, particularmente se ha propuesto la transmisión materno-fetal, lo que afianza la hipótesis de una transmisión a través de contacto estrecho de persona a persona, principalmente por la saliva, transfusión sanguínea (incidencia de VHH-8 en donadores de sangre 2 a 5%), así como un bajo pero significativo riesgo asociado con el uso de drogas intravenosas.

El análisis de secuencias de la región altamente variable (ORF K1) han permitido la identificación de cuatro subtipos mayores de VHH-8 (A, B, C, D), los cuales se encuentran distribuidos de manera diferente alrededor del mundo: en Europa y Estados Unidos predominan los subtipos A y C, mientras que el subtipo B predomina en África y el D está presente en las islas del Pacífico. Otros subtipos han sido identificados recientemente los cuales son: E, presente en poblaciones antiguas tipo indios americanos brasileños; Z, detectado en niños de Zambia y F, identificado en la tribu Bantu de Uganda.

Los signos y síntomas que se presentan son inespecíficos, entre ellos se incluyen: fiebre, artralgias, edema, artrosinovitis, esplenomegalia, linfadenopatía, diarrea, fatiga y rash eritematoso, los cuales han sido reportados en asociación con la seroconversión de los anticuerpos a VHH-8, tanto en pacientes inmunocomprometidos como en sujetos sanos. Se ha observado una fuerte correlación entre las manifestaciones clínicas y los niveles de replicación viral. Dentro de las herramientas diagnósticas con las que se cuentan para detectar la infección con VHH-8 se encuentran las siguientes:

- a. PCR, la cual amplifica del genoma viral.
- b. Hibridación mediante técnica de southern blot (se utiliza como una prueba adicional confirmatoria).
- c. Debido a la localización tisular del virus, en la actualidad se encuentran en desarrollo técnicas inmunohistoquímicas e hibridación in situ.
- d. Diversas pruebas serológicas de diagnóstico han sido descritas y son frecuentemente utilizadas en ensayos de laboratorio de investigación: inmunofluorescencia indirecta utilizando líneas celulares infectadas con VHH-8, inmunoenzimáticos o inmunoblot basados en proteínas recombinantes; sin embargo, muy pocas se encuentran disponibles comercialmente, además de

estar limitadas por su sensibilidad y especificidad. No ha sido establecido un método sensible y específico que sea considerado como “estándar de oro” para identificar individuos infectados.²⁰

Sarcoma de Kaposi

El Sarcoma de Kaposi es un tumor vascular muy inflamatorio y angiogénico el cual expresa altos niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor del crecimiento de fibroblastos ([bFGF]/ FGF-2), necesarios para el mantenimiento de esta lesión. Es la neoplasia más común en pacientes con sida. Los pacientes con estas patologías asociadas típicamente presentan un bajo conteo de células CD4+ (< 150 células/mm³), así como una elevada carga viral para VIH (> 10,000 copias/mm³). Por lo tanto, sarcoma de Kaposi se define como una enfermedad angioproliferativa de celularidad mixta de origen multifactorial que ocurre predominantemente en la piel, vísceras y nódulos linfáticos. Las lesiones del sarcoma de Kaposi involucran desde lesiones tipo parche o placa en los estadios tempranos hasta lesiones nodulares características de los estadios tardíos. Figura N° 14 y 15. La lesión es histológicamente compleja; existe proliferación de células en forma de huso de origen endotelial, las cuales son características y son consideradas como las células tumorales de estas lesiones. A pesar de su homogeneidad morfológica, estas células en huso representan una población heterogénea dominada por células mononucleares endoteliales activadas, mezcladas con fibroblastos, células de músculo liso, células de origen dendrítico y monocítico, así como infiltrado de células plasmáticas y abundantes espacios neovasculares abiertos. Estos vasos sanguíneos prominentes y edema son formas peculiares del sarcoma de Kaposi, principalmente en estadios tempranos. La regresión de estas lesiones se ha reportado que ocurren dentro de los siguientes ocho meses de iniciada la terapia antirretroviral, paralelamente al incremento en el conteo de células CD4+ y descenso en la carga viral de VIH, lo que indica el marcado éxito de la terapia. La ruta definitiva de transmisión continúa en debate; sin embargo, han sido consideradas las formas: horizontal (sexual), vertical (sanguínea, durante el nacimiento, saliva o por contacto de persona a persona) o a través de órganos trasplantados. Al inicio de la década de los 90, diversos estudios sugirieron que el sarcoma de Kaposi que se presenta en pacientes infectados con el VIH1 se encontraba relacionado a un agente infeccioso transmitido por vía sexual. Aunque la infección con VIH es el factor o cofactor etiológico mayor de riesgo para el desarrollo de sarcoma de Kaposi, estudios epidemiológicos sugieren la presencia de otros cofactores de riesgo (posiblemente



Figura 14. Sarcoma de Kaposi clásico que afecta el pie derecho.



Figura 15. Sarcoma de Kaposi clásico. Pápulas, nódulos y tumores angiomatosos, además múltiples manchas violáceas que afecta el pie.

transmitidos por vía sexual) los cuales juegan un papel importante en la etiología del tumor. En la actualidad existe suficiente evidencia acumulada que demuestra que el VHH-8 es el agente causal de todas las formas de sarcoma de Kaposi (SK). Como se ha mencionado anteriormente, esta enfermedad ocurre en cuatro formas epidemiológicas diferentes: SK clásico, SK Africano, SK iatrogénico y SK asociado a sida. A pesar de las diferencias epidemiológicas, los rasgos histológicos de todas las formas de sarcoma de Kaposi son similares; sin embargo, muchas diferencias pueden ser reconocidas. La forma clásica se presenta predominantemente en varones jóvenes descendientes de mediterráneos o europeos orientales, la lesión se desarrolla lentamente, y por lo general inicia e involucra primariamente sólo la piel. La forma endémica del sarcoma de Kaposi (rango de incidencia de la 5 por 100,000 habitantes) se constituye como el tumor que con mayor frecuencia se presenta en varones de ciertos países de África Central; sin embargo,

desde el advenimiento de la pandemia del sida se presenta con la misma frecuencia en ambos sexos en el continente Africano, con una disminución significativa en la relación hombre mujer de 19:1 a 1.7:1, especialmente en el este de África. El sarcoma de Kaposi que ocurre después de la administración de terapia inmunosupresiva, especialmente en receptores de trasplantes, tiende a ser clínicamente agresiva. En áreas de alta prevalencia alrededor de 5% de receptores de trasplantes son afectados; estos pacientes exhiben lesiones más extensas que pueden ser: linfáticas y orales y frecuentemente pueden desarrollar lesiones viscerales de tipo fatal.²⁰

Enfermedad multicéntrica de Castleman (EC)

La enfermedad de Castleman (EC) también denominada hiperplasia linfoide angiofolicular. Desde 1996, la enfermedad de Castleman asociada con infección por VIH ha sido ligada a coinfección con VHH-8. Se trata de una entidad clinicopatológica rara, perteneciente a los desórdenes linfoproliferativos localizado en la zona del manto de los ganglios linfáticos y el bazo, de etiología desconocida. Se caracteriza histológicamente por una marcada linfoproliferación de tipo folicular que afecta a los nodos linfáticos (linfadenopatía recurrente), hiperplasia angiofolicular usualmente asociada con proliferación linfocítica policlonal, fiebre, hepatoesplenomegalia, pérdida de peso, sudoración excesiva, anemia hemolítica, edema y neuropatía; frecuentemente progresa a linfoma no Hodgkin por infiltración de células plasmáticas. También puede asociarse con síndrome de POEMS, amiloidosis e insuficiencia renal. Muchos de los casos de esta enfermedad se asocian a infección con VHH-8, lo que virtualmente ocurre en 100% de los casos asociados además con infección por VIH+ y en 40 a 50% de los casos VIH-. La enfermedad se clasifica en dos formas: localizada y multicéntrica. El tipo originalmente descrito es el localizado en 70% de los casos en el mediastino, el cual se caracteriza por presentarse en niños y adultos de edad media (30 años), quienes presentan una gran masa solitaria en el mediastino o un marcado agrandamiento de los nódulos linfáticos periféricos o abdominales, en más de 90% de los casos sin síntomas constitucionales. La forma multicéntrica de la enfermedad se presenta como una linfadenopatía difusa frecuentemente asociada con hepatoesplenomegalia y manifestaciones sistémicas como son astenia, pérdida de peso y fiebre. No existen marcadores biológicos específicos de esta enfermedad; sin embargo, en la forma multicéntrica puede encontrarse elevación del rango de sedimentación, anemia, trombocitopenia e hipergammaglobulinemia policlonal. La opción de tratamiento para la forma

localizada es la resección quirúrgica completa con una fuerte posibilidad de curación sin presencia de recaída. En la forma multicéntrica no existe consenso terapéutico, pero diversos autores en muchos casos recomiendan la utilización de radio o quimioterapia, corticosteroides, interferón alfa o anticuerpos monoclonales anti-CD20+ (antirreceptor IL-6), ácido retinoico y ganciclovir. Esplenomegalia dolorosa o citopenia periférica pueden requerir esplenectomía. La terapia no ha mostrado una reducción de la exacerbación o la prevención de secuelas a largo plazo. El pronóstico de esta forma es menos favorable, con cifras de curación de tan sólo 20% de los casos.²⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. University of South Carolina, School of Medicine. Microbiology and Immunology on line. Disponible en <http://www.med.sc.edu/micro>
2. Bruce A, Hairston B, Rogers R. Diagnosis and management of oral viral infections. *Dermatol Ther*. 2002;15:270-286.
3. Chakrabarty A, Beutner K. Therapy of other viral infections: herpes to hepatitis. *Dermatol Ther*. 2004;17:465-490.
4. Yeung-Yue K, Brentjens M, Lee P, Tyring S. The management of herpes simplex virus infections. *Curr Op Infect Dis*. 2002;15:115-122.
5. Meyding-Lamade U, Strank C. Herpesvirus infections of the central nervous system in immunocompromised patients. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5:279-296
6. Whitley R, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet*. 2001;357:1513-18.
7. Marques A, Strauss S. Herpes simplex. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York: Mc Graw Hill Company; 2008. p.1873-1885.
8. Kimberlin D, Rouse D. Genital herpes. *N Engl J Med*. 2004;350:1970-7.
9. Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection. *Curr Op Infect Dis*. 2004;17:243-246.
10. Drake S, Taylor S, Brown D, Pillay D. Regular review: Improving the care of patients with genital herpes. *BMJ*. 2000;321:619-623.
11. Pielop J, Wood A, Hsu S. Update on antiviral therapy for herpes simplex virus infection. *Dermatol Ther*. 2000;13:235-257
12. Choo PW, Galil K, Donahue JG, et al. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med*. 1997;157:1217-24.
13. Grann JW Jr, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2002;347(5):340-346.
14. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia: pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med*. 1996;335:32-42.
15. McCrary M, Severson J, Tyring SK. Varicella zoster virus. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:1-14.
16. Wareham D. Postherpetic neuralgia. *Clin Evid*. 2005;14:1017-25.
17. Holck A, Duus K, Houen G. Epstein-Barr Virus in Systemic Autoimmune Diseases. *Clinical and Developmental Immunology*, vol. 2013, Article ID 535738, 9 pages, 2013. doi:10.1155/2013/535738
18. Halenius A, Hengel H. Human Cytomegalovirus and Autoimmune Disease. *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 472978, 15 pages, 2014. doi:10.1155/2014/472978
19. Grywalska E, Markowicz J, Grabarczyk P, Pasiarski M, Rolinski J. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Postepy Hig Med Dosw* 2013; 67: 481-490
20. Bai Y, Wang Z, Sun K, Yao H. HHV-6-associated acute lymphadenitis in immunocompetent patients: a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7:3413-3417
21. Ward KN. Human herpesvirus-6 and -7 infections. *Curr Op Infect Dis* 2005; 18:247-52.
22. Barba J. Herpes virus 8: Sarcoma de Kaposi, enfermedad de Castleman y linfoma de efusión primario. *Rev Latinoamer Patol Clin* 2012;59: 43-55

Correspondencia:
Dra. Jenny Valverde López
Email: jennyvalverde4@gmail.com

Recibido: 27-05-17
Aceptado: 24-07-17

Malformación Linfática Microquistica Escrotal

Scrotal microcystic lymphatic malformation

Jacqueline Cabanillas-Becerra¹, Winston Maldonado-Gómez²

RESUMEN

Las malformaciones linfática son anomalías vasculares raras, la mayoría son congénitas y de localización más frecuente en cabeza y cuello, el escroto es una de las localizaciones más raras. El caso clínico que se presenta corresponde a una malformación microquistica escrotal, con lesiones clínicas que pueden plantear el diagnóstico diferencial con verrugas vulgares, y que deberían ser reconocidas por los dermatólogos para un diagnóstico adecuado y tratamiento oportuno. El tratamiento quirúrgico es el método más usado para las malformaciones microquisticas en escroto.

PALABRAS CLAVES: malformación linfática, malformación microquistica escrotal, tratamiento quirúrgico.

ABSTRACT

Lymphatic malformations are rare vascular abnormalities, most are congenital and the most common localization are in head and neck. Scrotum is a rare locations. The clinical case presented corresponds to a microcystic scrotal malformation, with clinical lesions that may pose a differential diagnosis with common warts, and should be recognized by dermatologists for proper diagnosis and treatment. Surgical treatment is the most commonly used method to treat scrotal microcystic scrotal malformation.

KEY WORDS: lymphatic malformations, microcystic scrotal malformation, surgical treatment.

INTRODUCCIÓN

El sistema vascular linfático es esencial para mantener el balance de líquidos, la repuesta inmune y la absorción de las grasas. Cuando se producen alteraciones en el sistema linfático desde la etapa embrionaria aparecen las malformaciones linfáticas.¹ En estas malformaciones vasculares de flujo lento la terminología ha sido tremendamente confusa.²

Las malformaciones linfáticas que afectan a la piel se pueden clasificar en dos categorías: linfedema y malformaciones linfáticas congénitas. El linfedema puede ser primario como resultado de una hipoplasia de los troncos y los nódulos linfáticos, y secundario a otros procesos, por disfunción del sistema linfático. Las malformaciones linfáticas congénitas se presentan como malformaciones quísticas únicas o múltiples, superficiales o profundas. Estas lesiones quísticas se dividen en macroquisticas (previamente llamadas higromas quísticos y linfangiomas cavernosos), microquisticas o mixta.³

Los términos linfangioma, linfangioma circunscrito, linfangioma simple, hemangioma verrucoso y angioqueratoma circunscrito se han utilizado para denominar malformaciones linfáticas microquisticas. Las malformaciones linfáticas macroquisticas y microquisticas pueden aparecer juntas, por separado y también asociados a otras malformaciones capilares, venosas o arteriovenosas.⁴

La aproximación genética a las malformaciones linfáticas no ha sido posible. Ocurren esporádicamente y de haber causas genéticas son probablemente mutaciones somáticas, ya que si ocurriesen en células germinales serían letales.⁵

1. Médico Asistente Servicio Dermatología Hospital Regional de Lambayeque.

2. Médico Asistente Servicio Dermatología Hospital Regional de Lambayeque.

Estas lesiones están siempre presentes al nacimiento, aunque pueden no manifestarse hasta años más tarde. Su crecimiento es paralelo al crecimiento del niño, y es frecuente que por infecciones o traumatismos presenten episodios de inflamación, en ocasiones de gran intensidad, que pueden causar importantes problemas, ya que la localización más frecuente de estas lesiones es la cabeza y el cuello.¹

Se presenta el caso clínico de una malformación microquística escrotal, de ubicación poco frecuente y plantea el diagnóstico diferencial con otras entidades como hernia escrotal, tumor extratesticular (hemangioma, leiomioma o fibroma), hidrocele localizado, angioqueratomas, verrugas víricas, maltrato infantil, etc.

Las malformaciones linfáticas microquísticas, son alteraciones vasculares de poca prevalencia, En su mayoría son congénitas pero pueden ser adquiridas también. Se presentan como malformaciones quísticas únicas o múltiples, superficiales o profundas. Afecta por igual a ambos sexos. La mayor incidencia es durante la infancia.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 10 años natural y procedente de Guadalupe, la Libertad. Estudiante. Tiempo de enfermedad de 7 años, inicia su enfermedad a los 3 años de edad, con escasas lesiones papulares y vesiculares asintomáticas en escroto, incrementándose en número y tamaño con el tiempo, a la edad de 8 años se agrega secreción transparente por dichas lesiones. Por persistencia y aumento de las lesiones así como de la secreción que lo lleva a utilizar pañal descartable acude al servicio de dermatología del Hospital Regional de Lambayeque.

Antecedentes prenatales parto a término, eutócico, lactancia materna hasta los 6 meses, vacuna completas de acuerdo al calendario MINSA, a los 3 años de edad cirugía de fimosis.

Al examen físico preferencial se evidencia la zona escrotal con aumento en el grosor de la piel (figura 1) y cubierto por numerosas pápulas color piel, algunas de aspecto verrucoso, además pseudovesículas en escroto y pene (figura 2), de contenido claro, asociadas a presencia de secreción transparente abundante (figura 3). Resto del examen normal.

Se le realizó una ecografía testicular donde se informó microcalcificaciones testiculares bilaterales y engrosamiento difuso de la piel escrotal.

En la biopsia de piel escrotal se encontró una epidermis acantótica, con capilares linfáticos dilatados en dermis superficial e infiltrado linfocítico estromal, la epidermis por encima de los vasos ectásicos se encuentra atrófica y hay aumento de las crestas epidérmicas (figura 4) dando la



Figura 1. Piel escrotal engrosada, con pápulas color piel y algunas verrucosas.



Figura 2. Pseudovesículas (linfangiectasias) sobre piel escrotal y en pene.



Figura 3. Secreción transparente que exuda de una de las lesiones papulares en la parte inferior del escroto.



Figura 4a. Capilares linfáticos ectásicos con epidermis suprayacente adelgazada y aumento de las crestas epidérmicas. (HE 40X)

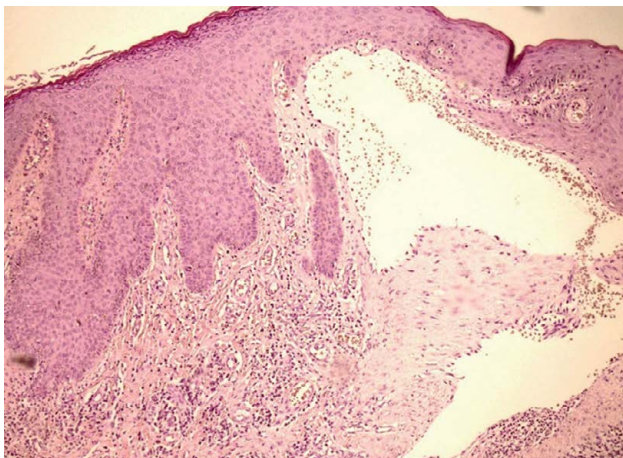


Figura 4b. Capilares ectásicos con contenido de glóbulos rojos. (HE 100X)

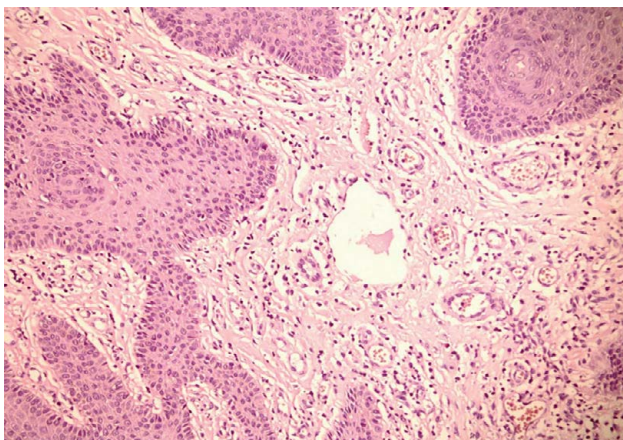


Figura 4c. Capilares ectásicos con contenido de material proteináceo. (HE 400X)

aparición de una localización intraepidérmica de los vasos; a mayor detalle se aprecian vasos con contenido de glóbulos rojos (figura 5) y material proteináceo (figura 6).

DISCUSIÓN

Las malformaciones linfáticas congénitas están siempre presentes al nacimiento, aunque pueden no manifestarse hasta años más tarde y es frecuente que por infecciones o traumatismos presenten episodios de inflamación, en ocasiones de gran intensidad, que pueden causar importantes problemas, ya que la localización más frecuente de estas lesiones es la cabeza y el cuello.⁷

Se producen por un fallo en la conexión entre los vasos linfáticos distales con los canales linfáticos, en la literatura actual sigue denominándose linfangioma circunscrito.⁸ Estas estructuras, por tanto, están excluidas de la circulación linfática general, y no suele presentarse nunca linfedema como manifestación.

La presentación clínica es variada. La forma más frecuente es como pequeñas pseudovesículas translúcidas de contenido líquido claro que llamamos linfangiectasias y que pueden aparecer en cualquier localización, incluso en las mucosas.⁴ Estas, en ocasiones, por comunicación de la malformación con el sistema venoso con el que tienen un origen embriológico común, se llenan de sangre y presentan color violáceo. Estas vesículas suelen agruparse formando placas encima de la malformación subyacente, pero la extensión de la lesión cutánea no es un buen indicador de la parte profunda, que habrá que determinar con una prueba de imagen.

Estas lesiones también pueden presentarse como lesiones verrucosas simulando verrugas o como lesiones verrucosas sobre un fondo violáceo, con aspecto de angioqueratoma. Cuando estas lesiones son profundas en dermis papilar o en tejido celular subcutáneo podemos ver simplemente un poco de púrpura en la epidermis en los episodios de inflamación de modo que, en ocasiones, se ha confundido con maltrato infantil. Aunque estas lesiones son benignas, su naturaleza crónica predispone a infecciones, que pueden causar malestar y angustia en el paciente, además las descargas linfáticas frecuentes de las lesiones rotas requieren tratamiento radical.⁹ Ocurren con mayor frecuencia en la cabeza, cuello y axila, pero se pueden encontrar en cualquier órgano del cuerpo excepto en el cerebro.¹⁰

Los hallazgos de la biopsia de piel comprenden una epidermis acantótica, sobre elevada respecto al nivel general de la piel; en dermis papilar, incluyen: capilares linfáticos dilatados que se extienden a la epidermis suprayacente,

infiltrado linfocítico estromal a veces evidente, vasos vacíos con ocasional material proteináceo o glóbulos rojos. Los capilares linfáticos dilatados o linfangiectasias dan la apariencia clínica de vesículas. Hay atrofia de la epidermis justo por encima de estos vasos con aumento de las redes de crestas que hacen a los vasos parecer intraepidérmicos, emulando el cuadro de un angioqueratoma. En lesiones extensas los capilares linfáticos pueden extenderse al tejido subcutáneo.¹¹

En el diagnóstico por imágenes la ecografía puede ser de gran ayuda, pero probablemente es más útil,¹² la realización de una resonancia magnética para determinar la extensión de las mismas.¹³

Lesiones vesiculares superficiales y pequeños pueden ser tratados con láser de dióxido de carbono, el láser de colorante pulsado, lipectomía asistida por radiografía superficiales, pero tienen altas tasas de recurrencias, y el tratamiento con láser puede llevar a formación de queloides.^{9,14}

En la literatura hay varios informes de malformaciones microquísticas en escroto, pero la mayoría son lesiones uniloculares subcutáneas,^{15,16,17} Wong y col,¹⁸ reportan un caso de múltiples lesiones en escroto en un paciente adulto de 39 años con un tiempo de enfermedad de 20 años, y que por recidiva de lesiones tratados con técnicas conservadoras (escisión local, cauterización, ablación con láser y crioterapia), requirió de escrotoectomía total y reconstrucción con injertos de piel de espesor parcial, sin recidivas tras 6 meses de seguimiento.

Debido a que los vasos linfáticos se encuentran dentro de la capa de la dermis

de la piel y la fascia dartos, la completa escisión de los tejidos subcutáneos, junto con las lesiones superficiales es fundamental en la prevención de recurrencias.¹⁹ La escisión quirúrgica es el método más eficaz para el tratamiento extenso o profundamente localizadas.¹⁸

En el paciente presentado, el tratamiento quirúrgico es la mejor opción de manejo, por lo que se hizo la correspondiente interconsulta con el servicio de Urología y Cirugía Plástica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smith R.J. Lymphatic malformations. *Lymphat Res Biol.* 2004;2:25-31.
2. Salazard,J. Londner,D. Casanova,J. Bardot,G. Magalon. Les malformations lymphatiques: aspects cliniques et evolution. *Ann Chirurg Plast Esthétic,* 2006;51:412-422.
3. Radhakrishnan,S.G. Rokcson The clinical spectrum of lymphatic disease. *Ann NY Acad Sci.*2008;1131:155-184.
4. Davies,M. Rogers Morphology of lymphatic malformations: a pictorial review *Australas J Dermatol.*2000;41:1-7.
5. Brouillard,M. Vikkula Genetic causes of vascular malformations *Hum Mol Genet.*2007;16:140-149.
6. Kocer U, Atakan N, Aksoy HM, et al. Late-Onset Superficial Lymphatic Malformation: Report of a Case and Review of the Literature. *Dermatol Surg.*2003;29:291-3.
7. Del Pozo, M. Gómez-Tellado, J.C. López-Gutiérrez. Vascular Malformations in Childhood. *Actas Dermosifiliogr.*2012;103:661-78.
8. Pui MH, Li ZP, Chen W, et al. Lymphangioma: Imaging diagnosis. *Australas Radiol* 1997;41:324-8.
9. Demir Y, Yenidunya S, Atabay K. Extensive Lymphatic Malformation of Penis and Scrotum. *Urology* 2001;58:106.
10. Lohrmann C, Foeldi E, Langer M. Diffuse lymphangiomatosis with genital involvement – evaluation with magnetic resonance lymphangiography. *Urol Oncol* 2011;29:515-22.
11. Weedon D. 2002. Patología cutánea. Edición en español. Ed. Marbán, S.L. España. 838-9.
12. Davies,M.Rogers,A.Lam,C.Cooke-Yarborough Localized microcystic lymphatic malformations-ultrasound diagnosis *Pediatr Dermatol.*1999;16:423-429.
13. Dubois,M. Alison Vascular anomalies: what a radiologist needs to know. *Pediatr Radiol.*2010;40:895-905.
14. Swanson DL. Genital lymphangioma with recurrent cellulitis in men. *Int J Dermatol.* 2006;45:800-4.
15. Sadikoglu B, Kuran I, Ozcan H, et al. Cutaneous Lymphatic Malformation of the Penis and Scrotum. *J Urol.*1999;162:1445-6.
16. Vikicevic J, Milobratovic D, Vukadinovic V, et al. Lymphangioma Scroti. *Pediatr Dermatol.*2007;24:654-6.
17. Yagmurlu Y, Gokcora IH, Duran E, et al. A Children's disease of rarity: "Scrotal Lymphangioma Circumscriptum." *Int Urol Nephrol.*2004;36:229-33.
18. Wong R, Melnyk M, Tang SS, Nguan C. Scrotal lymphangiomatosis: a case report. *Can Urol Assoc J.* 2012;6(1):11-4.
19. Morey AF, Meng MV, McAninch JW. Skin Graft Reconstruction of Chronic Genital Lymphedema. *Urology.*1997;50:423-6.

Correspondencia
Dra. Jacqueline Cabanillas-Becerra
Email: jjcbmedic@hotmail.com

Recibido: 10-11-17
Aceptado: 18-12-17

Esporotricosis cutánea diseminada en un paciente con Síndrome de Down

Cutaneous disseminated sporotrichosis in a patient with Down syndrome

María A. Yengle¹

RESUMEN

La esporotricosis es una micosis profunda producida por el hongo Sporotrix Schenckii, prevalente en países de climas templados como el nuestro. De todos los tipos clínicos. La esporotricosis cutánea diseminada en una de las menos frecuentes y se presenta principalmente en inmunodeprimidos. A continuación se presenta el caso de un paciente varón de 35 años con Síndrome de Down, natural y procedente de la selva del Perú que presenta de manera progresiva papulo-placas ulcerocostrosas en diferentes regiones corporales compatibles clínica e histopatológicamente con esporotricosis, las cuales respondieron satisfactoriamente a tratamiento sistémico con itraconazol.

ABSTRACT

Sporotrichosis is a deep mycosis produced by the fungus Sporotrix Schenckii, prevalent in countries of temperate climates such as ours. Of all the clinical types. Cutaneous sporotrichosis disseminated in one of the least frequent and occurs mainly in immunosuppressed. Below is the case of a 35-year-old male patient with Down syndrome, natural and from the jungle of Peru who progressively presents ulcerocostrosal papulo-plates in different body regions compatible clinical and histopathologically with sporotrichosis, which responded satisfactorily to systemic treatment with itraconazole.

INTRODUCCIÓN

La esporotricosis es un tipo de micosis profunda producida por el hongo dimórfico *Sporotrix Schenckii* prevalente en países con climas tropicales y subtropicales como el Perú. La forma de contagio por lo general es mediante inoculación directa del hongo en la piel por traumatismos con material contaminado. De acuerdo con la cantidad y profundidad del

inóculo además del estado inmune del huésped se tienen formas clínicas diversas, siendo las más comunes las formas localizadas y menos frecuentes las diseminadas que se presentan por lo general en pacientes con algún grado de inmunosupresión. El gold estándar para el diagnóstico es aislar el agente etiológico mediante cultivo, aunque también los hallazgos histopatológicos de la biopsia cutánea pueden contribuir mucho. Existen diversos esquemas de tratamiento, entre los que destacan el itraconazol oral y la solución de yoduro de potasio; este último aún vigente sobre todo en países en vías de desarrollo como el nuestro. A continuación se presenta un caso de esporotricosis cutánea diseminada en un paciente proveniente de la selva peruana con Síndrome de Down que respondió satisfactoriamente al tratamiento con itraconazol.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 35 años, natural y proveniente del distrito de Villa Rica, provincia de Oxapampa, en la selva nororiental del Perú. Padece de síndrome de Down y acude a consulta con un tiempo de enfermedad de 2 meses, caracterizado por aparición progresiva de lesiones cutáneas en pierna izquierda, cara, hombro derecho y abdomen. Al

1. Dermatóloga asistente del Hospital Nacional Dos de Mayo.

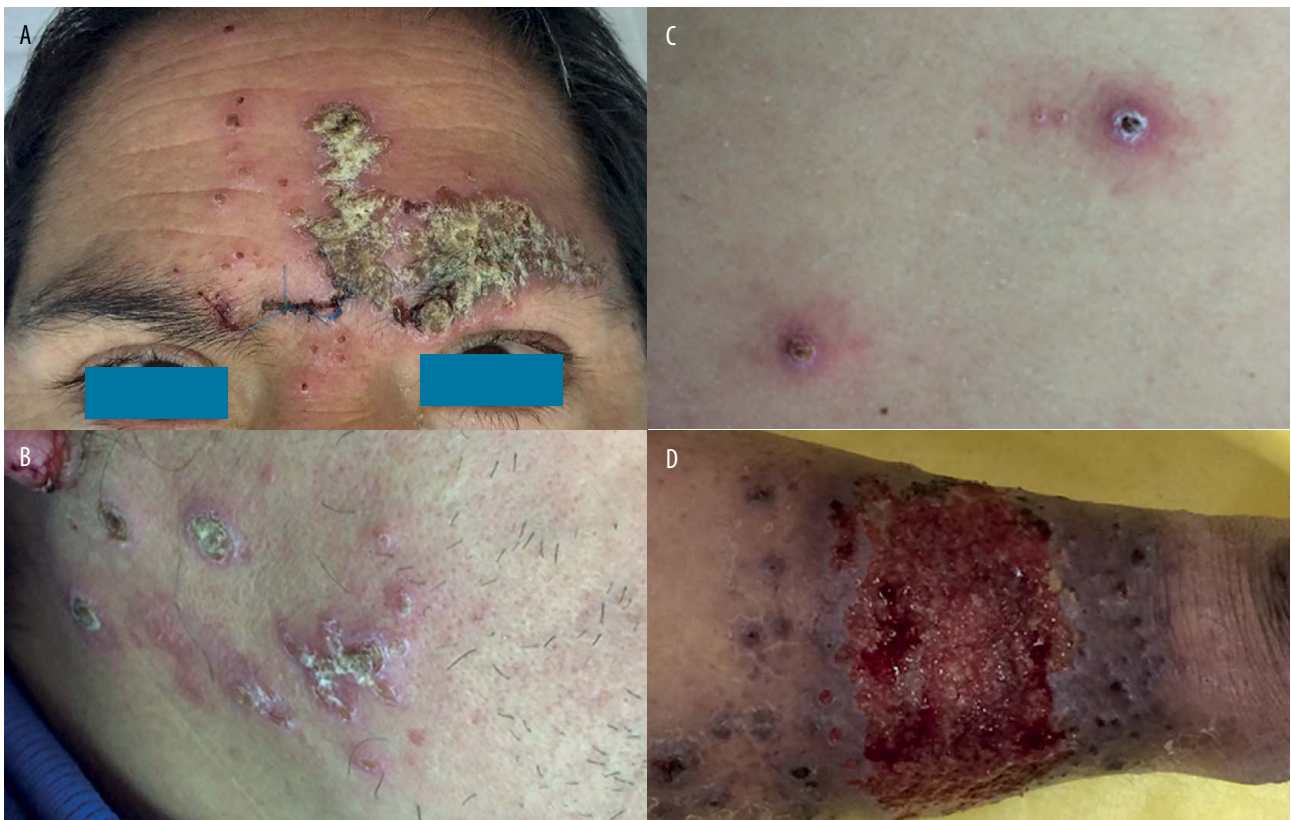


Imagen 1. Pápulo-placas con centro queratósico y borde eritematoso en frente (A), región preauricular y malar derecha (B), abdomen (C). Úlcera extensa sangrante con pápulas úlcero-costrosos violáceos (D).

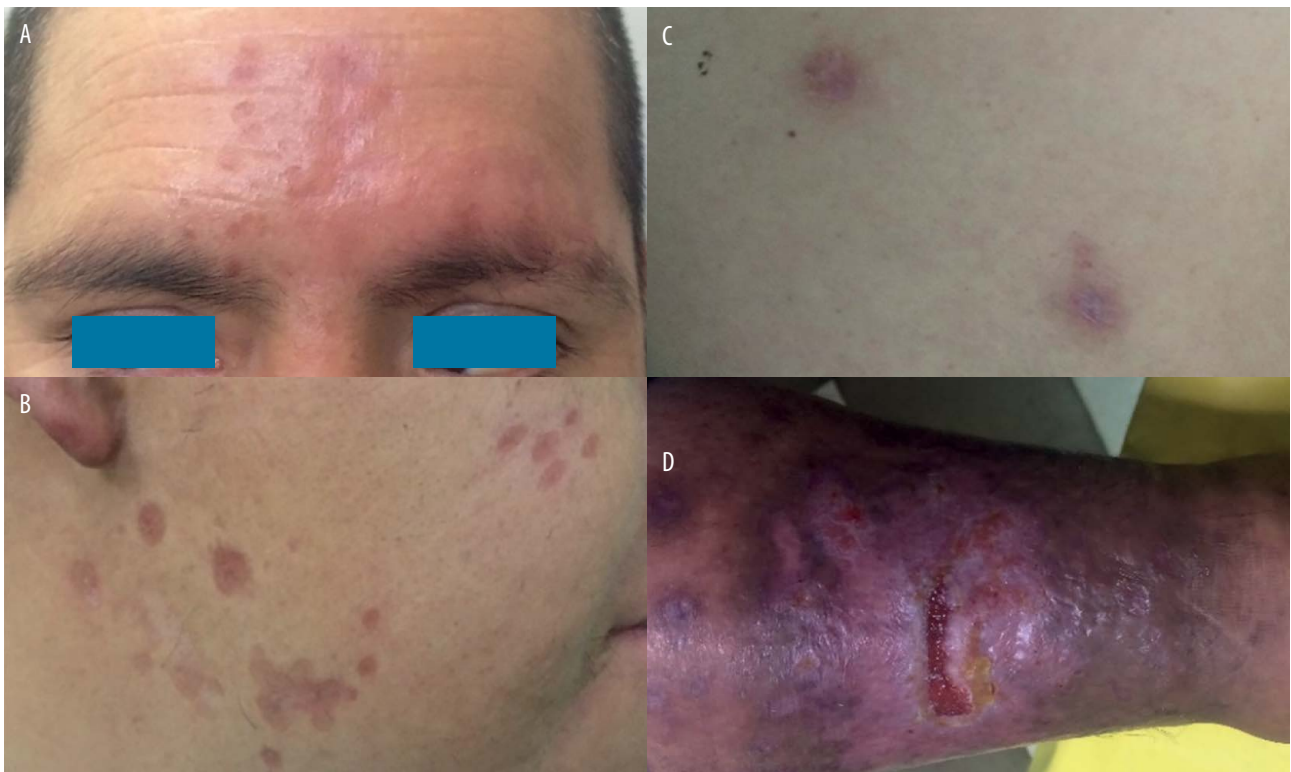


Imagen 2. Resolución casi completa de lesiones después de tres meses de tratamiento con itraconazol.

examen presenta múltiples pápulas de bordes eritematosos, algunas de centro queratósico y otras ulceradas en frente, entrecejo, región preauricular y malar derecha, abdomen y hombro izquierdo; algunas confluyen formando placas irregulares que abarcan la región ciliar izquierda y el reborde mandibular derecho (Imagen N° 1). En la cara posterior de la pierna izquierda presenta una úlcera extensa sangrante y dolorosa de bordes violáceos rodeada por pápulas del mismo color de centro ulcero-costroso.

En los hallazgos histopatológicos se evidencia una epidermis ortoqueratósica con leve espongirosis, un infiltrado difuso linfohistiocitario que compromete dermis e hipodermis con presencia de estructuras micóticas levaduriformes a la tinción de hematoxilina-eosina (Imagen 3 y 4). El cultivo para hongos de la biopsia de piel resultó negativo y no se hallaron valores alterados en la analítica sanguínea del paciente. Además se realizaron pruebas de ELISA VIH y Bk en esputo que resultaron negativos además de radiografía de tórax que no presentó alteraciones.

A pesar del cultivo negativo, por la clínica y hallazgos histopatológicos obtenidos, se concluyó -que se trataba de un caso de esporotricosis cutánea diseminada por lo que se inició prueba terapéutica con itraconazol 200 mg diarios, evidenciando después de tres meses una resolución casi completa del cuadro. (Imagen N°2)

DISCUSIÓN

La esporotricosis es la micosis profunda más frecuente en Latinoamérica¹. Es causada principalmente por la inoculación traumática del hongo dimorfo *Sporothrix schenckii* en la piel aunque la transmisión por la inhalación de esporas o por arañazos o mordedura de gatos también han sido descritas^{2,3}. El *sporothrix schenckii* es un organismo saprofito de distribución mundial con mayor presencia en países con climas tropicales y subtropicales como los de centroamérica, sudamérica y África⁴, en el caso del Perú se han descrito áreas endémicas y una mayor afectación en población menor de 15 años.^{5,6}

Clínicamente se presenta en el 75% de casos como esporotricosis cutánea linfangítica, en el 20% de casos en su forma cutánea fija o localizada y, en raros casos, como cutánea diseminada o extracutánea¹. Este polimorfismo clínico podría estar relacionado al tamaño y profundidad del inóculo, la resistencia al calor de las distintas cepas del hongo y a la respuesta inmune del huésped.^{1,7}

Las formas diseminadas son reportadas con frecuencias que van desde 0.5% a 9%¹ se producen por diseminación hematogena desde un foco cutáneo o pulmonar

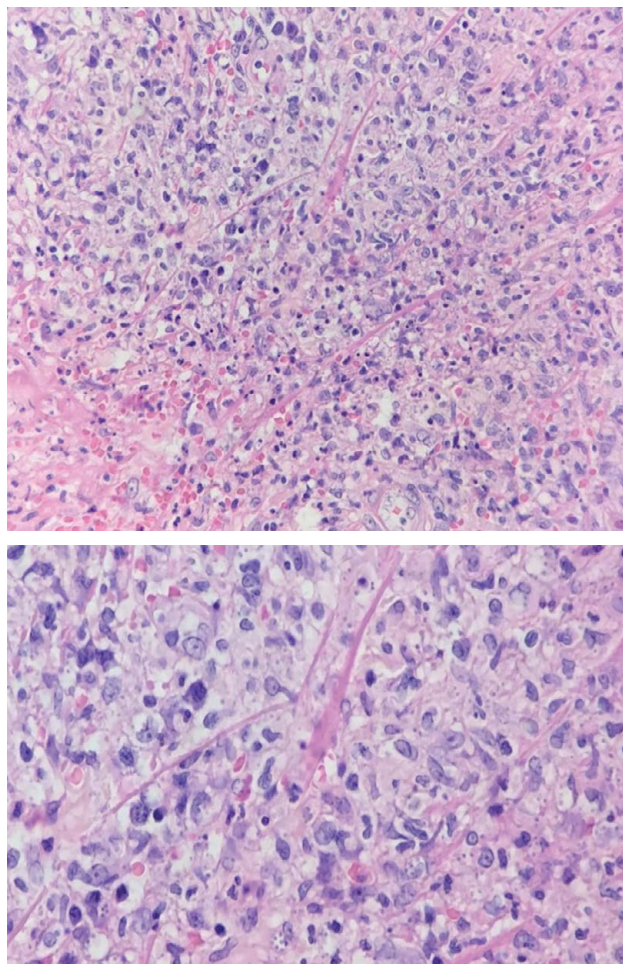


Imagen 3 y 4. Infiltrado difuso linfohistiocitario en dermis e hipodermis.

preexistente. Existen dos formas de esporotricosis diseminada: una cutánea en donde existen tres o más lesiones comprometiendo áreas anatómicas diferentes⁸ y otra sistémica, en la cual además de afección a órganos internos puede haber fungemia⁴. En la literatura se han reportado casos de esporotricosis diseminadas en pacientes VIH, alcohólicos crónicos, diabéticos o en quienes reciben tratamientos inmunosupresores prolongados^{6,9,10,11}. El caso presentado entonces se puede catalogar como esporotricosis cutánea diseminada, considerando como factor inmunosupresor predisponente el hecho de que el paciente padece de Síndrome de Down ya que se han descrito asociadas a esta condición anomalías inmunes primarias tales como defectos en la quimiotaxis de neutrófilos, reducción en las respuestas de anticuerpos específicos a la inmunización, ligera a moderada linfopenia de los linfocitos T y B y alteración en la proliferación de células T¹².

El examen directo es de poca utilidad por la escasez de las células fúngicas. El diagnóstico definitivo está basado en el aislamiento e identificación del *S. schenckii* por medio del cultivo en agar Sabouraud después de 5 a 7 días de incubación a 25 a 30°C donde crecen como colonias filamentosas hialinas que luego pueden tornarse oscuras; para demostrar el dimorfismo del microorganismo aislado se debe sub-cultivar en un medio enriquecido a 35 – 37°C en el cual tras 5 a 7 días se observan la conversión a colonias amarillentas de aspecto cremoso.^{13, 14}

Otros métodos están siendo desarrollados para mejorar la tasa y rapidez del diagnóstico de la esporotricosis, éstos resultan útiles en caso de cultivos negativos por baja carga micótica o infecciones secundarias. Entre dichos métodos la intradermorreacción a la esporotricina es el método más rápido en el diagnóstico de las esporotricosis (48 h), principalmente en pacientes hiperérgicos; en los inmunocomprometidos la respuesta es negativa.^{7, 13}

El estudio histopatológico también es valioso para el diagnóstico¹⁵. Granulomas supurativos son hallados en el 84% de los casos^{6, 10}, otros patrones incluyen hiperplasia epidérmica, acantosis papilomatosa, hiperqueratosis, microabscesos intraepidérmicos y elementos fúngicos tales como células levaduriformes, filiformes y cuerpos asteroides. Estos últimos están asociados con las formas crónicas y se encuentran en el 40% de casos.^{13, 15}

Las opciones terapéuticas incluyen medidas locales (hipertermia), solución saturada de yoduro de potasio, azoles (ketoconazol, itraconazol y fluconazol), polienos (anfotericin B), y alilaminas (terbinafina). De acuerdo a últimos ensayos clínicos, el itraconazol oral es la droga de elección para el tratamiento de esporotricosis cutánea por su seguridad, fácil administración y alta eficacia^{14, 16}.

Sin embargo, en países en desarrollo como el nuestro en donde los altos costos son un factor limitante, el yoduro de potasio permanece como la piedra angular del tratamiento de esporotricosis.^{9, 16}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Da Rosa M, Scroferneker AC, Vettorato ML, Lopes-Gervini R. Epidemiology of sporotrichosis: a study of 304 cases in Brazil. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:451-9.
2. Ramos e Silva M. et al. Sporotrichosis. *Clin in Dermatol* 2007; 25: 181-7.
3. Bastos de Lima M. et al. Sporotrichosis with widespread cutaneous lesions: report of 24 cases related to transmission by domestic cats in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Dermatol* 2003; 42: 677-81.
4. Rodríguez García H y col. Esporotricosis cutánea diseminada: comunicación de un caso. *Dermatol Rev Mex* 2008; 52 (5):1-4.
5. Pappas PG. et al. Sporotrichosis in Peru: description of an area of hyperendemicity. *Clin Infect Dis* 2000; 30:65-70.
6. Oyarce J. y col. Caracterización epidemiológica, clínica y de laboratorio de esporotricosis en pacientes de un hospital de tercer nivel en Lima-Perú, entre los años 1991 y 2014. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33 (3): 315-321
7. Saúl A., Bonifaz A. Clasificación de la esporotricosis. Una propuesta con base en el comportamiento inmunológico. *Dermatología Rev Mex* 2011; 55(4):200-8
8. Vikram K. Sporotrichosis: An Overview and Therapeutic Options. *Dermatology Research and Practice* 2014, 13 pages
9. Benvegnú A. et al. Disseminated cutaneous sporotrichosis in patient with alcoholism. *Rev Soc Bras Med Trop* 2017 50(6): 871-73.
10. Bonifaz A., Tirado-Sanchez A. Cutaneous Disseminated and Extracutaneous Sporotrichosis: Current Status of a Complex Disease. *J Fungi* 2017; 3 (6): 1-13.
11. Ribeiro I. et al. Rapidly Progressive Disseminated Sporotrichosis as the First Presentation of HIV Infection in a Patient with a Very Low CD4 Cell Count. *Case Reports in Infec Dis* 2017; 5 pages.
12. Iglesias M. y col. Inmunodeficiencias y síndrome de Down. *Rev. Ciencias Médicas de Pinar del Río*. Mayo-junio, 2016; vol 20 (3):389-398
13. Bastos de Lima M. et al. Sporothrix schenckii y sporotrichosis. *Clin Microbiol Rev* 2011; 24(4): 633-54.
14. De Araujo T. et al. Sporotrichosis. *Int J Dermatol* 2001; 40: 737-42.
15. Sharon V. et al. Disseminated cutaneous sporotrichosis. *Lancet Infec Dis* 2013; 13, 95.
16. Kauffman C. et al. Practice Guidelines for the Management of Patients with sporotrichosis. *Clin Inf Dis* 2000; 30(4): 684-7.

Correspondencia
Dra. Maria A. Yengle
Email: marian_yr@hotmail.com

Recibido: 23 - 10 - 17
Aceptado: 15 - 11 - 17

Linfogranuloma venéreo

Lymphogranuloma venereum

Chernan Zapata-Granja¹

RESUMEN

El linfogranuloma venereo (LGV) es una infección bacteriana de transmisión sexual con afectación sistémica, causada por la Chlamydia trachomatis de serotipos linfotrópicos: L1, L2, L3, y L2b. El LGV constituye junto con la sífilis, la gonorrea, el granuloma inguinal y el chancroide, las llamadas enfermedades venéreas clásicas. Debido al aumento de casos de LGV, asociados a la pandemia del VIH, esta clamidiosis es considerada en la actualidad como una enfermedad infecciosa reemergente.

PALABRAS CLAVE: Linfogranuloma, venerea.

ABSTRACT

Lymphogranuloma Venerum (LGV) is a bacterial sexually transmitted infection with systemic involvement, caused by the Chlamydia trachomatis serotypes immunodeficiency: L1, L2, L3, and L2b. The LGV together with syphilis, gonorrhoea, granuloma inguinal and chancroid, the so-called classical venereal diseases constitutes. Due to the increase of cases of LGV, associated with the HIV pandemic, this Chlamydia is currently considered a reemergent infectious disease.

KEY WORDS: Lymphogranuloma, venerea.

INTRODUCCIÓN

La Venereología es un cimiento importante en el estudio integral de la Dermatología, constituye un tópico complejo que muchas veces no es enseñado a profundidad en el Pregrado de Medicina. Si ya de por sí es complicado discernir clínicamente entre una u otra lesión genital;

para el ojo clínico novel o poco entrenado, la dificultad es mayor; por ello no es de extrañar que se carezca de cifras reales de pacientes venereológicos.¹⁻³

El linfogranuloma venéreo (LGV) constituye junto con la sífilis, la gonorrea, el granuloma inguinal y el chancroide, las llamadas enfermedades venéreas clásicas^{1,2,4}. Debido al aumento de casos de LGV, asociados a la pandemia del VIH, esta clamidiosis es considerada en la actualidad como una enfermedad infecciosa reemergente.³⁻⁶

DEFINICIÓN

El LGV es una infección bacteriana de transmisión sexual con afectación sistémica, causada por la *Chlamydia trachomatis* de serotipos linfotrópicos: L1, L2, L3, y L2b⁷⁻⁹. Esta infección también es conocida como: enfermedad de Durand-Nicolás-Favre, linfadenopatía venérea, cuarta venérea, bubón tropical, poroadenitis inguinal o linfogranuloma inguinal.^{1,7,10,11}

EPIDEMIOLOGÍA

En áreas endémicas de LGV como: Africa, Sudeste Asiático y el Caribe, se estima que un 2 a 10 % de úlceras genitales infecciosas son debidas a LGV². Los

1. Dermatólogo Clínica Sánchez Ferrer - Trujillo

hombres presentan frecuentemente la forma aguda de la enfermedad; mientras que las mujeres, consideradas como portadoras asintomáticas, padecen las complicaciones tardías, mayoritariamente^{1,7,11,12}. En Europa, Norteamérica y Brasil los casos LGV eran esporádicos, situación que ha cambiado desde la década pasada debido al incremento de infecciones por el VIH, siendo los varones homosexuales los más afectados; en el Perú carecemos de cifras específicas pero, al ser el VIH una pandemia, es de esperar similar panorama.^{2,4,5,8,9}

ETIOLOGÍA

Los agentes etiológicos del LGV son los serotipos de *Chlamydia trachomatis*: L1, L2, L3 y L2b.⁷⁻⁹

El serotipo L2b se originó de la recombinación de los serotipos L2 y D¹⁰. Este serotipo ya había sido reportado, como casos aislados, a inicios de la década de los ochenta en San Francisco¹³; sin embargo, la mayor incidencia se registra desde los primeros años del presente siglo, principalmente en varones homosexuales infectados por el VIH; las mujeres también pueden ser afectadas, aunque en menor grado.^{4,8,9}

PATOGENIA

La enfermedad se adquiere durante el coito o por contacto con exudado de lesiones activas, por lo que la transmisibilidad puede durar años. También es posible el contagio indirecto por fómites o accidentes de laboratorio.^{1,7,12}

A diferencia de los serotipos A-K confinados a las mucosas oftálmica y urogenital; el serotipo L y en particular los subtipos etiológicos del LGV, son microorganismos muy invasivos que se diseminan hacia el tejido conjuntivo subyacente y se extienden hacia los ganglios linfáticos regionales, infectan a los macrófagos y de ese modo la enfermedad se torna sistémica.^{1,7,10}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Lesión primaria o estadio primario

Luego de un período de incubación de tres a treinta días, aparece una pápula o vesícula que se localiza en la zona de inoculación: genitales, recto y ano; la boca y la garganta son reportadas como localizaciones insólitas; un tercio de los pacientes refieren no haber notado lesión inicial alguna^{1,3,7,12,14}. En ocasiones puede asociarse exudados: uretral, cérvico uterino o rectal. La lesión primaria se puede ulcerar; alrededor de una semana cura espontáneamente.^{1,7,10,12}

Lesiones secundarias estadio secundario: linfadenitis/linfadenopatía o bubón:

Se inician entre la segunda y sexta semana del brote primario^{1,7}. La tombolinfangitis y perilinfangitis se manifiestan con la inflamación de los ganglios linfáticos regionales y tejido circundante; los ganglios mayormente afectados en varones heterosexuales, son principalmente los inguinofemorales isolaterales, estos ganglios tienden a fusionarse, reblandecerse y romperse, formando fistulas crónicas con extensa cicatrización^{1,7,10,11}. Las lesiones ganglionares referidas son conocidas como bubas (plural castizo de bubón). Cuando se encuentran afectados los ganglios inguinales y femorales, se nota una separación entre ellos, lo que se conoce como el *signo de la cuerda, ranura o surco* y corresponde al ligamento inguinal, esto se observa en un 15 a 20 % de los casos.^{1,6,7,10,11}

En el caso de mujeres, por presentar afectación a nivel de recto, vagina, cuello uterino y uretra posterior, los ganglios de drenaje son los iliacos profundos y perirrectales^{1,10,11}. Las linfadenopatías intrabdominales y retroperitoneales se manifiestan con dolor en himiabdomen inferior o en región lumbosacra.^{1,7,10,11}

En esta etapa se puede observar: fiebre, escalofríos, malestar general, mialgias y artralgias. La diseminación de la infección se puede manifestar también como: artritis, neumonitis, eritema nodoso, perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), meningitis aséptica, compromiso cardíaco y ocular.^{1,7,10,12,15}

Lesiones terciarias, estadio terciario o síndrome genitoanorectal:

La mayoría de pacientes se recuperan de las lesiones secundarias sin presentar secuelas. En un pequeño grupo de pacientes (alrededor del 15% de los casos no tratados), principalmente mujeres y varones homosexuales, debido al compromiso retroperitoneal mencionado, la infección persiste o se disemina a los tejidos anogenitales, desencadenando una respuesta inflamatoria crónica, destrucción tisular, proctitis, proctocolitis aguda, fistulas, estenosis rectales, obstrucción linfática y fibrosis de genitales externos (pene en saxofón y estiómene)^{1,10,11,16,17}

LGV epidémico:

La mayoría de casos se deben al serotipo L2b. Se presenta principalmente en varones homosexuales, aunque también se ha reportado en mujeres que practican el sexo anal. Los hallazgos clínicos sugieren procolitis son: dolor rectal severo, exudado rectal hemopurulento, pujo, estreñimiento,



Figura 1. bubón inguinal. Paciente del Servicio de Dermatología del Hospital Regional Docente de Trujillo.

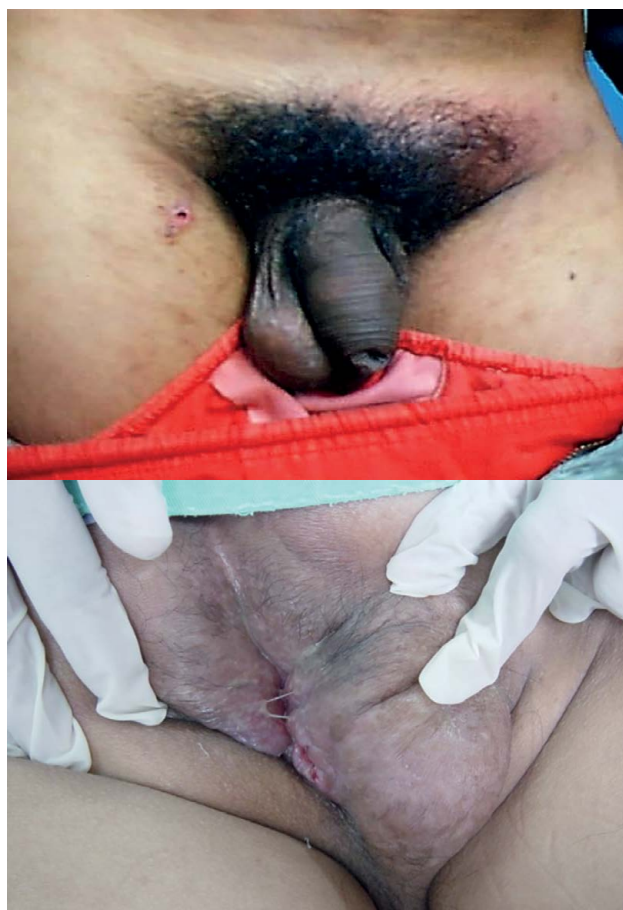


Figura 2. estiómeneo. Paciente del Servicio de Dermatología del Hospital Regional Docente de Trujillo.

malestar general y fiebre. Es sólo la asociación con otras infecciones de transmisión sexual incluyendo VIH y hepatitis C; en contraposición, las úlceras genitales y las bubas inguinales son raras.^{4,9,12,13}

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO:

Las muestras para el estudio, según la forma clínica, son obtenidas de: lesión primaria, suero, exudado (uretral, anorectal y cérvico uterino), mucosa anorrectal y aspirado bubónico.^{1,10,11}

Principales técnicas diagnósticas:

Cultivo:

Aunque es una de las técnicas más específicas, su sensibilidad puede variar entre 30 a 85 %, dependiendo de la pericia del laboratorio y el tipo de muestra. La complejidad, costo y difusión limitada de esta técnica ha restringido su empleo. No permite diferenciar los serotipos etiológicos, por lo que los casos positivos requieren de las técnicas confirmatorias.^{7,11,18}

Serología:

La positividad de estas pruebas son sugestivas de LGV. Debido a su mayor invasividad, los títulos de anticuerpos para LGV son más altos que los producidos en otras clamidiosis; aun así, no permite diferenciar entre los serotipos de *C. tracomatis*. Las pruebas séricas no son útiles en lesiones primarias.^{1,11}

Fijación del Complemento (FC), positivo si los títulos $\geq 1:64$; *Micro Inmuno Fluorescencia (MIF)*, positivo si los títulos $\geq 1:256$, es más específica que la FC.^{1,10,18}

Técnicas de amplificación del ácido nucleico (Nuclei acid amplification tests: NAATs):

Son altamente sensibles y específicas, por lo que son superiores a las pruebas serológicas. Comprenden a: la reacción en cadena de la polimerasa (Polymerase Chain Reaction: PCR), hebra de amplificación del desplazamiento (Strand Displacement Amplification: SDA) y la amplificación mediada por transcripción (Transcription Mediated Amplification: TMA). No permiten diferenciar

los serotipos etiológicos, por lo que los casos positivos requieren de técnicas confirmatorias.^{10,18,19}

Técnicas confirmatorias:

La PCR para ADN en tiempo real (secuenciamiento de ADN) y los polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (Restriction Fragment Length Polymorphism: RFLP) permiten identificar y diferenciar los diversos serotipos etiológicos.^{10,18-20}

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El cuadro clínico y los resultados de laboratorio nos permitirán realizar un adecuado diagnóstico de los casos.

Caso probable: cuadro clínico (linfadenopatía inguinofemoral, proctitis o pareja sexual con LGV) y resultado positivo de: cultivo, serología o técnicas de amplificación de ácido nucleico NAAT para *C. trachomatis*.^{1,11,18-20}

Caso confirmado: identificación de serotipos etiológicos de LGV (serotipos L1, L2, L3 o L2b) mediante ADN secuencial y RFLP.^{18,19}

HISTOPATOLOGÍA

Los hallazgos histopatológicos son inespecíficos, las células inflamatorias predominantes varían según el estadio de las lesiones. Se aprecia ulceración; infiltrado inflamatorio mixto, constituido por polimorfonucleares, histiocitos, plasmocitos, y células gigantes multinucleadas^{3,20}. En los ganglios afectados la arquitectura normal es remplazada por fibrosis y abscesos estrellados. Los cuerpos de Gamma-Favre, formaciones correspondientes a los microorganismos intracelulares en áreas de necrosis y supuración, rara vez son identificados con tinciones como Giemsa, Gram tisular de Brown-Hops y Warthin-Starry^{20,21}. En las biopsias anorrectales pertinentes, la criptitis y los abscesos crípticos son los hallazgos más frecuentes y se asemejan a los encontrados en la enfermedad intestinal inflamatoria.^{11,22}

CURSO Y EVOLUCIÓN

Alrededor del 15 % de los pacientes no tratados evolucionan hacia el estadio terciario de la enfermedad pudiendo presentar además de las complicaciones referidas: obstrucción colónica e infertilidad^{7,10,11}. El cáncer rectal es reportado como una asociación a tener en cuenta, especialmente en los casos de larga data¹¹. En pacientes con infección por el VIH la enfermedad puede tornarse de curso prolongado o con la presentación de cuadros atípicos.^{4,7-9,23}

PRONÓSTICO

Cuando el LGV es diagnosticado en los estadios primario o secundario, existe buena respuesta a la antibioticoterapia; sin embargo la presencia de cepas resistentes a la doxiciclina constituye todo un desafío terapéutico^{6,7,14,23}. Las reinfecciones y recaídas merecen siempre un llamado de atención, por lo que el seguimiento de los pacientes es importante^{6,11,18,23}. Las complicaciones tardías persisten tras la cura infecciosa, requiriendo un enfoque integral y multidisciplinario.^{6,11}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial es variado y está relacionado con el estadio de las manifestaciones clínicas, incluye, entre otras, los siguientes grupos de enfermedades: infecciosas (sífilis, chancroide, granuloma inguinal, herpes genital, herpes simple, tuberculosis, peste bubónica, enfermedad por arañazo de gato y tularemia), parasitarias (filariosis y leishmaniosis), inflamatorias (hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, síndrome de Behçet, liquen plano erosivo, pioderma gangrenoso, pénfigo vulgar y enfermedad de Kikuchi) y neoplásicas (carcinoma espinocelular, adenocarcinoma rectal, linfoma no Hodgkin y metástasis locoregionales).^{1,3,7,22,24,25}

TRATAMIENTO

Terapia antibiótica

La doxiciclina en dosis de 100 mg dos veces diarias durante 21 días es el antibiótico de elección. La eritromicina base 500mg cada seis horas por veintinueve días, es el antibiótico de segunda línea y primera opción para gestantes, excluyéndose a la forma de presentación estolato de eritromicina, por su mayor hepatotoxicidad. Aunque algunos expertos recomiendan que 1g de azitromicina semanal durante tres semanas sería efectiva, la evidencia clínica es débil. En caso de parejas sexuales asintomáticas dentro de los sesenta días previos al diagnóstico, recibirán: 1g de azitromicina en dosis única o 100mg de doxiciclina dos veces diarias por siete días; si se les confirma LGV, se procederá según lo inicialmente indicado.^{1,6,10,14,18,23,26}

Terapia quirúrgica

Respecto a las bubas, podrán drenarse percutáneamente, ingresando la aguja por la piel sana circundante; se proscribe la extirpación bubónica por el riesgo de generar fistulas. Los pacientes con estenosis rectal u otras complicaciones avanzadas requerirán las cirugías pertinentes.^{7,11,17}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brown TJ, Yen-Moore A, K. Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. *J Am Dermatol*. 1999;41:511-29.
- Roest RW, van der Meijden WJ; European Branch of the International Union Against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization. European guideline for the management of tropical genitor-ulcerative diseases. *Int J STD AIDS*. 2001;12(suppl 3):78-83.
- Tchernev G, Salaro C, Carvalho Costa M, Patterson JW, Pietro Nenoff P. Linfogranuloma venereo - "um camaleão clínico e histopatológico?". *An Bras Dermatol*. 2010;85(4):525-30.
- Kropp RY, Wong T; Canadian LGV Working Group. Emergence of lymphogranuloma venereum in Canada. *CMAJ* 2005;172:1674-6.
- Hernani BL, Nadal SR. Linfogranuloma venereo: aumento na incidência sugere surto mundial da doença. *Rev Bras Coloproct*. 2007;27:224-7.
- Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2010. Diseases characterized by genital, anal, or perianal ulcers. [Internet]. Atlanta (USA): Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2008 [actualizado 28 enero 2011; citado 2 julio 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genitalulcers.htm#lymphogranuloma>
- Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect* 2002;78:90-2.
- Spaargaren J, Fennema HS, Morré SA, de Vrie HJ, Roel A, Coutinho RA. New lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* variant, Amsterdam. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(7):1090-2.
- Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM, et al. Resurgence of Lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of *Chlamydia trachomatis* serovar I2 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2004;39:996-1003.
- De Vries HJ, Zingoni A, Kreuter A, Moi H, White JA. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. [Internet]. United Kingdom: International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI); 2013 [actualizado 30 enero 2013; citado 4 julio 2014]. Disponible en: http://www.iusti.org/regions/Europe/pdf/2013/LGV_IUSTI_guideline_2013.pdf
- Clinical Effectiveness Group of the British Association for Sexual Health and HIV (CEG/BASHH). 2006 National guideline for the management of lymphogranuloma venereum. [Internet]. Macclesfield (UK): British Association for Sexual Health and HIV; 2003 [actualizado 20 febrero 2006; citado 4 julio 2014]. Disponible en: <http://www.bashh.org/documents/92/92.pdf>
- Goens JL, Schwartz RA, DeWolf K. Mucocutaneous manifestations of chancroid, lymphogranuloma venereum and granuloma inguinale. *Am Fam Physician*. 1994;49:415-25
- Spaargaren J, Schachter J, Moncada J, de Vries HJC, Fennema JMA, Pena AS, Coutinho RA, Morré SA. Slow epidemic of lymphogranuloma venereum L2b strain. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1787-8.
- Tchernev G, Nenoff P, Costa M, Salaro C. Uncommon Extragenital Form of Lymphogranuloma venereum: a "new" therapeutic option for an "ancient disease"? *Medical Review*. 2009;45:77-82.
- Kousa M, Saikku P, Kanerva L. Erythema nodosum in chlamydial infections. *Acta Dermatol Venereol*. 1980;60:319-22.
- Weir E. Lymphogranuloma venereum in the differential diagnosis of proctitis. *CMAJ*. 2005;172:185.
- Aggarwal K, Jain VK, Gupta S. Bilateral groove sign with penoscrotal elephantiasis. *Sex Transm Infect*. 2002;78:458
- Expert Working Group for the Canadian Guidelines on Sexually Transmitted Infections. Canadian guidelines on sexually transmitted. Section 5: Management and treatment of specific infections lymphogranuloma venereum. [Internet]. Manitoba: Public Health Agency of Canada; 2008 [actualizado 01 febrero 2013; citado 2 julio 2014]. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/section-5-9-eng.php>
- Sturm PD, Moodley P, Govender K, Bohlken L, Vanmali T, Sturm AW. Molecular diagnosis of lymphogranuloma venereum in patients with genital ulcer disease. *J Clin Microbiol*. 2005;43(6):2973-5.
- Hadfield TL, Lamy Y, Wear DJ. Demonstration of *Chlamydia trachomatis* in inguinal lymphadenitis of lymphogranuloma venereum: a light microscopy, electron microscopy and polymerase chain reaction study. *Mod Pathol*. 1995;8(9):924-9.
- Lever WF, Schaumberg-Lever G. Enfermedades bacterianas. En: Lever WF, Schaumberg-Lever G, editores. *Histopatología de la piel*. 7ª edición. Buenos Aires: Intermedica; 1991, p. 325-333.
- Soni S, Srirajakanthan R, Lucas SB, Alexander S, Wong T, White JA. Lymphogranuloma venereum proctitis masquerading as inflammatory bowel disease in 12 homosexual men. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jul;32(1):59-65.
- Czelusta A, Yen-Moore A, Van der Straten M, Carrasco D, Styring K. An overview of sexually transmitted diseases. Part III. Sexually transmitted diseases in HIV-infected patients. *J Am Acad Dermatol*, 2000;43:409-32.
- Tchernev G. Lymphogranuloma venereum of the penis mimicking clinically gangrenous pyoderma and presenting histologically as macrophagocytic-histiocytic balanitis. *Medical Review*. 2007;43:90-4.
- Vivekanandarajah A, Krishnarasa B, Hurford M, et al. Kikuchi's Disease: a rare cause of fever and lymphadenopathy. *Clin Med Insights Pathol*. 2012;5:7-10.
- Toomey KE, Barnes RC. Treatment of *Chlamydia trachomatis* genital infection. *Rev Infect Dis* 1990;12 (suppl. 6):S645-55.

Correspondencia:
Dr. Chernan Zapata Granja
Email: info@dermatologochernan.com

Recibido: 25-08-16
Aceptado: 20-01-17

Linfogranuloma venéreo: Evaluación

Leonardo Sánchez-Saldaña

1. **¿CUAL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES CORRECTO EN RELACIÓN AL LINFOGRANULOMA VENÉREO?**
 - a. El una infección bacteriana de transmisión sexual con afectación sistémica
 - b. Constituir junto con la sífilis, gonorrea, granuloma inguinal y el chancroide las llamadas enfermedades venéreas clásicas
 - c. El aumento del linfogranuloma venéreo esta asociado a la pandemia del VIH
 - d. Es considerada en la actualidad como una enfermedad infecciosa reemergente
 - e. Todas las opciones son correctas
2. **EL AGENTE CAUSAL DEL LINFOGRANULOMA VENÉREO ES:**
 - a. Virus HTLV I y II
 - b. Haemophilus ducreyi
 - c. Chlamydia trachomatis de serotipos linfotropos L1, L2, L3 y L2b.
 - d. Calymmatobacterium granulomatis
 - e. Ninguna de las anteriores
3. **EL LINFOGRANULOMA VENÉREO TAMBIEN ES CONOCIDO COMO:**
 - a. Enfermedad de Durand-Nicolás-Favre
 - b. Cuarta enfermedad
 - c. Linfadenopatía venérea
 - d. Bubón dtropica
 - e. Todas las anteriores
4. **¿CUAL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES CORRECTO?**
 - a. Los hombres presentan frecuentemente las formas agudas de la enfermedad
 - b. La incidencia es baja en los varones homosexuales
 - c. Las mujeres consideradas como portadoras asintomáticas, padecen las complicaciones tardías
 - d. Son correctas las opciones a y c
 - e. Son correctas las opciones b y c
5. **¿CUAL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS NO ES CORRECTO?**
 - a. La enfermedad se adquiere durante el coito o por contacto con exudado de lesiones activas
 - b. No es posible es contagio indirecto por fomites o accidentes de laboratorio
 - c. Los microorganismos invasivos se extienden hacia los ganglios linfáticos regionales
 - d. Los microorganismos infecta a los macrófagos y de este modo se torna sistémica
 - e. El linfogranuloma venéreo epidémico en la mayoría de caso se debe a los serotipos L2b
6. **EL PERIODO DE INCUBACIÓN DEL LINFOGRANULOMA VENÉREO ES:**
 - a. De 1 a 3 días
 - b. De 5 a 7 días
 - c. De 7 a 14 días
 - d. De 3 a 30 días
 - e. De 2 a 3 meses
7. **¿CUAL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS NO ES CORRECTO EN RELACIÓN AL ESTADIO PRIMARIO?**
 - a. La tromboflebitis y perilinfangitis con inflamación de los ganglios regionales es la primera manifestación
 - b. Luego de un periodo de incubación de tres a treinta días aparece una pápula o vesícula en la zona de inoculación
 - c. Las localizaciones más comunes son los genitales, recto y ano
 - d. La boca y la garganta son reportadas como localizaciones insólitas
 - e. En ocasiones puede asociarse exudados uretral, cérvico uterino o rectal
8. **¿CUAL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES CORRECTO?**
 - a. En el estadio primario la lesión puede ulcerarse, alrededor de una semana curaa espontaneamente
 - b. Lesiones del estadio secundario se inican entre la segunda y sexta semana del periodo primario
 - c. Es característica del periodo secundario ls linfadenitis linfadenopática o bubon
 - d. En este periodo se observa el signo de la cuerda, ranura o surco
 - e. Todas las opciones anteriores son correctas
9. **¿CUAL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS NO ES CORRECTO EN RELACIÓN A LA INFLAMACIÓN DE LOS GANGLIOS REGIONALES DEL PERIODO SECUNDARIO DEL LINFOGRANULOMA VENÉREO?**
 - a. Los ganglios mayormente afectados en varones heterosexuales son los inguinofemorales isolaterales
 - b. Los ganglios afectados no tienden a fusionarse, rebladencerse y romperse
 - c. Pueden formarse fistulas crónicas con extensa cicatrización
 - d. En mujeres pueden afectarse los ganglios de drenaje iliacos profundos y perirectales
 - e. Las linfadenopatías intrabdominales y retroperitoneales se manifiestan por dolor en hemiabdomen inferior.
10. **¿CUAL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES CORRECTO EN EL PERIODO SECUNDARIO DEL LINFOGRANULOMA VENÉREO?**
 - a. Las mujeres pueden presentar afectación nivel de recto, vagina, cuello uterino y uretra posterior
 - b. En esta etapa puede observarse síntomas generales
 - c. Fiebre, escaalofríos, malestar general, mialgias y artraalgias son signos de diseminación de la infección
 - d. Dolor en el hemiabdomen inferior o región lumbosacra es signo afectación intrabdominal
 - e. Todos los anteriores son correctos
11. **LA DISEMINACIÓN DE LA INFECCIÓN EN EL LINFOGRANULOMA VENÉREO SE MANIFIESTAN COMO:**
 - a. Artritis, eritema nodoso
 - b. Neumonitis, compromiso cardiaco
 - c. Perihepatitis
 - d. Meningitis aséptica
 - e. Todas las anteriores
12. **¿CUAL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES INCORRECTO DEL ESTADIO TERCIARIO?**
 - a. Se presentan en el 50% de los casos no tratados
 - b. Se presentan principalmente en mujeres
 - c. Se presentan principalmente en varones homosexuales
 - d. Desencadenan una respuesta inflamatoria crónica, destrucción tisular
 - e. Suelen desarrollar proctitis, proctocolitis, fistulas, estenosis rectales, obstrucción linfática y fibrosis de genitales externos
13. **¿CUAL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES INCORRECTO EN RELACIÓN AL LGV EPIDÉRMICO?**
 - a. La mayoría de los casos se deben al serotipo L2b
 - b. Se presenta en varones homosexales
 - c. Se presenta principalmente en mujeres
 - d. Los hallazgos clínicos son de una procolitis
 - e. Refieren dolor rectal severo, exudado rectal mucopurulento

- 14. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS ES ALTAMENTE SENSIBLE Y ESPECÍFICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE LGV?**
- Cultivo
 - Técnica de amplificación del ácido nucleico
 - Serología
 - Fijación del complemento
 - Tolas anteriores
- 15. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES CORRECTO EN RELACIÓN AL CURSO Y EVOLUCIÓN?**
- Alrededor del 15% de los pacientes no tratados evolucionan hacia el estadio terciario de la enfermedad
 - Las complicaciones son obstrucción colónica e infertilidad
 - El cáncer rectal es reportado como una asociación a tener en cuenta.
 - Todas las opciones anteriores son correctas
 - Son correctas las opciones b y c
- 16. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS ES CORRECTO EN RELACIÓN AL CURSO, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO?**
- En pacientes con infección por el VIH la enfermedad se torna crónica
 - Pacientes con VIH presentan cuadros clínicos atípicos
 - Las reinfecciones y recaídas son posibles y requiere atención
 - Las complicaciones tardías persisten tras la cura infecciosa
 - Todas las anteriores son correctas
- 17. LAS MUESTRAS PARA ESTUDIO DEL LGV PUEDEN SER OBTENIDAS DE:**
- La lesión primaria
 - Suero
 - Exudado uretral, anorrectal y cérvico uterino
 - Mucosa anorrectal y aspirado bubónico
 - De todas las anteriores
- 18. ¿CUÁL DE LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS NO ES CORRECTO EN RELACIÓN A LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LGV?**
- El cultivo del exudado permite diferenciar los serotipos de *C. trachomatis*
 - Las pruebas serológicas no son útiles para en las lesiones primarias
 - La micro inmuno fluorescencia positivo si los títulos > 1:256, es más específica que la fijación de complemento positivo
 - Las técnicas de amplificación del ácido nucleico son altamente sensibles y específicas
 - La técnica de amplificación del ácido nucleico son superiores de las pruebas serológicas
- 19. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS ES CONFIRMATORIA PARA LGV?**
- La PCR para adn en tiempo real (secuenciamiento de ADN)
 - Cultivo
 - La RFLP (polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción)
 - Opciones a y c
 - Opciones a y b
- 20. ¿CUL DE LOS MEDICAMENTOS ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN PARA LGV?**
- Eritromicina base 500 mg cada 6 horas por 21 días
 - Asitromicina 1 gramo semanal por tres semanas
 - Doxiciclina a la dosis diaria de 10 mg dos veces al día por 21 días
 - Claritromicina 500 mg dos veces al día por 21 días
 - Penicilina benzatinica 2,400,000 IM dosis única

RESPUESTAS DE EVALUACIÓN LINFOGRANULOMA VENÉREO

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
E	C	E	D	B	D	A	E	B	E	E	A	C	B	D	E	E	A	D	C

Información para los autores

Dermatología Peruana se reserva el derecho de publicar solo los trabajos aprobados por el Comité Editorial y hacer modificaciones, en la forma, para preservar el estilo de la revista. Se respetará el orden de recepción.

Los editores no se responsabilizan por las expresiones y conceptos vertidos en los trabajos donde se precisa el autor

El autor principal remitirá el trabajo en el que deberá expresar claramente la autoría, transferencia de derechos de edición y su dirección postal. El Comité Editorial comunicará la aceptación. El autor(es) conservará(n) una copia en razón de que los trabajos presentados no serán devueltos.

El trabajo será remitido al Comité Editorial en original y, en formato A4, con márgenes mínimos de 2,5 cm en una sola cara, a doble espacio, sin enmendaduras, numeradas en forma consecutiva. No excederá el número de páginas establecido para cada tipo de sección; las tablas e ilustraciones, serán adjuntadas en hoja aparte al final del manuscrito.

Solo se usará abreviaturas estándar; deben ser evitadas en el título y en el resumen. Utilizar la palabra completa seguida de la abreviatura entre paréntesis en la primera mención de esta.

DERECHOS DE REPRODUCCIÓN (©)

Sociedad Peruana de Dermatología

CONSIDERACIONES ÉTICAS EN LA CONDUCTA Y REPORTE DE LA INVESTIGACIÓN

Autoría y contribución

AUTORÍA

Un autor es considerado como alguien que ha realizado una contribución intelectual substancial para la realización del estudio.

El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas recomienda los siguientes criterios para determinar autoría de un trabajo:

- Contribuciones substanciales en el concepto y diseño, o recolección de datos, o análisis e interpretación de datos.
- Diseño del artículo o revisión crítica importante para el contenido temático.
- Aprobación final de la versión para ser publicada

Los autores deben cubrir los tres criterios para ser considerados como tales. El financiamiento, recolección de datos o supervisión general por sí solas no justifican la autoría de un estudio. Cuando se realiza un estudio multicéntrico se debe identificar a las personas que toman completa

responsabilidad por el manuscrito. Al enviar un estudio de autoría grupal se debe especificar el nombre del grupo así como el listado de los miembros del mismo que se consideren autores y el autor correspondiente deberá estar preparado para explicar el por qué de la selección y orden de los mismos. Otros miembros del grupo o colaboradores serán listados en los Agradecimientos. Todos los autores deben haber participado de manera suficiente para aceptar responsabilidad pública por el estudio.

No es rol de los editores hacer decisiones sobre autoría/contribución o ser juez en los conflictos de intereses relacionados a autoría.

CONTRIBUIDORES LISTADOS EN AGRADECIMIENTOS

Todas las personas que hayan contribuido al estudio pero no completen los criterios de autoría deberán ser listadas en la sección de Agradecimientos. Por ejemplo personas que contribuyeron con apoyo técnico, ayuda de redacción, o un departamento que otorgó apoyo general, o financió el estudio.

Personas que contribuyeron de manera significativa pero que no cubren los criterios de autoría deben ser listadas bajo títulos de "Investigador Clínico" o "Investigador Participante" y sus funciones o contribuciones ser descritas, como por ejemplo "ayudó como consejero científico", "revisión crítica del diseño del estudio", "recolección de datos" o "atención de pacientes del estudio".

Conflictos de intereses

Los conflictos de intereses existen cuando un autor o la institución en la que trabaja, el revisor o el editor tienen una relación financiera o personal que puede influenciar inapropiadamente sus acciones.

Para evitar estos conflictos se requiere del autor el envío de los nombres de aquellas personas que hayan colaborado en la investigación bien sea de manera sustancial o solo como asesores, así como las instituciones a las que pertenecen los investigadores y/o de donde hayan obtenido financiamiento. En el caso que alguna institución subvencionadora del estudio obtenga beneficio alguno con los resultados de tal se exigirá del autor una declaración jurada donde afirme: "su acceso a todos los datos y la plena responsabilidad por la integridad de los mismos y la legitimidad del análisis". Si el autor considera que pueda haber algún tipo de conflicto de intereses debe hacerlo saber al editor junto al envío del manuscrito.

Privacidad y confidencialidad

Los pacientes tienen derecho a su privacidad, la cual no debe ser infringida sin su consentimiento

previo, es por ello que se recomienda a los autores no develar información que pudiera identificar al paciente, bien con el nombre o las iniciales de este o el número de Historia Clínica o código de exámenes auxiliares, entre otros. En caso que se considere trascendental el material que pueda identificar al paciente (ej. fotografías) se deberá tener el consentimiento del paciente o tutor para su publicación. Se debe buscar mantener en el anonimato la identidad de los pacientes, enmascarar los ojos con una barra negra no se considera protección de dicho anonimato.

Protección de los derechos de los sujetos de estudio

En el caso de que los sujetos de estudio sean personas, los autores deben especificar que los procedimientos realizados fueron previamente aprobados por un comité de ética y según los estándares de la Declaración de Helsinki. En caso de dudas los autores deben explicar el porqué de sus procedimientos y demostrar que un comité de la institución revisó y aprobó la realización del estudio.

Publicación redundante

Dermatología Peruana, con la intención de respetar las bases de las leyes internacionales de copyright, conducta ética y costo beneficio del empleo de recursos, no publica artículos previamente reportados en otras revistas. Esto no incluye artículos rechazados por otras revistas o un reporte completo que siga a una investigación preliminar.

EXTENSIÓN Y PRESENTACIÓN DEL MANUSCRITO

Los manuscritos presentados deben ser enviados con la siguiente información:

- Título y autor: En esta parte señale el título en forma concisa pero explícita, si es necesario, agregar un subtítulo, ambos en castellano e inglés. Además, debe consignarse claramente el nombre completo del autor(es), su grado académico más importante, afiliación institucional y dirección para correspondencia, debe incluir Nombre completo, mayor grado alcanzado, Dirección, teléfono, fax, correo electrónico.
- Resumen y palabras claves en castellano e inglés. Es imprescindible exponer el texto en forma concisa, los objetivos, los procedimientos básicos, hallazgos, principales conclusiones, con énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No debe excederlas 250 palabras. Consignar de 3 a 10 palabras claves, las cuales son frases cortas en inglés y castellano con el fin de facilitar la indexación del trabajo. Se recomienda utilizar

las descripciones en ciencias de la salud de DeCD del Bireme, basada en la Medical Subjects Headings (MeSH)® Index Medicus; si los términos no se ubican en estas listas, usar las expresiones corrientes.

- Ilustraciones, envíe las diapositivas o fotografías originales, a color o en blanco y negro; solo se publicará el material de buena calidad fotográfica. Debe indicarse claramente el lado superior e inferior; así como la leyenda de cada ilustración.
- Referencias bibliográficas. Las Referencias deben ser numeradas consecutivamente en el orden en que son mencionadas en el texto, tablas y leyendas, en números arábigos, entre comas o entre paréntesis. En el caso de las referencias de tablas y figuras se seguirá la secuencia según la primera identificación de la tabla o figura en el texto. La lista de referencias bibliográficas se acompañará en hojas aparte, al final del artículo, y se enumerarán consecutivamente según el orden de su aparición en el texto, ajustándose la forma de presentación a las normas dadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org/index.html>).

Los títulos de revistas deben ser abreviados de acuerdo al estilo usado en Index Medicus. También se puede consultar la lista de Revistas indexadas en Medline, se puede acceder a ella a través de la página web de la Librería Nacional de Medicina (*Librery's web site*).

Se invita a los autores a consultar la página de la National Library of Medicine's Citing Medicine donde se recomienda más detalladamente los formatos de citación de diversos tipos de referencias.

A continuación se presenta algunos ejemplos.

- Libros: Bennett EG ed. *Fundamentals of Cutaneous Surgery*. Washington DC: Mosby Company, 1998; 532-5.
- Capítulos de libros: Ramos W, De Amat F, Galarza C, Ortega-Loayza AG. Cutaneous Arsenicism in Latin America: A Public Health Problem. En: Gosselin JD, Fancher IM. *Environmental Health Risks: Lead Poisoning and Arsenic exposure*. New York: Nova Publishers; 2009.
- Artículos de revistas: Galarza C, Gutiérrez EL, Ramos W, Tello M, Ronceros G, Alvizuri S, et al. Endemic pemphigus foliaceus in a pregnant woman. Report of one case. *Rev Med Chil*. 2009; 137:1205-8.
- Página web: Gobierno de Australia. *Cancer in Australia 2001* [Documento en Internet]. Sydney: Australian Institute of Health and Welfare; 2004 [Fecha de acceso: Abril 2009] disponible en: <http://www.aihw.gov.au/publications/index.cfm/title/10083>
- Tesis: Murry BP. The role of heparanase in malignant melanoma and the Development

of a brain slice model to study mechanisms of brain metastatic melanoma in vivo [Tesis para optar el título de Master en Ciencias]. Louisiana: Louisiana State University; 2005.

- Fuente de financiamiento: deben incluirse siempre, en caso que no se haya recibido financiamiento, se tendrá que indicar 'autofinanciado'.
- Agradecimientos: Siempre que sea necesario.

SECCIONES DE LA REVISTA

Las secciones de la revista comprenden Trabajos de Investigación, Investigaciones cortas, Artículos de Revisión, Comunicaciones Breves, Reseña de Libros, Revista de Revistas y Cartas al Editor.

La extensión máxima es de 2500 palabras para Artículos de Investigación, 1500 para investigaciones cortas y comunicaciones breves, 3000 palabras para Artículos de revisión y 1000 para Reseña de Libros, Revista de Revistas y Cartas al Editor, contados desde el título.

En lo posible se debería enviar un máximo de 4 fotos y 5 tablas y/o gráficos por artículo.

Trabajos de investigación

En esta sección se incluye trabajos de investigación sobre aspectos clínicos, terapéuticos y/o de laboratorio, debe incluir:

- Introducción, señala la sustentación, los objetivos y el propósito justificación del estudio.
- Material y Métodos, describe en forma concisa el objeto del estudio, se señala los métodos y procedimientos para la replicación y reproducción de los resultados; debe detallar el método estadístico empleado; si menciona medicamentos, instrumentos equipos médicos con nombres comerciales, deben ser señalados con ® seguido del nombre genérico respectivo.
- Resultados, presentarlos en secuencias lógicas, no repetir los datos de los cuadros, ilustraciones o ambos. Destaque los más importantes. No más de 6 tablas y/o figuras en hojas separadas con la numeración y el título en la parte superior y la leyenda o explicación en la parte inferior. Los dibujos a mano, alzada son inaceptables.
- Discusión, aborda solo los aspectos nuevos más importantes relacionados con otros trabajos, incluye las conclusiones concordantes con los objetivos del trabajo. Si se justifica, proponer nuevas hipótesis e incluir recomendaciones.
- Referencias bibliográficas en máximo de 25.

Investigaciones cortas

Estos artículos son resultados de investigación, pueden incluirse avances preliminares de investigaciones que por su importancia requieren una rápida publicación, estos deberán estar

redactados hasta en diez páginas (sin contar tablas y figuras). El resumen en español e inglés es no estructurado y tiene un límite de 150 palabras con tres a cinco palabras clave. Contiene una introducción, materiales y métodos, resultados y una discusión de manera concisa. Puede incluirse hasta cuatro tablas o figuras y no más de 15 referencias bibliográficas.

Artículos de Revisión

Versan sobre temas importantes, pueden incluir con ilustración casuística propia y según su trascendencia ser de mayor extensión que los Artículos Originales.

Comunicaciones breves

Refieren hallazgos, novedades, hechos o casos médicos con relación a mecanismos de la enfermedad o experiencias clínicas que contribuyan al diagnóstico, tratamiento, etiología y epidemiología de las enfermedades. Se presentan en forma concisa.

Cartas al Editor

Los lectores podrán formular preguntas, observaciones o compartir experiencias breves relacionadas a los trabajos publicados.

RESUMEN DE DOCUMENTOS REQUERIDOS

- Artículo original
- Título y autor: Título del artículo. Nombre completo grado académico y afiliación institucional. Dirección postal, teléfono y dirección electrónica del autor.
- Resumen y palabras claves en castellano y en inglés.
- Referencias bibliográficas
- Tablas y figuras; apropiadamente marcadas.
- Leyendas.

Correspondencia

El autor correspondiente será el responsable primario de comunicarse con la revista y nexos con el resto de autores. Se recibirán cartas de los lectores sobre temas de actualidad o artículos previamente publicados, dando la oportunidad, en caso se trate de una investigación, al autor de responder los comentarios o preguntas planteadas. La revista se guarda el derecho a editar las correspondencias respecto a gramática y extensión a fin de ajustar su tamaño a los efectos de la publicación.

Suplementos

Los Suplementos son un grupo de artículos relacionados al mismo tema, que se publican de manera separada del número regular. Cuando se crea conveniente se decidirá publicar los artículos en un suplemento especial en lugar de en el número original, dependiendo del tema de este. Se informará previamente al autor.



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A: <https://www.dermatologiaperuana.pe/>

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA