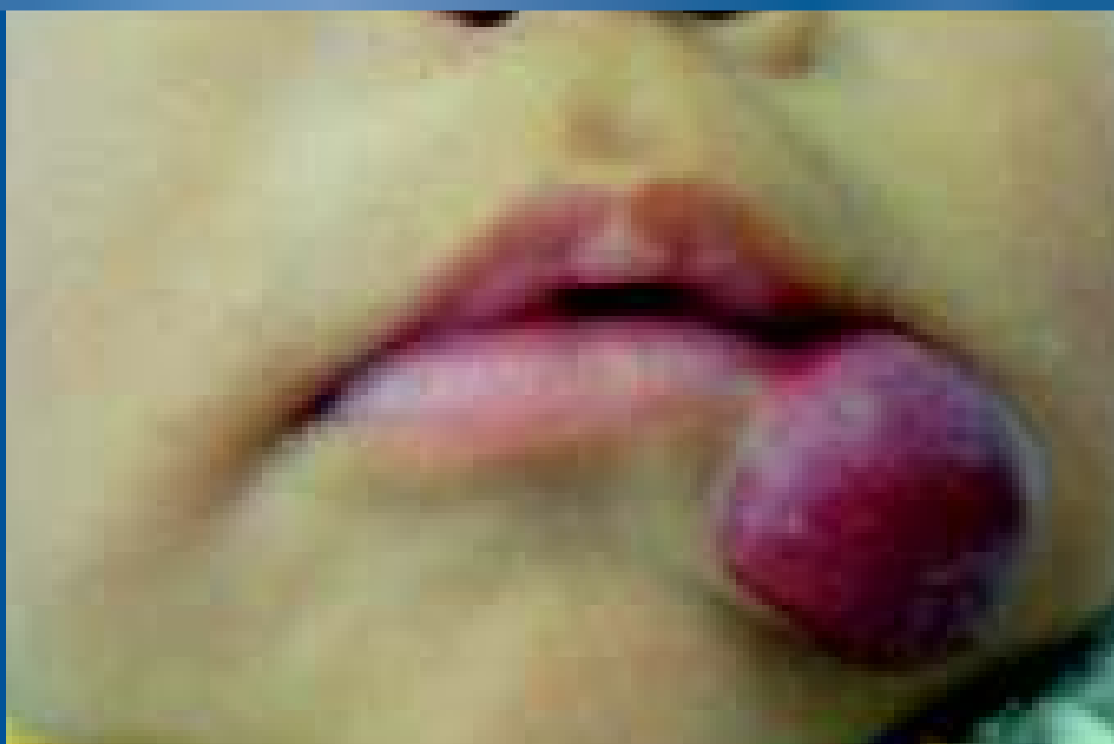


DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA



EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- Medicamentos Antiguos y Vigentes en Dermatología

ARTÍCULO ORIGINAL

- Situación del Melanoma Maligno Cutáneo en el Hospital Militar Central Lima 1985-2007
- Eficacia y Seguridad de la Criocirugía en el Tratamiento de Hemangiomas Infantiles de "Alto Riesgo" en Lactantes

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- El Prurito en el Eczema

COMUNICACIONES BREVES

- Varon Joven con Lesiones Eritemato-Escamosas de Larga Duración
- Vasculitis Leucocitoclástica Como Primera Manifestación de Pleuritis Tuberculosa
- Lupus eritematoso cutáneo discoide crónico en un paciente con psoriasis vulgar

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

VOLUMEN 18 Nº 3
JULIO-SETIEMBRE 2008

EDITORIAL

El prurito, sensación exclusiva de la piel, es difícil de definir y se ha recurrido a las acciones que provoca; así pues se lo define como aquella sensación que provoca el deseo de rascarse.

El prurito comparte con el dolor, el tacto y la sensaciones de calor y frío los mismo receptores, los que tienen su origen en terminaciones nerviosas amielínicas finas tipo C, localizadas en el área subepidérmica y transmitidas hacia el tálamo vía tracto espinotalámico lateral y después a la corteza cerebral.

Muchos estímulos ocasionan prurito: tacto, cambios de temperatura, estímulos químicos, mecánicos, térmicos y eléctricos e inclusive los estados de tensión emocional.. Muchas sustancias son mediadoras del prurito, entre ellas la histamina, sustancia P, cininas y proteasas; otras como las prostaglandinas E disminuyen el umbral del prurito mediado por la histamina; otras como las encefalinas, uniéndose a los receptores opiáceos del cerebro, regulan el prurito central y el dolor.

Existen causas dermatológicas y sistémicas de prurito. Dentro del primer grupo tenemos infestaciones como la acarosis, pediculosis y picaduras de insectos; procesos inflamatorios cutáneos como dermatitis herpetiforme, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, liquen simple crónico, liquen plano, psoriasis de cuero cabelludo, miliaria, urticaria, etc.; infecciones como la varicela, las foliculitis y dermatomicosis; neoplasias como la micosis fungoide; idiopáticas como el prurito anal, vulvar, escrotal; y otras como la xerosis, mastocitosis, quemadura solar. Además de ellas el contacto con parásitos de animales, fibra de vidrio, la baja humedad ambiental, baño excesivo y contacto con ciertas sustancias químicas como los blanqueadores ópticos de ciertos detergentes ocasionan prurito.

La lista de causas sistémicas es muy extensa e incluye afecciones metabólicas y endócrinas como el hipertiroidismo, la diabetes mellitus y el

síndrome carcinoide; neoplasias malignas como la leucemia y los linfomas, cáncer abdominal, mieloma múltiple, tumores cerebrales; sensibilidad a una larga lista de medicamentos; infestaciones tales como anquilostomiasis, oncocercosis, ascariasis, triquinosis, zoonosis diversas; insuficiencia renal crónica; enfermedades hematológicas como policitemia vera, paraproteinemia, deficiencia de hierro; enfermedades hepáticas como la enfermedad obstructiva biliar y la colestasis del embarazo; causas psicógenas como la ansiedad, parasitosis imaginaria, prurito psicogénico y excoriaciones neuróticas. Causas poco frecuentes son el síndrome de Dumping, de Sjögren, la esclerosis múltiple, el prurito premenstrual, "intoxicación" por café e ingesta de plátano.

Hay un grupo de entidades a las que se agrupa como curiosidades: puntos pruríticos, prurito localizado hereditario, prurito braquiorradial del verano o prurito solar del codo, prurito prohibido, prurito referido, afección peculiar persistente de la piel, prurito urémico localizado por anastomosis arteriovenosa y prurito nasal debido a angina atípica. Seguir profundizando en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos del prurito es sumamente importante para el tratamiento lógico del mismo; pues, además del tratamiento etiológico de las causas del mismo, es sumamente importante el tratamiento de este síntoma tan molesto, lo que obliga al paciente a un rascado sumamente vigoroso (con excoriaciones muchas veces muy marcadas) con el fin de que la provocación de dolor reemplace la molesta sensación.

En este sentido, un destacado miembro del Comité Consultivo Internacional de nuestra revista hace una concisa pero muy actualizada revisión de los últimos avances sobre la fisiopatología del prurito y de agentes terapéuticos útiles en su tratamiento.

*Arturo Saettone L.
Director*

MEDICAMENTOS ANTIGUOS Y VIGENTES EN DERMATOLOGÍA

Old drugs that are in use in dermatology

Leonardo Sánchez-Saldaña *

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, viejas drogas conocidas desde hace mucho tiempo han vuelto a ser considerados en el manejo de una serie de afecciones dermatológicas. Cada día son redescubiertas nuevas acciones terapéuticas para el tratamiento de múltiples desórdenes dermatológicos. A medida que continúa la explosión de información científica, emergerán nuevas indicaciones para estos antiguos medicamentos. En este artículo revisaremos la farmacología, los mecanismos de acción, las múltiples indicaciones dermatológicas y los efectos adversos de la talidomida, antimaláricos, metotrexate, pentoxifilina y la dapsona.

TALIDOMIDA

Introducción

La **talidomida** fue sintetizada en 1954 por el Dr. *Wilhelm Kunz* en los Laboratorios Chemie Grunenthal de Alemania, a la que denominó *thalidomide*, palabra derivada de amida de ácido itilglutámico. Originalmente se usó como droga *hipnótica, sedante y antiemética*, especialmente indicada en mujeres gestantes durante el primer trimestre del embarazo⁽¹⁻³⁾. Ese mismo año, *Stolberg* reportó el primer caso de malformación congénita en una niña cuya madre había ingerido talidomida durante el embarazo⁽⁴⁾. Posteriormente se

reportaron casos aislados de malformaciones congénitas, especialmente focomelia, por la ingesta del medicamento en los primeros tres meses del embarazo. En 1961, *Lenz* informó del grave potencial teratogénico de la talidomida, por lo que se retiró del mercado y se restringió su uso. Se calcula que unos 10 000 niños de todo el mundo nacieron con graves malformaciones congénitas ocasionadas por la talidomida⁽⁴⁾. Así mismo se atribuyeron a la talidomida casos aislados de neuropatía periférica⁽⁴⁾.

La *talidomida* resurge en 1965, cuando *Jacobo Sheskin*, dermatólogo de Israel, hace un descubrimiento fortuito, utiliza la droga como sedante en seis pacientes que sufrían eritema nodoso leproso y observa que las lesiones se resolvían en pocos días. Esta observación conduce al interés y a la investigación de la talidomida como droga inmunomoduladora y a su aplicación posterior en otros desórdenes inflamatorios como el lupus eritematoso discoide, úlceras aftosas en pacientes con SIDA, enfermedad de Behcet y enfermedad injerto contra huésped. Posteriormente se han reportado múltiples usos en enfermedades dermatológicas y no dermatológicas^(1,4,5).

Farmacología

La talidomida es una sustancia química de composición ftalimido-3-dioxo-2,6 piperidina o N ftalimido-glutarimida, un derivado del ácido glutámico. Tiene dos anillos, del lado izquierdo una *talimida*, responsable de los efectos teratogénicos y del lado derecho un *glutarimido* similar en estructura a otros hipnóticos, responsable de la sedación, con un átomo de carbono asimétrico^(5,6). Figura N° 1

* Prof. Invitado de Post Grado de Dermatología. Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Dermatólogo práctica privada.

Recibido: 02-09-2008

Aceptado: 27-09-2008

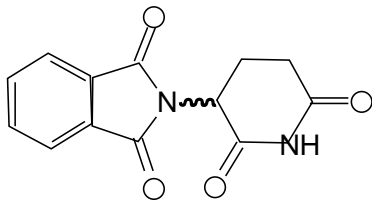


Se absorbe por el tracto gastrointestinal. Después de una dosis de 200 mg, su pico de concentración es de 1,2 mcg/ml, en 3 a 6 horas. Su vida media es de 5 a 7 horas; circula ligado a las proteínas. Se metaboliza por hidrólisis no enzimática; una menor proporción lo hace a nivel hepático a través del sistema P-450. Una pequeña cantidad (<1%) aparece sin cambios en la orina. Su depuración renal es de 1,15 mL/min^(1,4,6).

No hay diferencias en la farmacocinética con respecto a la edad, raza, sexo y pacientes con HIV. Puede atravesar la placenta en animales gestantes⁽¹⁾.

FIGURA N° 1:

ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA TALIDOMIDA



Datos químicos

Fórmula	: C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄
Peso mol.	: 258.23 g/mol
Biodisponibilidad	: ?
Unión proteica	: 55% y 66% para la (+)-R y (-)-S enantiómeros,
Metabolismo	: Hepático. Hidrólisis noenzimática P450
Vida media	: rangos medios de aprox. 5 a 7 horas No se altera con múltiples dosis
Efecto teratogénico	

Mecanismos de acción

El mecanismo de acción exacto de la talidomida todavía no se ha delineado claramente, se han propuesto diferentes mecanismos de acción. Posee efecto *antiinflamatorio*, *inmunomodulador*, *antiangiogénico* y *teratogénico*^(7,8).

Los efectos *antiinflamatorios* de la talidomida son atribuidos a la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos y los linfocitos. Además inhibe la fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos^(7,8). El efecto de la talidomida sobre el factor TNF-alfa está mediado por la aceleración de la degradación de su ARNm⁽⁷⁻⁹⁾.

Sobre la *inmunidad celular* se ha demostrado inhibición de la transformación linfoblástica inducida por fitohemaglutinina en los linfocitos humanos⁽¹⁾.

Con relación a las *citoquinas*, la talidomida inhibe selectivamente la producción de IL-1b, IL-6, IL-12 y TNF-alfa, interfiriendo en la respuesta inmune celular^(1,4,9).

Sobre las células da lugar a inversión de la relación CD4/CD8. La talidomida transforma la respuesta Th1 a una respuesta Th2. Además induce y favorece la producción de IL-4, IL-5 e inhibe en forma significativa la producción de INF-gamma y supresión de la proliferación de células tumorales^(4,9).

Sobre las *moléculas de adhesión*, la talidomida regula negativamente la beta 2-integrina (CD18) y, en menor grado la beta 1-integrina (CD29) y la alfa 4-integrina de los leucocitos circulantes. La talidomida actúa sobre la expresión de moléculas de adhesión e integrinas, cruciales para la interacción matriz-célula y adhesión de células sanguíneas al endotelio⁽¹⁾.

Sobre las *inmunoglobulinas*, la talidomida produce disminución en los niveles circulantes, así como de la cantidad de complejos inmunes⁽⁴⁾.

El efecto *teratogénico* de la talidomida podría explicarse por la inhibición en la formación de nuevos vasos sanguíneos durante el desarrollo embrionario de las extremidades. La talidomida inhibe la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento endotelial vascular⁽⁹⁾.

Mecanismos tales como la inhibición del TNF-alfa justifica su uso en enfermedades cutáneas en las cuales la elevación de ésta citoquina es importante en su patogénesis⁽⁴⁾. Sus efectos sobre la respuesta celular y producción de anticuerpos son relevantes en cuanto al uso en el campo de los trasplantes de órganos y en aquellos pacientes donde la inmunidad celular está comprometida. La talidomida, por ser un potente inhibidor de la angiogénesis, se usa en las enfermedades en las que la proliferación vascular pudiera ser nociva⁽⁴⁾.

El Cuadro N°1 resume los efectos inmunológicos de la talidomida.



CUADRO N° 1. EFECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA TALIDOMIDA

- Inhibición de la proliferación de linfocitos anti mitógenos
- Inhibición de la quimiotaxis de PMN
- Disminución de la fagocitosis de PMN y monocitos
- Inhibición de la producción TNF-alfa por los monocitos
- Disminuye la vida media del ARNm que los sintetiza
- Inhibe la síntesis de IL-1b, IL-6, IL-12 e IFN-gamma
- Aumenta la síntesis de IL-10, IL-2
- Transforma la respuesta Th1 en Th2
- Aumenta la producción de IL-4 e IL-5 de Th2.
- Reduce la expresión de moléculas de adhesión: B2-integrina, B1-integrina, alfa 4 - integrina, ICAM-1
- Inhibición de la angiogénesis
- Efecto antitumoral sinérgico
- Aumenta la proliferación y migración de los queratinocitos
- Prolonga la supervivencia de los homoinjertos
- Produce señales coestimuladoras sobre células T
- Disminuye la cantidad de complejos inmunes.

Efectos secundarios

El efecto adverso más grave de la talidomida es la **teratogenicidad**. Se han reportado defectos severos al nacimiento como retardo del crecimiento fetal de las extremidades de brazos, piernas, manos y pies (focomelia), malformaciones gastrointestinales, cardíacas, renales, ausencia de genitales, pulmón y pérdida parcial o total de la audición y vista. El riesgo mayor es entre los 20 y 40 días de la gestación. El riesgo de potenciales defectos de nacimiento fuera del periodo crítico es desconocido⁽⁵⁾.

La talidomida no tiene efectos agudos, una *sobredosis fatal* es prácticamente imposible⁽⁸⁾. La *neuropatía periférica* es probablemente el factor más limitante en la prescripción de la talidomida. Los pacientes pueden quejarse de hormigueos en las manos y pies, calambres musculares y debilidad proximal de los miembros inferiores⁽⁷⁾. La somnolencia es uno de los efectos secundarios más frecuentes, no actúa sobre el sistema activador reticular

resultante en la sedación, por lo tanto no causa incoordinación o depresión respiratoria^(1,7,8).

Con frecuencia ocurre constipación, astenia, cefalea, mareos, problemas refractarios, disminución de la libido, náuseas, vómitos, dolor abdominal, xerostomía, rash cutáneo, prurito, edema de la cara y extremidades, reacciones de hipersensibilidad, hipotensión y bradicardia⁽¹⁾.

Otros efectos menos frecuentes son la neutropenia (< del 1%), hematuria, disminución de la diuresis, hipoglicemia, aumento de ACTH, hipotiroidismo y anomalías menstruales.

Se ha establecido guías para la prescripción de la talidomida. Los pacientes deben ser informados en forma detallada de los riesgos asociados, efectos secundarios, de la naturaleza de la enfermedad y las terapias alternativas existentes. En la mujer en etapa reproductiva debe excluirse potencial embarazo, con un test previo a la prescripción del medicamento. Debe utilizar anticonceptivos hormonales para prevenir el embarazo durante el tiempo que toma la talidomida desde un mes antes del inicio de la terapia. Deberá realizarse un test de embarazo semanalmente durante el primer mes de tratamiento y cada 2 a 4 semanas después. Los varones que toman talidomida deben usar condones como protección durante las relaciones sexuales, ya que la talidomida se ha detectado en el semen^(1,3,7,8).

Debe realizarse un examen clínico neurológico y electrofisiológico previo al inicio de la medicación y repetir a intervalos de 3 meses. Instruir al paciente en relación a los síntomas de la neuropatía periférica y a consultar con su médico tratante.

Interacciones

La talidomida potencia los efectos sedativos de los barbitúricos, alcohol, clorpromazina, reserpina y carbamazepina. La talidomida puede interferir la actividad de los anticonceptivos orales, inhibidores de las proteasas, griseofulvina, rifampicina, rifabutina, fenitoina y carbamazepina. Las mujeres que toman talidomida deben usar dos métodos altamente efectivos de control de la natalidad⁽¹⁾.

Dosis y presentación

La talidomida se encuentra disponible en comprimidos de 100 mg. La dosis oscila entre 50 mg/día a 400 mg/día, y debe administrarse al acostarse, luego de la cena, a fin de minimizar la sedación.



Indicaciones terapéuticas

La efectividad de la talidomida en el eritema nodoso leproítico, dio lugar al interés en otras aplicaciones clínicas. El conocimiento de los mecanismos de acción de la talidomida, ha contribuido al clínico a su aplicación en diferentes enfermedades dermatológicas, la mayoría de éstas con una base inmunológica. Las principales indicaciones dermatológicas son: eritema nodoso leproso, prurigo actínico, prurigo nodular, lupus eritematoso discoide, aftosis bucal y enfermedad de Behcet. Otros usos han sido enfocados sobre su acción antiangiogénica y antitumoral⁽¹⁰⁾. En el cuadro No. 2 se resume las principales indicaciones de la talidomida.

CUADRO N° 2. PRINCIPALES INDICACIONES DE LA TALIDOMIDA.

- Eritema nodoso leproso
- Aftas orales
- Enfermedad de Behcet
- Lupus eritematoso
 - ❖ LE discoide
 - ❖ LE cutáneo grave
 - ❖ LE cutáneo subagudo
 - ❖ Paniculitis lúpica
- Prurigo actínico
- Prurigo nodular
- Enfermedad injerto contra huésped
- Condiciones asociadas a infección HIV
 - ❖ Caquexia asociada a HIV
 - ❖ Estomatitis oral asociada a HIV
 - ❖ Síndrome de desgaste asociado HIV
 - ❖ Sarcoma de Kaposi asociado a HIV
 - ❖ Proctitis asociada a HIV
- Sarcoidosis
- Pioderma gangrenoso
- Liquen plano erosivo
- Penfigoide ampollar
- Penfigoide cicatrizial
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Hydroa vacciniforme
- Enfermedad de las crioglobulinas
- Eritema multiforme
- Enfermedad de Jessner-Karof
- Hiperplasia linfoide cutánea
- Enfermedad de Weber-Christian
- Enfermedad de Crohn.

Eritema nodoso leproso (ENL)

En la reacción leprosa, la *talidomida* es la droga de elección. Fenómeno que se presenta en el transcurso crónico de la lepra lepromatosa y la lepra dimorfa, a consecuencia de un proceso inmunológico debido a títulos elevados de anticuerpo; se caracteriza por la aparición de nódulos eritematosos, eritema polimorfo, asociado a síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, artritis, neuritis, poliadenopatías, iritis, orquitis, nefritis hepatitis y vasculitis de tipo necrotizante^(1,10).

La talidomida en el ENL actúa a través de la disminución del TNF-alfa, del infiltrado inflamatorio de la dermis y de la regulación del ICAM. La sintomatología general mejora en 24 a 48 horas, mientras las lesiones cutáneas remiten a los 10 días. La talidomida es efectiva en más del 90% de los casos de ENL^(1,11).

La dosis de ataque utilizada es de 100 a 400 mg/día, en 3 a 4 tomas por día, seguidas por dosis de mantenimiento de 25 a 100 mg/día para prevenir y suprimir las recurrencias⁽¹⁰⁾.

La talidomida no está indicada como monoterapia para el ENL. En casos graves debe asociarse a corticoides. El tratamiento con quimioterapia antibacilar (dapsona, clofazimina) nunca debe suspenderse.

Aftas orales recurrentes

Enfermedad ulcerosa, inicialmente necrótica, de distinto tamaño, número y localización, aunque siempre en mucosa oral, cursa en forma de brotes y mantiene una evolución crónica y autolimitada en la mayoría de los casos. Los tratamientos son múltiples y muy variados y no se conoce actualmente una droga específica que cure la enfermedad. Se conoce que las lesiones son mediadas por complejos inmunes que ocasionan daño vascular y favorecen la migración leucocitaria. Numerosos estudios han demostrado la efectividad de la talidomida en el tratamiento de las úlceras orales recurrentes por su acción inmunomoduladora⁽¹¹⁾.

Mascaró y col. fueron los primeros en reportar excelentes resultados en 6 pacientes con lesiones necróticas gigantes y mutilantes de la boca, utilizando una dosis de 100 mg/día de talidomida, con disminución del dolor al tercer día y cura de las lesiones en 7 a 10 días⁽¹²⁾.

David Grinspan, en un estudio de 40 pacientes, utilizó 100 y 300 mg/día de talidomida durante uno a tres meses, con una mejoría marcada de un 40% de pacientes y una remisión en el 30% de los casos⁽¹³⁾.



La dosis recomendada de *talidomida* es de 100 mg/día durante 2 a 3 meses en aftas que no responden a los tratamientos convencionales y en pacientes con VIH+. Es necesario una dosis de mantenimiento de 50 mg/día para evitar las recurrencias⁽¹⁴⁾.

Enfermedad de Behcet

La *enfermedad de Behcet* (EB) es un proceso inflamatorio de etiología desconocida, suele presentarse en forma de *aftas orales recurrentes*, *úlceras genitales*, *uveítis* y *lesiones cutáneas*. El espectro clínico es amplio y puede afectar otros órganos. La evolución consiste en exacerbaciones y remisiones. Aunque la etiología y patogenia es oscura, se han encontrado anticuerpos contra la membrana de la mucosa oral y complejos inmunes circulantes en aproximadamente 50% de los casos⁽¹⁾. Su tratamiento es complejo y diferente en función de los distintos órganos afectados.

Los reportes hechos por *Mascaró* para las aftas orales, generaron el interés sobre el uso de la *talidomida* en el tratamiento de la EB⁽¹²⁾. *Saylan*, en 1982, publicó los resultados de un estudio de 22 pacientes con EB, donde se administró 400 mg diarios por 15 a 60 días, con curación inmediata de las lesiones orales y genitales, menores recurrencias y menos frecuentes; no así las lesiones oculares⁽¹⁵⁾. La eficacia de la *talidomida* está limitada exclusivamente a las aftas bucales y genitales. Al margen de algunos casos particulares excepcionales, la efectividad de la *talidomida* en las manifestaciones extra-cutáneas y mucosas es nula⁽¹⁰⁾.

Revus y Col. realizaron un estudio con 80 pacientes afectados de aftosis severa, en 10 centros hospitalarios franceses. Los resultados obtenidos fueron espectaculares y mostraron una gran eficacia de la *talidomida* a la dosis de 100 mg diarios⁽¹⁶⁾. Los autores coinciden en determinar que la *talidomida* es mucho más eficaz que ningún otro tratamiento para la *aftosis*⁽¹⁵⁻¹⁸⁾. Se ha observado una respuesta completa de las lesiones con *talidomida* a la dosis de 400 mg/día durante un periodo de 24 semanas en pacientes en los que hay exclusivamente lesiones en piel⁽²⁾.

La dosis de ataque varía entre 100 mg y 400 mg/día durante varios días, con pautas de descanso progresivo dependiendo de la respuesta del paciente. La dosis de mantenimiento varía de 25 a 100 mg/día para evitar las frecuentes recaídas al suspender el fármaco⁽¹⁾.

Lupus eritematoso

La *talidomida* ha mostrado ser de gran utilidad en el tratamiento de las lesiones cutáneas que se presentan en el lupus eritematoso (LE), básicamente el *lupus eritematoso discoide* (LED)⁽⁹⁾. *Barba-Rubio y col.*, en 1975, fueron los primeros en reportar el tratamiento y seguimiento de 20 pacientes con LED y lograron mejorías del 70 al 80% de los casos tratados^(2,4,9,18). En 1983, *Kanop y col.* reportaron el efecto terapéutico de la *talidomida* en 60 pacientes con lupus eritematoso discoide crónico (LEDC). El 90% de los pacientes presentó una completa o marcada mejoría de la enfermedad con una dosis de 400 mg por día, con una recaída del 71% de los pacientes^(9,11). Otros investigadores han obtenidos resultados similares con dosis de 100 a 200 mg/día, con mejoría a las dos semanas de tratamiento⁽¹¹⁾.

En general varias publicaciones sugieren que la *talidomida* es una opción terapéutica para las lesiones cutáneas del LE, como en el LED, LE subagudo, LE cutáneo grave. También se han reportado beneficios en la *paniculitis lúpica*, mejoría de los síntomas generales y articulares^(1,4,11).

Se desconoce el mecanismo de acción de la *talidomida* en el LE; sus efectos *inmunomoduladores* y *antinflamatorios*, sobre todo las acciones inhibitorias de la producción de *TNF-alfa*, inhibición de la quimiotaxis, fagocitosis de polimorfonucleares, inhibición de la angiogénesis, la proliferación linfocitaria en respuesta a estimulación mitogénica y su efecto favorecedor del patrón de respuesta Th2 podrían explicar la efectividad en las manifestaciones cutáneas del LE⁽¹¹⁾.

La dosis de ataque empleadas, según reportes, es de 100 a 400 mg por día, seguida de una dosis de mantenimiento de 25 a 100 mg por día. La duración del tratamiento varía de 4 meses a 9 años, dependiendo de la respuesta del paciente. La mejoría se presenta dentro de las dos primeras semanas de tratamiento. Las recaídas son comunes después que la droga se suspende en el 35 al 75% de los casos, de tal forma que se requiere dosis de mantenimiento por periodos prolongados^(1,4).

La mayoría de autores recomienda que la *talidomida* debe ser utilizada en el LE como una droga de segunda línea en los casos de resistencia a los tratamientos convencionales debido a los efectos colaterales ampliamente conocidos.

Prurigo actínico

El *prurigo actínico* (PA) es una fotodermatosis idiopática hereditaria relativamente frecuente en el Centro y Sur de



América que afecta la piel, mucosa labial y conjuntival; representa una respuesta anormal a la luz solar, particularmente UVA y UVB, caracterizada por pápulas y placas infiltradas pruriginosas, a menudo excoriadas, que se presenta en áreas expuestas al sol, aunque no exclusivamente⁽¹⁹⁾.

Diversos estudios sustentan la efectividad de la talidomida en el PA y otras fotodermatosis⁽²⁰⁻²³⁾. *Londoño* fue el primero en utilizar talidomida en esta patología. Obtuvo mejoría notable de las lesiones en 32 de 34 pacientes con dosis iniciales de 300 mg diarios, con recaídas al suspender el tratamiento^(1,11). *Lowell C.R* obtuvo resultados similares con menor dosis al tratar 40 pacientes con talidomida⁽²⁰⁾.

Las dosis a emplear varía de 50 a 300 mg diarios durante 6 a 8 semanas; en ocasiones es necesario terapia de mantenimiento de 15 a 100 mg diarios durante periodos prolongados. La talidomida se emplea también en otras fotodermatosis como la erupción polimorfa solar^(1,23).

Prurigo nodular

El prurigo nodular (PN) es una dermatosis intensamente pruriginosa caracterizada por pápulas y nódulos excoriados y liquenificación, a menudo de curso crónico, y en algunos pacientes, de pobre respuesta al tratamiento. Se utiliza en casos refractarios al tratamiento estándar, incluso en pacientes HIV positivos^(4,5,24-30).

Diversos estudios sustentan la efectividad de la talidomida en esta patología a la dosis diaria de 200 a 400 mg. Dosis menores han demostrado igualmente ser efectivas. El mecanismo de acción es desconocido, sin embargo, podría estar relacionado con la neurotoxicidad^(1,26). En 1993, *Johnke* y *Zachariae* trataron 22 pacientes con PN refractario y obtuvieron rápida respuesta a la dosis de 50 a 300 mg diarios. El prurito y las lesiones se redujeron en pocos días o semanas. El tratamiento se prolongó durante 12 meses. Trece pacientes tuvieron efectos secundarios, y el más severo fue la neurotoxicidad (5 pacientes)⁽²⁷⁾.

Se puede utilizar como monoterapia o en combinación con fototerapia UVB-NB, lo que incrementa su beneficio⁽²⁹⁾.

Enfermedad injerto contra huésped

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con rechazo del trasplante alogénico de la médula ósea. Ocurre en el 20% a 50% de estos pacientes, con una mortalidad entre el 20% y

70% dependiendo de los factores asociados^(1,5,9).

La talidomida ha probado su efectividad en pacientes con EICH refractaria al tratamiento convencional (corticoides, ciclosporina y azatioprina); tanto en la profilaxis de la enfermedad como en la mejoría de las formas cutánea aguda, cutánea crónica esclerosa y aquellas con afectación sistémica, pero requiere dosis muy elevadas, por lo que su uso a largo plazo podría precipitar la aparición de efectos no deseados^(1,11).

En 1995, *Parker y col.* determinaron la eficacia de la talidomida en 80 pacientes con EICH refractaria a prednisona o prednisona más ciclosporina. Los pacientes recibieron talidomida 100 mg vía oral cuatro veces al día. No se presentaron efectos indeseables cuando ésta se incrementaba de 200 a 300 mg cuatro veces al día. Del total, 16 pacientes (20%) tuvieron una respuesta sostenida, 9 una remisión completa y 7 con una respuesta parcial. tuvieron que suspender el tratamiento 29 pacientes (35%), debido a los efectos indeseables (sedación, constipación, exantema cutáneo, neuritis y neutropenia). Los efectos indeseables fueron reversibles con la suspensión de la droga, excepto un caso con neuritis residual moderada⁽⁹⁾.

En 1998 *Vogelsang* utilizó la talidomida en 44 pacientes con EICH refractarios al tratamiento, o con alto riesgo de esta enfermedad, a la dosis de 800 mg diarios durante 3 a 6 meses, obteniendo aclaramiento completo en 14 pacientes y mejoría significativa en 12⁽¹¹⁾.

Varios autores como *López y col.*, en 1993; *Mc Carthy y col.*, 1990; *Vogelsong y col.*, 1992; *Heney y col.*, 1991; *Randall*, 1990 y *Saval y col.*, en 1998 demuestran la eficacia de la talidomida para las formas crónicas de la enfermedad; sin embargo, la eficacia es menor en la forma aguda. Otros autores señalan que la administración precoz de la talidomida brinda un beneficio adicional en los pacientes que no responden a la terapia habitual⁽¹⁾.

La dosis empleada de talidomida es de 800 a 1600 mg diarios, seguidas de un ajuste de dosis para obtener una concentración mínima en el plasma de 5 mcg/ml, luego de 2 horas de ingerir el fármaco. Dosis menores de 100 mg a 600 mg por día han demostrado ser igualmente efectivas. En niños la dosis a emplear es de 3 a 9,5 mg/Kg/día⁽¹⁾.

Condiciones asociadas a infección HIV

La talidomida está actualmente en investigación por su valor



en el tratamiento de una serie de enfermedades relacionadas con el SIDA. La *talidomida* inhibe el TNF-alfa, una citoquina asociada con el desarrollo de *úlceras aftosas*, *demencia*, *fiebre*, *fatiga* y *pérdida de peso*, así como aumento de la replicación del HIV^(5,31,32).

La efectividad de la talidomida se ha demostrado en las úlceras aftosas orofaríngeas y esofágicas, el síndrome de desgaste y la diarrea. *Jacobson y col.*, en un estudio controlado con placebo de 29 pacientes con úlceras aftosas, observaron buena respuesta en 15 de los pacientes tratados con dosis de 200 mg/día y sólo en 2 de 20 tratados con placebo^(2,33). En un estudio doble ciego en 57 pacientes utilizando talidomida 200 mg/día por 4 semanas se encontró cicatrización completa en el 55% de los casos vs. el 7% en los que recibieron placebo. Además, se observó mejoría del dolor y la capacidad de alimentarse.

Se sabe que el TNF-alfa ha sido implicado en la patogénesis del síndrome de desgaste o pérdida de peso en los pacientes con HIV. En un estudio aleatorio de 28 pacientes con enfermedad por HIV avanzada doble ciego, con grupos de control, observaron un incremento de peso en el 4% con dosis de 400 mg por día. El mecanismo propuesto es un aumento en la síntesis de ácidos grasos y disminución de la lipólisis a través de la inhibición del TNF-alfa⁽³⁴⁾.

Se ha reportado que los niveles de TNF-alfa se encuentran elevados en los pacientes con HIV y síndrome diarreico, observándose una adecuada respuesta en 12 pacientes con diarrea crónica de más de 12 meses de evolución sin respuesta a varios tratamientos, con disminución de la frecuencia de evacuaciones, con dosis de 100 mg/día de talidomida⁽³⁵⁾.

Pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA han demostrado disminución del número y tamaño de las lesiones con el uso de la talidomida.

Sarcoidosis cutánea

La *sarcoidosis* es un trastorno idiopático crónico que se caracteriza por la acumulación de fagocitos mononucleares, con formación de granulomas no caseosos, que puede afectar múltiples órganos como la piel, pulmones, sistema linfático, hígado, bazo, ojos, glándulas parotídeas, sistema nervioso central, huesos y articulaciones. En el 20 a 25% de los casos de sarcoidosis se produce afectación de la piel, y es más frecuente al comienzo de la enfermedad⁽³⁶⁾. Las

manifestaciones cutáneas de sarcoidosis muestran variadas morfologías. Pueden presentarse como pápulas, placas, nódulos, lesiones ulcerativas, alopecia, que pueden parecerse a otras patologías, constituyendo un reto diagnóstico.

Aunque los *corticosteroides sistémicos* son efectivos contra la *sarcoidosis cutánea*, terapias alternativas son necesarias. La talidomida ha demostrado efectos beneficiosos en la sarcoidosis cutánea, al modificar el tamaño del granuloma y disminuir el espesor de la epidermis^(3,38). *Baughman et al.* trataron 15 pacientes con lupus pernio y otras manifestaciones de sarcoidosis que no respondieron a las terapias anteriores; todos los pacientes experimentaron algunas mejoras en sus lesiones cutáneas. La mayoría respondieron a la dosis de 100 mg/día^(38,39).

Estimes et al. trataron 10 pacientes que tenían sarcoidosis cutánea crónica resistente al tratamiento convencional con 1,84 mg/kg día de talidomida por 2 meses. Mostró eficacia en 7 de 10 pacientes, pero solo en 3 pacientes se obtuvo la regresión completa. La recaída apareció cuando se suspendió el tratamiento⁽⁴⁰⁾.

Pioderma gangrenoso

El *pioderma gangrenoso* (PG) es un trastorno ulceroso doloroso, no infeccioso de la piel, de evolución crónica y recurrente, de causa desconocida, que suele asociarse a enfermedad sistémica como LES, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, leucemia, SIDA y otras enfermedades autoinmunes^(1,9,41).

El tratamiento estándar son los corticoides sistémicos o tópicos, drogas citotóxicas y antimaláricos. Sin embargo, cuando no existe respuesta terapéutica la talidomida ha mostrado ser eficaz en la regresión de la enfermedad. Las dosis que se han empleado son de 100 a 400 mg/día con buenos resultados⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

Otras dermatosis

La talidomida ha demostrado ser eficaz en el liquen plano erosivo, histiocitosis de células de Langerhans, enfermedades oncohematológicas, penfigoide, pénfigo, pénfigo familiar benigno, poliarteritis nodosa, enfermedad por crioaglutininas, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, paniculitis de Weber-Christian, eritema multiforme, neuralgia post-herpética, morfea generalizada, alopecia areata, pustulosis palmoplantar, infiltración linfocítica de Jessner-Karof, hiperplasia angioliñoide



con eosinofilia, prurigo urémico, espondilitis anquilosante, porfiria cutánea tarda, vasculitis por complejos inmunes y necrosis epidérmica tóxica. El cuadro N° 3 resume las dosis empleadas.

Conclusiones

Después de más de 40 años de destierro de la talidomida debido a graves efectos teratogénicos devastadores, renace la utilización de la talidomida gracias a sus propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antiangiogénicas. En la última década, se ha reunido evidencia sólida de su actividad frente a diversos desórdenes inflamatorios y enfermedades malignas en las cuales la terapia convencional ha fracasado.

Actualmente se ha desarrollado dos clases de análogos a la talidomida, los inmunomoduladores (IMiDs) y los inhibidores selectivos de citocinas (SelCiDs-clase II), que conservan sus propiedades biológicas y aplicaciones terapéuticas y son más seguros, más potentes y no tienen efectos teratogénicos.

La clase I o drogas inmunomoduladores (IMiDs) son potentes inhibidores del TNF-alfa y de la IL-1b, IL-6 e IL-12 e incrementan la producción de IL-10 en un 200 a 300%. Tienen un marcado efecto sobre la activación y proliferación de linfocitos T⁽¹⁾.

Los de clase II, drogas inhibidoras selectivas de citocinas (SelCiDs) son potentes inhibidores del TNF-alfa aunque más selectivas, con menor acción sobre otras citocinas. Tienen menos efecto sobre la activación y proliferación de linfocitos T.

El uso de la talidomida debe ser estrictamente regulado en mujeres en edad fértil y se deberá contar con una evaluación basal neurológica previa al tratamiento, así como seguimiento posterior.

ANTIMALÁRICOS

Introducción

El primer conocimiento que se tiene de los antimaláricos data del siglo XVII; según algunas narraciones, se atribuye su nombre genérico a la esposa del Virrey del Perú, Condesa **Anna de Chinchon**, que al enfermar de malaria, fue tratada con unos polvos de la corteza de quina, árbol que crecía bien en zonas subtropicales y que utilizaban los indios desde la antigüedad. La condesa sanó milagrosamente. Los jesuitas la llevan a España y al resto de Europa para utilizarla como remedio contra las fiebres. Pronto se convertiría en un elemento preventivo y curativo de la malaria⁽⁴⁴⁾.

El botánico sueco *Carlos Linneo* (Carolus Linnaeus 1707 – 1778), padre de la taxonomía, dio a este grupo de plantas el género de **Chinchonaceas** para recordar el gran beneficio que la condesa prestó a la humanidad.

La quinina, el antimalárico original, se aisló por vez primera en 1820 de la corteza del árbol cinchona. *J.P Payme* en 1894 la emplea por primera vez en dermatología para tratar las lesiones cutáneas del lupus eritematoso⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

En la Segunda Guerra Mundial se produjo una escasez de quinina y esto inició la búsqueda de antimaláricos sintéticos. En 1934 se descubre la cloroquina, seguida en 1946 por la hidroxiclороquina⁽⁴⁷⁾.

Desde hace años, los antimaláricos son una herramienta terapéutica para los médicos, y desde la década de los 50 ha sido de utilidad en el arsenal terapéutico del dermatólogo⁽⁴⁸⁾.

Farmacología

Los antimaláricos de interés en dermatología son: *cloroquina*, *hidroxiclороquina* y *quinacrina*. Su farmacocinética es cualitativamente similar en adultos y niños⁽⁴⁹⁾. La cloroquina y la hidroxiclороquina son 4-aminoquinolinas, y solo se diferencian en la sustitución de un grupo etilo por hidroxilo. Figura N° 2. Los dos fármacos muestran características farmacocinéticas similares. Son hidrosolubles y son absorbidas rápidamente por el tracto gastrointestinal. Se unen a las proteínas plasmáticas y elementos celulares, sobre todo plaquetas, monocitos y linfocitos. La concentración plasmática alcanza el máximo pico en 8 horas. Su metabolismo es en el hígado (15%), con eliminación enterohepática (< 10%). La excreción renal es de 50-70%, y puede disminuir la depuración de creatinina en un 10%. Se almacena en grandes cantidades en el hígado, bazo, pulmones y las glándulas suprarrenales, desde donde ejerce su acción tanto tóxica como terapéutica^(46,49).

Las dosis equivalentes de las tres aminoquinolinas son cloroquina 500 mg, hidroxiclороquina 400 mg y quinacrina 100 mg.

Mecanismos de acción

Los mecanismos de acción de los antimaláricos no se conocen bien. Tienen varios efectos relativamente bien definidos sobre los sistemas bioquímicos y celulares. Se describen efectos antiinflamatorios, inmunológicos, antioxidantes, antipalúdicos y anticolinesterasas^(45,46-49). Cuadro N° 4



CUADRO Nº 3. DOSIS EMPLEADAS DE TALIDOMIDA

Enfermedad	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento
Eritema nodoso leproso	100 a 400 mg/día	25 a 100 mg/día
Aftosis oral recurrente	100 a 300 mg/día (1 a 3 meses)	50 a 100 mg/día
Enfermedad de Behcet	100 a 400 mg/día (1 a 3 meses)	25 a 100 mg/día
Lupus eritematoso:		
LED, LEDC, LESA	100 a 400 mg/día (4m a 9 años)	25 a 100 mg/día
LE cutáneo grave	Dosis promedio	
Paniculitis lúpica	100 a 200 mg/día.	
Fotodermatitis:		
Prúrigo actínico	50 a 300 mg/día(6 a 8 semanas)	15 a 100 mg/día
Erupción polimorfa solar		
Hydroa vacciniforme		
Prúrigo nodular	200 a 400 mg/día	50 a 100 mg/día
Enfermedad injerto contra huésped		
Forma cutánea aguda	800 a 1600 mg/día x 3 a 6 meses	200 a 300 mg/día.
Forma crónica esclerosa	(Concentración 5 mcg/dl)	
Forma sistémica	3 a 9,5 mg/Kg/día Niños	
Condiciones asociadas a HIV		
Úlceras orofaríngeas y esofágicas		
Síndrome de desgaste	200 a 400 mg/día	100 mg/día
Sarcoma de Kaposi		
Sarcoidosis cutánea	100 mg/día	
Pioderma gangrenoso	100 a 400 mg/día	
Liquen plano erosivo	100 a 150 mg/día	50 mg/día x 10 a 12 sem.
Neuralgia post-herpética	300 mg/día 1 a 2 semanas	100 mg/día
Histiocitosis de células de Langerhans	100 a 300 mg/día Adultos	
	10 mg/Kg/día (100mg/día) Niños	50 mg/día 4 semanas.
Porfiria cutánea tarda	200 mg/día	
Enfermedad de Jessner-Karof	100 mg/día	25 a 50 mg/día (casos de recurrencia)
Eritema multiforme (recurrente)	100 a 300 mg/día	50 a 100 mg/día
Poliarteritis nodosa	100 mg/día	
Enfermedad de Weber-Christian	100 a 300 mg/día	
	Niños < 50 K.: 100 mg/día	
Hiperplasia angioliñoide con eosinofilia	100 mg/día	50 mg/día
Vasculitis por inmunocomplejos	100 a 300 mg/día	50 - 100 mg/día
Pustulosis palmoplantar	100 a 200 mg/día	

Se ha investigado y especulado mucho acerca del posible efecto de pantalla solar de la cloroquina administrada en forma sistémica. La cloroquina absorbe en la región de los rayos UVA del espectro y está ligada en la epidermis en una concentración relativamente alta⁽⁴⁶⁾.

Indicaciones clínicas de los antimaláricos.

Las indicaciones de los antimaláricos de síntesis son variadas. En dermatología es donde más se usan los antimaláricos de

síntesis, junto con el uso contra la malaria y artritis reumatoidea, dos de las principales indicaciones. Sus indicaciones más destacadas son en las enfermedades inducidas por la exposición solar, como el lupus eritematoso cutáneo, erupción polimorfa solar, urticaria solar, infiltración linfocítica de Jessner. También se emplea en enfermedades con base inmunológica (dermatomiositis, vasculitis urticarial, pénfigo foliáceo fotoinducido y esclerodermia localizada), enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, granuloma anular



diseminado, queilitis granulomatosa), así como en otros procesos tales como linfocitoma cutis, mucinosis eritematosa, porfiria cutánea tarda, dermatitis atópica, liquen plano, paniculitis idiopáticas^(44,45,49). En el Cuadro N° 5 se resume sus posibles indicaciones.

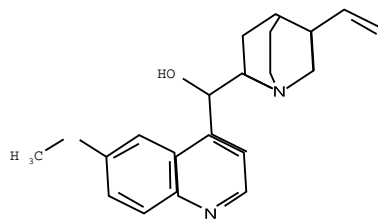
Lupus eritematoso cutáneo

Existen datos de la eficacia de los antimaláricos en el *lupus eritematoso* (LE). Es efectivo en el tratamiento de las lesiones cutáneas del lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA), lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA), lupus eritematoso

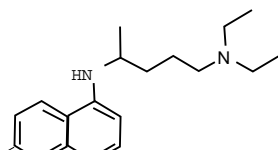
cutáneo crónico (LECC), como tratamiento coadyuvante en combinación con los glucocorticoides^(44,49,50). Los antimaláricos también se ha mostrado efectivo en el tratamiento de las manifestaciones cutáneas no específicas del LE tales como ulceraciones de la mucosa oral, calcinosis cutis, paniculitis lúpica calcificante y fotosensibilidad⁽⁵¹⁾.

Recientemente se ha evidenciado la eficacia de los antimaláricos en el LES. Se ha demostrado que los antimaláricos inhiben la secreción de IL-1 y que impide la expresión del receptor para la IL-2, además disminuye los niveles séricos elevados del receptor soluble de la IL-2, IL-6 y

FIGURA N° 2. ESTRUCTURA MOLECULAR DE LOS ANTIMALARICOS

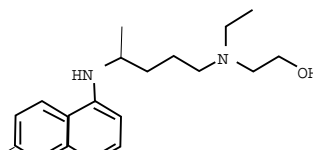


QUININA



CLOROQUINA

Peso molecular:	319.872 g/mol
Biodisponibilidad	?
Metabolismo	Hígado
Vida media	1 - 2 meses
Excreción:	Rena 60%, Fecal 10%, cutánea 30%



HIDROXICLOROQUINA

2-[[4-[(7-cloro-4-quinolil)amino]pencil]etilamino]etanol sulfato.

Peso molecular	433.951 g/mol
Biodisponibilidad	?
Metabolismo	Hígado
Vida media	32 - 50 días
Excreción	Renal 60%, Fecal 10%, cutánea 30%

CD8 soluble⁽⁴⁴⁾. Por otro lado la hidroxiclороquina puede inhibir la agregación y adhesión plaquetaria y reducir los episodios tromboembólicos en el LE y el síndrome antifosfolípido⁽⁵²⁾.

Se puede concluir que los antimaláricos son eficaces para las lesiones cutáneas del LES, así como para las manifestaciones menos graves y que podría tener un efecto preventivo en el desarrollo de la enfermedad. Sus efectos hipolipemiantes,



CUADRO Nº 4: MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL EFECTO DE LOS ANTIMALÁRICOS

- Afecta la actividad del ADN polimerasa y ARN polimerasa
- Inhibe la replicación y transcripción del ADN en ARN
- Bloqueo del procesamiento y presentación del antígeno
- Inhibe la producción de citocinas: IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa
- Produce IL-12 y IFN- alfa
- Puede disminuir la formación de anticuerpos
- Inhibe la actividad de los linfocitos T citotóxicos
- Disminuye la actividad de las células NK
- Inhibe la formación de inmunocomplejos circulantes
- Regulación de la apoptosis
- Inhibe las enzimas proteolíticas
- Influencia sobre la actividad quimiotáctica de neutrófilos, macrófagos y eosinófilos
- Disminuye la agregación plaquetaria, efecto antitrombótico
- Inhibe la actividad de la fosfodiesterasa A2: disminuye PG y LT
- Actividad antioxidante: bloquea los radicales superóxido
- Disminución de los reactantes de fase aguda
- Absorbe RUV

hipoglucemiantes y antitrombóticos conferirían un papel preventivo de la aterosclerosis.

Dermatomiositis

El compromiso muscular en la *dermatomiositis* (DM) tiende a responder bien al uso de los glucocorticoides y otros agentes inmunosupresores, sin embargo las lesiones cutáneas tienden a persistir. La hidroxicloroquina a la dosis de 200 a 400 mg/día mejora las manifestaciones cutáneas de la DM^(50,53,54). En un estudio abierto de siete pacientes con lesiones cutáneas de DM que no respondieron a otras terapias, todos mejoraron con el uso de la hidroxicloroquina, tres de ellos con resolución completa⁽⁵⁴⁾.

Erupción polimorfa solar

La enfermedad está limitada a las áreas de piel expuesta al sol y la histología sugiere que existen factores inmunológicos involucrados en la patogenia. Varias comunicaciones indican que la cloroquina es eficaz en los pacientes con esta

CUADRO Nº 5. INDICACIONES DE LOS ANTIMALÁRICOS EN DERMATOLOGÍA

- Lupus eritematoso
 - ❖ Lupus eritematoso cutáneo agudo
 - ❖ Lupus eritematoso cutáneo subagudo
 - ❖ Lupus eritematoso cutáneo crónico
 - ❖ Síndrome antifosfolípídico asociado a LES
 - ❖ Prevención de la morbilidad por aterosclerosis
 - ❖ Posible prevención de afectación de órganos mayores
- Erupción polimorfa solar
- Urticaria solar
- Porfiria cutánea tarda
- Sarcoidosis
- Dermatomiositis
- Granuloma anular diseminado
- Liquen plano oral
- Síndrome de Sjögren
- Paniculitis
- Miscelaneas:
 - ❖ Artritis psoriásica
 - ❖ Vasculitis urticarial
 - ❖ Pénfigo foliáceo fotoinducido
 - ❖ Queilitis granulomatosa
 - ❖ Enfermedad de Jessner
 - ❖ Linfocitoma cutis
 - ❖ Estomatitis ulcerativa crónica
 - ❖ Epidermolisis bulosa
 - ❖ Liquen esclero atrófico
 - ❖ Dermatitis atópica
 - ❖ Fascitis eosinofílica
 - ❖ Mucinosis eritematosa reticular
 - ❖ Pseudopelada de Brocq
 - ❖ Acrodermatitis atrófica crónica

enfermedad, aunque no se ha aceptado como tratamiento de primera línea en la erupción polimorfa solar (EPS)⁽⁴⁶⁾.

En los pacientes con erupción polimorfa solar los antimaláricos se combinan a menudo con fotoprotectores tópicos. El tratamiento con psoralenos y radiación



ultravioleta A (PUVA) es más eficaz contra la EPS que los antimaláricos⁽⁴⁶⁾.

Porfiria cutánea tarda

La cloroquina e hidroxiclороquina son beneficiosas en el tratamiento de la *porfiria cutánea tarda* (PCT). Su mecanismo de acción posiblemente es distinto a los correspondientes al lupus eritematoso y la erupción polimorfa solar. Estos fármacos, por mecanismos poco conocidos, favorecen la depleción hepática de porfirinas, con el consiguiente incremento de su excreción urinaria. Con ello se consigue la remisión clínica y bioquímica de la enfermedad a los 6 meses aproximadamente de iniciado el tratamiento. Es importante tener en cuenta en este tratamiento utilizar dosis extremadamente bajas para evitar que esta depleción ocurra de manera masiva, con el consiguiente riesgo de necrosis hepática y empeoramiento cutáneo transitorio. Deben utilizarse dosis de 2 mg/Kg, dos veces a la semana de cloroquina o hidroxiclороquina 3,5 mg/Kg dos veces por semana hasta conseguir la remisión clínica y bioquímica de la enfermedad^(44,46,55,56).

Sarcoidosis

En la *sarcoidosis cutánea* los antimaláricos son una alternativa de tratamiento a los glucocorticoides. En un estudio, 17 pacientes con sarcoidosis cutánea fueron tratados con hidroxiclороquina en dosis de 200 – 400 mg/día. Las lesiones cutáneas mejoraron después de 4 a 12 semanas de tratamiento⁽⁵⁷⁾.

Granuloma anular diseminado

El *granuloma anular* (GA) es usualmente resistente a muchas formas de tratamiento. Estudios publicados reportan la efectividad del tratamiento del GA con el uso de antimaláricos. Un estudio abierto realizado en niños con GA generalizado tratados con antimaláricos resultó en completa aclaración de las lesiones después de 4 – 6 semanas de tratamiento⁽⁵⁰⁾.

Dosis de antipalúdicos

Las dosis habituales de cloroquina son 4 mg/Kg/día durante 15 días, y después seguir con media dosis. La hidroxiclороquina se usa a la dosis de 6,5 mg/Kg/día durante 4 semanas y luego seguir con media dosis.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios de los antimaláricos son bien conocidos y están relacionados con la dosis. Se ha descrito una gran variedad de efectos adversos, sin embargo los antimaláricos han mostrado un buen perfil de seguridad cuando se ha comparado con otros fármacos de segunda línea. La hidroxiclороquina es, en general, la mejor tolerada⁽⁴⁴⁾. Los pacientes pueden presentar manifestaciones cutáneas, oculares, auditivas, gastrointestinales, cardiovasculares, hematológicas y del sistema nervioso central resumidos en el cuadro N° 7.

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales y cutáneos, son los menos graves y pueden controlarse con la disminución de la dosis, e incluso evitarse con la instauración progresiva del tratamiento. Vigilar a los pacientes en situación de potencial excitabilidad, pues debido a la acción estimulante de la corteza cerebral, los antimaláricos pueden ocasionar brotes psicóticos y convulsiones.

El más grave de los efectos secundario es la *toxicidad ocular*, siendo observado el doble de frecuencia cuando se trata de cloroquina, que en el caso de la hidroxiclороquina^(44,58). Las manifestaciones oculares producidas por los antimaláricos son de tres tipos. La primera en aparecer son los defectos visuales de acomodación, son reversibles, por lo que es importante su detección precoz. Los depósitos corneales aparecen en un 90% con la cloroquina y en un 5% con la hidroxiclороquina, son asintomáticos, no tienen una relación directa con la toxicidad retiniana y son reversibles al suspender el tratamiento. El efecto más grave de los antimaláricos es la retinopatía, que puede producir ceguera permanente. Consiste en el acúmulo del fármaco en los tejidos pigmentarios retinianos, produciendo defectos visuales periféricos y posteriormente centrales detectables por campimetría^(44,58).

El cuadro clínico más grave es la miocardiopatía, con trastornos de la conducción y bloqueos cardiacos, miocardiopatía restrictiva e hipertrófica⁽⁵⁹⁾. Algunos autores recomiendan estudios electrocardiográficos previos al inicio de tratamiento con los antimaláricos para detectar posibles alteraciones de la conducción⁽⁶⁰⁾.

Embarazo

Los antipalúdicos son fármacos que atraviesan la barrera placentaria y se excretan por la leche⁽⁵⁰⁾. Se recomienda



CUADRO N° 7. EFECTOS ADVERSOS DE LOS ANTIPALÚDICOS: CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

- Manifestaciones cutáneas
 - ❖ Prurito
 - ❖ Erupción liquenoide
 - ❖ Eritrodermia
 - ❖ Cambios pigmentarios en piel y mucosas
 - ❖ Blanqueamiento del pelo
 - ❖ Alopecia
- Manifestaciones oculares
 - ❖ Visión borrosa
 - ❖ Diplopía
 - ❖ Anormalidades de la acomodación
 - ❖ Escotomas
 - ❖ Fotofobias
 - ❖ Depósitos corneales
 - ❖ Queratopatía reversible
 - ❖ Opacidades lenticulares
- Manifestaciones gastrointestinales
 - ❖ Náuseas
 - ❖ Vómitos
 - ❖ Diarrea
 - ❖ Anorexia
 - ❖ Calambres abdominales
 - ❖ Estomatitis
- Manifestaciones cardiovasculares
 - ❖ Hipotensión
 - ❖ Cardiomiopatía
 - ❖ Cambios en el ECG
 - ❖ Depresión de la excitabilidad y conducción del músculo cardíaco
- Manifestaciones hematológicas
 - ❖ Anemia hemolítica
 - ❖ Anemia aplásica
 - ❖ Agranulocitosis
 - ❖ Trombocitopenia
 - ❖ Hemólisis por deficiencia G6PD
- Manifestaciones del sistema nervioso central
 - ❖ Cefalea
 - ❖ Irritabilidad
 - ❖ Estimulación psíquica
 - ❖ Fatiga
 - ❖ Confusión
 - ❖ Convulsiones
 - ❖ Vahído
 - ❖ Apatía
 - ❖ Depresión
 - ❖ Neuromiopatía
- Manifestaciones neuromusculares
 - ❖ Miopatía vacuolar
 - ❖ Pérdida de fuerza proximal
 - ❖ Hiporreflexia
 - ❖ Alteraciones neuromusculares en el EMG
- Manifestaciones auditivas
 - ❖ Sordera
 - ❖ Vértigos
 - ❖ Tinnitus
- Fotosensibilidad
 - ❖ Exacerbación de la psoriasis
 - ❖ Exacerbación de la porfiria cutánea tarda.

utilizarlos durante el embarazo únicamente en aquellos casos en que la enfermedad comporte riesgos superiores a los del efecto del fármaco⁽⁴⁴⁾.

Contraindicaciones

Deben ser excluidos del tratamiento con antipalúdicos los pacientes con afecciones gastrointestinales, neurológicas y sanguíneas severas, hepatopatías, porfiria intermitente o variegata, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, retinopatía, miastenia gravis y psoriasis⁽⁴⁹⁾, así como pacientes embarazadas, en lactancia, o con hipersensibilidad al producto.

Interacciones

La cloroquina puede interferir con antiácidos, kaolin, cimetidina, metronidazol y ampicilina. La hidroxiclороquina



METOTREXATO

Introducción

El metotrexato (MTX), análogo del ácido fólico, fue introducido en terapéutica en 1948 y sigue siendo uno de los agentes antimetabólicos más utilizados en el tratamiento oncológico. Fue empleado por vez primera en el tratamiento de procesos malignos hematológicos (leucemias), el coriocarcinoma y distintos tumores malignos de estirpe epitelial, pero ha sido utilizado más recientemente en el tratamiento de enfermedades no malignas⁽⁶¹⁾. En 1951, Gubner describe el efecto antipsoriásico en pacientes tratados con artritis^(62,63), si bien la FDA no aprobó esta indicación hasta la década de 1960⁽⁴⁵⁾. El MTX en la actualidad es uno de los fármacos utilizados en la práctica clínica, indicado como monoterapia o terapia combinada en indicaciones tan diversas como artritis reumatoidea activa, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, psoriasis, enfermedad de Crohn y quimioterapia antineoplásica.

Farmacología

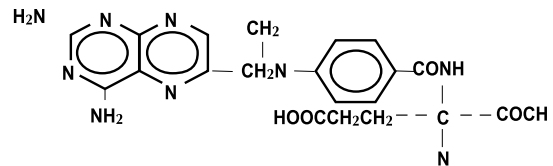
El MTX es un antagonista del ácido fólico (Figura N° 3), pertenece a la clase de fármacos citotóxicos conocida como antimetabolitos. Es fácil de utilizar y su administración por vía oral consigue concentraciones sanguíneas confiables, que no se ven afectadas por la ingesta concomitantes de alimentos. Se distribuye ampliamente por todo el organismo, pero casi no atraviesa la barrera hematoencefálica^(45,62-65). Penetra en las células por un mecanismo de transporte activo y alcanza concentraciones de equilibrio en unos 30 minutos^(63,66). El 50% del MTX se une a las proteínas plasmáticas. Existe una breve fase de distribución seguida de una fase de eliminación, con una vida media de 2 a 3 horas, y una fase final de eliminación con una vida media de 8 a 10 horas. Se metaboliza en el hígado y la excreción es predominantemente renal^(45,61,63,64).

Mecanismos de acción

El MTX es un antimetabolito que inhibe la síntesis de ácido fólico mediante el bloqueo de la función de la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR). Ésta transforma el dihidrofolato en tetrahidrofolato (ácido fólico reducido por completo), que es un cofactor necesario en la síntesis de nucleótidos timidínicos y purínicos necesarios para la síntesis de ADN y ARN. El MTX inhibe de forma competitiva la DHFR, interfiriendo con la síntesis de ADN, la reparación del ADN y la replicación en las células que proliferan rápidamente^(45,65),

FIGURA N° 3. ESTRUCTURA DEL METOTREXATO

Su estructura química es la siguiente



El nombre químico del metotrexato es: N-[4-[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino] benzoil]-L-ácido glutámico.

Fórmula molecular $C_{20}H_{22}N_8O_5$

Datos químicos

Fórmula $C_{20}H_{22}N_8O_5$
Peso mol. 454.44 g/mol

Farmacocinética

Biodisponibilidad 17-90%
Metabolismo hepático
Vida media 3-15 hora (depende de la dosis)
Excreción renal 48-100%

limita la quimiotaxis de polimorfonucleares, inhibiendo la inflamación causada por la fracción C5a del complemento⁽⁶⁵⁾.

El MTX actúa en la célula como un compuesto poliglutamado y se ha comprobado que niveles elevados de este compuesto en los polimorfonucleares y glóbulos rojos se correlaciona con un mayor éxito terapéutico. En los linfocitos T activados el MTX poliglutamado induce apoptosis⁽⁶⁶⁾.

Otras de las acciones del MTX es inhibir el paso de la enzima AICAR a FALCAR. El aumento de la AICAR intracelular propicia la salida de adenosina hacia el medio extracelular. La adenosina es un potente inhibidor del anión superóxido presente en los procesos inflamatorios. En los mastocitos y macrófagos la adenosina reduce la producción de TNF-alfa, IL-6 e IL-8 y aumenta la secreción de IL-10 antiinflamatoria. En el endotelio reduce la síntesis de E-selectina y disminuye la quimiotaxis de los polimorfonucleares. En la psoriasis severa se describe la presencia de linfocitos T CLA(+) en sangre y piel. Se trata de linfocitos que después de su activación en los ganglios linfáticos regresan y se alojan en la piel. Después del tratamiento con MTX la cantidad de linfocitos



TCLA(+) en sangre y la piel disminuyen, a la vez que disminuye la E-selectina endotelial en la piel enferma. También disminuye la migración de células hacia la placa de psoriasis⁽⁶⁶⁾. Cuadro N° 8.

CUADRO N° 8. MECANISMOS POTENCIALES DE ACTIVIDAD DEL METOTREXATO

- Antagonismo de los folatos / inhibición de la proliferación celular
- Interferencia en la síntesis y reparación del ADN / inhibición de la proliferación
- Inhibición de la quimiotaxis de las células inflamatorias
- Inhibición de la activación de los monocitos y macrófagos
- Disminuye la producción de TNF-alfa, IL-6 e IL-8 y mastocitos y macrófagos
- Aumenta la secreción de IL-10 antiinflamatoria
- Inhibe la liberación de histamina de los basófilos
- Inhibe la función de los linfocitos T
- Disminuye la síntesis de E-selectina endotelial en la piel enferma

Indicaciones clínicas del metotrexato

El metotrexato se puede emplear como monoterapia o asociado a corticoides, otros inmunosupresores o fototerapia. Las indicaciones dermatológicas y no dermatológicas se resumen en los cuadros 9 y 10.

Psoriasis

La FDA ha aprobado el uso del MTX en el tratamiento de la psoriasis, si bien la selección de pacientes se debe limitar a los que padecen enfermedad grave, debilitante o refractaria⁽⁴⁵⁾. Los resultados clínicos son sorprendentes, con una mejoría clínica considerable durante los 2 a 3 meses de iniciado el tratamiento hasta en el 80% de los pacientes con psoriasis^(45,67). La dosis utilizada es de 15 mg vía oral en dosis única semanal o repartida en tres tomas cada 12 horas consecutivas.

Enfermedades con alteraciones de la proliferación

Las alteraciones de la proliferación epidérmica como la *pitiriasis rubra pilaris* (PRP), la *pitiriasis liquenoide aguda* y *varioliiforme* (PLEVA), la *papulosis linfomatoide* y la

enfermedad de Reiter, pueden responder también al MTX. La PRP necesita dosis más altas hasta el doble de la empleada en psoriasis, mientras que la PLEVA requiere dosis más pequeñas entre 2,5 y 5 mg a la semana⁽⁴⁵⁾.

CUADRO N° 9. INDICACIONES DEL METOTREXATO

- Psoriasis:
 - ❖ Psoriasis en placa de moderada a severa
 - ❖ Psoriasis eritrodérmica
 - ❖ Psoriasis pustular aguda tipo Von Zumbusch
 - ❖ Psoriasis pustular localizada
 - ❖ Artritis psoriásica
 - ❖ Psoriasis que afecta ciertas áreas del cuerpo: Uñas
- Morfea agresiva activa
- Esclerodermia
- Papulosis linfomatoidea
- Penfigoide ampollar
- Pénfigo vulgar
- Lupus eritematoso:
 - ❖ LEDC
 - ❖ LECSA
 - ❖ LES
- Dermatomiositis
- Pitiriasis liquenoide y varioliiforme aguda
- Sarcoidosis
- Carcinoma verrucoso
- Papilomatosis oral florida
- Pitiriasis rubra pilaris
- Enfermedad de Reiter

CUADRO N° 10. INDICACIONES NO DERMATOLÓGICAS DEL METOTREXATO

- Leucemia linfocítica aguda
- Cáncer de mama
- Cáncer pulmonar
- Linfoma no Hodgkin
- Linfosarcoma
- Artritis reumatoidea
- Artritis crónica juvenil



Enfermedades autoinmunes

Las enfermedades del tejido conectivo autoinmunitarias graves también mejoran con este fármaco. El MTX es una opción para los pacientes con *dermatomiositis*. Se ha observado una mejoría considerable durante los dos primeros meses de tratamiento, lo que permite reducir la dosis de corticoides.

El MTX también ha demostrado su efectividad en pacientes con LE (LES, LEDC) refractarios al tratamiento convencional usando dosis entre 2,5 mg por día o 50 mg semanales⁽⁶²⁾.

En la **morfea agresiva activa** se ha utilizado el MTX como droga de primera línea. En la esclerodermia, formas extensas, donde los corticoides tópicos, calcipotriol, imiquimod o UVA no han detenido el proceso, el MTX es una nueva herramienta para los procesos escleróticos de la piel. En la *esclerodermia sistémica*, también se mostró efectiva en estudios doble ciego controlado con placebo en dosis semanal de 15 mg⁽⁶²⁾.

Síndrome de Reiter

El síndrome de Reiter es una enfermedad de la piel, mucosas y articulaciones muy similar a la psoriasis pustulosa, que a menudo es manejado con corticoides tópicos y agentes antiinflamatorios no esteroideos orales, pero en casos refractarios puede requerir tratamiento agresivo. Varios artículos sugieren el uso de MTX 10 mg cada semana vía oral o intramuscular. La respuesta al tratamiento requiere semanas⁽⁶¹⁾.

Sarcoidosis

El MTX puede ser efectivo en casos de sarcoidosis refractaria al tratamiento. *Veien* y *Brodthagen* observaron que en 12 de 16 pacientes con sarcoidosis refractaria sus lesiones desaparecieron con 25 mg semanal de MTX⁽⁶¹⁾.

Enfermedades ampollares autoinmunes

En el pénfigo, el MTX a la dosis de 10 a 15 mg semanal puede ser considerado como tratamiento coadyuvante. En el penfigoide ampollar, se encuentra reportes de rápida respuesta al MTX a dosis de 7,5 a 15 mg semanal, sin efectos colaterales^(62,68).

Dosificación

El esquema de tratamiento usual es la dosis semanal de 15 a 25 mg, divididos en tres tomas diarias, ó 0,3 a 0,5 mg/Kg semanal, máximo 30 mg semanalmente. Otros prefieren 3

dosis cada 12 horas. La ingesta de alcohol es una de las asociaciones más peligrosas del MTX, siendo un parámetro de elección del paciente⁽⁶⁶⁾. Requieren vigilancia especial los pacientes con edad avanzada, diabéticos y el uso concomitante de esteroides.

Efectos adversos

Los más frecuentes son los efectos gastrointestinales (estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea), hasta en el 25% de pacientes^(62,66).

En cuanto a la toxicidad hepática se describe aumento de las enzimas en el 20% de los pacientes. En el 30% de pacientes biopsiados con daño hepático, las enzimas están normales. Es importante determinar el perfil de riesgo individual y tener presente el concepto de acumulación de dosis, que en el caso del MTX no debe superar 1,5 gramos⁽⁶⁶⁾.

Un efecto adverso importante es la neumonitis que obliga a realizar una radiografía de tórax en todo paciente tratado con MTX que presenta fiebre, tos o disnea⁽⁶⁶⁾.

La toxicidad del MTX puede ser reducida si se administra conjuntamente con ácido fólico, sin desmedro de la eficacia. Se administra ácido fólico al día siguiente del MTX a razón de 1 mg/día por 5 días o una dosis semanal de 5 mg.

Evaluación pre tratamiento con metotrexato

La evaluación pre tratamiento con MTX se inicia con la historia clínica y el examen físico. Las pruebas de laboratorio se indican el cuadro N° 11.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones son^(45,62)

Absolutas:

- Embarazo
- Lactancia

Relativas:

- Anormalidades significativas en la función renal
- Anormalidades significativas en la función hepática
- Hepatitis activa o reciente
- Cirrosis
- Anemia severa, leucopenia o trombocitopenia
- Enfermedad infecciosa activa (TBC, pielonefritis)
- Inmunodeficiencia



CUADRO N° 11. EVALUACIÓN PRE-TRATAMIENTO

- Hemograma
- Pruebas de función hepática
 - ❖ Transaminasas: TGO (AST), TGP (ASL)
 - ❖ Bilirrubina
 - ❖ Albúmina
 - ❖ Fosfatasa alcalina
- Pruebas de función renal
 - ❖ Orina simple
 - ❖ Urea
 - ❖ Creatinina
 - ❖ Determinación de la depuración de creatinina
- Detección de virus de hepatitis B y C
- HIV
- Rx tórax
- Test de embarazo

- Excesivo consumo de alcohol.

Uso en el embarazo y lactancia

El MTX es teratogénico y produce aborto, por lo que no debe usarse durante el embarazo. El MTX no deberá usarse durante la lactancia debido a la posible inmunosupresión, retraso en el crecimiento y carcinogénesis⁽⁴⁵⁾.

Interacciones farmacológicas

Se describe incremento del MTX libre al asociarse AINES, salicilatos, sulfas, tiacidas, sulfonilureas, barbitúricos, cloranfenicol, tetraciclinas o eritromicina. La trimetoprina, sulfonamidas y la dapsona inhiben la vía metabólica del folato y aumentan de manera notable el riesgo de padecer pancitopenia con el uso concomitante. Los retinoides sistémicos y el alcohol pueden generar lesión hepática sinérgica en combinación con MTX^(45,66).

PENTOXIFILINA

Introducción

La pentoxifilina (PTX) es un inhibidor inespecífico de las

fosfodiesterasas nucleótido cíclicas, encargadas de la degradación enzimática del adenosin monofosfato cíclico (AMPC) y citocin monofosfato cíclico (CMPc), usado inicialmente en pacientes con claudicación intermitente^(69,73). Desde la década del 70 se conoce bien las propiedades de la PTX. Fue introducida en Europa en 1972 y aprobado inicialmente en 1980 para el tratamiento de la claudicación intermitente⁽⁷⁴⁾.

Farmacología

La PTX es un derivado de las metilxantinas con propiedades similares a la teobromina, cafeína y teofilina. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa, antagoniza competitivamente con la adenosina, modifica la distribución del calcio intracelular, inhibe los procesos de reparación del ADN y modula la producción de algunas prostaglandinas^(70,74,75). Al contrario de los fármacos del mismo grupo, la PTX posee menos efectos cardiovasculares⁽⁷⁰⁾. La PTX puede administrarse por vía oral o intravenosa.

La PTX se absorbe fácilmente a nivel intestinal después de su administración oral, alcanzando picos plasmáticos al cabo de tres horas. Los niveles terapéuticos duran de 4 a 8 horas. La unión a las proteínas plasmáticas es escasa; se distribuye en todos los compartimientos corporales, atraviesa la barrera placentaria, se metaboliza en los glóbulos rojos y el hígado, con elevada circulación enterohepática. El 90% de la PTX se elimina por la orina^(70,72,74). Su estructura química se aprecia en la figura N° 4

Mecanismo de acción

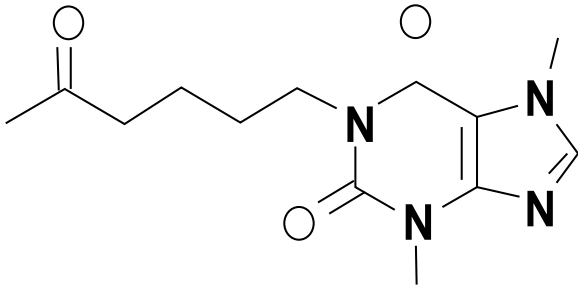
Diversos estudios han demostrado que la PTX posee actividad antiinflamatoria y protectora en los procesos inflamatorios generados en el endotelio vascular, así como a nivel tisular, actividad sobre los fibroblastos y los procesos relacionados a cicatrización y enfermedades del colágeno. Podría tener un papel inmunomodulador a través de la vía del factor de necrosis tumoral –alfa, una citoquina pro-inflamatoria sintetizada principalmente por macrófagos; su principal mecanismo de acción^(69,71,76).

Samlaska y col.⁽⁷⁰⁾ resumen en el siguiente cuadro las actividades fisiológicas de la PTX. (Cuadro N° 12).

Las propiedades de la PTX se explican por diferentes mecanismos fisiopatológicos sobre diferentes órganos y sistemas, y los de mayor interés en dermatología son:



FIGURA N° 4. ESTRUCTURA MOLECULAR DE LA PENTOXIFILINA



Datos químicos:

Fórmula: $C_{13}H_{18}N_4O_3$
Peso molecular.: 278,31 gr/mol

Datos físicos:

Densidad: 1,41 g/cm³

Farmacología:

Biodisponibilidad: Cerca del 100% (vía oral)
Metabolismo: Hígado y vía eritrocitos
Vida media 0,4 - 0,8 horas (1 - 1,6 horas para el metabolito activo)
Excreción Principalmente en la orina (<4% heces)

Acción sobre la viscosidad de la sangre

En la microcirculación se establece una compleja red de interacciones en las que participan los hematíes, leucocitos, plaquetas, células endoteliales, proteínas plasmáticas, factores de la coagulación y de la fibrinólisis y diversas citocinas. Incidiendo sobre la viscosidad y el calibre de la luz vascular, pueden modificar de modo notable el flujo vascular⁽⁷³⁾.

Acción sobre los glóbulos rojos

La PTX inhibe la fosfodiesterasa, aumentando los niveles de AMPc. Eleva también los niveles de 2-3 difosfoglicerato (2-3DPG) y adenosina trifosfato (ATP). Todo ello provoca un alto grado de fosforilación de la espectrina, facilitando su interacción con la actina, lo que aumenta la deformidad de los glóbulos rojos^(70,73).

Acción sobre los leucocitos

Los leucocitos intervienen de manera notable en las propiedades hemorreológicas de la sangre. La PTX aumenta la flexibilidad y deformidad de los leucocitos polimorfonucleares y de los monocitos e incrementa la

CUADRO N° 12. FISIOLÓGÍA CELULAR DE LA PENTOXIFILINA⁽⁷⁰⁾

Efectos fisiológicos sobre la viscosidad sanguínea:

- Favorece la flexibilidad y deformidad de los glóbulos rojos
- Disminuye la agregación de glóbulos rojos
- Disminuye los niveles de fibrinógeno circulante
- Inhibe la vasoconstricción
- Estimula la fibrinólisis
- Disminuye la viscosidad
- Facilita el flujo sanguíneo capilar
- Suprime la hiperreactividad del leucocito por aumento de su deformidad
- Disminuye la adhesión y liberación de superóxido y efecto sobre el factor PAF

Efectos inmunológicos: Modulación de la respuesta inmune

- Aumento de la deformidad del leucocito
- Disminuye la agregación del leucocito
- Disminuye la adhesión del leucocito al endotelio
- Aumenta la quimiotaxis de los leucocitos
- Disminuye la degranulación del neutrófilo
- Disminuye la liberación del superóxido del neutrófilo
- Disminuye la preparación del neutrófilo por el PAF
- Disminuye la producción del TNF-alfa del monocito
- Disminuye la respuesta del leucocito al TNF-alfa
- Disminuye la respuesta del leucocito a la IL-1
- Disminuye la actividad de la célula NK

Efectos sobre la coagulación y fibrinólisis

- Disminuye la agregación plaquetaria
- Disminuye la adhesión plaquetaria
- Disminuye el factor de Von Willebrand
- Aumenta el plasminógeno tisular
- Aumenta la plasmina
- Aumenta la antitrombina III
- Disminuye la alfa-2 antiplasmina
- Disminuye la alfa-2 macroglobulina
- Disminuye la alfa-1 antitripsina
- Aumenta la actividad de la proteína C endotelial

Efectos en el tejido conectivo y cicatrización de heridas.

- Aumenta la actividad de las colagenasas de los fibroblastos
- Disminuye el colágeno de los fibroblastos
- Disminuye la fibronectina del fibroblasto
- Disminuye los glicosaminoglicanos del fibroblasto
- Disminuye la respuesta del fibroblasto al TNF-alfa



motilidad y la respuesta quimiotáctica. Inhibe la fagocitosis, la producción del anión superóxido y la liberación de enzimas lisosómicas. Todo esto deriva en una acción hemorreológica y antiinflamatoria^(70,73).

Acción sobre la coagulación y fibrinólisis

La formación del coágulo y la lisis son procesos dinámicos que comprometen la interacción entre el daño de la pared vascular, las plaquetas, el sistema de coagulación, el sistema fibrinolítico, el sistema de la kinina, el flujo sanguíneo y la iniciación del proceso inflamatorio a través de la liberación de una variedad de mediadores⁽⁷⁰⁾. La PTX inhibe la formación del trombo al reducir la síntesis de tromboxano A₂ y aumenta la producción y liberación de prostaciclina. Disminuye los niveles de fibrinógeno en el plasma, de la actividad antiplasmina y el factor plaquetario-3. Aumenta la liberación del activador del plasminógeno, la actividad fibrinolítica, la antitrombina III y la activación de la proteína C endotelial. De esta forma la PTX reduce la agregabilidad plaquetaria, favorece la fibrinólisis, regula negativamente las situaciones de hipercoagulabilidad, protege el endotelio en la microcirculación y favorece el flujo sanguíneo en la zona^(70,73).

Acciones sobre la inmunidad

Los efectos de la PTX sobre los leucocitos polimorfonucleares y los monocitos explican en parte su acción antiinflamatoria. La PTX además inhibe en forma selectiva la producción de FNT-alfa, una citoquina proinflamatoria sintetizada principalmente por los macrófagos, así como la acción proinflamatoria de la IL-1. El efecto sobre la síntesis y actividad del TNF-alfa tiene gran importancia terapéutica, dado que está implicado en una serie de procesos clínicos^(69,70,73).

Efectos sobre los fibroblastos

La PTX inhibe su proliferación, tanto en piel normal como en los procesos patológicos fibrogénicos. También reduce la producción de colágeno, glucosaminoglicanos y fibronectina.

Efecto antitumoral

Un aumento en la perfusión y oxigenación de algunos tumores puede incrementar su radiosensibilidad. Se ha observado que pacientes con cáncer tienen niveles circulantes

aumentados de TNF-alfa que pueden actuar como un factor de crecimiento. El rol de la PTX es inhibir los efectos promotores de crecimiento tumoral del TNF-alfa^(70,73).

Aplicaciones clínicas de la pentoxifilina en dermatología

La PTX debido a sus propiedades hemorreológicas, antiagregantes, protectoras del endotelio vascular y antiinflamatorias es que se ha propuesto su utilización en una amplia gama de dermatosis. En el cuadro N° 13 se resumen sus diversas indicaciones.

Dosis y administración

Las dosis recomendadas para adulto son 400 mg tres veces al día por vía oral. En algunos casos se puede llegar a dosis tan altas como 2200 mg, combinando tratamiento oral e intravenoso en casos de enfermedad vascular periférica aguda⁽⁷⁰⁾.

Contraindicaciones

Alergia al medicamento y en general a las xantinas, así como en pacientes con hemorragia grave o hemorragia retiniana extensa (riesgo de aumento de la hemorragia), infarto de miocardio reciente.

Precauciones

Arritmias cardíacas graves, pacientes con hipotensión, cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio reciente), insuficiencia hepática grave, diátesis hemorrágica (por trastornos de la coagulación o medicación anticoagulante). Debe modificarse la dosificación en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < de 10 ml/min). Puede producir mareos y otros síntomas que pueden alterar la capacidad de conducción de vehículos o el manejo de maquinaria peligrosa o de precisión^(69,70).

Interacciones

- Anticoagulantes (acenocumarol): hay estudios en el que se ha registrado posible potenciación de la acción y/o toxicidad, con riesgo de hemorragias.
- Teofilina: aumento de los niveles séricos de teofilina, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad. No se conoce el mecanismo.



**CUADRO N° 13.
POTENCIALES APLICACIONES CLÍNICAS DE LA
PENTOXIFILINA EN DERMATOLOGÍA⁽⁷⁰⁻⁷⁷⁾**

Desórdenes vasoactivos

- Enfermedad vascular periférica
- Úlceras tróficas
- Enfermedad vascular diabética
- Policitemia vera

Estados de hipercoagulabilidad

- Tromboflebitis superficial
- Crioglobulinemia
- Complicaciones tromboticas post-operatorias
- Síndrome de Kasabach-Merrit
- Pacientes con shunt para diálisis

Estados de inmunodeficiencia

- Síndrome del leucocito perezoso
- Síndrome de Hiper IgE
- Síndrome de mielodisplasia
- Inmunología neonatal
- Síndrome de Job

Enfermedades infecciosas

- Shock séptico
- Infecciones VIH
- Furunculosis crónica
- Endotoxemia
- Lepra
- Fenómeno de Lucio
- Dermatitis flemonosas (celulitis)

Oncología

- Supresor de metástasis
- Incrementa efectividad de la radioterapia

Enfermedades dermatológicas

- Enfermedad injerto contra huésped
- Aftosis oral recurrente
- Fenómeno de Raynaud
- Calcicosis cutis
- Infartos cutáneos del lupus eritematoso sistémico

- Esclerosis sistémica
- Morfea
- Pioderma gangrenoso
- Púrpuras pigmentarias crónicas
- Livedovascularitis / atrofia blanca
- Vasculitis leucocitoclástica
- Vasculitis reumatoide
- CREST
- Queloides
- Cicatrices hipertróficas
- Necrobiosis lipoídica diabetorum
- Sarcoidosis
- Pitiriasis liquenoide crónica
- Linfedema
- Mixedema
- Síndrome de Schulman
- Enfermedad de Kawasaki
- Xantomas eruptivos
- Fasciitis eosinofílica
- Hiperplasia angioliñoide con eosinofilia
- Psoriasis
- Necrólisis epidérmica tóxica
- Síndrome antifosfolipídico
- Granuloma anular
- Dermatitis de contacto
- Loxocelismo cutáneo
- Enfermedad de Degos (papulosis atrófica maligna)

- Cimetidina: hay aumento de los niveles séricos de pentoxifilina, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad.

- Ciprofloxacina: se ha registrado aumento de los niveles séricos de pentoxifilina, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾.

Efectos Adversos

Los efectos adversos más característicos son:



- Ocasionalmente (1-9%): náuseas, vómitos, dispepsia, gastralgia, sensación de plenitud, mareos y cefalea.
- Raramente (<1%): sofocos, angina de pecho, arritmia cardíaca (taquicardia), palpitaciones y alteraciones alérgicas (prurito, eritema, urticaria y en casos aislados anafilaxia).
- Excepcionalmente (<1%): hemorragias (especialmente en pacientes tendentes a hemorragias); con dosis altas, hipotensión, convulsiones, somnolencia y agitación. Colestasis intrahepática y elevación de transaminasas, así como casos aislados de trombocitopenia⁽⁷¹⁻⁷⁶⁾.

Intoxicación y su tratamiento

Síntomas: náuseas, vértigo, taquicardia o una caída en la presión arterial. Adicionalmente se pueden producir síntomas tales como fiebre, agitación, sofocos, arreflexia, convulsiones tónico-clónicas, eritema, pérdida del conocimiento y vómitos en poso de café, como síntoma indicativo de hemorragia gastrointestinal. No se conoce ningún antídoto específico. En caso de que la ingestión acabe de producirse se intentará evitar la absorción sistémica del principio activo mediante la eliminación del fármaco (p. ej. efectuando un lavado gástrico) o bien retrasando su absorción (p. ej. administrando carbón activado) o combinando ambos procedimientos. El tratamiento de la sobredosificación aguda y la prevención de sus complicaciones puede requerir un control médico general e intensivo así como medidas terapéuticas específicas⁽⁷⁰⁻⁷⁷⁾.

Embarazo

Categoría C de la *Food and Drug Administration* (FDA). Los estudios en animales no han registrado efectos teratógenos, sin embargo, se detectó un aumento de la incidencia de resorción fetal en ratas. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en seres humanos, por lo que el uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras⁽⁷⁰⁻⁷³⁾.

Madres lactantes

PTX y sus metabolitos se excretan en leche materna. A causa del potencial tumorigénico observado en ratas, se

recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento^(72,73).

Uso en niños

No se dispone de suficiente experiencia clínica en este grupo de edad. Se ha publicado, que en un caso de síndrome de Kasabach-Merrit refractario a prednisona, ticlopidina más aspirina, embolización, radioterapia e interferón alfa, el uso de PTX 100 mg/día vía oral, para un peso de 8 kg, con respuesta rápida, descenso de los productos de degradación del fibrinógeno y fibrina, normalización de las cifras de plaquetas y reducción del angioma⁽⁷³⁾.

Conclusión

La PTX es un derivado de las metilxantinas con diversas propiedades farmacológicas, ya que modula la respuesta inmune, estimula la fibrinólisis, efectos anticoagulantes y altera la fisiología de los fibroblastos; es una droga que ocupa un lugar en el tratamiento de diversos desórdenes cutáneos.

DAPSONA

Introducción

La *dapsona*, sintetizada hace un siglo, sigue siendo una poderosa herramienta en el tratamiento de muchas enfermedades de la piel. En 1908 *Fromm* y *Wittmann* describen por primera vez la síntesis de las sulfonas a partir del p-nitrotiofenicol⁽⁷⁸⁾.

Las sulfonas empiezan a ser utilizadas en 1937 como agente antibacteriano en el tratamiento de infecciones estreptocócicas sin resultados satisfactorios aún en dosis altas⁽⁷⁹⁾. Posteriormente es sintetizado en 1937 un derivado de las sulfonas denominado *Promin* (Parke Davis & Co) usado principalmente en el tratamiento de la lepra. En 1949 la *dapsona* se incorpora al arsenal terapéutico de la lepra^(78,79). A partir de 1950 la *dapsona* se empieza a usar en dermatología en el tratamiento de la dermatitis herpetiforme de *Duhring-Brocq*, dermatosis pustular subcórnea y otras dermatosis raras^(78,80).

Farmacología

La *dapsona* es la (4,4'-diaminodifenilsulfona) o DDS, es un antibiótico derivado de las sulfonamidas antibacterianas. Figura N° 5.



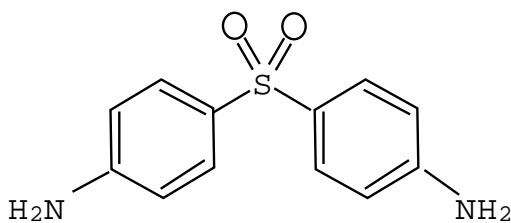
La dapsona es absorbida rápidamente y en forma casi completa por vía oral con una biodisponibilidad mayor del 86%. El pico de concentración máxima en el suero es de 1,10 a 2,33 mg/L en 0,5 a 4 horas. La vida media plasmática es de 12 a 28 horas, La concentración en 24 horas es de 0,4 a 1,2 mg/L y el rango terapéutico de 0,5 a 5 mg/L. Se distribuye en todo los órganos incluido piel, hígado, riñón, eritrocitos; pasa la barrera hematoencefálica y la placenta. Se metaboliza a nivel hepático por acetilación e hidroxilación (citocromo P-450): efectos tóxicos; sus metabolitos son eliminados principalmente por vía renal 85% y biliar 10%^(78,80,81).

Mecanismos de acción de la dapsona

Acción antimicrobiana

Como antibiótico actúa inhibiendo la síntesis del ácido dihidrofólico bacteriano, inhibiendo el crecimiento de los microorganismos que son dependientes de la síntesis del ácido fólico endógeno^(78,79).

FIGURA Nº 5.
ESTRUCTURA DE LA DAPSONA



Características físico-químicas

- Nombre químico: 4,4-diaminodifenilsulfona
- Fórmula molecular: C₁₂H₁₂N₂O₂S
- Peso molecular: 248,30 g/mol
- Características físicas: polvo cristalino, blanco o amarillo pálido sin olor.
- Punto de fusión: 175-176 °C (existe una forma con un punto de fusión de 180,5 °C)
- Solubilidad: Casi insoluble en agua, ligeramente soluble en etanol y muy soluble en acetona.
- Pkb: 13,0
- Características especiales: producto fotosensible

Acción antiinflamatoria

La dapsona es efectiva en las dermatosis con anormal acumulación de polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos). La dapsona interfiere con la migración de los neutrófilos quimiotácticos y eosinófilos, inhibe la actividad de enzimas lisosomales. La dapsona tiene acción inmunomoduladora con disminución del sistema citotóxico de los polimorfonucleares, efecto que ejerce a través de una reducción de la generación de los derivados de la lipooxigenasa (5-HETE y LTB₄); de la actividad de las enzimas lisosomales de los polimorfonucleares y la concentración del O₂, reduce los leucotrienos B₄, inhibe la producción de 5-lipoxigenasa, inhibe la producción de PGD₂ y que es un potente quimiotáctico para LTB₄ lo que impediría la llegada al sitio inflamatorio de polimorfonucleares; interfiere con la activación del complemento y su depósito en tejidos^(78,79-81).

La dapsona también reduce la adhesión de los neutrófilos a los anticuerpos IgA fijos en la membrana basal y bloquea las beta-2 integrinas responsables de la adhesión al endotelio^(79,82).

Todos estos mecanismos de acción no explican la forma de actuar en múltiples enfermedades dermatológicas, pero nos dan una explicación de su acción antiinflamatoria.

Indicaciones clínicas de la dapsona en dermatología

La dapsona es un agente antibiótico y antiinflamatorio. Como agente bacteriostático es utilizado contra el *Mycobacterium leprae* y es un componente esencial en el tratamiento de la lepra. También se ha usado en el tratamiento del actinomicetoma y en la profilaxis y tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis carinii* y la malaria⁽⁷⁸⁾.

Como agente antiinflamatorio, la dapsona se ha usado en muchas enfermedades de la piel caracterizadas por una acumulación anormal de neutrófilos y eosinófilos.

Las indicaciones de elección de la dapsona en dermatología son⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾:

- Dermatitis herpetiforme
- Lepra
- Epidermolisis bulosa adquirida
- Eritema elevatum et diutinum



- Dermatitis pustulosa subcorneal (Enfermedad de Sneddon-Wilkinson)
- Enfermedad ampollar IgA lineal de la niñez
- Pénfigo herpetiforme
- Pénfigo IgA lineal

La dapsona también se han empleado como una buena alternativa en:

- Enfermedades ampollares:
 - Penfigoide ampolloso IgA lineal
 - Dermatitis IgA lineal
 - Pénfigos superficiales
 - Penfigoide cicatricial benigno de las mucosas
 - Pénfigo familiar benigno (Enfermedad de Hayley Haley)
- Enfermedades pustulosas
 - Psoriasis pustular
 - Pustulosis folicular eosinofílica (Enfermedad de Ofuji)
 - Acropustulosis infantil
 - Lupus eritematoso
 - LES variante ampollar
 - Lupus eritematoso cutáneo discoide
 - Lupus eritematoso subagudo
 - Loxocelismo cutáneo
- Granulomas
 - Granuloma facial
 - Granuloma anular diseminado
- Vasculitis
 - Vasculitis leucocitoclástica.
 - Vasculitis urticarial
- Acné fulminans
- Síndrome de Sweet
- Enfermedad de Behcet
- Policondritis recidivante

Otras indicaciones discutidas de la dapsona:

- Acné quístico
- Lupus miliaris faciei
- Liquefación ampollar
- Aftas orales recurrentes
- Foliculitis decalvante

- Pioderma gangrenoso
- Pioderma vegetante
- Sarcoma de Kaposi no epidémico
- Paniculitis por deficiencia de alfa-1 antitripsina
- Micetomas
- Pitiriasis liquenoide
- Pénfigo vulgar
- Pitiriasis rosada forma vesicular
- Dermatomiositis
- Eritema discrómico perstans

INDICACIONES PREFERENCIALES

Dermatitis herpetiforme

La dapsona es la droga de elección para el tratamiento de la dermatitis herpetiforme. Suprime la enfermedad pero no la cura⁽⁸¹⁾. El prurito y las lesiones de la piel mejoran en 24 a 48 horas de haber iniciado el tratamiento^(83,84). Junto a la dapsona es conveniente asociar un régimen libre de gluten⁽⁸¹⁾. La dapsona actúa a través de varios mecanismos de acción, principalmente al inhibir las señales de reclutamiento y quimiotaxis de los neutrófilos, suprimir la adhesión mediada por integrinas, inhibir la generación de radicales libres y la producción de leucotrienos y prostaglandinas^(83,84). Una dosis de 50 mg/día controla los síntomas y la aparición de ampollas dentro de las 48 a 72 horas, pero la impregnación de los tejidos sucede aproximadamente a la semana, por lo que se recomienda subir la dosis a la semana. Generalmente 100 mg/día controla la enfermedad. La dosis de dapsona puede variar entre 25 hasta 300 mg/día. La terapia de mantenimiento se hace teniendo en cuenta la supresión de los síntomas^(81,84). Debe vigilarse los efectos secundarios de la dapsona.

Eritema elevatum diutinum

El *eritema elevatum diutinum* (EED) es una dermatosis crónica, de presentación rara, de causa desconocida, pero en la cual mecanismos inmunológicos están involucrados. Caracterizada por pápulas, nódulos y placas rojo purpúricas localizadas principalmente sobre las superficies de extensión. Inicialmente representa una vasculitis leucocitoclástica de la piel y luego evoluciona hacia una fibrosis^(80,81,85-87).



El tratamiento de elección es la dapsona. Los diferentes autores coinciden en el uso de una dosis inicial de 100 mg/día, con una reducción a 50 mg/día luego del alivio de los síntomas hasta hallar la dosis terapéutica mínima ideal. La administración de dapsona por vía oral no permite erradicar definitivamente la enfermedad y estas suelen progresar nuevamente al retirar el tratamiento⁽⁸⁵⁾.

Dermatitis pustular subcórnea

La dermatosis pustulosa subcórnea es una enfermedad crónica, poco frecuente, descrita por primera vez en 1956 por Sneddon Wilkinson. Se caracteriza por lesiones pustulosas estériles, de forma anular que se localizan fundamentalmente en tronco, especialmente alrededor de ingles y axilas. Se desconoce su etiología, pero se sospecha una base inmunológica ya que se ha descrito asociada a enfermedades autoinmunes^(80,88). El diagnóstico diferencial debe hacerse con la psoriasis pustulosa primitiva.

La dapsona a la dosis de 50 a 150 mg/día es el tratamiento de elección. La respuesta es más lenta que la observada con la dermatitis herpetiforme, la resolución suele ocurrir en aproximadamente 4 semanas. Una vez que el control de la enfermedad se ha establecido, la dosis deberá disminuirse a la dosis más baja necesaria para mantener el control^(80,81).

OTRAS INDICACIONES COMO ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

Dermatosis ampollar IgA lineal

Enfermedad vésico-ampollar subepidermal adquirida, autoinmune, caracterizada por depósito lineal y homogéneo de IgA en la zona de la membrana basal⁽⁸⁰⁾. Según la edad de aparición se distinguen dos formas:

1. Forma infantil: Dermatitis ampollar crónica de la infancia: hasta los 10 años
2. Forma del adulto: Dermatitis ampollar IgA del adulto: de 30 a 50 años.

En ambos cuadros clínicos la dapsona sola o en combinación mejora en forma significativa esta afección. La dosis de dapsona en niños es de 2 mg/Kg/día vía oral, hasta conseguir la respuesta, luego se reduce a 1 mg/Kg/día⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾. La dosis inicial en adultos es de 200 mg/día hasta el control de la enfermedad, luego se reduce a 50 a 100 mg/día^(91,92).

Pénfigos

En el pénfigo, enfermedad ampollar autoinmune, el tratamiento de elección son los corticoides sistémicos. La dapsona está indicado como coadyuvante en el tratamiento, y ayuda a reducir la dosis de los esteroides. Reportes de la literatura nos hablan que la dapsona es más útil en los pénfigos superficiales (pénfigo foliáceo y pénfigo eritematoso). Naik Sadananda y col.⁽⁹³⁾ trataron 5 casos de pénfigo con dapsona más corticoides y observaron que la dapsona ayuda a reducir los requerimientos de corticoides controlando la enfermedad. La dosis empleada es de 200 mg/día. Los efectos adversos de los corticoides observados fueron mínimos^(80,94).

Pénfigo herpetiforme

El pénfigo herpetiforme (PH) constituye una variante poco frecuente del pénfigo, de reciente descripción, que combina características clínicas de dermatitis herpetiforme (DH) con histopatología e inmunofluorescencia directa típica de pénfigo, con buena respuesta a las sulfonas^(80,95).

Esta entidad se describió en 1955 como DH con acantolisis. En 1975 Jablonska y col. sugieren el nombre de pénfigo herpetiforme y definen criterios diagnósticos de esta enfermedad. El antígeno es la desmogleina 1 de los desmosomas. Se presentan en regiones flexoras múltiples vesículas, erosiones superficiales, pápulas, bulas o costras, agrupadas en un patrón herpetiforme, el prurito es intenso y éste es el síntoma principal⁽⁸⁰⁾.

El tratamiento es con dapsona de 100mg a 300mg al día con o sin dosis bajas de prednisona.

Pénfigo IgA

Es otra variante del pénfigo recién caracterizada dentro del grupo de las enfermedades vesiculosas intraepidermales autoinmunes de la piel. Se da en adultos usualmente mayores de 45 años. Se presenta como una erupción vésicopustular (ingles, axilas, tronco y abdomen) con prurito intenso, con infiltración neutrofílica, acantolisis y anticuerpos circulantes IgA dirigidos a los componentes de la epidermis. Se describen dos tipos distintos: (1) Tipo dermatosis pustular subcórnea y (2) tipo neutrofílico intraepidermal. El antígeno identificado es la desmocolina 1 y la desmogleina 3.



La dapsona ha probado ser la droga de elección en el tratamiento del pénfigo IgA. Alternativas a la dapsona son los corticoides sistémicos, PUVA, retinoides o combinaciones^(80,96,97).

Penfigoide cicatricial

El *penfigoide cicatricial* (PC), antes denominado *penfigoide benigno de las mucosas*, es una enfermedad ampollar crónica autoinmune que afecta predominantemente mucosas con afectación ocasional de la piel. Produce vesículas o ampollas que rápidamente se erosionan, curando con cicatriz residual^(80,98).

El tratamiento del penfigoide cicatricial depende de la magnitud de la enfermedad, su gravedad y órganos involucrados. En casos agresivos se inicia con prednisona 1 mg/Kg/día y ciclofosfamida 2 mg/Kg/día, ajustándose la dosis según respuesta terapéutica⁽⁹⁸⁾. En casos menos activos se usan dapsona a la dosis inicial de 1 mg/Kg/día hasta la dosis máxima de 200 mg/día más prednisona⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾.

Rogers et al. trataron 24 pacientes con penfigoide cicatricial con dapsona, 20 (83%) tuvieron control parcial o total de la actividad inflamatoria. Los autores concluyen que el penfigoide cicatricial podría añadirse a la lista dapsona – dermatosis sensibles⁽¹⁰⁰⁾.

La dapsona, según la opinión de los expertos, es una droga eficaz para el penfigoide cicatricial en la mayoría de los pacientes que no responden a la terapia adecuada.

Penfigoide ampollar

El penfigoide ampollar (PA) es una enfermedad ampollar subepidermal inmunológica, caracterizada por una erupción de ampollas tensas, en una piel con lesiones urticariales o normal. En la inmunofluorescencia directa se observan depósitos de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal epidérmica. La localización es en axilas, cara anterior de muslos, ingles, abdomen, caras flexoras de antebrazos y piernas. La afectación de las mucosas es leve. Sin embargo, su presentación puede ser polimórfica, razón por la que es de difícil diagnóstico sobre todo en fases tempranas de la enfermedad o en las variantes atípicas.

El tratamiento de elección es la prednisona a la dosis de 0,5 a 1 mg/Kg/día con una respuesta favorable de 70 a 80% de los pacientes después de 2 a 3 semanas de tratamiento. Jeffsill et

al. estudiaron 13 pacientes con PA recurrente, severo y recalcitrante adicionándole dapsona como coadyuvante al tratamiento de esteroides y azatioprina, obteniendo una completa remisión clínica en 12 pacientes (92%). Concluye que en pacientes con enfermedad severa, recurrente y recalcitrante, la adición de dapsona al régimen de corticosteroides y/o drogas inmunosupresoras puede ser beneficioso⁽¹⁰¹⁾. Asimismo empleó dapsona como tratamiento coadyuvante en pacientes con reactivación de la enfermedad.

Pénfigo familiar benigno

El pénfigo familiar benigno (PFB) o enfermedad de Hailey-Hailey es una genodermatosis autosómica dominante poco frecuente. Se presenta como una anomalía en la adhesión intraepidérmica en los queratinocitos⁽¹⁰²⁾. La fragilidad cutánea es probablemente debida a alteraciones en los componentes desmosómicos y en la unión de los filamentos de queratina a los desmosomas⁽¹⁰³⁾. La infección cutánea con levaduras, bacterias o virus puede jugar un papel en la patogenia. Ambos sexos están igualmente afectados. Clínicamente, se caracteriza por brotes recurrentes de lesiones exulceradas sobre una base eritematosa en zonas de pliegues, e histológicamente por una acantolisis^(102,103).

Se han descrito variedad de opciones terapéuticas para casos recalcitrantes de PFB. Existe acuerdo que la DDS a la dosis de 100 a 200 mg/día es de elección con dosis de mantenimiento de 50 mg/día^(80,104).

Epidermolisis ampollar adquirida

La *epidermolisis ampollar adquirida* (EAA) es una dermatosis ampollar subepidérmica, crónica, poco frecuente, caracterizada por la presencia de *autoanticuerpos circulantes y/o tisulares tipo IgG* dirigidos contra el *colágeno tipo VII* de las fibrillas de anclaje de la unión dermo-epidérmica⁽¹⁰⁵⁾. Su espectro clínico e histopatológico es variable y se han descrito tres presentaciones clínicas: la forma clásica, similar a una porfiria cutánea tarda o a una epidermolisis ampollar distrófica; la forma tipo penfigoide ampollar; y la forma tipo penfigoide cicatricial. El diagnóstico definitivo se establece mediante la inmunofluorescencia directa de piel perilesional o mediante la inmunomicroscopía electrónica^(105,106).

La dapsona sola o en combinación con los esteroides es considerada en varios trabajos como uno de los tratamientos estándar para la EAA. La remisión se consigue en unos pocos



días a unas pocas semanas y el uso de prednisona puede ser suspendido dentro de un año aproximadamente. Las dosis empleadas es de 100 a 150 mg/día vía oral^(80,106,107).

Lupus eritematoso

En el lupus eritematoso (LE) la *dapsona* ha sido de utilidad en ciertas formas clínicas. No es considerado el tratamiento de primera línea, sin embargo la mejor respuesta se observa en las lesiones urticariales de LE, lesiones vésicopollares, en lesiones anulares, ulceraciones orales y en las formas no cicatriciales del lupus eritematoso crónico^(80,108-119).

En los pacientes con lupus eritematoso discoide (LED) y lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) que generalmente tienen pronóstico favorable y que no han respondido favorablemente a las terapias estándar, la *dapsona* ha sido efectiva a las dosis de 100 mg/día⁽¹⁰⁸⁻¹¹¹⁾.

En pacientes con LES con lesiones cutáneas agudas, subagudas y crónicas que no han respondido a la clororquina, esteroides sistémicos, terapia pulso, retinoides y ciclofosfamida, sus lesiones cutáneas mejoraron dramáticamente con el uso de *dapsona*^(112,113). Pacientes con LE cutáneo agudo (LECA) con lesiones cutáneas anulares tratados con *dapsona* obtuvieron completa resolución de las erupciones cutáneas⁽¹¹⁴⁾. También existen reportes de la efectividad de la *dapsona* en el lupus eritematoso profundo⁽¹¹⁵⁾.

Lesiones urticariales con vasculitis subyacente son comunes en el LES. En 1981 se reportó una rápida y completa resolución de las lesiones de vasculitis urticarial en una paciente con dosis de 100 mg/día^(80,116).

Lesiones ampollares del LES que no respondía a la terapia con corticoides a dosis altas, respondieron dramáticamente al tratamiento con *dapsona* a dosis de 100 a 150 mg/día^(80,117-119). Pacientes con LES con ulceraciones y lesiones anulares de LECSA responden favorablemente a la *dapsona*⁽⁸⁰⁾.

La trombocitopenia es un problema serio en pacientes con LES. Si es refractaria al tratamiento con corticoides y esplenectomía, la *dapsona* es una alternativa de tratamiento empleando dosis de 150 mg/día^(80,120).

Dermatomiositis

Las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis a menudo son resistentes al tratamiento con antimaláricos e inmunosupresores. En estos casos la adición de *dapsona* a la

terapia convencional ha dado respuestas favorables en resolver las manifestaciones cutáneas⁽¹²¹⁾. Dos pacientes con manifestaciones cutáneas de dermatomiositis que no respondieron a la terapia combinada con prednisona, hidroxicloroquina, quinacrina e inmunosupresores mejoraron sus lesiones cutáneas con la adición de *dapsona* 100 mg/día⁽¹²¹⁾.

Galrao y col. reportan dos casos de dermatomiositis amiofábrica refractaria al tratamiento habitual, pero que respondieron excelentemente a la terapia con *dapsona* a la dosis inicial de 50 mg/día, que fue aumentada después de 2 meses a 100 mg/día⁽¹²²⁾.

Enfermedad de Behcet

La *dapsona* es una eficaz terapia oral para la persistencia de aftas y manifestaciones cutáneas moderadas de la enfermedad de Behcet, no así para las manifestaciones mucocutánea grave ocular y las manifestaciones sistémicas. Siete pacientes afectados de sexo masculinos tratados con 100 mg/día de *dapsona* mostraron una notable mejoría sintomática⁽⁸⁰⁾. Se requieren mayores estudios.

Sarcoma de Kaposi

En 1984 se informó de la regresión de un sarcoma de Kaposi en un paciente de 38 años con SIDA después del tratamiento con 100 mg/día de *dapsona*. El paciente fue tratado exclusivamente con *dapsona* durante 6 semanas. El examen histológico posterior no evidenció lesiones histológicas de sarcoma de Kaposi⁽⁸⁰⁾.

Estudios más recientes describen pacientes con sarcoma de Kaposi clásico no relacionados al SIDA tratados con *dapsona* con éxito.

Loxocelismo cutáneo (*Loxocles laeta* y *L rufipes*)

En el loxocelismo cutáneo se han usado diversos tratamientos. Maguiña C y col. han ensayado el uso de la *dapsona* en el loxocelismo cutáneo, demostrando la utilidad de la DDS en disminuir las lesiones necróticas severas. Recomienda usar 100 mg/día de DDS en los primeros cinco días del accidente cutáneo para evitar la progresión de la necrosis⁽¹²³⁾.

Psoriasis pustular

La *dapsona* debe ser considerada como terapia de



segunda o tercera elección en la psoriasis pustular diseminada. Ha sido efectiva en casos infantiles y donde la terapia convencional ha fracasado⁽⁸¹⁾.

Foliculitis eosinofílica o enfermedad de Ofuji

Enfermedad poco frecuente caracterizada por pústulas asépticas, pruriginosas; se ha reportado que la DDS a la dosis de 100 mg/día por dos semanas cura la enfermedad⁽⁸¹⁾.

Acropustulosis de la infancia

Existe evidencia que la dosis de 2 mg/Kg/día de la DDS hace desaparecer las pústulas y el prurito entre las 24 y 72 horas. La dapsona no es el tratamiento ideal ya que esta enfermedad es un proceso benigno y se puede tratar con otras medicaciones⁽⁸¹⁾.

Granuloma facial

Enfermedad caracterizada por la aparición de nódulos eritematovioláceos, dolorosos, generalmente en la cara. Diversos estudios indican que la dapsona a la dosis entre 50 y 150 mg/día mejoran la enfermedad, pero no lo curan⁽⁸¹⁾.

Granuloma anular diseminado

Para algunos autores la dapsona a la dosis de 100 mg/día cura la enfermedad⁽⁸¹⁾. El granuloma anular elastolítico de células gigantes también tiene una buena respuesta a la dapsona a la dosis de 50 mg/día⁽¹²⁴⁾.

Vasculitis urticarial

La dapsona sola o en combinación con otras drogas es una de varias modalidades de tratamiento para esta enfermedad. Dosis 100 mg/día.

Vasculitis leucocitoclástica

Cuando la vasculitis no tiene etiología, la dapsona está indicada.

Eritema discrómico perstans

El eritema discrómico perstans (EDP) es un desorden pigmentario raro, asintomático, caracterizado por progresiva pigmentación macular gris de la piel, el cual ocu-

re desde los 5 años hasta la vida adulta. No existe tratamiento de elección disponible. Se han reportado casos que responde marcadamente bien a la dapsona^(125,126).

Acné y desórdenes relacionados

La dapsona ha sido de utilidad en el tratamiento de algunas formas clínicas de acné que no respondieron al tratamiento convencional, sólo o en combinación con minociclina.

En el acné la dapsona ha sido durante mucho tiempo indicada en las formas graves tales como el nóduloquístico, el acné inflamatorio, acné conglobata, acné fulminans y acné invertido. Las dosis empleadas han variado entre 50 y 150 mg/día⁽¹²⁷⁻¹³¹⁾.

Manjit et al. trataron 5 pacientes con hidradentis supurativa con dapsona a las dosis de 25 a 150 mg/día con buena respuesta. Concluyen que la DDS es una alternativa efectiva y segura, particularmente en mujeres en edad reproductiva⁽¹³²⁾. En la foliculitis decalvante la DDS a la dosis de 75 a 100 mg/día por 4 a 8 meses ha sido efectiva y bien tolerada⁽¹³³⁾.

En el cuadro N° 14 se hace un resumen de las indicaciones de la dapsona.

Efectos adversos

Las sulfonas como la dapsona son potencialmente muy tóxicas, debemos considerar a dos que son los más importantes: hemólisis y metahemoglobinemia. El responsable es la aminohidroxiaminodifenilsulfona, resultado de la hidroxilación de la DDS. La hemólisis puede ser más intensa cuando los pacientes tienen una deficiencia enzimática de la *glucosa 6 fosfato dehidrogenasa* (G6PD). Cierta grado de hemólisis se pueden presentar en pacientes que ingieren más de 50 mg diarios de dapsona⁽⁸¹⁾. La metahemoglobinemia también es habitual cuando se toma DDS, que puede presentarse en casi todos, en especial en pacientes que toman 200 mg diarios de DDS. Se produce por la oxidación de la hemoglobina por el metabolito hidroxilamino de la dapsona⁽¹³⁴⁾. Otros efectos adversos poco frecuentes que se observan en 1 a 2% de los pacientes que toman DDS se resumen en el cuadro N° 15.

Evaluación previa y seguimiento clínico

Debido a las reacciones adversas a la dapsona se requiere exámenes previos, el monitoreo de los pacientes debe hacerse con mucho cuidado y se resume en el cuadro N° 16.



CUADRO N° 14. INDICACIONES CLÍNICAS Y DOSIS DE LA DAPSONA EN DERMATOLOGÍA

Enfermedad	Dosis	Comentario
Indicaciones preferenciales:		
➤ Dermatitis herpetiforme	25 a 100 mg/día	Respuesta 95 - 97%
La dosis puede variar	25 hasta 300 mg/día	
➤ Eritema elevatum diutinum	25 a 100 mg/día	No erradica la enfermedad
➤ Dermatitis pustular subcórnea	50 a 150 mg/día	Tratamiento elección Respuesta lenta.
➤ Dermatitis IgA lineal		
❖ Del niño	Iniciar 2 mg/Kg/día	Reducir 1 mg/Kg/día
❖ Del adulto	200 a 400 mg/día	Reducir: 50 a 100 mg/día
Otras indicaciones		
➤ Acné		
❖ Acné quístico	50 a 150 mg/día	Sola o combinada con minociclina
❖ Acne invertido		
❖ Acné conglobata	20 a 150 g/día	
❖ Acné fulminans	100 mg 2 veces al día.	
❖ Hidrasadenitis	50 a 150 mg/día	
➤ Actinomicetoma	1,5 a 5 mg/Kg/día	Más estreptomycin, amikacina
➤ Aftas orales recurrentes	50 a 100 mg/día	
➤ Celulitis eosinofílica	100 mg/día	antihistamínicos, corticoides
	50 mg/día con	
➤ Enfermedad de Behcet	100 mg/día	
➤ Epidermolisis ampollar adquirida	100 a 150 mg /día	Sóla o en combinación con esteroides ➤
Eritema discrómico perstans	100 mg/día	
➤ Dermatomiositis		
❖ Dermatomiositis	100 mg/día	Casos refractarios a terapia convencional
❖ Dermatomiositis amiopática	50 a 100 mg/día	
➤ Foliculitis decalvante	100 mg/día	
➤ Granuloma anular	100 mg/día adultos	Tiempo prolongado
	Niños: 1 mg/Kg/día	
➤ Granuloma facial	200 mg/día de 5 sem. a 4 meses	No tratamiento satisfactorio
	Mant.: 25 a 100 mg/día	
➤ Micetomas	200 mg/día + trimetoprin	N. brasiliensis Mejoría a los 3 meses.
	6 a 9 meses	
➤ Liquen plano	50 a 150 mg/día	Efectivo LP erosivo LP ampollar.
	Niños: 1 a 2 mg/Kg/día.	
➤ Lepra	100 mg/día	Guía OMS + rifampicina Ofloxacin - minociclina Esteroides+ oxígeno
➤ Loxocelismo cutáneo (Laeta)	100 mg/día más hiperbárico + antibiótico.	
+ Otras medidas.		
➤ Lupus eritematoso		
❖ LED, LECC		
❖ LE ampollar	100 a 150 mg/día	No es de primera línea
❖ Lesiones orales		
➤ Penfigoide cicatricial	150 mg/día caso agudo	Droga de elección
	Dosis inicial 1 mg/Kg/día	Inducción con esteroides
	2 mg/Kg/día	+/- no inmunosupresores.
	Dosis máxima 200 mg/día	Manto 50 a 150 mg/día
➤ Pénfigo familiar benigno	100 a 200 mg/día	Elección??
	Manto: 50 mg/día.	
➤ Pénfigo herpetiforme	100 a 300 mg/día	Con o sin prednisona



➤ Pénfigo IgA	50 a 100 mg/día	Droga de elección
➤ Pénfigo		
❖ P. vulgar	100 a 200 mg/día	Respuesta pobre esteroides
❖ P. foliaceo	Terapia conjunta con	Como ahorrador de esteroide
❖ P. seborreico	100 a 200 mg/día	
➤ Pnfigoide ampollar	50 a 200 mg/día	Enfermedad recalcitrante. Adicción a esteroide e inmunosupresores
➤ Pitiriasis liquenoide	50 a 100 mg/día	Alternativa
➤ Pitiriasis rosada atípica (vesicular)	50 a 100 mg/día	
➤ Psoriasis pustular	1 mg/Kg/día	Asociada a antibióticos
	100 mg/día	
➤ Pioderma gangrenoso	100 a 300 mg/día	No respuesta en todos.
	Solo o con corticoides	
➤ Pioderma vegetante	100 a 200 mg/día	No elección. combinado
➤ Síndrome de Sweet	100 a 200 mg/día	Esteroides sistémicos es aa primera elección
➤ Vasculitis		
❖ Vasculitis urticarial	100 mg/día	Cuando no tiene etiología
❖ Vasculitis leucocitoclástica	100 mg/día	la vasculitis

Posología

La dosis varía de acuerdo a la entidad clínica. Usualmente se empieza con 25 a 50 mg/día hasta llegar a la dosis promedio, en adultos de 1,5 mg/Kg/día (100 mg/día) y en niños 2 mg/Kg/día. Puede utilizarse dosis de 50 – 300 mg/día. Se recomienda no pasar de 200 mg/día. La dapsona se presenta en tabletas de 50 mg y 100 mg

Interacciones

La dapsona al interactuar con cotrimoxazol produce toxicidad por dapsona, aumentando su concentración plasmática con el riesgo de producir anemia hemolítica, metahemoglobinemia, neuropatía periférica; con trimetoprim puede producir depresión de la médula ósea, trombocitopenia, leucopenia, anemia megaloblástica. Con delavirdina, la toxicidad por dapsona da lugar a anemia hemolítica, metahemoglobinemia, letargia, debilidad. La didanosina disminuye la eficacia de la dapsona; se recomienda administrar la dapsona dos horas antes de la didanosina. La nitrofurantoína puede incrementar el riesgo de hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (contraindicada). Con la primaquina puede incrementar el riesgo de hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. La rifampicina induce el metabolismo de la DDS y disminuye la eficacia de dapsona; el probenecid aumenta la concentración plasmática (toxicidad). El omeprazol disminuye los efectos tóxicos;

la zidovudina puede ocasionar neutropenia (vigilar con biometría hemática completa y disminuir dosis de dapsona). El saquinavir puede ocasionar toxicidad por dapsona (anemia hemolítica, metahemoglobinemia, letargia, debilidad)⁽⁷⁸⁾.

Embarazo y lactancia

Se recomienda no utilizar durante el embarazo salvo que los beneficios superen los potenciales riesgos. En los pacientes con lepra se recomienda una dosis de mantenimiento durante el embarazo.

La dapsona pasa a leche y produce anemia hemolítica en los lactantes, por lo cual se desaconseja la lactancia en las madres que la ingieren⁽⁸⁴⁾.

Contraindicaciones

La dapsona está contraindicada en enfermedades cardíacas, pulmonares y hematológicas, deficiencia de G6PD, embarazo, porfiria e hipersensibilidad a la droga.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pendino P, Agüero C, Kriunis I. Talidomida y análogos de talidomida. Arch Alerg Inmunol Clin. 2005;36(2):41-51.
2. Sigala C, Nelle H, Halabe J. El resurgimiento de la talidomida. Rev Fac UNAM. 2001;44(5):212-15.
3. Maino R. De la tragedia al triunfo? El regreso de la talidomida. Rev. Soc



CUADRO N° 15. EFECTOS ADVERSOS DE LA DAPSONA^(78,80)

- Generales
 - ❖ Fiebre
 - ❖ Síndrome de mononucleosis infecciosa
 - ❖ Cefalea
 - ❖ Anorexia
 - ❖ Mareos
 - ❖ Fatiga
 - ❖ Nerviosismo
 - ❖ Insomnio
 - ❖ Visión borrosa
- Hematológicos
 - ❖ Hemólisis: 80% pacientes > 1 g/dl (100 - 150 mg/día)
 - ❖ Metahemoglobinemia: Dosis > 200 mg/día
 - ❖ Agranulocitosis: 1:240 - 425 (no dosis dependiente)
 - ❖ Hipoalbuminemia
 - ❖ Leucopenia
 - ❖ Discrasias sanguíneas
- Gastrointestinales
 - ❖ Náuseas
 - ❖ Vómitos
 - ❖ Estomatitis
- Hepáticos
 - ❖ Hepatitis tóxica
 - ❖ Ictericia colestática
- Neurológicos
 - ❖ Neuropatía periférica: rara: dosis > 300 mg/día.
 - ❖ Parestesias
- Oculares
 - ❖ Atrofia óptica
 - ❖ Daño retinal
- Psiquiátricos
 - ❖ Psicosis: Raro, dosis < 100 mg/día.
- Dermatológicos
 - ❖ Rash cutáneos
 - ❖ Eritema pigmentado fijo
 - ❖ Eritemas multiformes
 - ❖ Dermatitis exfoliativa
 - ❖ Necrosis epidérmica tóxica.
 - ❖ Síndrome de hipersensibilidad a dapsona
 - ❖ Síndrome de Stevens-Johnson
- Fototoxicidad
- Renales
 - ❖ Hematuria
 - ❖ Nefritis
- Misceláneos
 - ❖ Linfadenopatías

CUADRO N°16: MONITOREO DEL PACIENTE

- Evaluación clínica
 - ❖ Historia clínica
 - ❖ Examen físico
- Exámenes de laboratorio
 - ❖ Examen hematológico completo
 - ❖ Bioquímica:
- Hepática y renal
 - ❖ Examen de orina
 - ❖ Niveles de G6PD
- Monitoreo de seguimiento
 - ❖ Exámenes hematológicos cada 2 semanas x 12 semanas, luego mensual
 - ❖ Conteo de reticulocitos: cada 2 a 4 semanas x 12 semanas, luego cada 3 meses
 - ❖ Niveles de metahemoglobina si hay síntomas de metahemoglobinemia
 - ❖ Estudios de la función hepática cada 4 semanas.

Med Int. Disponible en: http://www.drwebsa.com.ar/simiba/med_interna/vol_02/02.htm

4. Fernández-Camacho Y, León-Dorantes G. Talidomida: Una nueva oportunidad. Rev Med Hosp Gen Mex. 200;63(3):185-91
5. Perry A, Hsu S. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. Dermatol Online J. 2007;9(3):5
6. Rivitti E. Talidomida en Dermatología. Med Cutan Iber Lat Am. 1997;25:117-129.
7. Tseng S, Pak G, Wsshnik K, et al. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism, side effects, and potential uses. J Am Acad Dermatol. 1996;35(6):598-602.
8. Radomsky CL, Levine N. Thalidomide. Dermatol Clin. 2001;19(1):87-103
9. Cejudo RC. Desórdenes inmunológicos y el resurgimiento de la talidomida: Nuevas aplicaciones clínicas. Rev Alerg Asma Inmunol Pediatr. 1999;8(1):49-56.
10. Tappeiner G, Wolf K. Talidomida. En: Fitzpatrick Dermatología en Medicina General, 5ª Ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2001:3046-3053.
11. Hidalgo H, Rondón AJ, Loyo. Viejas drogas y procedimientos con nuevos usos en Dermatología En: Rondón Lugo A.J. Temas dermatológicos: Pautas diagnósticas y terapéuticas 1ª. Ed. Caracas: Ed. Tipografía Olímpica, C.A.2001:292-303.
12. Mascaró JM, Lecha M, Torres H. Thalidomide in the treatment of recurrent, necrotic and giant mucocutaneous aphthae and aphthosis. Arch Dermatol. 1979;115:636-7.
13. Grinspan D. Significant response of oral aphthosis to thalidomide treatment. J Am Acad Dermatol. 1985;12:85-90.
14. Revus J, Guillaume JV, Javier M, et al. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent stomatitis. Arch Dermatol. 1990;126:923-6



15. Saylan T, Saltik I. Thalidomide in the treatment of Behcet's syndrome. *Arch Dermatol.* 1982;118:536
16. Revus J. Actualite du thalidomide. *Ann Dermatol Venereol.* 1990;117:313-21
17. Torras H, Lecha M, Mascaró JM. La talidomida en el tratamiento de las aftosis y enfermedad de Behcet. Experiencia de cuatro años. *Med Cutan Iber Lat Am.* 1982;10:103-12
18. Barba- Rubio J, Franco- Gonzales F. Lupus eritematoso discoide y talidomida. *Dermatol Rev Mex.* 1975; 19:131-9.
19. Salazar AM. Prúrigo actínico en la niñez. *Dermatol Pediatric Lat.* 2005;3(3):193-200.
20. Lowell CR, Hawk JL, Calnan CD, Magnus IA. Thalidomide in actinic prurigo. *Br J Dermatol.* 1983;108(4):467-71.
21. Ch Ng J, Foley PA, Crouch .B, Baker S. A case of severe actinic prurigo successfully treated with thalidomide. *Australas J Dermatol.* 2001;42(3):192-5.
22. Yong-Gee SA, Muir JB. Long-term thalidomide for actinic prurigo. *Australas J Dermatol.* 2001;42(3):281-3.
23. Saul A, Flores O, Novales J. Polymorphous Light eruption: Treatment with thalidomide. *Australas J Dermatol.* 1976;17(1):17-21.
24. Wines NY, Cooper AJ, Wines MP. Thalidomide in dermatology. *Australas J Dermatol.* 2002;43(4):220-40.
25. Lan CC, Lin CL, Wu SC, Chai CY et al. Treatment of idiopathic prurigo nodularis in Taiwanese patient with low-dose thalidomide. *J Dermatol.* 2007; 34(4):237-42.
26. Winkelman RK, Connolly SM, Doyle JA, Padilla-Goncalves A. Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Acta Derm Venereol.* 1984;64(5):412-7.
27. Johnke H, Zachariae H. Thalidomide treatment of prurigo nodularis. *Ugest Laeger.* 1993;155(38):3020-30.
28. Van den Broek H. Treatment of prurigo nodularis with thalidomide *Arch Dermatol.* 1980;116(5):571-2.
29. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Just M, Bielsa I, Ribera M. Sequential combined therapy with thalidomide and narrow-band (TLO1) UVB in the treatment of prurigo nodularis. *Dermatology.* 1997;195(4):359-61.
30. Maurer T, Poncelet A, Berger T. Thalidomide treatment for prurigo nodularis in human deficiency virus-infected subjects: efficacy and risk of neuropathy. *Arch Dermatol.* 2004;140(7):845-9.
31. Smith D. Thalidomide and HIV: Several possible uses. *AIDS Treat News.* 1995;(221):1-4.
32. Ravot E, Lisziewicz J, Lori F. New uses for old drugs in HIV infection: the role of hydroxiurea, cyclosporin and thalidomide. *Drugs.* 1999;16(14):953-63.
33. Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J , et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *NEJM.* 1997;336(21):1487-92.
34. Reyes-Terna G, Sierra-Madero J, Martinez V, Arroyo-Figueroa, et al. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *AIDS.* 1996;10:1501-7.
35. Sharpstome D, Rowbottom A, Nelson M, Lepper M, et al. Faecal tumour necrosis factors-alpha in individuals with HIV-related diarrhea. *AIDS.* 1996;10:989-94.
36. Young III RJ, Gilson RT, Yanase D, Elston DM. Cutaneous sarcoidosis. *International J Dermatol.* 2001;40:249-53
37. Oliver SJ, Kikuchi T, Krueger JG, Kaplan G. Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin Immunol.* 2002;102(3):225-36.
38. Baughman RP, Marc AJ, Teirstein AS, Moller DR, Inferior EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest.* 2002;122:227-32.
39. Baughman RP, Baja EE. Newer therapies for cutaneous sarcoidosis: the role of thalidomide and other agents. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5(6):385-94.
40. Estimes O, Revus J, Wolkenstein P, Bressieux JM, Roujeau JC, Cosnes A. Sarcoidosis: thalidomide treatment in ten patients. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128(5):611-3
41. Federman GL, Federman DG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with thalidomide. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(8):842-4.
42. Chow RKP, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1996; 34(6):1047-60.
43. Hecker MS, Leibold MG. Recalcitrant pyoderma gangrenosum treatment with thalidomide. *J Am Acad Dermaol.* 1982;7(3):317-23.
44. Herrero C. Antipalúdicos de síntesis: Nuevas perspectivas. *Piel.* 1994;9:303-6.
45. Wolverson S, Darse M. Fármacos sistémicos En: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatología.* 1er Ed. Madrid: Elsevier España S.A. 2004:2071-2083.
46. Swanbeck G. Aminoquinolonas. En: Fitzpatrick *Dermatología en Medicina General,* 5ª Ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2001:2970-2973.
47. Mirensky Y, Parrish LCh. Usos novedosos de antiguas drogas en Dermatología. Disponible en: <http://www.med.vcv.vu/ftproof/Rondonlugo/capitulo144.pdf>.
48. Jara I, Castillo P. Antimaláricos en Dermatología. *Dermatol.(Santiago de Chile)* 1993;9(2):96-101
49. Ziering CL, Rabinowitz LG, Estévil NB. Antimalarials for children: Indications, toxicities and guidelines. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:764-70.
50. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20(4):160-70
51. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbation in systemic lypus erythematosus. *Lupus.* 1997;7:80-5.
52. Wallace DJ, Linker-Israel M, Metzger AL, Stecher VJ. The relevance of antimalarial therapy with regard to thrombosis, hypercholesterolemia and cytokines in SLE. *Lupus.* 1993;2:S13-15.
53. Ang GC, Werth VP. Combination antimalarials in the treatment of cutaneous dermatomyositis: a retrospective study. *Arch Dermatol.* 2005;141(7):855-9.
54. Woo TY, Calle JP, Voorhees JJ, Bickers DR, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:592-600.
55. Cripps D, Curtis A. Toxic effect of hydroxychloroquine on porphyria hepatica. *Arch Dermatol.* 1962;86:575-81.
56. Baler R. Porphyria precipitated by hydroxychloroquine treatment of systemic lupus erythematosus. *Cutis.* 1976;17:96-8.



57. Jones E, Call JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23:487-9.
58. Graña J, Cabana M, Vázquez MO. Toxicidad ocular por antimaláricos. *An Med Int*. 2002;19(4):189-91.
59. Baguet JP, Termal F, Fabre M, Chloroquine cardiomyopathy with conduction disorders. *Heart*. 1998;81:221-3.
60. Cervera A, Espinoza G, Cervera R, Font J, Ingelmo M. Cardiac toxicity secondary to long term treatment with chloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:301-2
61. Shupack JL, Silverman JE, Stiller MJ, Webster GF. Agentes citotóxicos y antimetabolitos. En: Fitzpatrick *Dermatología en Medicina General*, 5ª Ed. Buenos Aires: Ed. Médica Panamericana; 2001:2974-2979.
62. Cortez F. Metotrexato en Dermatología. *Dermatol Peru*. 2007;17(1):35-9.
63. Castel T, Estrach T, Iranzo P. Uso de los citostáticos en dermatología (I). agentes alquilantes y antimetabolitos. *Piel*. 1968;1(3):87-93.
64. Pozo T, Velasco E. Metotrexato. Uso en dermatología. *Piel*. 1998;13(9):480-3
65. Macedo N. Mi experiencia en el manejo de drogas sistémicas en dermatología. *Act Terap Dermatol*. 2006;29:237-8
66. Jara I. Metotrexato: un medicamento antiinflamatorio. *Act Terap Dermatol*. 2007;30:258-60
67. Tello EE. Psoriasis y metotrexato: 195 enfermos controlados durante 3 años. *Rev Argent Dermatol*. 1988;79:136-41.
68. Peñas PF, Jones-Caballero M. Tratamiento de las enfermedades ampollares autoinmunes. *Piel*. 1997;12(5):268-79.
69. Victoria J, Hermoza X. Pentoxifilina en enfermedades catastróficas en niños. *Dermatol Pediatr Lat*. 2004;2(1):21-6.
70. Samlaska CP, Winfield EA. Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(4):603-21.
71. Vallejo F, García L, Vallejo F. Pentoxifilina: Una aproximación terapéutica en el manejo de necrólisis epidérmica tóxica. *Acta Med Colom*. 2007;32:16-19.
72. Ely H. Is pentoxifylline the drug of the decade? *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(4):639-42.
73. Pizarro A. Pentoxifilina: Nuevas propiedades y aplicaciones terapéuticas. *Piel*. 1993;8(1):52-5.
74. Díez de Medina JC. La pentoxifilina en el arsenal dermatológico. *Dermatol Chil*. 1995;11(2):103-5
75. Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. *Drugs*. 1987;34:50-97.
76. Meza B. Pentoxifilina en dermatología. *Dermatol peru*. 2003;13(3):216-9.
77. Vivas V. Pentoxifilina en el tratamiento de la psoriasis: Un estudio prospectivo. *Dermatol Venez*. 1995;33(3):117-22.
78. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(3):420-34
79. Jara I. Dapsona sistémica y tópica. *Act Terap Dermatol*. 2007;30:332-3.
80. Wolf R, Matz H, Orion E, Tuzun B, Tuzum Y. Dapsone. *Dermatol Online J*. 2007;8(1):2
81. Jara I. Dapsona: Una droga antiinflamatoria enigmática. Sus múltiples usos en dermatología. *Dermatol (Chile)*. 1991;7(1):47-53.
82. Booth SA, Moody ChE, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherent function. *J Invest Dermatol*. 1992;98:135-40.
83. Pérez S, De Peña J, Ramos A, Pérez C.A. Dermatitis herpetiforme. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2007;16(3):137-42.
84. Armand B, Avila MY, Pierard GE, Arrese JE. Dermatitis herpetiforme. *MEDUNAB*. 2002;5(14):75-82.
85. Lorenz AM, Garlatti MI, Romano MS et al. Erythema elevatum diutinum. *Rev. Argent. Dermatol*. 2007; 88:82-87.
86. Roberto Antonio J, Pazelli Balau J, Miguel D, Correa García S. Erythema elevatum diutinum: a case report and review of the literature. *An Bras Dermatol*, 2002;77(4):481-7.
87. Wilkinson SM, English JSC, Smith NP, Wilson-Jones E, Wilkelmann RK. Erythema elevatum diutinum: a clinicopathological study. *Clin Exper Dermatol*. 1992;17(2):87-93
88. Villasante A, Homaechea JA, García ML, Vera E, Gilsanz C. Pustulosis de Sneddon Wilkinson y mieloma múltiple. *An Med Inter*. 2001;18(7):33-5
89. Ballona R, Castro R, Cáceres H. Enfermedad crónica de la infancia. *Dermatol peru*. 1996; 6:45-50.
90. Gonzales F, Sáenz A.M, Calebotta A. Dermatitis ampollar crónica de la infancia. Revisión de la literatura a propósito de un caso. *Dermatol Venez*. 1998;36(2):58-60.
91. Trujillo IA, Cortina EM, Rodríguez-García MA, Collazos-Caballero S, y Col. Dermatitis IgA lineal del adulto. A propósito de un caso. *Dermatol peru*. 2007;17(1):44-7.
92. Del Valle AE, Aguirre JM, Martínez-Sahuquillo A. Manifestaciones orales de la enfermedad por depósito lineal de IgA. *Med Oral*. 2004;9:38-44.
93. Naik Sadananda PV, Paily PP. Dapsone in treatment of pemphigus. *IJDVL*. 1978;44(4):218-23
94. Heaphy M, R. Albrecht J. ; Werth V. P. Dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol*. 2005;141(6):699-702
95. Marini MA, Parra LS, Casas JG. Pénfigo herpetiforme: presentación de un caso y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol*. 2004;54(3):103-8
96. Niimi Y, Kawana S, Kusunoki T. IgA pemphigus: A case report and its characteristic clinical features compared with subcorneal pustular dermatosis. *J Am Acad Dermatol*. 200;43:546-9
97. Wallach D. Intraepidermal IgA pustulosis. *J Am Acad Dermatol*. 1992;27:993-1000.
98. Alazard G, Alza A, Cantú H, Guagnini M. Penfigoide cicatricial de mucosas. *Rev Hosp Priv Comunidad Arg*. 2004;7(2):22-6.
99. Quintana R. Penfigoide ocular cicatricial. *Ann Oftalmol*. 2004;12(4):196- 206
100. Roger R III, Seehafer J, Perry H. Treatment of cicatricial (benign mucous membrane) pemphigoid with dapsone. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6:215-23
101. Jeffsill EWB, Ahmed AR. Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapsone. *Clin Exper Dermatol*. 1989;14(2):132-6.



102. Lanchipa P, Sánchez L, Inti W, Ingar B, Matos R. Pénfigo familiar Benigno. *Dermatol peru.* 2003; 13 (1):61-4.
103. Casey TH. Pénfigo benigno familiar. *Dermatol Online J.* 200; 6(1): 7.
104. Sánchez MP, Pérez J, Lázaro C, Grasa MP, Carapeto FJ. Enfermedad de Hailey-Hailey y modalidades terapéuticas. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2005; 33(2):83-90
105. Ball E, Muriel E, Camejo O, Gonzales F, Celebotta A. El Espectro Clínico e Histopatológico de la Epidermolisis Ampollar Adquirida. Reporte de tres casos. *Derm Venez.* 2000, 38:100-6.
106. Zambrano MT. Epidermolisis ampollar adquirida. *Rev Dermatol Mex.* 2005;49:240-53.
107. Hughes A.P., Callen J.P. Epidermolysis bullosa acquisita responsive to dapsone Therapy. *J Cutan Med Surg.* 2004;5(5):397-99.
108. Coburn PR, Shuster S. Dapsone and discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1982; 106:105-6.
109. Lo JS, Berg RE, Tomecki KJ. Treatment of discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol.* 1989; 28:497-507.
110. Lindskov R, Reymann F. Dapsone in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologica.* 1986; 172:214-7
111. Ruzicka T, Goerz G. Dapsone in the treatment of lupus erythematosus *Br J Dermatol.* 1981; 104(1):53-6.
112. Neri R, Mosca M, Bernacchi E, Bombardieri S. A case of SLE with acute, subacute and chronic cutaneous lesions successfully treated with Dapsone. *Lupus.* 1999; 8:240-3.
113. Singh YN, Adya CM, Verma KK, Kumar A, Malaviya AN. Dapsone in cutaneous lesions of SLE: an open study. *J Assoc Physic India.* 1992; 40:735-6.
114. McCormack LS, Elgart ML, Turner ML Annular subacute cutaneous lupus erythematosus responsive to dapsone. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11:397-401.
115. Yamada Y, Dekio S, Jidoi J, Ozasa S. Lupus erythematosus profundus—report of a case treated with dapsone. *J Dermatol.* 1989; 16:379-82
116. Ruzicka T, Goerz G. Systemic lupus erythematosus and vasculitis urticaria. Effect of dapsone and complement levels. *Dermatologica.* 1981; 162:203-5.
117. Hall RP, Lawley TJ, Smith HR, Katz SI. Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy. *Ann Intern Med.* 1982; 97:165-70.
118. Sirka CS, Padhi T, Mohanty P, Patel DK, Parida PR, Kar CR. Bullous systemic lupus erythematosus: response to dapsone in two patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71:54-6.
119. Ludgate MW, Greig DE. Bullous systemic lupus erythematosus responding to dapsone. *Australas J Dermatol.* 2008;49(2):91-3
120. Moss C, Hamilton PJ. Thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus responsive to dapsone. *BMJ.* 1988; 23; 297(6643): 266.
121. Cohem JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to dapsone Therapy. *Internat J Dermatol.* 2002;41(3):182-4.
122. Galrao L, Reale J, Lima I, Santiago M. Efficacy of dapsone in two cases of amyopathic dermatomyositis. *An Bras Dermatol.* 2006;81(2):181-2.
123. Magüña C, Alvarez H, Terashima A y col. La Dapsona (D.D.S) en el Loxoscelismo cutáneo. *Diagnóstico.* 1987; 20:58-64.
124. Panzarelli A, De Camejo O. Granuloma anular elastolítico de células gigantes con buena respuesta a dapsona. *Dermatol Venez.* 2001;39(1):27-9
125. Bahadir S, Cobanoglu Ü, Cimsit G, Yayli S, Alpay K. Erythema dyschromicum perstans: Response to dapsone therapy *Int J Dermatol.* 2004;43(3):220-2.
126. Kontochristopoulos G, Stavropoulos P, Panteleos D, Aroni K. Erythema dyschromicum perstans: Response to dapsone therapy. *Int J Dermatol.* 1998;37(10):796-8.
127. Schwartz A.R. Acne conglobata. Disponible en: <http://www.google.com.pe/search?hl=es&q=Dapsone+in+acne&start=70&sa=N>
<http://www.emedicine.com/derm/topic756.htm>.
128. Birnkrant MJ, Papadopoulos AJ, Schwartz RA; Lambert WC. Pioderma gangrenoso, acné conglobata, y LGA gammapatía. *Rev Internac Dermatol.* 2003;42(3):213-6.
129. Mendiratta V, Harjai B, Koranne RV. Successful management of acne fulminans with combination of minocycline and dapsone. *Indian J Dermatol.* 2006;51:128-30
130. Hofer T, Itin PH. Acne inversa: a dapsone-sensitive dermatosis. *Hautarzt.* 2001;52(10 Pt 2):989-92
131. Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. *Clin Exper Dermatol.* 1997;22(1):26-7.
132. Kaur MR, Lewis HM. Hidradenitis suppurativa treated with dapsone: A case series of five patients. *J Dermatol Treat.* 2006; 17(4):211-3.
133. Paquet P, Pierard GE. Dapsone treatment of folliculitis decalvans. *Ann Dermatol Venereol.* 2004;131(2):195-7.
134. Valdivia L. Sulfonas. *Dermatol peru.* 1996; 6:28-36

AUTOEVALUACIÓN N° 12

Dr. Leonardo Sánchez Saldana

- 1. La mordedura por la araña *Loxosceles* ocasiona:**
 - a. Culicosis ampollosa
 - b. Prúrigo agudo
 - c. Coagulación intravascular diseminada
 - d. Necrosis cutánea en la zona de inoculación
 - e. Celulitis crónica
- 2. En un niño de 10 años atópico y asmático, en tratamiento con teofilina oral ¿Cuál es el macrólido de elección para evitar la aparición de toxicidad por teofilina?**
 - a. Eritromicina
 - b. Claritromicina
 - c. Azitromicina
 - d. Trioleandomicina
 - e. Todas las anteriores
- 3. El género *pediculus* incluye:**
 - a. *Pediculus humanus capitis*
 - b. *Pediculus humanus humanus*
 - c. *Phthirus pubis*
 - d. Todos los de arriba
 - e. Solo a y c
- 4. El pediculus vestimenta puede transmitir fiebre de las trincheras causada por:**
 - a. *Bartonella bacilliformis*
 - b. *Bartonella quintana*
 - c. *Bartonella pertussis*
 - d. *Rickettsia typhi*
 - e. *Rickettsia rickettsiae*
- 5. El cuadro cutáneo que más frecuentemente acude a las urgencias de un hospital es:**
 - a. Acné
 - b. Urticaria/angioedema
 - c. Psoriasis
 - d. Pénfigo ampollar
 - e. Herpes circinado
- 6. ¿Cuál de los fenómenos clínicos coincide con el desarrollo de IgG específica para el parvovirus B19?**
 - a. El exantema maculopapular evanescente en tronco y extremidades
 - b. Eritema facial
 - c. Presencia de hipertemia
 - d. Anemia
 - e. Ninguna de las anteriores
- 7. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta en relación al cuadro clínico del eritema exudativo multiforme?**
 - a. Lesiones eritemato – escamosas localizadas en los grandes pliegues
 - b. Lesiones blanquecinas lineales en forma de red localizada en las mucosas oral y genital
 - c. Máculas redondeadas eritemato-violáceas, que en ocasiones se presentan con aclaración central o en forma de anillos concéntricos en varios tonos de colores, en forma de diana.
 - d. Máculas eritematosas y pigmentadas de disposición lineal en el tronco
 - e. Placas costrosas en los grandes pliegues
- 8. ¿Cuál de los siguientes fármacos tópicos no está indicado en el tratamiento del acné vulgar?**
 - a. Eritromicina
 - b. Clindamicina
 - c. Nadifloxacino
 - d. Sulfametoxazol
 - e. Peróxido de benzoilo
- 9. La acantolisis es un hallazgo histológico característico de:**
 - a. Dermatitis herpetiforme
 - b. Pénfigo vulgar
 - c. Penfigoide ampolloso
 - d. Eczema de contacto
 - e. Ninguna de las anteriores
- 10. El tratamiento de elección en un paciente con un brote de urticaria/angioedema que acude a urgencias con afonía y dificultad respiratoria es:**
 - a. Prednisona 30 – 60 mg vía oral
 - b. Prednisona 40 – 60 mg vía intravenosa
 - c. Antihistaminicos vía oral
 - d. Antihistamínicos vía intravenosa
 - e. Adrenalina subcutánea 0,3 a 0,5 ml 1:1000
- 11. ¿Cuál de los siguientes corticoides de aplicación tópica tiene menos efectos secundarios?**



- a. Hidrocortisona 1%
 b. Triancinolona 0,5 %
 c. Betametasona 0,1 %
 d. Propionato de clobetasol 0,05%
 e. Halcinonida 0,1 %
- 12.Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta con la enfermedad de Fox-Fordyce?**
 a. Afecta principalmente a mujeres
 b. Se obtiene respuestas moderadas con la aplicación de tretinoína
 c. El tratamiento con estrógenos orales mejora las lesiones
 d. Empeora con el embarazo
 e. Puede existir afectación perineal y umbilical
- 13. La observación en un niño de rosácea granulomatosa severa debe hacernos sospechar en:**
 a. Esclerosis tuberosa
 b. Infección por HIV
 c. Dermatomiositis
 d. Lupus eritematoso
 e. Dermatitis seborreica
- 14. ¿Cuál de las siguientes entidades no está relacionada con la erupción variceliforme de Kaposi?**
 a. Dermatitis atópica
 b. Dermatitis seborreica
 c. Micosis fungoide
 d. Psoriasis
 e. Enfermedad de Darier
- 15. La forma más frecuente de queratodermia palmo-plantar difusa hereditaria es:**
 a. Mal de Maleda
 b. Papillón Lefevre
 c. Unna-Thost
 d. Howell-Evans
 e. Vohwinkel
- 16. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación al síndrome de Unna-Thost?**
 a. La herencia es autonómica dominante
 b. Se inicia entre los 3 y 12 meses de vida
 c. La hiperqueratosis palmo-plantar es circunscrita
 d. Puede observarse hiperhidrosis con alta prevalencia de infección micótica
 e. Los pelos y los dientes son anormales
- 17. La secuela más frecuente del síndrome de la varicela congénita es:**
 a. Cataratas
 b. Focomelia
 c. Convulsiones
 d. Distrofia de los miembros y cicatrices cutáneas
 e. Esplenomegalia
- 18. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta respecto al vitiligo?**
 a. La etiología es desconocida
 b. Puede asociarse a enfermedad tiroidea
 c. Suele iniciarse en superficies extensoras
 d. Las formas segmentarias son fáciles de repigmentar
 e. Puede repigmentarse espontáneamente
- 19. ¿Cuál es la localización más frecuente del liquen escleroso y atrófico?**
 a. Mucosa oral
 b. Prepucio
 c. Cuero cabelludo
 d. Cara anterior de las piernas
 e. Cara anterior de las manos
- 20. El tratamiento de elección en la fiebre por mordedura de rata es:**
 a. Ciprofloxacina
 b. Azitromicina
 c. Penicilina G
 d. Vancomicina
 e. Sulfametoxazol
- 21. La complicación más frecuente del herpes zóster es:**
 a. Síndrome de Ramsay Hunt
 b. Parálisis motora
 c. Diseminación
 d. Neuralgia postherpética
 e. Impetiginización
- 22. El diagnóstico diferencial fundamental del exantema por VIH asociado a la seroconversión debe realizarse con:**
 a. Urticaria aguda
 b. Liquen plano
 c. Roseola sifilítica
 d. Parapsoriasis
 e. Eritema multiforme
- 23. ¿A cuál de los pigmentos se debe el color de la piel?**
 a. Melanina
 b. Hemoglobina oxidada
 c. Hemoglobina reducida
 d. Carotenos
 e. Todos los anteriores
- 24. La variedad clínica de tuberculosis cutánea denominada escrofulodermia se produce por:**
 a. Fistulización y drenaje en la piel de un ganglio tuberculoso



- b. Diseminación hematológica
c. Autoinoculación por eliminación de bacilos a través de las mucosas
d. Contacto externo por material contaminado
e. Diseminación linfática y hematológica
- 25. ¿Cuál es la localización más frecuente de la eritroplasia de Queyrat?**
a. Labio mayor
b. Glándula
c. Conjuntiva
d. Labio superior
e. Región sublingual
- 26. El Demodex folliculorum se relaciona con el desarrollo de:**
a. Acné vulgar
b. Acné fulminans
c. Rosácea
d. Acné esteroideo
e. Acné cosmético
- 27. Con el término de balanitis xerótica obliterante se describe a:**
a. Una forma clínica de liquen escleroso y atrófico genital
b. Una forma clínica de candidiasis
c. Una forma de liquen plano erosivo genital
d. Una forma clínica de psoriasis genital
e. Una forma clínica de la sífilis
- 28. ¿Cuál de las siguientes entidades causa la Pseudomona aeruginosa?**
a. Impétigo
b. Celulitis
c. Erisipela
d. Ectima gangrenoso
e. Antrax
- 29. El aumento de la actividad de la 5 - alfa reductasa se ha relacionado con el desarrollo de:**
a. Rosácea
b. Acné
c. Alopecia areata
d. Alopecia cicatricial
e. Ninguna de las anteriores
- 30. ¿Cuál es el porcentaje de nefritis agudas tras una infección cutánea por estreptococos en niños?**
a. Menos del 5 %
b. Entre 5 a 10 %
c. De 10 a 20 %
d. Del 20 30 %
e. Más del 50 %
- 31. ¿Qué forma clínica de acné suele manifestarse en forma monomorfa con lesiones en el mismo estadio de evolución?**
a. Acné vulgar
b. Acné excoriado
c. Acné conglobata
d. Acné esteroideo
e. Acné fulminans
- 32. La presencia de pelos en signo de admiración es característica de?**
a. Alopecia androgénica
b. Alopecia areata
c. Tricotilomanía
d. Pseudopelada de Brocq
e. Alopecias cicatriciales
- 33. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en el síndrome de Menkes?**
a. Es causado por defecto en el metabolismo del azufre
b. Se caracteriza por retardo físico y mental
c. Es un desorden recesivo, ligado a X (gen Xq13)
d. Ocurre casi exclusivamente en varones
e. Los varones afectados muestran pelo escaso, frágil y enortijado
- 34. ¿Cuál de las siguientes manifestaciones clínicas pueden ser causadas por el parvovirus B19?**
a. Eritema infeccioso
b. Crisis aplásica transitoria
c. Artropatía
d. Hidrops fetal
e. Todas las anteriores
- 35. Dentro de la clasificación de la rosácea en 4 tipos ¿Cuál de los siguientes subtipos clínicos no está incluido?**
a. Pápulo- pustulosa
b. Eritemato telangiectásica
c. Fimatoso
d. Granulomatosa
e. Ocular
- 36. ¿Cuál de los siguientes hallazgos clínicos se observa en el examen físico de un paciente varón con ictiosis ligada a X?**
a. Queratodermia palmo-plantar
b. Pliegue libre de lesiones
c. Ectropion
d. Mal olor
e. Ninguna de las anteriores
- 37. El desarrollo de opacidad corneal es un signo característico de:**



- a. Ictiosis adquirida
b. Ictiosis vulgar
c. Ictiosis lamelar
d. Ictiosis ligada a X
e. Hiperqueratosis epidermolítica
38. **¿En cuál de los siguientes síndromes del pelo existe déficit sérico de cobre?**
a. Síndrome de Menkes
b. Síndrome de Refsum
c. Síndrome del pelo lanoso
d. Tricotiodistrofia
e. Moniletrix
39. **La observación de pelos triangulares con una o dos hendiduras longitudinales es característica de:**
a. Moniletrix
b. Pelo lanoso
c. Síndrome de pelo impeinable
d. Tricotiodistrofia
e. Síndrome de Menkes
40. **¿Cuál de las siguientes opciones no es cierta en relación con la plasmaféresis?**
a. Debe utilizarse exclusivamente como monoterapia
b. Su mecanismo de acción es la remoción de autoanticuerpos del suero del paciente
c. Puede ocurrir infecciones severas como complicación
d. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada
e. Puede producir aumento en la concentración de autoanticuerpos
41. **¿En cuál de los siguientes síndromes del pelo se presenta déficit de azufre?**
a. Síndrome de Menkes
b. Moniletrix
c. Síndrome de pelo impeinable
d. Pelo lanoso
e. Tricotiodistrofia
42. **¿Cuál es el agente etiológico de la leucoplasia vellosa oral asociado al SIDA?**
a. Citomegalovirus
b. Virus de Epstein-Barr
c. Papiloma virus tipo 6
d. Herpes virus tipo 8
e. Virus Coxacke tipo 6
43. **¿Cuál es el origen más frecuente de sensibilización al cromo en los varones?**
a. Niquelados y cromados
b. Tintes
c. Guantes de goma
d. Cemento
e. Los curtidos
44. **¿Cuál de las siguientes características clínicas no forma parte del cuadro clínico de la rosácea?**
a. Flushing
b. Pápulas y pústulas
c. Telangiectasias
d. Eritema persistente
e. Ardor y prurito
45. **Las liendres en las pestañas puede ser un signo de:**
a. Pediculosis capitis
b. Pediculosis pubis
c. Pediculosis corporis
d. Todos los de arriba
e. Solo a y b
46. **¿Cuál de las medidas generales no tiene utilidad en el tratamiento del fenómeno de Raynaud?.**
a. Uso de guantes, medias y gorro
b. Evitar drogas vasoconstrictoras
c. Dejar de fumar
d. Evitar stress emocional
e. Disminuir el consumo de alcohol
47. **Para detectar autoanticuerpos en la técnica de ELISA se utilizan como antígenos:**
a. Extractos de timo de conejo
b. Péptidos o proteínas inmovilizadas en una fase sólida
c. Proteínas transferidas a un papel de nitrocelulosa
d. Cortes congelados de células Hep-2 en cultivo
e. Antígenos marcados con isótopos radioactivos
48. **¿Cuál es la dosis de inmunoglobulina EV más frecuentemente utilizada para el tratamiento del pénfigo vulgar severo?**
a. 0,1 gr/Kg por ciclo de 3 a 5 días
b. 200 mg/Kg por ciclo de 3 a 5 días
c. 1 gr/Kg dosis total por una sola vez
d. 5 gr/Kg dosis total una sola vez
e. 2 gr/Kg por ciclo de 3 ó 5 días
49. **Paciente de 60 años de edad con valvulopatía mitral e insuficiencia cardíaca congestiva, que consulta por**



rosácea, prescribiéndose doxicilina 100 mg cada 12 horas. ¿Cuál es el riesgo que existe?

- a. No existe ningún riesgo
- b. Disminución del efecto de la digoxina
- c. Aumento del efecto de la digoxina
- d. Aumento del efecto de los diuréticos
- e. Disminución del efecto de los diuréticos

50. Mediante inmunofluorescencia indirecta se pueden detectar autoanticuerpos circulantes contra los espacios

intercelulares en todas las siguientes enfermedades excepto:

- a. Penfigoide cicatricial
- b. Pénfigo paraneoplásico
- c. Pénfigo foliaceo
- d. Pénfigo vulgar
- e. Dermatitis IgA intraepidérmica

NOTA: Las respuestas correctas del test de Autoevaluación N° 12 saldrán en *Dermatol peru* 2008;18(4).

SITUACIÓN DEL MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL LIMA 1985-2007

Situation of cutaneous malignant melanoma at "Hospital Militar Central - Lima"; 1985-2007

Robert Zegarra del Carpio*

RESUMEN

El Melanoma Maligno Cutáneo es el más letal de los tumores de la piel. Afecta especialmente a individuos de raza blanca con antecedentes de exposición intensa a la luz solar, mientras que en pieles más oscuras tiene mayor incidencia en áreas poco expuestas.

Objetivo: Conocer las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de la población con Melanoma Maligno Cutáneo y determinar el tiempo de sobrevida posterior al diagnóstico.

Material y métodos: Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas y láminas histopatológicas de 40 pacientes en el Hospital Militar Central con diagnóstico de Melanoma Maligno Cutáneo durante los años 1985-2007. Para la evaluación de la sobrevida, se ubicó al paciente/familiares. El análisis estadístico se realizó mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: La edad media fue de 60,7 años, siendo el grupo etáreo mayormente afectado el de 70-79 años en ambos sexos. Hombres fueron el 70% y mujeres el 30%. No se identificó Melanoma Maligno Cutáneo familiar. El tiempo de enfermedad promedio previo al diagnóstico fue de 25,1 meses. La localización mayormente afectada fue la extremidad inferior (55%), específicamente el pie (86,4%). El 17,5% fueron de raza blanca. Los tipos clínico-histológicos más frecuentes fueron el acral (52,8%) y el nodular (22,2%). La mayor frecuencia de Melanoma Maligno Cutáneo correspondió al Nivel Clark IV y Breslow >2mm. La sobrevida acumulada a 1 año fue 81,8%; a 5 años 41,8% y a 10 años 25,9%.

Conclusión: El melanoma lentiginoso acral en los pies, es el tipo clínico-histológico más frecuentemente encontrado en el Hospital Militar Central. La sobrevida fue mayor cuando el Índice de Breslow fue < 1mm y el Nivel de Clark < III.

Palabras claves: Melanoma maligno cutáneo, Niveles de Clark, Grosor de Breslow.

Dermatol Perú 2008; 18(3): 267-283

ABSTRACT

The cutaneous malignant melanoma is the more letal skin tumor. It specially affects white persons with previous intense exposition to light radiation, in those with more pigmented skin affects less exposed body areas.

Objective: To know clinical, epidemiologic and histopatho-

logic features of those with cutaneous malignant melanoma and to determine the period of life after diagnosis.

Material and methods: The patient records and histopathology slides of 40 patients with cutaneous malignant melanoma between 1985 and 2007 were retrospectively analyzed. For evaluation of time of life after diagnosis the patient or relatives were interviewed. Statistical analysis was made with Kaplan-Meier method.

Results: The median age was 60,7 years and more affected was the age range of 70-79 years in both sexes. Seventy per-

* Médico dermatólogo EsSalud Arequipa
e-mail: rzdc@hotmail.com

Recibido: 04-09-2008

Aceptado: 18-09-2008



cent were men and 30% women. No cases of familial cutaneous malignant melanoma was identified. The average time of illness until diagnosis was 25,1 months. Inferior extremity was more affected (55%), specially the foot (86,4%). Only 17,5% were whites. The clinic histology type more frequently found was acral (52,8%) and nodular (22,2%) . More frequently the cutaneous malignant melanoma belonged to Clark IV level and Breslow > 2 mm. At one year 81,8% were alive; at 5 years the 41,8% and at 10 years the 25,9%

Conclusion: Acral lentiginous melanoma of feet was the most common type found. The overlive was high when Breslow Index was equal or less than 1 mm and Clark level was III or less.

Key words: Cutaneous malignant melanoma, Clark's levels, Breslow thickness

Introducción

Se considera que el Melanoma Maligno Cutáneo (MMC) es el más letal de los tumores de la piel. La tasa media de incidencia a nivel mundial es de 7,7 por 100,000 habitantes⁽¹⁾. Las más altas tasas de incidencia de melanoma en el mundo se registran en Australia y Nueva Zelanda, donde constituyen la 4ta causa de cáncer en hombres y la 3ra en mujeres. En Australia en 1997 alcanzó tasas de 50 y 37 por 100 mil habitantes en hombres y mujeres respectivamente⁽²⁾.

Afecta especialmente a individuos de raza blanca con antecedentes de exposición intensa a la luz solar. La detección temprana y los avances terapéuticos han posibilitado que la tasa de supervivencia se incremente, sin embargo, el índice de fallecimientos continúa creciendo como consecuencia del aumento global de casos⁽³⁾. La existencia de un fototipo I-II de Fitzpatrick, número elevado de nevus o lesiones pigmentadas atípicas, ojos azules, pelo rubio claro o rojo, estatus socioeconómico alto y antecedentes familiares de melanoma constituyen factores de riesgo^(2,3).

En 1991, de 650 000 nuevos casos de cáncer de piel ocurridos en Estados Unidos, 32,000 fueron melanoma maligno cutáneo⁽⁴⁾. El número de muertes debido a todas las variedades de cáncer de piel fue aproximadamente 8 500 casos, de los cuales 6 500 (76,5%) fueron debidos a MMC⁽⁴⁾. La incidencia ascendió de 1 en 135 en 1987⁽⁵⁾ a 1 en 105 en 1991⁽⁶⁾.

A nivel mundial, la tasa promedio de incidencia del MMC es de $7,7 \pm 5,9$ en el hombre, y de $7,4 \pm 6,4$ por 100 mil habitantes en la mujer. De acuerdo con estas cifras los países con mayor riesgo (tasas entre 14,1 y 29,8) son Australia, Nueva Zelanda, Israel y Noruega, al igual que ciudades como Hawaii (personas de raza blanca), los Ángeles USA (raza blanca). En este

reporte, los únicos datos de América corresponden a Canadá, Estados Unidos de Norteamérica, Colombia y Jamaica, pero no se han registrado los de Perú⁽²⁾.

En Trujillo-Perú, se reporta una incidencia de MMC de 11,9% a 13,2% del total de tumores malignos de piel, semejante a las reportadas en México y Brasil⁽⁷⁾. Un estudio de la incidencia de MMC realizado en el Hospital Central FAP por Valdivia L y col., que abarca un periodo de 25 años, revela una incidencia de 8 casos por 100,000 habitantes al año⁽⁸⁾.

La edad mas frecuente en que se diagnostica MMC es el rango de 50 a 70 años según el National Center Data Base de los EEUU^(9,10). Los pacientes menores de 40 años presentan una mayor incidencia de metástasis ganglionar que los mayores de 40⁽¹¹⁾. Son numerosos los estudios que indican un pronóstico más favorable en pacientes mujeres con esta enfermedad^(12,13).

Algunos autores manifiestan que del 25 al 50% de melanomas se desarrollan a partir de nevus preexistentes, y que el resto aparece en piel con apariencia normal⁽¹²⁾, mientras que para Matthew⁽¹⁴⁾ este porcentaje es menor de 20-30%.

La gran mayoría de melanomas cutáneos se encuentran ubicados en la extremidad inferior (83,7%), quedando sólo 10,8% en la extremidad superior y 5,5% en el tronco según los reportes del National Center Data Base de los EEUU⁽¹⁰⁾.

Langley R. y cols. encuentran una correlación inversa entre la sobrevida y el grado de profundidad tumoral, informando tasas de sobrevida a cinco años de 95%, 82%, 71% y 39% para niveles Clark II, III, IV y V respectivamente⁽¹⁵⁾. Berwick M. en un análisis del incremento de la incidencia de melanoma en la categoría del grosor de Breslow en Bas-Rhin Francia, demostró que el incremento en la incidencia de melanoma ocurriría entre las lesiones que eran menores de 1,00 mm de espesor y que no habían cambios significativos en la incidencia de las lesiones de mayor espesor o una declinación significativa en la mortalidad del melanoma⁽¹⁶⁾.

Está establecido que pacientes con melanoma maligno cutáneo con niveles de invasión vertical más profundos, no sólo tienen un alto riesgo de metástasis linfática regional, sino también mayor riesgo de enfermedad sistémica oculta en el momento de la detección⁽¹⁷⁾. En la actualidad, la remoción quirúrgica del melanoma en estadios tempranos, es el tratamiento de elección y produce curación de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, en cambio, el tratamiento del melanoma avanzado es relativamente ineficaz, de manera que la única esperanza de prevenir muertes por melanoma es la detección precoz⁽¹⁵⁾.



Los melanomas son consecuencia de la transformación maligna de los melanocitos. Se originan casi siempre a partir de los melanocitos de la unión dermoepidérmica⁽¹⁸⁾. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel y menos frecuentemente en mucosas, pero dado el origen de los melanocitos (derivan de la cresta neural), pueden observarse en otras localizaciones como retina y meninges donde también migran los melanocitos⁽¹⁵⁾.

Los factores genéticos expresados en raza y fototipo están entre los más importantes elementos a tomar en cuenta. En nuestro país el mayor grupo étnico está dado por los mestizos, seguido por la raza indígena y en un menor porcentaje por la raza blanca, sin embargo muchos casos han sido reportados a lo largo de estos años. La latitud de procedencia es importante, el riesgo de melanoma se incrementa a medida que aumenta la distancia a los polos y se acerca a la línea ecuatorial⁽¹²⁾. Se estima que alrededor del 4 al 10% de los pacientes refieren historia de familiares en primer grado con melanoma maligno⁽¹¹⁾.

Clásicamente se describen 4 formas clínico-patológicas de MMC en relación a la localización anatómica y a su evolución:

- Lentigo maligno (melanoma in situ, melanoma no invasivo)
- De extensión superficial
- Lentiginoso acral
- Nodular

Las tres primeras formas clínicas, tienen una fase de crecimiento intraepidérmica larga, en la cual el tumor está completamente limitado a la epidermis (crecimiento radial). El cuarto tipo de melanoma, el melanoma nodular, tiene una fase de crecimiento intraepidérmica muy corta con el paso al crecimiento vertical (dérmico) rápido. En la actualidad se considera el melanoma como una sola entidad que puede evolucionar hacia una forma clínico-patológica u otra dependiendo de varios factores no bien establecidos como la localización anatómica, y/o el daño solar asociado^(3,18).

Las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas han sido revisadas ampliamente en muchos trabajos publicados^(3,8,13,15,18-20), así como los aspectos diagnósticos^(14,16,20) incluido el uso de la dermatoscopia^(15,18) y el empleo de antisueros como la proteína S-100, el HMB45^(15,18), el antígeno Ki-67⁽¹³⁾ y el anticuerpo monoclonal D2-40⁽²¹⁾.

Existen datos histológicos que son importantes para conocer el pronóstico de un melanoma entre los que se incluyen el grosor en milímetros del tumor (índice de Breslow), la presencia

de ulceración, el número de mitosis, la presencia de satelitosis e invasión vascular⁽¹⁸⁾. Histológicamente el grado de compromiso vertical puede establecerse por los niveles de Clark:

- Nivel I limitado a epidermis,
- Nivel II atraviesa la membrana basal,
- Nivel III interfase entre la dermis papilar y reticular,
- Nivel IV se extiende por dermis reticular, y
- Nivel V se extiende a la grasa subcutánea.

En los niveles de Clark se encuentra una correlación inversa entre la supervivencia y el grado de profundidad tumoral, informando que las tasas de supervivencia a cinco años son 95%, 82%, 71% y 39% para los niveles de Clark II, III, IV y V respectivamente. Actualmente se da mayor importancia al Índice de Breslow, pero hay autores que aún defienden a los Niveles de Clark como indicadores pronósticos más confiables de supervivencia que el espesor tumoral de Breslow⁽¹⁹⁾.

Desde su formación en 1959, The American Joint Comite of Cancer (AJCC) ha reconocido la naturaleza dinámica del estadiaje del cáncer y ha organizado revisiones regulares de sistemas de estadiaje estándar. Los resultados de estos análisis, así como los avances en cirugía y técnicas de patología, permitieron desarrollar un nuevo sistema de estadiaje de melanoma TNM (T: tumor, N: nódulo y M: metástasis) que fue aprobado el 2002 por el Comité Ejecutivo de la AJCC y por la Unión Internacional contra el cáncer⁽³⁾. A partir de esa fecha se han establecido modificaciones, considerándose a la fecha los siguientes parámetros:

- Espesor tumoral : < 1mm, 1,01-2mm, 2,01-4mm y > 4mm
- Principal determinante de la T es el espesor tumoral medido en milímetros
- La ulceración microscópica es un factor pronóstico fundamental
- La recidiva local, la satelitosis y la metástasis en tránsito se clasifica en estadio III
- Nivel elevado de DHL en suero se usa en la categoría de metástasis
- Localización de metástasis a distancia tiene utilidad pronóstica.

La profundidad de Breslow está relacionada con la presencia de metástasis ganglionar regional, siendo las lesiones mayores de 4mm las de peor pronóstico.

De acuerdo con esto se puede clasificar el MMC en **melanoma en estadio 0: Tis, N0, M0; melanoma en**



estadio I: T1a, N0, M0 ó T1b, N0, M0 ó T2a, N0, M0;
melanoma en estadio II: T2b, N0, M0 ó T3a, N0, M0
ó T3b, N0, M0 ó T4a, N0, M0 ó T4b, N0, M0;
melanoma en estadio III: cualquier T, N1, M0 ó cualquier T,
N2, M0 ó cualquier T, N3, M0; **melanoma en estadio
IV:** cualquier T, cualquier N, M1

Las biopsias de ganglio centinela se realizan rutinariamente en pacientes con tumores de por lo menos 1mm de grosor⁽²²⁾.

Varias lesiones melanocíticas y no melanocíticas pueden simular un melanoma tanto clínica como histológicamente. Las lesiones que pueden simular melanomas pueden ser: melanocíticas (nevus azul, léntigo simple, nevus de vulva), epidérmicas (queratosis seborreica, carcinoma basocelular pigmentado) y vasculares (granuloma piógeno, hemangiomas)⁽¹⁵⁾.

El diagnóstico precoz es esencial para la curación del melanoma. La extirpación del melanoma cuando este está limitado a la epidermis y no sobrepasa la membrana basal supone una supervivencia del 100%. Cuando el melanoma rompe la membrana basal e inicia su fase de crecimiento vertical el pronóstico empeora y debe realizarse un tratamiento del tumor primitivo, de la afectación ganglionar y de las metástasis si existen.

El tratamiento del melanoma en estadio 0 se efectúa mediante escisión, con márgenes mínimos pero microscópicamente libres. Los márgenes quirúrgicos así como la pertinencia de la biopsia del ganglio centinela y uso de otras modalidades terapéuticas en los otros estadios han sido revisados y estudiados en diferentes estudios^(3,13,15,23-30)

En vista de que a la fecha no existían estudios previos de MMC en pacientes atendidos en los establecimientos de salud del Ejército Peruano, es que se hizo necesario conocer cuál fue el comportamiento del MMC en pacientes atendidos en el Hospital Militar Central (HMC) en los últimos 22 años, utilizando para ello parámetros tanto clínicos, epidemiológicos como histopatológicos.

OBJETIVOS

Objetivo General

Conocer las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de la población con MMC en el Hospital Militar Central (HMC) y determinar el tiempo de supervivencia posterior al diagnóstico.

Objetivos Específicos

- Conocer las características epidemiológicas de la población afectada (edad, sexo, raza, antecedentes familiares de MMC).
- Determinar el tiempo de enfermedad hasta que se diagnostica el melanoma.
- Determinar la localización más frecuente de la lesión.
- Determinar la frecuencia de los tipos clínicos.
- Determinar el nivel de Clark
- Determinar el Grosor de Breslow
- Determinar el tiempo de supervivencia de acuerdo al espesor
- Determinar el tiempo de supervivencia desde el diagnóstico.

MÉTODOS

Es un estudio básicamente clínico, observacional, retrospectivo y longitudinal.

Los criterios de inclusión fueron:

Pacientes con diagnóstico de MMC atendidos en el Hospital Militar Central Lima – Perú, durante los años 1985 – 2007; pacientes con disponibilidad de lámina histopatológica e historia clínica.

Los criterios de exclusión fueron:

Pacientes que no tengan lámina histopatológica o esté defectuosa; historia clínica con datos incompletos para el estudio; pacientes ya diagnosticados en otras instituciones hospitalarias.

Recolección de datos

Se realizó a través de la observación directa de los datos de pacientes atendidos en el HMC, diagnosticados con MMC de Enero de 1985 a Mayo del 2007, obtenidos de:

- Registros del Servicio de Dermatología del HMC
- Registro del libro de láminas del Servicio de Patología
- Registros informáticos de la unidad de Estadística del HMC
- Historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de MMC



Metodología

- Se procedió a recoger toda la información requerida contenida en una ficha de recolección de datos, de cada una de las áreas arriba mencionadas.
- Con dicha información se procedió a la búsqueda e identificación de las láminas de biopsia almacenadas en el Servicio de Patología del HMC.
- Cuando no se encontraron las láminas histopatológicas, se buscaron los tacos correspondientes y se confeccionaron nuevas láminas.
- Dichas láminas fueron revisadas en su totalidad por un Médico Dermatopatólogo.
- Se determinaron los Niveles de Clark, Grosor de Breslow, variante histopatológica entre otras características contenidas en la ficha de recolección de datos.
- Se ubicó al paciente y/o familiares según fuese el caso y completó la información requerida sobre evolución y sobrevida.

Análisis estadístico

La base de datos se confeccionó en Microsoft Excel 2003. No se hizo necesaria la aplicación de inferencia estadística, al constituir todos los casos de melanoma

maligno cutáneo el total de la población atendida en los 22 años. Para el análisis de supervivencia, se aplicó el método de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre el 1° de enero de 1985 al 31 de mayo del 2007 fueron registrados 49 casos de MMC en la base estadística, de los cuales 9 fueron excluidos por tener información incompleta al momento de la revisión de las historias clínicas, falta de lámina histopatológica o tener melanoma maligno no cutáneo. De esta forma, los pacientes incorporados al presente estudio fueron 40 casos de MMC. En este grupo, 4 pacientes fueron diagnosticados en etapa de metástasis cutánea (3 hombres y 1 mujer), por lo que en ellos no fue factible la determinación del tipo clínico-histológico, el Nivel de Clark y grosor de Breslow.

Se registraron las características clínicas e histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de MMC, las cuales fueron transcritas a las fichas de recolección de datos. El seguimiento y evaluación de la sobrevida se hizo mediante la información proporcionada por los pacientes, familiares o médicos tratantes.

La edad media fue de $60,7 \pm 18,4$ años (límites de 19 a 85 años), siendo el grupo etáreo mayormente afectado el de 70 a 79 años tanto en hombres como en mujeres (11 casos, 27,5%). Tabla I

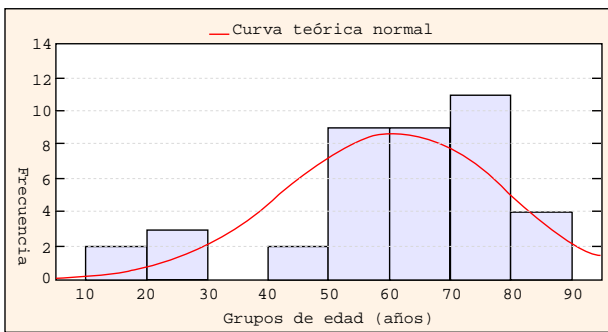
TABLA 1. MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HMC, 1985-2007. DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN EDAD Y SEXO

EDAD (años)	SEXO				Total	
	Masculino N°	(%)	Femenino N°	(%)	N°	(%)
< 20	2	(7,2)	0	(0)	2	(5,0)
20 - 29	2	(7,2)	1	(8,3)	3	(7,5)
30 - 39	0	(0)	0	(0)	0	(0)
40 - 49	2	(7,2)	0	(0)	2	(5,0)
50 - 59	6	(21,4)	3	(25,0)	9	(22,5)
60 - 69	6	(21,4)	3	(25,0)	9	(22,5)
70 - 79	7	(25,0)	4	(33,4)	11	(27,5)
> 80	3	(10,6)	1	(8,3)	4	(10,0)
Total	28	(100)	12	100	40	100



La mayor frecuencia de casos de melanoma maligno cutáneo se presentó en personas mayores de 50 años (33 casos, 82,5%). Figura 1.

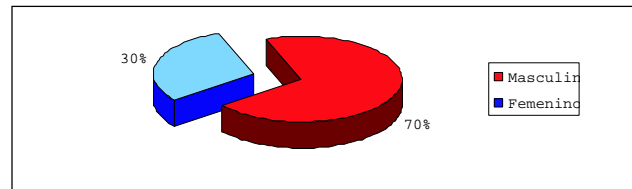
FIGURA 1 MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HMC, 1985-2007. FRECUENCIA DE LOS VALORES DE LA EDAD



Se aprecia una diferencia significativa de incidencia total por sexos. El 70% de los pacientes fueron del sexo mas-

culino (28 casos) y el 30% del sexo femenino (12 casos), con una proporción Masculino/Femenino de 2,33/1. Figura 2

FIGURA 2. MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HMC, 1985-2007. DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN SEXO



El 52,5% de la población (57,1% de los varones y el 41,7% de las mujeres) acudieron a la consulta entre los 6 y 12 meses después del inicio de la enfermedad. El 42,5% de pacientes acudió a la consulta con más de un año de enfermedad. Cuatro pacientes (10%) se diagnosticaron en etapa de metástasis cutánea (3 hombres y 1 mujer). Tabla 2.

TABLA 2. TIEMPO DE ENFERMEDAD HASTA QUE SE DIAGNOSTICA MMC

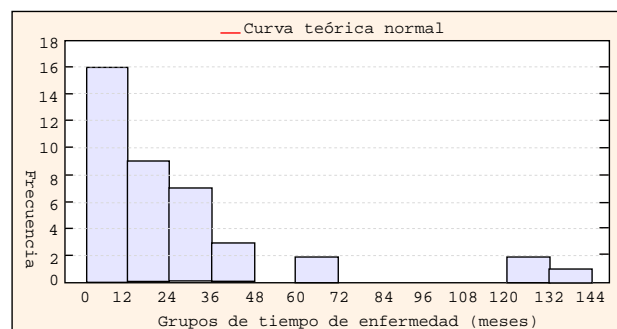
TIEMPO DE ENFERMEDAD (años)	SEXO Masculino		SEXO Femenino		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
< 6 meses	1	(3,6)	1	(8,3)	2	(5,0)
6 - 12 meses	16	(57,1)	5	(41,7)	21	(52,5)
> 12 meses	11	(39,3)	6	(50,0)	17	(42,5)
TOTAL	28	(100)	12	(100)	40	(100)

El tiempo medio de enfermedad en el total de la población fue de $25,1 \pm 31,5$ meses (límites de 2 a 144 meses). Figura 3

La localización anatómica mayormente afectada tanto en hombres como en mujeres fue la extremidad inferior (22 casos, 55%), específicamente el pie (19 casos, 86,4%), seguida por la extremidad superior (8 casos, 20%). La totalidad de los casos que afectaron cabeza, cuello y tronco se presentaron en varones (10 casos, 25%). Tabla 3.

La mayoría de casos se presentaron en pacientes de raza mestiza (33 casos, 82,5%) con igual proporción en varones y mujeres, mientras que el resto de casos (7 pacientes, 17,5%) fueron de raza blanca, con porcentajes similares en ambos sexos. Tabla 4.

FIGURA 3 FRECUENCIA DE VALORES DEL TIEMPO DE ENFERMEDAD DE LOS PACIENTES CON MMC





**¿TABLA 3. MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HMC, 1985–2007.
DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA SEGÚN SEXO**

LOCALIZACION	SEXO Masculino		Femenino		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
CABEZA Y CUELLO	6	(21,4)	0	(0)	6	(15,0)
TRONCO	4	(14,3)	0	(0)	4	(10,0)
EXTREMIDADES SUPERIORES	4	(14,3)	4	(33,3)	8	(20,0)
EXTREMIDADES INFERIORES :	14	(50,0)	8	(66,7)	22	(55,0)
Planta y talón	8	(57,1)	4	(50,0)	12	(54,6)
Dedos	3	(21,4)	1	(12,5)	4	(18,2)
Dorso y bordes	1	(7,2)	2	(25,0)	3	(13,6)
Muslo y pierna	2	(14,3)	1	(12,5)	3	(13,6)
TOTAL	28	(100)	12	(100)	40	(100)

TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR RAZA SEGÚN SEXO

RAZA	SEXO Masculino		Femenino		Total	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)
Mestiza	23	(82,1)	10	(83,3)	33	(82,5)
Blanca	5	(17,9)	2	(16,7)	7	(17,5)
Negra	0	(0)	0	(0)	0	(0)
Amarilla	0	(0)	0	(0)	0	(0)
TOTAL	28	(100)	12	(100)	40	(100)

La localización anatómica mayormente afectada en pacientes de raza mestiza fue la extremidad inferior (20 casos, 60,6%) seguida por la extremidad superior (7 casos, 21,2%), mientras que en los pacientes de raza blanca la localizaciones más afectadas fueron cabeza-cuello y tronco (2 casos en cada área, con 28,6% de incidencia en cada uno). Tabla 5.

El tipo clínico-histológico de melanoma maligno cutáneo más frecuente, tanto en varones como en mujeres, fue el Lentiginoso Acral (19 casos, 52,8%), seguido por el Nodular (8 casos, 22,2%), y posteriormente el Melanoma de Extensión Superfi-

cial (7 casos, 19,4%). El Melanoma Lentigo Maligno sólo se presentó en varones (2 casos, 5,6%). Tabla 6.

El nivel de invasión vertical del tumor más frecuente, tanto en varones como en mujeres, correspondió al Nivel de Clark IV (12 casos, 33,3%), seguido por el Nivel de Clark III (8 casos, 22,2%). El porcentaje de pacientes diagnosticados en Niveles de Invasión de Clark más altos (IV y V) corresponde al 44,4%. Tabla 7.

Se estableció una correlación entre el tipo clínico y los niveles de Clark, encontrándose que los pacientes con Melanoma



TABLA 5. DISTRIBUCIÓN DE CASOS POR TOPOGRAFÍA DE LESIÓN SEGÚN RAZA

LOCALIZACION	RAZA				Total	
	Mestiza N°	(%)	Blanca N°	(%)	N°	(%)
CABEZA Y CUELLO	4	(12,1)	2	(28,6)	6	(15)
TRONCO	2	(6,1)	2	(28,6)	4	(10)
EXTREMIDADES SUPERIORES	7	(21,2)	1	(14,2)	8	(20)
EXTREMIDADES INFERIORES	20	(60,6)	2	(28,6)	22	(55)
TOTAL	33	(100)	7	(100)	40	(100)

**TABLA 6. MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HMC, 1985-2007.
TIPOS CLÍNICO - HISTOLÓGICOS SEGÚN SEXO**

TIPO CLÍNICO - HISTOLÓGICO	SEXO				Total	
	Masculino N°	(%)	Femenino N°	(%)	N°	(%)
M. LENTIGINOSO ACRAL	12	(42,86)	7	(63,6)	19	(52,8)
M. NODULAR	6	(21,43)	2	(18,2)	8	(22,2)
M. EXTENSION SUPERFICIAL	5	(17,86)	2	(18,2)	7	(19,4)
M. LENTIGO MALIGNO	2	(7,14)	0	(0)	2	(5,6)
Metástasis *	3	(10,71)	4	33,3		
TOTAL	28	(100)	12	(100)	40	(100)

* 4 pacientes se diagnosticaron en etapa de metástasis cutánea.

**TABLA 7. MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HMC, 1985-2007.
NIVEL DE INVASIÓN DE CLARK SEGÚN SEXO**

NIVEL DE CLARK	SEXO				Total	
	Masculino N°	(%)	Femenino N°	(%)	N°	(%)
CABEZA Y CUELLO	6	(21,4)	0	(0)	6	(15,0)
I	4	(14,28)	2	(16,6)	6	(15,0)
II	4	(14,28)	2	(16,6)	6	(15,0)
III	5	(17,86)	3	(25,0)	8	(20,0)
IV	8	(28,57)	4	(33,3)	12	(30,0)
V	4	(14,28)	0	(0)	4	(10,0)
Metástasis *	3	(10,71)	1	(8,3)	4	(10,0)
TOTAL	28	(100)	12	(100)	40	(100)

* 4 pacientes se diagnosticaron en etapa de metástasis cutánea.



Lentiginoso Acral y de Extensión Superficial presentan un mayor número de casos de Nivel Clark IV (con 36,8% y 42,9% respectivamente), los pacientes con M. Nodular presentaron un mayor número de casos Nivel Clark III (37,5%), mientras que todos los pacientes con Léntigo Maligno presentaron Nivel Clark I (100%). Tabla 8.

Se estableció una correlación entre el tipo clínico y el Índice

de Breslow, encontrándose que los pacientes con Melanoma Lentiginoso Acral y de Extensión Superficial presentan un mayor número de casos cuyo grosor de Breslow mide entre 2.01 – 4.0mm (con 42,1% y 42,9% respectivamente), los pacientes con M. Nodular presentaron un mayor número de casos cuyo Grosor de Breslow mide entre 1.01 – 2.0mm (50%), mientras que todos los pacientes con Lentigo Maligno presentaron un Grosor de Breslow = 1mm (100%). Tabla 9.

**TABLA 8. MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HMC, 1985–2007.
NIVEL DE INVASIÓN DE CLARK SEGÚN TIPO CLÍNICO-HISTOLÓGICO**

NIVEL DE CLARK	TIPO CLÍNICO - HISTOLÓGICO							
	LENTIGINOSO ACRAL		NODULAR		EXTENSIÓN SUPERFICIAL		LÉNTIGO MALIGNO	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	nº	%
I	4	(21,1)	0	(0)	0	(0)	2	(100)
II	2	(10,5)	2	(25)	2	(28,5)	0	(0)
III	4	(21,1)	3	(37,5)	1	(14,3)	0	(0)
IV	7	(36,8)	2	(25)	3	(42,9)	0	(0)
V	2	(10,5)	1	(12,5)	1	(14,3)	0	(0)
TOTAL	19	(100)	8	(100)	7	(100)	2	(100)

* 4 pacientes se diagnosticaron en etapa de metástasis cutánea y fueron excluidos del presente cuadro, por ser incompatible la medición del Nivel de Clark.

**TABLA 9. MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HMC, 1985–2007.
ÍNDICE DE BRESLOW SEGÚN TIPO CLÍNICO-HISTOLÓGICO**

+ÍNDICE DE BRESLOW	TIPO CLÍNICO - HISTOLÓGICO							
	LENTIGINOSO ACRAL		NODULAR		EXTENSIÓN SUPERFICIAL		LÉNTIGO MALIGNO	
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	nº	%
≤1,0 mm	5	(26,3)	3	(37,5)	2	(28,5)	2	(100)
1,01 - 2,0 mm	4	(21,1)	4	(50,0)	1	(14,3)	0	(0)
2,01 - 4,0 mm	8	(42,1)	0	(0)	3	(42,9)	0	(0)
> 4,0 mm	2	(10,5)	1	(12,5)	1	(14,3)	0	(0)
TOTAL	19	(100)	8	(100)	7	(100)	2	(100)

* 4 pacientes se diagnosticaron en etapa de metástasis cutánea y fueron excluidos del presente cuadro, por ser incompatible la medición del grosor de Breslow.



El mayor porcentaje de mortalidad de los pacientes con MMC correspondió al Nivel de Clark V con el 100% de los casos, seguido del Nivel de Clark IV con una mortalidad del 66,7% con respecto al total de pacientes diagnosticados en este nivel. Los mayores porcentajes de supervivencia se presentaron en aquellos pacientes cuyo Nivel de Clark fue \leq III con un 50% de los casos en cada grupo. Tabla 10.

El mayor porcentaje de mortalidad de los pacientes con MMC correspondió al Grosor de Breslow \geq 4mm con una mortalidad del 100% de los casos, seguido del Grosor de Breslow

comprendido entre 2.01 – 4.0mm, con una mortalidad del 63,6% con respecto al total de pacientes diagnosticados en este nivel. El mayor porcentaje de supervivencia se presentó en aquellos pacientes cuyo Índice de Breslow fue $<$ 1mm con un 50% de los casos. Tabla 11.

La sobrevida acumulada a 1 año fue 81,8%, a los 5 años 41,8% y a los 10 años 25,9%. El mayor número de fallecidos/año por Melanoma Maligno Cutáneo se produjo dentro del primer año de enfermedad (7 casos). Tabla 12.

**TABLA 10. MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HMC, 1985-2007.
NÍVEL DE INVASIÓN DE CLARK Y SOBREVIDA**

NIVEL DE CLARK	SUPERVIVENCIA		Vivos		Total Casos Nº
	Fallecidos Nº	(%)	Nº	(%)	
I	3	(50)	3	(50)	6
II	3	(50)	3	(50)	6
III	4	(50)	4	(50)	8
IV	8	(66,7)	4	(33,3)	12
V	4	(100)	0	(0)	4
Metástasis *					4
TOTAL	22		14		40

* 4 pacientes se diagnosticaron en etapa de metástasis cutánea

**TABLA 11. MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HMC, 1985-2007.
ÍNDICE DE BRESLOW Y SOBREVIDA**

INDICE DE BRESLOW	SUPERVIVENCIA		Vivos		Total Casos Nº
	Fallecidos Nº	(%)	Nº	(%)	
$<$ 1 mm	6	(50)	6	(50)	12
1,01 – 2,0 mm	5	(55,6)	4	(44,4)	9
2,01 – 4,0 mm	7	(63,6)	4	(36,4)	11
= 4,0 mm	4	(100)	0	(0)	4
Metástasis *					4
TOTAL	22		14		40

* 4 pacientes se diagnosticaron en etapa de metástasis cutánea.

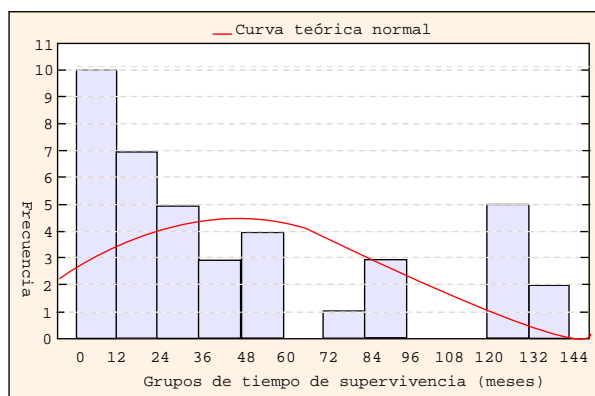


**TABLA 12. MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HMC, 1985-2007.
PROBABILIDAD ACUMULADA DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON MMC**

Intervalo de Tiempo	Pacientes en el Período	Pacientes Fallecidos	Probabilidad de Muerte	Probabilidad Acumulada de Supervivencia
0 - 12 meses	40	7	0,1818	0,8182
12 - 24 meses	30	6	0,2034	0,6518
24 - 36 meses	23	5	0,2174	0,5101
36 - 48 meses	18	2	0,1143	0,4518
48 - 60 meses	15	1	0,0741	0,4183
60 - 72 meses	11	0	0,0455	0,3993
72 - 84 meses	11	0	0,0476	0,3803
84 - 96 meses	10	2	0,2105	0,3002
96 - 108 meses	7	0	0,0714	0,2788
108 - 120 meses	7	0	0,0714	0,2589
120 - 132 meses	7	1	0,2000	0,2071
132 - 144 meses	2	0	0,5000	0,1036

El mayor número de casos se presentaron dentro de los 12 primeros meses. El tiempo promedio de supervivencia fue de $46,1 \pm 42,7$ meses (límites de 2 a 144 meses). Figura 4.

FIGURA 4 MELANOMA MALIGNO CUTÁNEO EN EL HMC, 1985-2007. FRECUENCIA DE VALORES DEL TIEMPO DE SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON MMC



DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

El presente estudio fue diseñado para conocer las características clínico-epidemiológicas e histopatológicas del

Melanoma Maligno Cutáneo en pacientes atendidos en el Hospital Militar Central de enero de 1985 a mayo del 2007.

Nuestros resultados mostraron que la edad media al momento del diagnóstico fue de 60,7 años, similar a la reportada por Díaz en Trujillo⁽²⁰⁾ y Falcón en el norte del Perú⁽³¹⁾, pero superior a la de diversas series^(19,32-34) que indican edades medias que oscilan entre 48 a 56 años. Se encontró que la frecuencia de melanoma maligno cutáneo aumentó lentamente hasta la quinta década de la vida, para luego presentar bruscamente un pico máximo en la octava década, hallazgos que concuerdan con algunos autores⁽³⁴⁻³⁷⁾. La edad más frecuente en que se diagnostica MMC es del rango de 50 a 70 años según el National Center Data Base de los EEUU^(9,10) lo cual coincide con nuestro trabajo. Hubo un predominio de MMC en el sexo masculino lo cual es similar a lo encontrado en otros estudios^(8,37,38), sin embargo la proporción de 2.33:1 es mucho más alta que en otros estudios^(8,19,20,31). Ello puede deberse a que la población de pacientes que se atienden en el Hospital Militar es mayormente masculina, para quienes la atención es gratuita, no siendo así para sus familiares. Un estudio en 1318 pacientes con MMC, muestra una proporción de 2:1 a favor del sexo masculino, similar a



nuestro estudio⁽³⁹⁾, mientras que Garbe y cols. en un estudio de 2834 casos encontró una relación varón:mujer de 1,4:1⁽⁴⁰⁾.

El tiempo de enfermedad previo al diagnóstico varió sustancialmente. Las lesiones tuvieron un tiempo de evolución promedio de 25,1 meses y además predominaron aquellas que tuvieron un tiempo de historia de 6 a más meses, hallazgos que concuerdan con otros investigadores^(20,35,41). El diagnóstico tardío de MMC podría deberse en muchos casos a la falta de reconocimiento de las lesiones por parte de la población, que no acude a consulta de manera precoz, o por vivir en un lugar muy alejado de un centro de atención de salud del ejército⁽¹⁹⁾. De allí la importancia de la educación en salud en la población para un diagnóstico precoz. Ningún paciente presentó antecedente personal o familiar de MMC.

En relación a la topografía del tumor primario, encontramos una mayor frecuencia en áreas acrales de miembros inferiores (regiones cutáneas menos expuestas al sol), tanto en hombres como en mujeres, con marcada preferencia por el segmento pie (86,4%), hallazgos coincidentes con algunos autores^(8,19,20,31,36,42-44). En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-Perú en 42 años, se describe la localización en miembro inferior en 83%, siendo 72% en el pie, en miembro superior se describe 8% y en tronco 4%⁽⁹⁾. Estos resultados concuerdan con los nuestros. Esta predilección se explicaría no sólo por la mayor incidencia en raza mestiza^(8,20,45-47), sino también por el hecho de que la gran mayoría de pacientes fueron militares y tienen antecedentes de trauma repetido en esa región, el cual ha sido sugerido como un posible factor desencadenante del melanoma^(20,31,45-49) y este riesgo es aún mayor cuando hay un nevus en la planta^(20,43). En nuestro estudio la totalidad de los casos que afectaron cabeza, cuello y tronco se presentaron en varones (25% del total de casos), concordante con lo referido por otros autores^(20,35,50), que describen en varones localización más frecuente en dichas áreas del cuerpo.

La mayoría de casos de MMC se presentaron en pacientes de raza mestiza (82,5%) con igual proporción en varones y mujeres, mientras que el resto de los casos (17,5%) se presentaron en pacientes de raza blanca, con porcentajes similares en ambos sexos. Esta mayor incidencia de melanoma maligno cutáneo en pacientes de raza mestiza se debe al tipo predominante de población en nuestro país, con amplio rango de intensidad de pigmentación de piel, que refleja el cruzamiento de los colonizadores hispánicos con la gente nativa por muchos siglos.

La mayoría de estudios en poblaciones de raza blanca^(33,36,43) refieren una incidencia de 2 a 8% de melanomas tipo Lentiginoso Acral, mientras que estos llegan a constituir del 35 al 60% en pacientes de piel oscura (americanos, asiáticos, hispánicos y africanos). La frecuencia de 55% de melanomas en extremidades inferiores encontrada en nuestra población, en su mayoría mestiza, se encuentra incluida en este último rango. En nuestro estudio, en los pacientes de raza blanca las áreas más afectadas (71,4%) se localizaron por encima de la cintura pélvica a predominio de áreas expuestas al sol, lo que puede obedecer a factores etiológicos de radiación solar y fototipo de piel⁽³¹⁾. Humprey⁽⁴⁹⁾ también ha hecho notar que la localización de los melanomas en los caucásicos se encuentra en las zonas de irritación continua como los sitios de roces con correas y prendas íntimas, palmas de la mano y planta del pie. Hay que subrayar que en los MMC, la más alta frecuencia de localización en nuestra serie se encuentra en la piel no pigmentada del organismo (pie). Esta localización también ha sido hallada por otros autores en poblaciones similares a la nuestra^(9,46,47). Este hecho indicaría que no solo es la radiación solar el principal factor etiológico, sino también factores traumáticos, como ha sido señalado por Rolon⁽⁴⁸⁾ haciendo notar la frecuencia de melanoma en la planta del pie de bantúes y paraguayos, arriesgando la hipótesis de que este hecho tendría relación con el hábito de caminar descalzos.

Los tipos clínico-histológicos del MMC varían según las series, aunque la mayoría de estudios^(15,18,19,20,34,35,50) concuerdan en señalar que los tipos más frecuentes son el M. Nodular y el de Extensión Superficial, sin embargo en nuestro estudio, al igual que el reportado por Valdivia L y cols. en la FAP⁽⁸⁾, muestran que el tipo clínico histológico más frecuente es el M. Lentiginoso Acral (52,8%), lo cual puede explicarse además, por el tipo de población militar similar que se atiende en estos establecimientos. El segundo lugar en nuestro estudio es ocupado por el M. Nodular con 22,2% de los casos, seguido muy de cerca del M. de Extensión Superficial con 19,4%. Sybert⁽⁵¹⁾ indica una frecuencia de Melanoma Nodular de 53% y postula que esta diferencia puede ser explicada por la avanzada evolución de muchos casos, que al haber perdido las características de la fase de crecimiento horizontal, se encuentran en fase de desarrollo vertical, lo cual está asociado con la formación de lesiones nodulares⁽⁴¹⁾. Esta apreciación es muy importante tenerla en cuenta, porque muchos de los melanomas que son de extensión superficial, podemos diagnosticarlos en fase de crecimiento vertical y confundirnos con el tipo nodular, por esto es que debemos



tener mucho cuidado al observar las laminas histopatológicas y fijar nuestra atención en las partes laterales de la lesión nodular, donde podremos apreciar los melanocitos en crecimiento radial, además del crecimiento vertical, en los casos de M. de Extensión Superficial⁽¹³⁾.

Los resultados del Nivel de Clark revelaron que la mayor frecuencia de casos de MMC correspondieron al Nivel IV, seguido en orden de frecuencia por el Nivel III. El porcentaje de pacientes diagnosticados en Niveles de Invasión de Clark más altos (IV y V) corresponde al 44,4% de los casos, y si consideramos el porcentaje acumulado de los Niveles III, IV y V (por debajo de la membrana basal) éste abarca al 66,7% de los pacientes, lo cual, nos está reflejando que el diagnóstico de MMC en gran parte de nuestros pacientes es tardío.

Mackie y cols⁽⁵²⁾ sugieren que los factores que causan melanoma requieren un largo periodo de latencia y esto se expresaría clínicamente después de la tercera década de la vida. Loggie y cols⁽⁵³⁾ encuentran que la presentación de los Niveles de Clark II y III ocurre mayormente en pacientes jóvenes en comparación con los de mayor edad (41,1% comparado a 13%); sin embargo el Nivel de Clark V ocurre más en pacientes mayores (30,4% comparado a 5,3%). En nuestro estudio encontramos que el promedio de edad de los pacientes con Nivel de Clark V fue de 65 años, promedio mayor que en todos los otros niveles, lo cual se explicaría, porque a mayor edad, la respuesta inmunológica está disminuida dando lugar a lesiones más avanzadas, empobreciendo el pronóstico del paciente mayor con melanoma maligno cutáneo. A diferencia de esto, el promedio de edad de los pacientes con Nivel de Clark II fue de 47,7 años. Estos niveles altos de Clark nos están indicando el estado muy avanzado de la enfermedad en que acuden los pacientes, que probablemente sea el reflejo de una pobre educación del paciente relacionados con los signos de alarma de esta enfermedad, coincidiendo con el hecho que el melanoma maligno acral se diagnostica en niveles avanzados y en personas mayores⁽¹⁰⁾. En el estudio se observó que en el sexo masculino se presentaron todos los casos de MMC en el Nivel V de Clark, similar a lo reportado por un estudio en pacientes con MMC realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas⁽¹⁹⁾.

Al realizar una comparación entre el Nivel de Clark y el tipo clínico-histológico de MMC, se encontró que los pacientes con Melanoma Lentiginoso Acral y de Extensión Superficial presentan mayor número de casos de Nivel Clark IV (con

36,8% y 42,9% respectivamente), mientras que los pacientes con M. Nodular presentaron un mayor número de casos Nivel Clark III (37,5%). Esto coincide con el hecho de que el Melanoma Lentiginoso Acral se diagnostica con niveles avanzados de Clark^(8,23,54). Estos hallazgos difieren en parte con otras investigaciones en las cuales generalmente el Nivel Clark V predomina en el tipo Nodular⁽¹⁹⁾. Todos los pacientes con M Lentigo Maligno presentaron un Nivel Clark I, lo cual es concordante con el largo periodo de crecimiento radial que caracteriza a este tipo de melanomas^(15,18).

El 41,6% de todos los pacientes con MMC presentaron un índice de invasión vertical de Breslow superior a los 2mm, mientras que el 66,7% de los pacientes presentaron un nivel de infiltración superior a 1mm (por debajo de la membrana basal en la dermis papilar hasta el tejido celular subcutáneo o incluso más), lo cual nuevamente nos está reflejando que el diagnóstico de MMC en una buena parte de nuestros pacientes es tardío. Estos resultados, son similares a los observados en el estudio de Melanoma en el Hospital Central FAP⁽⁸⁾.

Al realizar una comparación entre el Grosor de Breslow y el tipo clínico-histológico de MMC, se encontró que los pacientes con Melanoma Lentiginoso Acral y de Extensión Superficial se diagnosticaron mayormente con un Grosor de Breslow que medía entre 2,01 - 4,0 mm (con 42,1% y 42,9% respectivamente), mientras que los pacientes con M. Nodular se diagnosticaron en la mayoría de casos con un Grosor de Breslow entre 1,01 - 2,0 mm (50%). Nuevamente todos los pacientes con M. Lentigo Maligno se diagnosticaron con un Grosor de Breslow \bar{x} 1mm. Ello se debe a que esta lesión puede tener un crecimiento lento durante largos periodos con una latencia de alrededor de 5-15 años en su forma precursora, antes de que ocurra la invasión vertical^(15,18).

El Nivel de Clark es uno de los factores pronósticos importantes en los pacientes con melanoma y en concordancia con otros autores^(20,34,35,50) en el presente estudio destacamos el hecho de que el mayor porcentaje de mortalidad de los pacientes con MMC correspondió al Nivel de Clark V con el 100% de los casos, seguido del Nivel de Clark IV con una mortalidad del 66,7%, lo cual nos permite considerar al nivel de microinvasión vertical como un factor pronóstico que tiene impacto en la supervivencia a largo plazo, hallazgos que concuerdan con los de otros autores^(55,56). Sin embargo, Malrehy y Garbe⁽⁵⁷⁾ encontraron que el grosor vertical (Breslow) es una medición más exacta y más fiable que el



nivel de invasión. Otros autores^(15,18) también concuerdan con esta opinión. Buttener y cols.⁽⁵⁸⁾ encuentran que los niveles de Clark son factores pronósticos importantes solamente para pacientes con melanoma maligno primario que tienen un grosor tumoral menor o igual a 1mm. Los mayores porcentajes de supervivencia se presentaron en aquellos pacientes cuyo Nivel de Clark fue \bar{x} III con un 50% de los casos en cada grupo.

La totalidad de los pacientes diagnosticados con un Grosor de Breslow \bar{x} 4mm fallecieron, mientras que la mortalidad de los que tuvieron un Breslow entre 2.01 – 4.0mm fue del 63,6%. Como podemos apreciar entonces, 3 de cada 4 pacientes diagnosticados con un Grosor de Breslow superior a 2mm fallecieron. El mayor porcentaje de supervivencia se presentó en aquellos pacientes cuyo Índice de Breslow fue <1mm con un 50% de los casos. Como se puede deducir, la supervivencia disminuye con el aumento del espesor del tumor (Breslow) y en general parece existir una relación lineal entre el espesor del tumor y la supervivencia, sin embargo debe haber otros factores involucrados. Pese a que otras variables, como la ulceración o el índice de mitosis, podrían tener cierta asociación estadística con el pronóstico, este valor predictivo puede ser derivado principalmente de una correlación con el espesor⁽¹⁵⁾. Barnhill y cols. basados en el análisis de 650 pacientes controlados durante 5 años, del registro de tumores de Connecticut (USA), demostraron que el espesor tumoral era el único factor pronóstico independiente confiable para predecir el deceso⁽¹⁵⁾. Nuestros resultados de sobrevida de pacientes con MMC son concordantes a los reportados por Valdivia L y cols.⁽⁸⁾. Generalmente se está de acuerdo que no existe diferencia en la supervivencia entre los melanomas de extensión superficial, nodular y lentiginoso acral cuando se corrigen con el espesor⁽¹³⁾.

La sobrevida acumulada a 1 año para el total de la población fue del 81,8%, mientras que la sobrevida a los 5 años desciende marcadamente hasta la mitad (41,8%). Nuestros resultados coinciden grandemente con los obtenidos en el norte del país por Rodríguez y cols.⁽³⁷⁾, pero difieren con los reportados por el INEN⁽¹⁹⁾, quienes encuentran porcentajes de sobrevida inferiores, lo cual nos indicaría que en el INEN, al ser un centro de referencia, llegan pacientes más complicados, lo que condiciona una mayor letalidad del MMC en ese grupo de pacientes. La tasa de supervivencia a los 5 años para el MMC sin metástasis ganglionar, se encuentra entre el 35% y el 50% según la bibliografía norteamericana⁽¹³⁾,

cifras que coinciden también con nuestros hallazgos.

El mayor número de fallecidos/año por MMC se produjo dentro del primer año de enfermedad (7 casos). Esto se debe a que nuestros diagnósticos, en una buena parte de casos, se realizaron en estadios avanzados.

En nuestro estudio la sobrevida de pacientes con MMC a 10 años fue del 25,9%, la cual es algo mayor que la reportada en el estudio del INEN⁽¹⁹⁾ así como en Weedon y Fitzpatrick^(13,15). Esto se explica porque en ella están incluidos todos aquellos pacientes en quienes se hizo un diagnóstico precoz (Nivel de Clark I ó II) y recibieron tratamiento oportuno. El mayor número de pacientes sobrevivientes los tenemos dentro de los 12 primeros meses, los cuales van disminuyendo paulatinamente a lo largo de los años. El tiempo promedio de supervivencia fue de $46,1 \pm 42,7$ meses (límites de 2 a 144 meses). El paciente con mayor tiempo de supervivencia fue diagnosticado de M. Léntigo Maligno Clark I (in situ) en el año de 1985, y que a la fecha lleva 12 años de sobrevida.

Según podemos apreciar en la curva de Probabilidad Acumulada de Supervivencia, notamos que conforme el tiempo transcurre la probabilidad de supervivencia es menor. Así notamos que la Probabilidad Acumulada de Supervivencia muestra un descenso más rápido en los primeros 20 meses, llegando hasta alrededor del 65% de sobrevida. Este descenso se hace más lento entre los 20 a 40 meses, llegando a probabilidad de supervivencia del 45%. Después de ese tiempo el descenso es más horizontal llegando al 26% a los 10 años.

A pesar de los últimos avances en el diagnóstico y tratamiento del melanoma maligno cutáneo en los últimos años, aproximadamente el 15% de los pacientes mueren por MMC según las estadísticas mundiales⁽⁵⁹⁾.

Una mejor comprensión de las características clínico-patológicas nos ayudará a determinar el riesgo de metástasis regional y/o a distancia y adicionalmente permite diagnosticar al melanoma en estadios tempranos, donde con un tratamiento quirúrgico adecuado se obtiene altos índices de curación y de sobrevida a largo plazo. La importancia del diagnóstico precoz de esta neoplasia nos motivó a realizar el presente estudio.

CONCLUSIONES

1.- La edad promedio de los pacientes con Melanoma



Maligno Cutáneo fue de 60,7 años (límites de 19 a 85 años), siendo el grupo etáreo mayormente afectado el de 70 a 79 años tanto en hombres como en mujeres (27,5%). El 70% de los casos fueron hombres y el 30% mujeres, con una proporción M/F de 2,3/1. No se presentaron antecedentes personales o familiares de Melanoma Maligno Cutáneo.

- 2.- El tiempo de enfermedad promedio previo al diagnóstico fue de 25,1 meses. El 95% de los pacientes acudieron con un tiempo de enfermedad superior a los 6 meses.
- 3.- La localización anatómica mayormente afectada tanto en hombres como en mujeres fue la extremidad inferior (55%), específicamente el pie (86,4%), seguida por la extremidad superior (20%). La totalidad de los casos que afectaron cabeza, cuello y tronco se presentaron en varones (25%).
- 4.- El 82,5% de los casos se presentaron en pacientes de raza mestiza, mientras que el restante 17,5% fueron de raza blanca. No se presentaron casos en pacientes de raza negra u oriental. La localización anatómica mayormente afectada en pacientes de raza mestiza fue la extremidad inferior (60,6%), mientras que en los pacientes de raza blanca fueron cabeza-cuello y tronco (28,6% de incidencia en cada uno).
- 5.- El tipo clínico-histológico de Melanoma Maligno Cutáneo más frecuente tanto en varones como en mujeres fue el Lentiginoso Acral (52,8%), seguido por el Nodular (22,2%), y posteriormente el de Extensión superficial (19,4%). El Melanoma Lentigo Maligno solo se presentó en varones (5,6%).
- 6.- La mayor frecuencia de casos de Melanoma Maligno Cutáneo correspondió al Nivel Clark IV, seguido en orden de frecuencia por el Nivel Clark III. El porcentaje de pacientes diagnosticados en Niveles de Invasión de Clark altos (III, IV y V) abarca al 66,7% de los pacientes, lo cual refleja que el diagnóstico de melanoma en gran parte de nuestros pacientes es tardío.
- 7.- El 41% de los pacientes con Melanoma Maligno Cutáneo presentaron un índice de invasión vertical de Breslow superior a los 2mm, mientras que el 66,7% presentaron un nivel de infiltración superior a 1mm. Todos los pacientes con M. Lentigo Maligno se diagnosticaron con un Grosor de Breslow $\bar{\geq}$ 1mm.

- 8.- La mortalidad de los pacientes con Melanoma Maligno Cutáneo con Nivel de Clark V y Grosor de Breslow $\bar{\leq}$ 4mm fue del 100%. En segundo lugar de mortalidad están el Nivel de Clark IV y el Grosor de Breslow entre 2,01 – 4,0mm con 66,7% y 63,6% respectivamente. Los mayores porcentajes de supervivencia se presentaron en aquellos pacientes cuyo Nivel de Clark fue $\bar{\leq}$ III y/o Grosor de Breslow $\bar{\leq}$ 1mm.
- 9.- La sobrevida acumulada a 1 año fue 81,8%, a 5 años 41,8% y a 10 años 25,9%. El tiempo promedio de supervivencia fue de 46,1 meses (límites de 2 a 144 meses).

RECOMENDACIONES

- 1.- Como hemos podido apreciar en lo referente al diagnóstico, un importante porcentaje de pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de enfermedad, lo cual está asociado a una mayor mortalidad, por lo que se hace necesario identificar los grupos de riesgo y sospechar este diagnóstico en la primera consulta con el paciente, a fin de evitar que el paciente por desconocimiento no retorne a sus controles y/o se pierda.
- 2.- Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en nuestro estudio y concordante con lo que opinan otros autores^(35,42), consideramos que deberían establecerse campañas de información a la población y médicos (tanto clínicos, quirúrgicos como patólogos) sobre los riesgos asociados a la exposición solar y sobre los peligros potenciales de las lesiones pigmentadas que presentan cambios bruscos en su evolución y poder así, detectar en estadios precoces esta neoplasia muy agresiva en su evolución.
- 3.- Desde el inicio se debe enfatizar que no sólo las características clínicas aseguran o excluyen el diagnóstico de melanoma maligno cutáneo. Aún entre expertos clínicos, el diagnóstico puede ser realizado en un 80-90% de los casos, siendo como en todas las neoplasias malignas, el examen histopatológico el definitivo.
- 4.- En cuanto a la topografía de las lesiones es interesante anotar que en las extremidades inferiores, la gran mayoría de los melanomas (86,4%) se localizan en el pie, especialmente talón, planta y el lecho ungueal donde se encuentra epitelio no pigmentado. Estos hechos merecen investigarse cuidadosamente para explicarnos la relación



causal de la radiación solar y el traumatismo en la producción de melanoma. Nuestros hallazgos abren un interesante camino a la investigación etiológica del MMC en áreas no pigmentadas de piel.

- 5.- A pesar de que la radiación solar no es el único factor implicado en la génesis del melanoma maligno cutáneo, la fotoprotección, continúa teniendo vigencia e importancia para todas las personas. Esta recomendación cobra mayor relevancia en personas que realizan sus actividades al aire libre, viven en zonas geográficas con alto índice de radiación ultravioleta y/o en personas de raza blanca.

Agradecimientos

A los Drs. Eliana Saenz Anduaga y Francisco Bravo Puccio por el asesoramiento brindado en la parte clínica e histopatológica respectivamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jacobo R, Pineda B, León G. Melanoma Maligno Cutáneo. Perfil Epidemiológico en México. Disponible en: URL:Http://www.smeo.org.mx/gaceta/abril03/6_melanoma. pdf. 17-22.
- Benova C, Sober A. Melanoma incidence trends. *Dermatol Clin.* 2002; 20:589-95.
- Sánchez I, Lloret P, Mihm M. Melanoma Maligno. En: Torres V, Camacho F editores. *Dermatología Práctica Ibero latinoamericana.* 1ª Edición. México: Nieto Editores; 2005: 1359-84.
- Brozina S, Fenske N, Perez I. Epidemiology of malignant melanoma worldwide incidence and etiologic factors. *Sem Onc.* 1993; 9:165-7.
- Bagley F, Cady B, Lee A, Legg M. Changes in clinical presentation and management of malignant melanoma. *Cancer.* 1981; 47:2126-34.
- De Vita V, Rosemberg S, Steven A. *Práctica de Oncología Tomo II.* Segunda Edición, Barcelona: Salvat, 2000:1279-326.
- Rodríguez R. Niveles de Clark, recurrencia y sobrevida en melanoma maligno cutáneo. *Dermatol Perú.* 2002; 12(3):183-8.
- Valdivia L, Obregón L, Garagorri E. Melanoma Maligno en el Hospital Central FAP. *Dermatol Perú.* 1998; 8:85-91.
- Briceno V. Melanoma Maligno: correlación entre invasión vertical y metástasis ganglionar regional en el INEN de 1952 a mayo de 1994. *Boletín del INEN* 1994; 16:4-9.
- Urist M, Kamell L. The National Cancer Data Base. Report on melanoma. *Cancer.* 1994; 74 (2):782-8.
- Stidham R, Johnson L, Seigler F. Survival superiority of females with melanoma. *Arch Surg.* 1994; 129:316-24.
- Chanda J. *Oncología Cutánea.* Clin Med North Am. 1986; 1:39-55.
- Weedon D. *Patología de piel.* Primera Edición Madrid: Editorial Marbán; 2002: 691-712.
- Matthew H, Kanzler M, Mraz-Gernhard S. Primary cutaneous malignant melanoma and its precursor lesions: Diagnostic and therapeutic overview. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45:260-76.
- Langley R, Barnhill R. Neoplasias: Melanoma Cutáneo. En Fitzpatrick T, Freedberg I, Eisen A editores. *Dermatología en Medicina General.* 5ta Edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 2002:1134-74.
- Berwick M. Why are people still dying from melanoma?. *Arch Dermatol.* 1999; 135:115-22.
- White M, Polk H. *Terapéutica del Melanoma cutáneo primario.* Med Clin North Am. 1986; 1:73-89.
- Odom R, James W, Berger T. En Andrews´ *Dermatología Clínica.* 9ª Edición. Madrid: Editorial Marbán; 2004: 881-90.
- Cajaleón H, Chumpitaz V, Dávila C, Escalante G, Huachaca C, Gutiérrez C. Supervivencia en pacientes afectados por melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Folia Dermatol Perú.* 2005; 16(1):9-14.
- Díaz J, Ponce E. Cuadro clínico-patológico en melanoma maligno cutáneo. *Folia Dermatol Perú.* 1998; 9(4):21-8.
- Firouzeh N, Harriette K, Marks A, Lynn F. Detection of Lymphatic Invasion in Primary Melanoma With Monoclonal Antibody D2-40. *Arch Dermatol.* 2005; 141:440-4.
- Anderson M. *Oncology.* Houston: University of Texas, Cancer Center 2001. Volume 46;1:125-39
- Veronesi U, Cascinelli N, Adamus J, Balch C, Bandiera D, Barchuk A et al.: Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. *N Engl J Med.* 1988; 318(18):1159-62.
- Balch C, Soong S, Smith T. Long-term results of a prospective surgical trial comparing 2cm vs. 4cm excision margins for 740 patients with 1-4mm melanomas. *Ann Surg Oncol.* 2001; 8(2): 101-8.
- Hellman S, Hurt M, Thomas J, A'Hern R, Newton-Bishop J, Coombes G et al. Excision Margins in High-Risk Malignant Melanoma. *N Engl J Med.* 2004; 350:2305-6.
- Balch C, Soong S, Bartolucci A, Urist M, Karakousis C, Smith T. Efficacy of an elective regional lymph node dissection of 1 to 4mm thick melanomas for patients 60 years of age and younger. *Ann Surg.* 1996; 224(3):255-63.
- Torres J, Ríos A. La cirugía en las metástasis pulmonares. *Br J Cancer.* 2000; 83(5):569-72.
- Wagner J, Gordon M, Chuang T, Coleman J. Current therapy of cutaneous melanoma. *Plast Reconstr Surg.* 2000; 105:1774-99.
- Gibbs P, Anderson C, Pearlman N, LaClaire S, Becker M, Gatlin K, et al. A phase II study of neoadjuvant biochemotherapy for stage III melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42:480-9.
- Barnhill R, Mihm M, Fitzpatrick T, Sober A. Neoplasms: Malignant Melanoma. *Dermatol Clin.* 2002; 20:681-99.
- Falcón L, Falcón G. Tumores malignos de la piel: Estudio epidemiológico en el norte del Perú. *Folia Dermatol Perú.* 1996; 7(2):13-23.
- Swetter M, Smoller R, Bauer A. Cutaneous cancer and malignant melanoma. En: Abelloff M, Armitage J, Hitcher A. *Clinical Oncology.* 1st Ed. New York: Editorial Churchill Livingstone, 1995: 1023-81.
- Koh H. Cutaneous Melanoma. *N Engl J Med.* 1991; 325: 171-82
- Vicente-Ortega J, Vicente-Ortega V, Rodriguez J, Bermejo J, Pérez-Guillermo M. Melanoma cutáneo en la Comunidad de Murcia: Estudio clínico-patológico y evolutivo 1971-1990. *Patología.* 1996; 29: 233-41.



35. Gardeazabal J, Fernández F, Gil N, Béjar J, Juli C. Estudio clínico, patológico y pronóstico de 100 casos de melanoma cutáneo. *Neoplasia*. 1991; 8:9-12.
36. Font F, Marinello Z, Rodríguez J, Cordis N, Díaz C, Aguilar O. Melanoma Cutáneo. Estudio de 105 pacientes. *Rev Cuba Cir*. 1986; 25:114-9.
37. Rodríguez-Barboza R, Díaz J. Niveles de Clark, recurrencia y sobrevida en melanoma maligno cutáneo. *Dermatol Perú*. 2002; 12:183-8.
38. McDonal E. Epidemiology of melanoma. *Cancer*. 1975; 6:139-49.
39. Mackie R, Smyth J, Soutar D, Calman K, Watson A, Hunter J et al. Malignant melanoma in Scotland. *Lancet*. 1985; 2:859-63.
40. Garbe C, Wiebel H, Orfanos C. Change of epidemiological characteristics of malignant melanoma during the years 1962-1972 and 1983-1986 in the Federal Republic of Germany. *Dermatology*. 1989; 178:131-5.
41. Fonseca E. Tumores melanocíticos. En Ferrandiz C. *Dermatología Clínica*. 1ra Edición. Madrid: Editorial Mosby; 1996: 317-24.
42. Valdivia I. Melanoma maligno: Aspectos clínicos-patológicos que influyen en su evaluación. Estudio de 281 casos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Tesis de Bachiller. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, 1996.
43. Rolon P, Kramarova E, Rolon H, Khlát M. Plantar melanoma. A case-control study Paraguay. *Cancer causes and control* 1997; 8: 850-6.
44. Albújar P. Registro de tumores malignos en Trujillo 1971-1980. Universidad Nacional de Trujillo, Perú. 1983.
45. Aceves R. Cáncer de piel. Estudio analítico y epidemiológico de 454 casos. *Derm Rev Mex*. 1970; 14: 354-76.
46. Brumini R. Cancer in Brazil. Histopathological data 1976-80. *Inst Nac de Cancer, Rio de Janeiro*, 1982:50-7.
47. Eiwood S. Epidemiology and control of melanoma in white populations and in Japan. *J Invest Derm*. 1989; 92:2145-215.
48. Rolon P. Patología geográfica del cáncer y registro de patología tumoral. *Bol of Sanit Panam*. 1979; 87:232-7.
49. Humphrey L. Melanoma maligno. En: Sabiston .Tratado de patología quirúrgica. 11° ed. Mexico: Editorial Interamericana. 1982:578-80.
50. Ordoñez A, Feliu J, Espinosa E, García de Paredes M, Zamora P. Melanoma maligno. Aspectos clínicos patológicos y pronósticos en 250 casos. *Neoplasia*. 1992; 9:81-4.
51. Sybert V. Six children with malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1991; 24:666-7.
52. Mackie R, Watt D, Doherty V et al. Malignant melanoma occurring in those age under 30 in the west of Scotland. 1979-1986: A study of incidence, clinical features, pathological features on survival. *Br J Dermatol*. 1991; 124:560-3
53. Loggie B, Ramón S, Bean J, Das K. Invasive cutaneous melanoma in elderly patients. *Arch Dermatol*. 1991; 127:1188-93
54. Andrade R, Gumpert S, Popkin G, Rees T. *Cancer of the skin*. Washington: WB Saunders Company. 1976.
55. Rivers J, Ho V. Malignant melanoma. *Arch Dermatol*. 1992; 128:537-42.
56. Sutherland C, Mather F, Muchmore J et al. Acral lentiginous melanoma. *Am J Surg*. 1993; 166:64-7.
57. Malrehy J, Puig S. Melanoma maligno cutáneo (I). Epidemiología, patogenia y diagnóstico. *Med Cutan Iber Lat Am*. 1999; 27:1-21.
58. Buttner P, Garbe C. Primary cutaneous melanoma. Optimized cut off points of tumor thickness and importance of Clark's level for prognostic classification. *Cancer*. 1995; 75:2499-506.
59. Halpern A, Schuchter L. Prognostic models in melanoma. *Sem Oncol*. 1997; 24:2-7.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CRIOCIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES DE “ALTO RIESGO” EN LACTANTES MENORES TRAS SEDACIÓN CON HIDRATO DE CLORAL 10% SOLUCIÓN

Efficacy and security of cryosurgery in the treatment of “high risk” infantile hemangiomas after sedation with chloral hydrate.

Manuel Moreno¹, Florencio Cortéz², Sergio Rodríguez³

RESUMEN

Introducción: Los hemangiomas infantiles son las neoplasias benignas más frecuentes en la infancia. De 10% a 20% requieren tratamiento activo debido a interferencia funcional y/o desfiguración significativa. La criocirugía es hoy por hoy una excelente alternativa para los hemangiomas infantiles de “alto riesgo”, y es considerada por muchos autores el tratamiento de elección. Afortunadamente, existen guías específicas para sedación pediátrica, que establecen estándares de sedación que hacen factible una intervención en lactantes menores. **Objetivos:** En este trabajo, se determinó la eficacia y la seguridad de la criocirugía en el tratamiento de hemangiomas infantiles de “alto riesgo” en lactantes menores tras sedación con hidrato de cloral. **Material y Método:** Este estudio, prospectivo y experimental incluyó a 3 pacientes de una población de 12; los cuales presentaron hemangioma infantil solitario de “alto riesgo” de localización facial. Se consideró eficaz la criocirugía cuando el hemangioma infantil disminuyó su tamaño (volumen) en más del 75% y la lesión residual no interfirió más con la función de la estructura vital próxima ni resultó desfigurante; se consideró seguro el procedimiento cuando sólo se presentaron eventos adversos leves, considerados así aquéllos que no comprometieron la vida del paciente ni demandaron atención por otra especialidad médica. Asimismo se midió la satisfacción de los padres con el resultado postcriocirugía, ésta se calificó como no satisfecho, poco satisfecho, medianamente satisfecho y muy satisfecho. **Resultados:** La edad promedio fue de 5 meses, el sexo predominante fue el femenino (67%). Los hemangiomas infantiles estuvieron presentes al nacimiento en 100% de casos; dos fueron de tipo mixto. Los lactantes mostraron una mejoría significativa post criocirugía en el tamaño de sus hemangiomas infantiles; ésta fue mayor del 75% en toda la muestra, fluctuando entre 87,5% y 100%. Asimismo, en todos ellos, el hemangioma infantil dejó de ser de “alto riesgo”, logrando así una eficacia en el 100%. En ninguno de los 3 pacientes se objetivó eventos adversos severos; todos los evidenciados fueron leves en 100% de casos, demostrándose la seguridad de la criocirugía tras sedación. Los eventos adversos reportados fueron eritema, edema, ampolla, irritabilidad, llanto y prurito o dolor. En 100% de casos, el índice de satisfacción expresado fue “muy satisfecho”. **Conclusiones:** Nuestros resultados apoyan la eficacia y seguridad de la criocirugía en el tratamiento de hemangiomas infantiles de “alto riesgo” en lactantes menores tras sedación con hidrato de cloral.

Palabras Clave: Hemangiomas, criocirugía, sedación.

Dermatol Perú 2008; 18(3): 284-294

¹ Residente en Dermatología

² Dermatólogo

³ Patólogo.

Hospital Nacional Daniel A. Carrión. Callao - Perú.

email: moreno_md@yahoo.com

Recibido: 04-09-2008

Aceptado: 18-09-2008



ABSTRACT

SUMMARY: Infantile hemangiomas are the most common benign tumors of infancy. Ten to 20% require active treatment due to functional interference and/or significant disfiguration. Nowadays, cryosurgery is an excellent alternative for "high risk" infantile hemangiomas, and it is considered by many authors the treatment of choice. Fortunately, there are specific guides for pediatric sedation which determine standards of sedation in infants. **Objectives:** To determine the efficacy and security of cryosurgery in the treatment of high risk infantile hemangiomas after sedation with chloral hydrate. **Materials and Methods:** This prospective and experimental study included 3 patients of a total population of 12, who presented a solitary facial high risk infantile hemangioma. The cryosurgery was considered effective when infantile hemangiomas decreased its size (volume) in more than 75% and the residual lesion didn't interfere with the function of vital structures nor resulted disfiguring; the procedure was secure when there were only mild adverse events that did not threaten the life of infants nor needed medical attention by another medical department. Also, satisfaction of parents was evaluated as absent, little, moderate or big. **Results:** Medium age was 5 months old, the predominant sex was female (67%). Infantile hemangiomas were congenital in 100%; two were mixed (superficial and deep). The infants showed a significant improvement after cryosurgery, the reduction of size was more than 75% in all of them (between 87,5% - 100%). In all of them infantile hemangiomas wasn't anymore of "high risk", so efficacy was 100%. In none of 3 patients there were severe adverse events; they were mild in 100% of cases, showing security of cryosurgery after sedation. The adverse events reported were erythema, edema, blister formation, irritability, crying, and itching or pain. In 100% of cases, the level of satisfaction expressed was big (very satisfied). **Conclusions:** Our results support the efficacy and security of cryosurgery in the treatment of "high risk" infantile hemangiomas after sedation with chloral hydrate.

Key words: Infantile hemangiomas, cryosurgery, sedation.

INTRODUCCIÓN

Las **Hemangiomas Infantiles** (HI) son las neoplasias benignas más frecuentes en la infancia⁽¹⁻⁴⁾, la proliferación endotelial es característica de esta condición. Afectan 1% a 2,6% de niños⁽⁵⁾ (hasta 10% a 12% de niños menores de 1 año^(2,4)); y son vistos frecuentemente en infantes mujeres (3-4 mujeres/1 varón), prematuros (menores de 1 500 g se afectan en 30%⁽³⁾) y gemelos^(5,8). Aún estando ausentes o mínimamente expresados

al nacimiento, en las primeras semanas de vida se produce un rápido crecimiento, que por regla general dura seis a doce meses; esta fase proliferativa continúa con una tasa de crecimiento proporcional a la del niño. Posteriormente involucionan con lentitud; a los 7 años el 75% se ha resuelto por completo^(3,5). El 50 a 60% de HI se localizan en cabeza y cuello, 25% en tronco y 15% en extremidades; en su mayoría se presentan de forma aislada, sólo en 20% son múltiples debiendo sospecharse hemangiomas viscerales⁽³⁾. Aproximadamente, el 50% de HI deja cambios cutáneos residuales tras su involución, como telangiectasias, cicatrices, atrofia, hipopigmentación y masas fibroadiposas^(3,5,9).

Los hemangiomas cutáneos, sean superficiales o subcutáneos, se diagnostican por su clínica y evolución. Los hemangiomas superficiales presentan un color rojo intenso con una superficie irregular, con el característico aspecto en fresa. Lo habitual es que presenten un componente mixto, con una zona roja intensa superficial que se manifiesta inicialmente y un componente profundo que se manifiesta semanas después. Las formas profundas, en general, siempre presentan ciertas lesiones superficiales en forma de pequeñas telangiectasias o coloración azulada. A la palpación los hemangiomas cutáneos son firmes con una sensación al tacto similar al caucho y al aplicar presión no es posible evacuar la sangre contenida en la lesión⁽³⁾.

Aunque la mayoría de hemangiomas se resuelven espontáneamente (80% de HI no precisa otro tratamiento que observación); 10% a 20%⁽¹⁾ requieren tratamiento activo debido a interferencia funcional y/o desfiguración significativa. La indicación de tratamiento se debe plantear si es posible antes de los 6 meses, durante la fase de crecimiento, ya que la posibilidad de respuesta favorable es mayor, estando indicada ante ulceración importante, infección recidivante, lesión deformante y principalmente cuando el HI altera alguna función vital como visión, audición, respiración o alimentación⁽³⁾. Las **Guías actuales de la Academia Americana de Dermatología**⁽¹⁾ recomiendan tratamiento activo para: (1) hemangiomas que amenazan la vida y/o función (deterioro de visión, obstrucción de vía aérea, insuficiencia cardiaca congestiva y compromiso hepático), (2) hemangiomas faciales grandes, desfigurantes,



(3) hemangiomas en localizaciones que pueden llevar a cicatrización o deformidad permanente (ej. nariz, oreja, etc.), y (4) hemangiomas ulcerados.

Los corticosteroides sistémicos administrados oralmente constituyen la piedra angular del tratamiento para hemangiomas problemáticos o también denominados de "alto riesgo" (como los mencionados previamente). Una característica relevante de este régimen es su larga duración: la dosis de 2 a 4 mg/kg por día por 4 a 12 semanas, es seguida de un lento retiro durante varios meses; asociándose a tasas variables de respuesta de 30% a 84%⁽¹⁰⁻¹²⁾, y a diversos grados de eventos adversos⁽¹³⁾. La incidencia promedio de efectos adversos es 35%⁽¹¹⁾; el más importante a considerar es inmunosupresión, debiendo evaluarse la administración de vacunas virales⁽⁵⁾; otros riesgos reportados son supresión del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal hasta en 32%, con valores anormales de cortisol sérico hasta en 78%⁽¹⁴⁾, retraso del crecimiento, pseudotumor cerebri, necrosis avascular ósea⁽⁵⁾, hipertensión (hasta en 18,6%)⁽¹⁴⁾, cambios de conducta, irritabilidad, apariencia cushingoide⁽¹¹⁾; existiendo riesgo de "crecimiento de rebote" (de hasta 36%)⁽¹¹⁾ después del cese de tratamiento⁽⁵⁾. Otras opciones de tratamiento incluyen la administración intravenosa de corticosteroides (con similares o mayores tasas de efectos adversos que la vía oral)⁽¹⁴⁾, además de la tópica o intralesional⁽³⁾; éstas dos últimas empleadas básicamente como terapia adyuvante en casos de "alto riesgo" o como parte del manejo médico de hemangiomas de "bajo riesgo"^(5,15-17) no estando exentas de eventos adversos. Otras estrategias de manejo ante HI refractarios o no a corticosteroides incluyen interferón α -2a⁽¹⁸⁾ ó α -2b⁽¹⁹⁾, ciclofosfamida, vincristina, embolización, inhibidores de angiogénesis^(5,20-22), excisión quirúrgica⁽²³⁾ y láser pulsado de colorante⁽²⁴⁾.

La criocirugía es hoy por hoy una excelente alternativa para los HI de "alto riesgo"⁽³⁾ (HI que producen alteraciones funcionales en zonas anatómicas importantes, como las vías aéreas, la cavidad oral, la vista, o alteraciones desfigurantes severas)⁽²⁵⁾; presenta muy buena respuesta terapéutica⁽³⁾, y es considerada por muchos autores, el tratamiento de elección para los HI que alcanzan un tamaño considerable o que presentan un crecimiento rápido y son resistentes a los corticoides⁽²⁶⁾; conllevando además una baja tasa de eventos adversos⁽²⁷⁾. Esta modalidad terapéutica se aplica

tanto a hemangiomas superficiales, profundos o mixtos; en diversas localizaciones⁽²⁸⁾. El mecanismo por el cual la congelación con nitrógeno líquido elimina los HI se basa en una trombosis inicial que ocasiona obstrucción y esclerosis rápida de canales y lagos vasculares. Sin embargo, para conseguir los mejores resultados estéticos y funcionales el tratamiento se debe instaurar de la forma más precoz posible, ya que cuanto más tardíamente se inicie el tratamiento, más difícil será resolver el problema dismórfico que los HI producen por su crecimiento excesivo⁽²⁹⁾. Asimismo, esta técnica permite la reintervención posterior de la zona, con la única condición de esperar la cicatrización completa de la criolesión⁽²⁷⁾. La relación existente entre el tiempo de aplicación del nitrógeno y la producción de inflamación y necrosis secundaria es directa; se debe obtener una congelación intracelular previa a la extracelular, lo que se consigue con una congelación rápida. La descongelación posterior debe ser lenta. Como orientación se debe considerar que el tiempo de descongelación debe ser aproximadamente el doble del tiempo empleado en la congelación⁽³⁰⁾.

En el tratamiento de HI, se recomienda utilizar una sonda o terminal cerrado y seguir un procedimiento perfectamente definido, eligiendo una sonda plana o redondeada de un diámetro lo más aproximado posible al tamaño de la lesión a tratar. Es aconsejable congelar primero la sonda y luego limpiar el extremo antes de aplicarla, con el fin de reducir el tiempo de aplicación y evitar la adherencia de la sonda a la lesión. Se debe aplicar la sonda en el centro de la lesión con firmeza, para poder comprimirla entre el terminal y los tejidos subyacentes, si forma un plano duro, o utilizar los dedos de la otra mano si es preciso. De esa manera se consigue vaciar la lesión por completo de su contenido sanguíneo, lo que es fundamental para poder proceder a la congelación correcta de la lesión⁽³¹⁾. En los hemangiomas sólo se va a precisar un ciclo simple de congelación rápida y descongelación lenta. Es conveniente mantener la congelación hasta que se produce un mínimo halo perilesional fuera de los márgenes visibles de la lesión y retirar la sonda cuando no exista adherencia a la piel. Cuando haya que abordar lesiones de gran tamaño, se puede tratar por áreas con sondas de menor tamaño



cuyos frentes de congelación se superponen. Los resultados son especialmente satisfactorios en hemangiomas superficiales y mixtos, en fase de crecimiento expansivo, con disminución del tamaño de la lesión, aclaramiento de la misma y buen resultado cosmético⁽³¹⁾. Las complicaciones reportadas con criocirugía, son menos numerosas y severas que las de los corticoesteroides sistémicos; incluyen retraso en la cicatrización, formación de grandes ampollas hemorrágicas, neuropatía periférica, atrofia epidérmica y cicatrices con hipo o hiperpigmentación⁽²⁷⁾. Pese a ello, los resultados en los pocos estudios publicados son excelentes.

El inconveniente de realizar criocirugía en aquéllos con HI en fase de proliferación, como los lactantes menores (infantes de 29 días a 6 meses de edad) es la colaboración de estos en la intervención quirúrgica. Afortunadamente, existen guías específicas para sedación pediátrica, como la de la Academia Americana de Pediatría (AAP)⁽³²⁻³⁴⁾, que establece estándares uniformes de sedación⁽³⁵⁾. Estas guías señalan que los pacientes candidatos a sedación deben tener: estado físico ASA (American Society of Anesthesiologists) clase I ó II (paciente saludable sin alteraciones fisiológicas, físicas o mentales, o paciente con leve enfermedad sistémica sin limitación de su actividad física)⁽³⁵⁾, debiéndose contar para su realización con organización adecuada del personal y de los ambientes médicos, documentación pre-, intra- y post-sedación y criterios de alta⁽³⁵⁾.

Los niveles de sedación varían; así, la antiguamente denominada "sedación consciente", hoy ha sido redefinida merced a su confuso concepto, como sedación moderada, siendo ésta un estado de mínima sedación en la que se espera que el paciente dé una respuesta apropiada ante estímulos dolorosos, tal como llorar, decir expresiones de dolor o alejar la mano del médico⁽³⁵⁾. El hidrato de cloral es un sedante/hipnótico, ampliamente empleado en neonatos y menores de 4 años, debido a su fácil administración y a que no requiere un acceso venoso⁽³⁶⁻⁴⁰⁾. Debido a esto y a la baja tasa de serios eventos adversos (como desaturación, depresión respiratoria, obstrucción de vía aérea, agitación, ataxia, vómitos y arritmia cardíaca⁽³⁵⁾) cuando se emplea por vía oral, la AAP ha desarrollado guías específicas para su uso⁽⁴¹⁾ en sedación de corta duración; no recomendando dosis

repetidas por riesgo de depresión neurológica, hiperbilirrubinemia y acidosis metabólica, causadas por metabolitos de larga acción. Si bien su rango de dosis es de 25-100 mg/kg, se recomienda 75-100 mg/kg, debido a que su efecto disminuye a dosis menores (25 mg/kg), no debiendo ser nunca mayor de 100mg/kg^(42,43).

Al tener en cuenta todas las consideraciones previas sobre hemangiomas infantiles, criocirugía y sedación pediátrica con hidrato de cloral, y bajo las premisas que ante la presencia de un HI en fase de proliferación, de "alto riesgo" el cual comprime, obstruye o distorsiona estructuras vitales tales como laringe, boca, ojos, oídos, nariz y laringe, es imperiosa una intervención activa; que dado el caso que los padres del paciente rechacen como tratamiento los corticosteroides sistémicos, debido a sus riesgos potenciales, surge la necesidad de buscar y evaluar otra alternativa de tratamiento que sea factible, eficaz y segura en nuestro medio; que al tener el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión" del Callao, una vasta experiencia en criocirugía para tratamiento de diversos desórdenes cutáneos y experiencia en sedación de infantes con hidrato de cloral al 10% en solución (eficacia y seguridad comprobadas en estudio previo); nos planteamos el siguiente interrogante: ¿La criocirugía resulta eficaz y segura en el tratamiento de HI de "alto riesgo" en lactantes menores tras sedación con hidrato de cloral al 10% en solución?

OBJETIVOS

Se tuvo como objetivos:

- (1) Determinar la **eficacia** de la criocirugía en el tratamiento de HI de "alto riesgo" en lactantes menores tras sedación con hidrato de cloral al 10% en solución, y
- (2) Determinar la **seguridad** de la criocirugía en el tratamiento de HI de "alto riesgo" en lactantes menores tras sedación con hidrato de cloral 10% solución; por lo que se realizó un estudio prospectivo experimental.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

El estudio fue conducido entre Junio 2007 y Mayo 2008 en el



Servicio de Dermatología del Hospital Nacional "Daniel Alcides Carrión" del Callao. El estudio recibió la aprobación de los aspectos éticos de las respectivas autoridades institucionales. **La población** elegible estuvo constituida por lactantes menores (de 29 días hasta 6 meses de edad), con HI de "alto riesgo" en fase de proliferación, definidos según conceptos ya mencionados (alteración funcional o desfigurante de órgano vital), atendidos durante el período de estudio. La muestra estuvo conformada por todos los pacientes de la población, que cumplieron los siguientes **Criterios de Inclusión:** lactante menor con HI en fase de proliferación; HI que comprima, obstruya, o distorsione estructuras vitales, tales como: ojos, oídos, boca, y nariz (HI de "alto riesgo"); paciente con estado físico ASA clase I ó II; paciente cuyos padres hayan rehusado tratamiento con corticoesteroides sistémicos, y cuyos padres acepten ingresar al estudio mediante la firma del consentimiento informado. Los **Criterios de exclusión** fueron: paciente con padres mentalmente no sanos o no aptos para decidir por sus propios medios; modalidad terapéutica previa (corticosteroides, cirugía, imiquimod, etc).

Intervención

Los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a criocirugía previa sedación con hidrato de cloral al 10% en solución, empleándose además anestesia tópica y local. Luego de informar a los padres o tutores del infante en días previos acerca de todos los beneficios y riesgos de la criocirugía así como de la sedación con hidrato de cloral al 10% en solución, y habiendo ellos autorizado por escrito estos procedimientos, el día de la criocirugía, ingresaba la madre o el padre con el paciente a la Sala de Procedimientos Dermatológicos, se le administraba tópicamente al lactante anestesia consistente en lidocaína al 2,5% con prilocaína al 2,5% en crema sobre y alrededor del hemangioma con posterior colocación de parche oclusivo, luego se procedía a la administración oral del hidrato de cloral al 10% en solución (preparado por la Farmacia del Hospital Nacional Daniel A. Carrión) en dosis de 80 mg/kg, y se esperaba el efecto sedante. Una vez que el lactante menor estuvo sedado se procedió a infiltración anestésica con Xilocaína al 2% con/sin epinefrina en solución, previo retiro del parche oclusivo con crema anestésica. Esta combinación de anestesia en crema e

infiltración se realizó con el fin de alcanzar la mayor anestesia local posible previa a la criocirugía. La criocirugía consistió en la aplicación mediante terminales cerrados o sondas ("probes") planos, los más cercanos posibles al tamaño del hemangioma infantil, sobre una lesión totalmente exangüe hasta producir un frente de congelación que englobara la lesión completa, con un margen mínimo de 1mm. Se procedió a comprimir el hemangioma entre el terminal y los tejidos subyacentes o los dedos de la otra mano, para conseguir de esta manera vaciarla por completo de su contenido hemático, además de elevarla y con esto disminuir el riesgo de lesión de nervios profundos. Que el hemangioma esté libre de sangre era muy importante, ya que de otra forma la circulación profunda de sangre caliente a través del tumor dificultaría un tratamiento eficaz. Se tuvo la precaución de no realizar maniobras bruscas y no tratar de retirar la sonda hasta que se desprenda sola del tejido, para evitar lesionar la piel y que se produzca sangrado. Posteriormente, se esperaba a que el paciente despertase y volviera al estado alerta de conciencia. Claro está que toda la intervención se realizó siguiendo las **recomendaciones de sedación de la Academia Americana de Pediatría** (tanto pre-, intra- y post-sedación para hidrato de cloral), cuidando todo detalle, incluso el ayuno previo. Una vez despierto el paciente, se prescribió prednisolona a dosis antiinflamatoria (mucho menor que la indicada para tratamiento de HI) vía oral por los siguientes 5 ó 6 días, esto con el fin de disminuir parcialmente la inflamación post criocirugía. Asimismo, se le indicaban compresas con subacetato de aluminio al 5,45% en solución por 15 minutos cada 8 horas por una semana con aplicación inmediata posterior de mupirocina al 2% en ungüento sobre y alrededor de la lesión a fin de evitar la adherencia del apósito; citándolo una semana después del procedimiento, y luego a la segunda y cuarta semanas a fin de evaluar la respuesta de la criocirugía (medición de tamaño y registro de eventos adversos). Se les explicó a los padres o a los tutores del niño, tanto antes como después del procedimiento, los efectos esperados de edema lesional y ampolla serohemorrágica, resultados habituales de criolesión cuando se ha realizado el procedimiento correctamente⁽⁴⁴⁾. Se les señaló también que el edema iría desapareciendo en los siguientes días, dando lugar a escara adherida a la lesión hasta producirse



cicatrización completa. Todos los datos mencionados fueron recabados en una Ficha de Recolección de datos.

Parámetros a medir

El parámetro primario a medir fue el cambio en el tamaño del hemangioma. Fotografías en serie fueron tomadas, usando acercamientos estandarizados (frente, perfil, panorámico, cerca).

Se consideró la criocirugía eficaz cuando el hemangioma infantil se redujo en más del 75% del tamaño previo (basado en medidas pre- y post- criocirugía), la lesión residual no comprometía la función o no era desfigurante. Estas medidas fueron realizadas un mes después de la intervención.

La criocirugía post sedación con hidrato de cloral al 10% en solución se consideró segura si los efectos adversos que el paciente presentó fueron leves y no comprometieron su vida ni demandaron atención por otra especialidad médica (emergenciólogo, intensivista, etc.). Asimismo se midió la satisfacción de los padres con el resultado postcriocirugía, éste se calificó como no satisfecho, poco satisfecho, medianamente satisfecho y muy satisfecho.

Análisis Estadístico

Las diferencias de frecuencia se estudiarían con análisis Chi

cuadrado y las diferencias de promedio se estudiarían con prueba t de Student.

RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Características de la población estudiada

De un total de 12 pacientes lactantes menores con HI, sólo 3 cumplieron los criterios de inclusión para el presente estudio. Las estadísticas descriptivas incluyeron medias, medianas y proporciones. La edad promedio fue de 5 meses, el sexo predominante fue el femenino (67%) (ver Tabla 1). Los HI estuvieron presentes al nacimiento en 100% de casos. Uno fue de tipo superficial y los otros dos de tipo mixto. Hubo un paciente con antecedente de prematuridad, ninguno pesó al nacer menos de 1 500g. Ninguno tuvo historia familiar de hemangiomas, ninguno presentó ulceración, ni necesitó estudios complementarios. De acuerdo a la clasificación del estado físico de la ASA, todos los pacientes pertenecieron a la clase I. Es necesario referir que la sedación fue lograda en 100% de los casos previamente a la criocirugía. Todos completaron el estudio.

Evaluación de la Eficacia

Los lactantes mostraron una mejoría significativa post criocirugía en el tamaño de sus HI; ésta fue mayor del 75% en toda la muestra, fluctuando entre 87,5% y 100% (ver **Tabla**

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES – LACTANTES MENORES CON HEMANGIOMAS INFANTILES DE “ALTO RIESGO” TRATADOS CON CRIOCIRUGÍA TRAS SEDACIÓN CON HIDRATO DE CLORAL 10%.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino
Edad	4,5 meses	5 meses	5,5 meses
Antec. Patológicos	Ninguno	Prematuridad	Ninguno
Presencia HI al nacer	Sí	Sí	Sí
Tipo HI	Superficial	Mixto	Mixto
Localización	Párpado inferior y canto interno	Ceja y párpado superior	Mentón, comisura labial y labio inferior
Tamaño	5mm x 4mm x 2mm	11mm x 10mm x 2.5mm	21mm x 22mm x 6mm



2). Asimismo, en todos ellos, el HI dejó de ser de "alto riesgo"; no fue más un hemangioma infantil en fase de proliferación que comprimía, obstruía o distorsionaba estructuras vitales, tales como ojos y boca. La lesión residual ya no interfería con la función de la estructura vital próxima ni resultó desfigurante. Por ello, según los criterios previamente planteados, la criocirugía post sedación con hidrato de cloral al 10% demostró **eficacia en el 100% de casos**. Esta eficacia puede comprobarse claramente, no sólo contemplando los valores porcentuales señalados, sino también mediante la observación de las series de fotos digitales líneas más abajo, tomadas

antes, durante y después de de la criocirugía, mostrando incluso en muchas de ellas como los lactantes se encontraban bajo efecto de sedación. Figs. 1 al 8.

Evaluación de la seguridad

En ninguno de los 3 pacientes se objetivó eventos adversos severos, los evidenciados fueron leves en el 100% de casos, denominándose así a aquéllos que no comprometieron su vida y que no demandaron atención por otro especialista médico (no dermatólogo) como por ejemplo emergenciólogo, pediatra, intensivista, etc., por lo que la criocirugía post

TABLA 2. TAMAÑO (VOLUMEN) DE HEMANGIOMAS INFANTILES DE "ALTO RIESGO" EN LACTANTES MENORES PRE Y POST CRIOCIRUGÍA TRAS SEDACIÓN CON HIDRATO DE CLORAL AL 10%.

	Tamaño (Volumen) antes de Criocirugía	Tamaño (Volumen) post Criocirugía *	% de reducción
Paciente 1	5mm x	2.5mm x	87,5%
	4mm x	2mm	
	2mm x	1mm	
	(40mm ³)	(5mm ³)	
Paciente 2	11mm x	0mm x	100%
	10mm x	0mm x	
	2.5mm	0mm x	
	(275mm ³)	(0mm ³)	
Paciente 3	21mm x	9mm x	98,7%
	22mm x	2mm x	
	6mm	2mm	
	(2772mm ³)	(36mm ³)	

* 1 mes después.

sedación con hidrato de cloral al 10% demostró **ser segura en el 100% de casos**. Entre los eventos adversos reportados por los padres en los controles semanales en consultorio, se hallaron eritema, edema, ampolla, irritabilidad, llanto y prurito o dolor en los 3 pacientes; todos ellos encontrados en el período posterior a la realización de la intervención; siendo algunos evidenciados al examen clínico, muchos de ellos como respuesta natural a la criocirugía.

La satisfacción de los padres (padre/madre/tutor) con el resultado postcriocirugía fue determinada; ésta fue calificada como no satisfecho, poco satisfecho, medianamente

satisfecho, ó muy satisfecho. En el 100% de casos, el índice de satisfacción expresado fue **"muy satisfecho"**. Tabla 3.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Si bien se plantearon al inicio del estudio, pruebas estadísticas a fin de determinar significancia estadística en los resultados hallados; el número de pacientes limita su empleo; por lo que los resultados obtenidos se analizaron fundamentalmente haciendo uso de la estadística descriptiva.



Figura 1. Fotografía del paciente 1 previa a la criocirugía. 10%.



Figura 2. Fotografía del paciente 1 posterior a la criocirugía tras sedación con Hidrato de cloral



Figura 3. Fotografía del paciente 2 previa a la criocirugía



Figura 4. Fotografía del paciente 2 durante criocirugía tras sedación con Hidrato de cloral al 10%.



Figura 5. Fotografía del paciente 2 después del control posterior a la criocirugía tras sedación con Hidrato de cloral al 10%.



Figura 6. Fotografía del paciente 3 previa a la criocirugía.



Figura 7. Fotografía del paciente 3 durante criocirugía tras sedación con Hidrato de cloral 10%.



Figura 8. Control posterior a la criocirugía tras sedación con Hidrato de cloral 10%.



TABLA 3. SEGURIDAD DE LA CRIOCIRUGÍA TRAS SEDACIÓN CON HIDRATO DE CLORAL 10% EN EL TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS INFANTILES DE "ALTO RIESGO" EN LACTANTES MENORES.

	Eventos adversos durante o posterior a Criocirugía *	Satisfacción de los padres **
Paciente 1	Leves	Muy satisfechos
Paciente 2	Leves	Muy satisfechos
Paciente 3	Leves	Muy satisfechos

* Leves: No comprometieron la vida del paciente ni demandaron atención por otra especialidad médica.

** No satisfecho / Poco satisfecho / Medianamente Satisfecho / Muy satisfecho.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el presente estudio, de tipo prospectivo y experimental, se encontró una coincidencia con los hallazgos de la literatura publicada en lo que se refiere a sexo, edad de inicio y distribución corporal de HI. Así, se evidenció que los hemangiomas son más frecuentes en el sexo femenino, y la mayoría están presentes al momento del nacimiento o permanecen en fase de proliferación durante los primeros meses de vida. El tipo de HI predominante fue el mixto; el tamaño fue variable, y fueron solitarios⁽⁹⁾. Todos nuestros pacientes mostraban lesiones en cara, con predilección por áreas específicas, tales como región centrorfacial y periorbitaria, posiblemente relacionado con las líneas de fusión y el desarrollo metamérico facial. A pesar de que el manejo de los hemangiomas ha sido controversial dado su amplio espectro clínico y los cambios rápidos que experimentan durante la infancia temprana dificultando determinar cuál hemangioma es inocuo y cuál podría requerir tratamiento^(45,46), la importancia de la localización anatómica es bien conocida como factor determinante para el desarrollo de complicaciones, como oclusión del eje visual, compromiso de la vía aérea, ulceración o desfiguración permanente⁽⁹⁾.

El presente trabajo diseñado para valorar la **Eficacia y la Seguridad de la Criocirugía en el tratamiento de Hemangiomas infantiles de "alto riesgo" en lactantes menores tras sedación con hidrato de cloral al 10% en solución**, nos muestra claramente la **eficacia** y la **seguridad** de este tipo de intervención en hemangiomas presentes en lactantes menores.

Nuestra **eficacia del 100%** es comparable o superior a la de reportes previos; coincide con estudios previamente

publicados, así de 91 pacientes que presentaban un total de 105 HI en fase de crecimiento, tratados mediante criocirugía, Bassukas et al comprueban como la criocirugía es capaz de promover de forma eficaz el inicio de la fase de regresión en todos ellos, siendo más efectiva en hemangiomas de pequeño tamaño ($p < 0.05$)⁽⁴⁷⁾. Por otro lado, Reischle en otro estudio realizado en 19 pacientes con un total de 24 hemangiomas tratados también con criocirugía, reporta su eficacia al conseguir excelentes respuestas con remisión completa de las lesiones, sin cicatriz, en todos los pacientes; los resultados fueron mejores cuando las lesiones iniciales eran de pequeño tamaño y eran de tipo superficial o compuesto⁽⁴⁸⁾. De Kok concluye similarmente al comprobar la eficacia de la criocirugía con excelentes resultados cosméticos y sin complicaciones en 64 pacientes⁽⁹⁾. Aunque dado el tamaño de nuestra muestra no es posible obtener aseveraciones definitivas, es notable como la disminución evidenciada en el tamaño y volumen de los HI de "alto riesgo" sometidos a criocirugía en el presente trabajo (véanse las fotos previas y los controles posteriores a la criocirugía), refleja los grandes beneficios de esta técnica en estas neoplasias benignas, las más frecuentes de la infancia. Cabe señalar que los estudios previos no sólo incluyeron HI de "alto riesgo", sino también los denominados de "bajo riesgo" (aquellos que no ponen en peligro la función de algún órgano vital o no son desfigurantes). En nuestra experiencia, aunque poco numerosa específicamente en criocirugía de HI de "alto riesgo" en lactantes menores, se han obtenido resultados favorables pudiéndose considerar como una alternativa accesible, sencilla y con buenos resultados estéticos. Asimismo, en todos los pacientes del estudio, se recuperó plenamente la funcionalidad del órgano próximo (visión o alimentación, al ser 2 de ellos periorbitales y uno perioral). La eficacia lograda se explica también al haber empleado la criocirugía en he-



mangiomas superficiales y mixtos, donde según la literatura los resultados son especialmente satisfactorios con disminución del tamaño de la lesión, aclaramiento de la misma y buen resultado cosmético⁽³¹⁾.

Los datos concernientes a la **seguridad**, como se detallaron previamente, demostraron la ausencia de eventos adversos serios, por lo que la criocirugía resultó segura en el 100% de casos. Esto coincide con De Kok quien no encuentra complicaciones serias⁽⁹⁾ y con diversos reportes previamente publicados, en los cuales la tasa de eventos adversos en general hallada es baja/muy baja^(27,29,49,50). En nuestro trabajo, todos los eventos adversos fueron leves y fueron los habituales ante un procedimiento crioquirúrgico.

Así, concluimos que la criocirugía es un tratamiento eficaz y seguro en el manejo de hemangiomas infantiles de "alto riesgo" en lactantes menores tras sedación con hidrato de cloral al 10% en solución. Esto permite tener una experiencia propia, en nuestro medio, respecto al empleo de esta valiosa herramienta terapéutica, la cual vale decir además resulta accesible y de bajo costo.

Debemos señalar que este estudio continúa a la fecha a fin de recabar la mayor cantidad de casos posibles que puedan brindar a nuestras conclusiones una significancia estadísticamente significativa; esto tras haber ya comprobado su eficacia y seguridad. La relevancia fundamental radica en el diseño del estudio, de tipo prospectivo.

Agradecimientos

A los integrantes del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Daniel A. Carrión, por su colaboración en la realización de este proyecto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37:631-7.
- Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999;341:173-81.
- De Diego EM, Fernández I, Trugeda MS, Sandoval F. Hemangiomas y malformaciones vasculares: ¿Qué se puede hacer?. *Bol Soc Pediatr Ast Cant Cast León*. 2001; 41:137-43.
- Wahrman JE, Honig PJ. Hemangiomas. *Pediatr Rev*. 1994;15:266-71.
- Hebert A, Chang Y. Hemangiomas. En: Lebowitz MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Coulson I. Treatment of skin disease. Comprehensive therapeutic strategies. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier. 2006: 264-6.
- Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol*. 1997;13:375-423.
- Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol*. 1986;3:331-2.
- Achauer BM, Chang CJ, VanderKam VM, Boyko A. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. *Plast Reconstr Surg*. 1997;99:1301-8.
- De Kok E, Martín R, Pasquali P, Trujillo B. Hemangiomas en la infancia: Estudio retrospectivo en el Hospital Oncológico «Luis Razetti». *Enero 2000, diciembre 2004. Dermatol Venez*. 2005; 43(1):16-18.
- Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics*. 1990;85:491-8.
- Bennett ML, Fleischer B, Chamlin SL, et al. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2001;137:1208-13.
- Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *J Pediatr*. 1996;128:141-6.
- Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg*. 1999;104:1616-23.
- Pope E, Krafchik BR, Mearthur C, Stempak D, Stephens D, Weinstein M, et al. Oral Versus High-Dose Pulse Corticosteroids for Problematic Infantile Hemangiomas: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics*. 2007;119:e1239-e1247.
- Elsas F, Lewis A. Topical treatment of periocular capillary hemangiomas. *J Pediatr Ophthalmol Strab*. 1994;31:153-6.
- Schorr N, Seiff SR. Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. *Ophthalmic Surg*. 1986;17:229-31.
- Chen MT, Yeong EK, Horng SY. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr Surg*. 2000; 35:420-3.
- Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326:1456-63.
- Garmendia G, Miranda N, Borroso S, et al. Regression of infancy hemangiomas with recombinant IFN-alpha 2b. *J Interfer Cytok Res*. 2002; 21:31-8.
- Fawcett SL, Grant I, Hall PN, et al. Vincristine as a treatment for a large haemangioma threatening vital functions. *Br J Plast Surg*. 2004; 57:168-71.
- Kullendorf CM, Cwikiel W, Sandstrom S. Embolization of hepatic hemangiomas in infants. *Eur J Pediatr Surg*. 2002; 12:348-52.
- Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, et al. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol*. 2002; 138:881-4.
- Demiri EC, Pelissier P, Genin-Etcheberry T, et al. Treatment of facial hemangiomas: the present status of surgery. *Br J Plast Surg*. 2001; 54:665-74.
- Poetke M, Philipp C, Berlien HP. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for hemangiomas in infancy: treatment of superficial vs. mixed hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2000; 136:628-32.



25. Ohtsuka H, Shioya N, Tanake S. Cryosurgery for hemangiomas of the body surface and oral cavity. *Ann Plast Surg.* 1980; 4:462-8.
26. Zoubulis CC. Cryosurgery in dermatology. *Eur J Dermatol.* 1998; 8:466-74.
27. Vozmediano JF, Echeverría C, Armario JC. Criocirugía en el tratamiento de los hemangiomas. *Folia Dermatol Peru.* 2004;15(2):111-4.
28. Dachów-Siwiéc E. Treatment of cryosurgery in the premalignant and benign lesions of the skin. En: Breittbat, Dachów-Siwiéc, editores. *Clinics Dermatology. Advances in Cryosurgery.* New York: Elsevier; 1990:74-75.
29. Zacarian SA. Cryosurgical advances in dermatology and tumors of the head and neck. Springfield: Charles C Thomas Publisher; 1977.
30. Szyszowska A, Gakowska E. Statistical evaluation of cryotherapy methods in 277 cases of hemangiomas. *Ann Univ Marie Curie Skłodowska.* 1996;51:75-9.
31. Momotov AG, Polishchuk SM, Gruminskii VS, Kolesnichenko IUK, Pridat' Ko SK. Cryosurgical method of therapy for congenital vascular lesions in children. *Klin Khir.* 1992; 6:44-7.
32. Committee on Drugs, Section on Anesthesiology, American Academy of Pediatrics. Guidelines for the elective use of conscious sedation, deep sedation and general anesthesia in pediatric patients. *Pediatrics.* 1985;76:317-21.
33. American Academy of Pediatrics. Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics.* 1992;89:1110-5.
34. American Academy of Pediatrics. Committee on drugs: Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: Addendum. *Pediatrics.* 2002;110:836-8.
35. Levati A, Paccagnella F, Pietrini D, Buscalferrri A, Calamandrei M, Grossetti R, et al. Siaarti-Sarnepi Guidelines for Sedation in Pediatric Neuroradiology. *Minerva Anesthesiol.* 2004;70:675-715.
36. Greenberg SB, Faeber EN, Aspinall CL, Adams RC. High-dose chloral hydrate sedation for children undergoing MRI: safety and efficacy in relation to age. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161:639-42.
37. Barst SM, Merola CM, Markowitz AE, Albarracin C, Lebowitz PW, Bienkowski RS. A comparison of propofol and chloral hydrate for sedation of young children during magnetic resonance imaging scans. *Paediatr Anaesth.* 1994;4:243-7.
38. Ronchera-Oms CL, Casillas C, Marti-Bonmati L, Poyatos C, Tomas J, Sobejano A et al. Oral chloral hydrate provides effective and safe sedation in paediatric magnetic resonance imaging. *J Clin Pharm Ther.* 1994;19:239-43.
39. Marti-Bonmati L, Ronchera-Oms CL, Casillas C, Toyatos C, Torrijo C, Jimenez NV. Randomised double-blind clinical trial of intermediate-versus high-dose chloral hydrate for neuroimaging of children. *Neuroradiology.* 1995;37:687-91.
40. Chung T, Hoffer FA, Connor L, Zurakowski D, Burrows PE. The use of oral pentobarbital (nembutal) oral chloral hydrate in infants undergoing CT and MR imaging: a pilot study. *Pediatr Radiol.* 2000;30:332-5.
41. American Academy of Pediatrics: Committee on Drugs and Committee on Environmental Health. Use of chloral hydrate for sedation in children. *Pediatrics.* 1993;92: 471-3.
42. Lopez ME, Lopez I, Troncoso L, Avaria MA, Novoa F. Hidrato de cloral y midazolam en sedación para electroencefalograma en niños de 1 a 5 años. *Rev Chil Pediatr.* 1995;66 (4):204-8.
43. Leyva M, Rodríguez S. Eficacia y seguridad del hidrato de cloral en procedimientos dermatológicos ambulatorios en niños menores de siete años. *Dermatol Pediatr Lat.* 2007;5:19-25.
44. Zacarian SA. Cryogenics: the cryolesion and the pathogenesis of cryonecrosis. En: Zacarian SA, editor. *Cryosurgery for skin and cutaneous disorders.* St Louis: CV Mosby; 1985: 1-30.
45. Barrio V, Drolet E. Treatment of hemangiomas of infancy. *Dermatol Ther.* 2005;118:151-9.
46. Walker D, Hebert A. Benign Cutaneous Vascular Tumors of Infancy. When to Worry, What to Do. *Arch Dermatol.* 2000; 136:905-14.
47. Bassukas Id, Abuzahra F, Hundeiker M. Regression phase as therapeutic goal of cryosurgical treatment of growing capillary infantile hemangiomas. Treatment decision, treatment strategy and results of an open clinical study. *Hautarzt.* 2000;51:231-8.
48. Reischle S, Schuller-Petrovic S. Treatment of capillary hemangiomas of early childhood with a new method of cryosurgery. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:809-13.
49. Elton Rf. Complications of cutaneous cryosurgery. *J Am Acad Dermatol.* 1983;8:513-19.
50. Weshahy AH. Intralesional cryosurgery. *J Dermatol Surg Oncol.* 1993;19:123-6.

EL PRURITO EN EL ECZEMA

Pruritus in eczema

Juan Guillermo Chalela Mantilla*

RESUMEN

Se describe la interrelación entre el sistema nervioso y la etiopatogenia y fisiopatología del prurito, lo que se denomina la neurobiología cutánea. Se describe los últimos estudios sobre los diferentes mecanismos patogénicos de la producción del prurito entre los cuales se describe una serie de vías, receptores, neurotransmisores y además se discute el papel de los aspectos psicológicos en el prurito especialmente el relacionado con los diversos tipos de eccema.

Palabras clave: prurito, eccema, patogenia

Dermatol Perú 2008; 18(3); 295-297

ABSTRACT

Interrelation between nervous system and etiopathogeny and pathophysiology is described, this is known as cutaneous neurobiology. The last studies about the pathogenic mechanisms of production of pruritus like receptors, neurotransmitters and psychological aspects are described, specially pruritus associated to diverse kinds of eczema.

Key words: pruritus, eczema, pathogeny

El síntoma cardinal del eczema es el prurito. La mayoría de las veces el paciente consulta no tanto por sus lesiones sino porque la sintomatología es muy importante y le altera su calidad de vida, además que es el "culpable" de muchos de los problemas secundarios del eczema como la infección, la liquenificación y la cicatrización.

FISIOLOGÍA DEL PRURITO

El prurito suele ser el síntoma más importante en dermatología; cada vez se conocen mejor sus causas y su fisiología que, en realidad, está ligada con el sistema nervioso, lo que suele llamarse **neurobiología cutánea**.

En estudios neurológicos con pruebas de scanner, se ha encontrado que las fibras aferentes nerviosas del tipo C,

parece ser las mismas que transmiten el dolor, están íntimamente ligadas al prurito y, por técnicas de resonancia magnética y tomografías que emiten positrones (PET), se ha logrado detectar que las células que producen prurito como los mastocitos y los eosinófilos, reciben en forma directa la acción de esas fibras nerviosas, las cuales reciben la "orden" de la corteza cerebral para emitir estímulos que producen prurito; sin embargo hay autores como Lotti que piensan que no es el cerebro el que manda sobre la piel sino la piel la que manda sobre el cerebro. Las fibras C, se activan por numerosas sustancias relacionadas con la inflamación como serían los receptores activadores de proteinasas tipo 2 (PAR2) y los receptores vaniloideos transitorios (TRPV1), que al unirse por diferentes razones como son la inflamación y el dolor, juegan un papel muy importante en la producción del prurito. Últimamente y por estas razones muy conocidas, se han agregado numerosos medicamentos antes no reconocidos como terapias para el prurito como los antagonistas canabinoides, los inhibidores de la recaptación de la serotonina, los antiserotonínicos directos o inhibidores de la 5 hidroxitriptamina y la fototerapia de banda angosta (UVB NB), como terapias importantes antipruriginosas, dejando en un segundo plano a los antihistamínicos como antipruriginosos, pues estos medicamentos solo son útiles cuando hay acción de la histamina que, cada vez, juega un papel menos importante en el prurito. Otro factor importante que se une a las fibras C, a los TRPV1, para producir

* Internista - Dermatólogo
Hospital Militar Central. Fundación Santa Fe de Bogotá
Bogotá, Colombia
Recibido: 30-08-2008 Aceptado: 03-09-2008



prurito, sería el factor de crecimiento neuronal (NGF), que se bloquea muy bien con la fototerapia de banda angosta^(1,2).

PROTEINASAS Y PRURITO EN EL ECZEMA

Los receptores activados de proteinasas (PAR2) forman parte de un nuevo grupo de proteínas llamadas proteínas G, que son activadas por serino proteínas, que son bastante bien conocidas hoy en día como moléculas relacionadas con producción y respuesta de factores inflamatorios y de respuesta inmune. Se ha demostrado que las PAR2 están en altas concentraciones y son expresadas, entre otros, por lo queratinocitos humanos. En situaciones tanto inflamatorias como de respuesta inmune, en la que el eczema y sus formas como la dermatitis atópica están ampliamente comprometidas, las PAR2 activan en forma de cascada, la respuesta de los queratinocitos, los cuales estimulan señales que representan inflamación y prurito como son los factores de inducción de señales celulares, especialmente factores nucleares del tipo NF-kB o la proteína AP-1, que se encuentran en altas concentraciones en pieles inflamadas como en el caso de los eczemas. Estudios electroforéticos y por inmunohistoquímica han demostrado, comparando pieles enfermas de eczema con pieles sanas, del mismo individuo y de pacientes voluntarios, una gran concentración de agonistas de PAR2 en pieles inflamadas y con mínima o ninguna presencia en pieles sanas. Otra situación importante es que la presencia de estos agonistas regulan la expresión de moléculas de adhesión tipo ICAM-1, las cuales aumentan en queratinocitos humanos de pieles inflamadas. El uso de sustancias bloqueadoras de los NF como los esteroides y los inhibidores de la calcineurina, han demostrado "bloqueo" de estas moléculas proinflamatorias en pacientes con eczema y dermatitis atópica. Como se explicó en la neurofisiología del prurito, hay una intensa relación entre la actividad de mediadores de inflamación y receptores de prurito como las fibras C, los receptores vaniloides y el factor NGF. Todo lo anterior demuestra que la inflamación ocupa un primer lugar, mediante la liberación de todas estas moléculas, un papel preponderante en la producción del prurito en el eczema^(3,4).

SEROTONINA EN EL PRURITO DEL ECZEMA

La expresión de serotonina (5 – hidroxitriptanina 5-HT), y sus

receptores llamados 1A y 2A, lo mismo que las proteínas transportadoras de serotonina (SERT), se han estudiado en pacientes con procesos inflamatorios secundarios a un eczema, especialmente en el eczema de contacto alérgico al níquel como también en la dermatitis atópica. Al parecer, aún faltan estudios, la serotonina forma parte muy importante en la estimulación y proliferación de interleucina 2 (IL-2), por medio del estímulo de esta molécula sobre las células mononucleares y las células de Langerhans que producen liberación de otras moléculas proinflamatorias como la IL-1beta. Hay indicios que la serotonina también participa en la activación no solo de linfocitos T sino también linfocitos B, en la respuesta de células como macrófagos y de anticuerpos frente a la inflamación. La serotonina se encuentra activa en piel inflamada, no en piel sana, así como también en glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y en folículos pilosos. El uso de Fluoxetina, Citalopram (inhibidores de la recaptación de serotonina), y de Ondansetrón (inhibidor de la 5-HT), han demostrado disminuir la actividad de la serotonina en las pieles enfermas de eczema en especial en el eczema de contacto alérgico y en la dermatitis atópica^(5,6).

ASPECTOS PSICOLÓGICOS DEL PRURITO EN EL ECZEMA

Aunque se sabe muy bien que el prurito se asocia a la inflamación neurobiológica cutánea, también se conoce muy bien la relación que hay entre el prurito y la parte psicosocial del paciente con eczema o con cualquier dermatosis crónica inflamatoria. Situaciones como la personalidad, estresores externos, conducta y factores sociales aumentan la sensación del prurito y la severidad del mismo, lo que hay que tener en cuenta siempre que se enfrenta el prurito en estos pacientes. La inflamación es la razón mas importante en los mecanismos de producción del prurito en el eczema, lo mismo que los cambios en la barrera cutánea y los receptores y transportadores de la serotonina, pero la presencia de factores agravantes como la personalidad del paciente y su conducta, (situaciones obsesivo compulsivas de rascarse o de limpiarse las lesiones con jabones, personalidad depresiva, etc., por ejemplo), juegan un papel muy importante en las variaciones de la gravedad y de la presentación clínica del prurito.

Hay muchos factores externos que producen stress que cambian la expresión de algunas enfermedades como los



eczemas, la dermatitis atópica y la psoriasis tales como pérdidas económicas, retiros del trabajo o divorcios, etc., lo mismo que situaciones ambientales y cognitivas. Aunque existen varias razones que explican los efectos que los cambios psicosociales producen en el prurito, se sabe que estas situaciones utilizan mediadores del tipo neuropéptidos, especialmente sustancia P (SP), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (GRP), así como también la serotonina, los receptores vaniloides y otros, que son mediadores muy importantes para el estímulo tanto de las fibras C, las células mononucleares y los mediadores del prurito, como para los factores neurológicos tipo NGF^(2,7).

TRATAMIENTO DEL PRURITO EN EL ECZEMA

Es siempre necesario el manejo causal del eczema, evitando los contactantes, mejorando la barrera cutánea, mejorando los factores ambientales y emocionales, pero con el conocimiento de nuevos factores agregados a la inflamación, la neurotransmisión de moléculas, etc., la terapia del prurito en el eczema, puede tener diversos matices que es importante tener en cuenta.

Los corticoides son la piedra angular en la terapia del eczema, tanto tópicos como sistémicos; ocupan el primer lugar por el efecto antiinflamatorio pero también por el efecto genómico y no genómico que tienen así como también por el efecto sobre los factores nucleares de transcripción. Los inhibidores de la calcineurina (Pimecrolimus y Tacrolimus) ocupan un lugar también importante, aunque no son tan potentes ni tan directos como los corticoides, pero por la similitud en la manera de

actuar, además del efecto sobre células T, con los corticoides, los convierten en una buena opción para “ahorrar” corticoides y disminuir efectos secundarios. La fototerapia, especialmente la luz ultravioleta B de banda angosta (UVB NB), así como también la UVA1, es otra opción de tratamiento especialmente en dermatitis atópica, eczema dishidrótico y eczema de contacto alérgico, por sus efectos sobre linfocitos T, receptores vaniloides, células de Langerhans y el factor de crecimiento neuronal (NGF), hasta el punto de mostrar “denervación” en zonas de prurito intenso. Dentro de las nuevas terapias que han mostrado eficacia estarían los inhibidores de la recaptación de serotonina como la Fluoxetina, la Olanzapina, la Mirtazapina y últimamente se ha descrito buena respuesta con el Ondansetrón (inhibidor de la 5 hidroxitriptamina)^(2,5-7).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Greaves M. Recent advances in pathophysiology and current management of itch. *Ann Acad Med Singapore*. 2007; 36:788-92,
- 2- Chalela JG, Ortiz J y cols. Prurito, fisiología. *Rev Chil Dermatol*. en prensa, 2008
- 3- Buddenkotte J, Stroh C, Engels IH, et al. Agonists of proteinase-activated receptor 2 stimulate upregulation of intercellular cell adhesion molecule-1 in primary human keratinocytes via activation of NF-kappa B. *J Invest Dermatol*. 2005; 124:38-45
- 4- Steinhoff M, Neisius U, Ikoma A, et al. Proteinase - activated receptor 2 mediated itch: a novel pathway for pruritus in human skin. *J Neurosci*. 2003; 23: 6176-80
- 5- Huang J, Li G, Xiang J, et al. Immunohistochemical study of serotonin in lesions of chronic eczema. *Int J Dermatol*. 2004; 43:723-6
- 6- El-Nour H, Lundeberg L, Abdel-Magid N, et al. Serotonergic mechanisms in human allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2007; 87: 390- 6
- 7- Verhoeven EW, De Klerk S, Kraaijaat FW. Et al. Biopsychosocial mechanisms of chronic itch in patients with skin diseases: a review. *Acta Derm Venereol*. 2008; 88: 211-8

VARON JOVEN CON LESIONES ERITEMATO-ESCAMOSAS DE LARGA DURACIÓN

Young male with long standing erythematous-squamous lesions.

Beatriz Di Martino Ortiz^{1*}, Oilda Knopfmacher^{1**}, Javier Menárguez Palanca^{2***}

RESUMEN

La parapsoriasis agrupa un número de estados patológicos caracterizados por lesiones eritemato-escamosas recalcitrantes en piel que no llenan los criterios de malignidad, y reflejan situaciones intermedias. Presentamos el caso de un varón joven con lesiones eritemato-escamosas de largo tiempo de evolución sin alteraciones del estado general y sin compromiso visceral. Hacemos una breve revisión clínica de la enfermedad y sus hallazgos histopatológicos.

Palabras Clave: parapsoriasis en grandes placas, parapsoriasis, micosis fungoides, linfoma cutáneo.

Dermatol Perú 2008; 18(3): 298-300

ABSTRACT

Parapsoriasis brings together a number of pathological conditions characterized by erythematous-squamous skin lesions that do not meet the criteria for malignancy, and reflect intermediate situations. We present the case of a young male with erythematous-squamous lesions of long time of evolution, without alterations of the general statement and without visceral compromise. We make a brief review of the clinical disease and its pathological findings.

Keywords: large plaques parapsoriasis, parapsoriasis, mycosis fungoides, cutaneous lymphoma.

HISTORIA CLÍNICA

Paciente varón de 34 años de edad, soltero, que trabaja como guardia de seguridad y procede de medio urbano, consultó por lesiones en abdomen de 6 años de evolución acompañadas de prurito. Antecedentes patológicos personales y familiares sin datos de interés.

En la exploración física se encuentra placas eritemato-escamosas de gran tamaño (>5 cm.), con escasas áreas purpúricas, confluentes, bien delimitadas, de bordes regulares, localizadas en miembros superiores, abdomen, flancos hasta porciones laterales de la espalda, región mamaria izquierda, glúteos y muslos hasta rodillas. Ausencia de infiltración cutánea a la palpación (Figuras 1 y 2).

HISTOPATOLOGÍA

El estudio histopatológico puso de manifiesto marcada atrofia epidérmica con pérdida de crestas interpapilares, paraqueratosis en parches no confluentes y degeneración vacuolar de la capa basal dermo-epidérmica, como principales hallazgos epidérmicos. En dermis superficial linfocitos en banda de morfología típica, presencia de escasos melanófagos y vasos dilatados. Epidermotropismo discreto (Figura 3).

* Médico especialista en Anatomía Patológica. Dermatólogo

** Profesor Adjunto y Jefe de Sala.

*** Médico especialista en Anatomía Patológica. PhD.

¹ Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción. Paraguay.

² Servicio y Departamento de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

Correspondencia: Dra. Beatriz Maria Di Martino Ortiz. Calle Paraguairí 1033 caso Teniente Farina. C.P.: 1325. Tel. Y Fax: 595 21 446 991. beatrizdimartino@gmail.com. Asunción-Paraguay.

Recibido: 17-09-2008

Aceptado: 23-09-2008



Figura 1



Figura 2

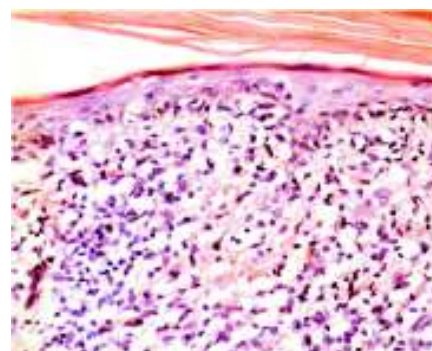


Figura 3

OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Los análisis de sangre y la radiografía de tórax fueron normales.

Perfil IHQ:

- CD3/CD5/CD4+
- CD7/CD8/GzB/Perforina-

Estudio molecular (PCR):

- Gen TCR-gamma (VD/J): ¿policlonal? ¿insuficiente?.

Frotis de sangre periférica:

- Negativo para células micóticas.

DIAGNÓSTICO

Infiltración dérmica superficial y media por un linfoma T cutáneo CD4+ de bajo grado de malignidad (LCCT), con discreto epidermotropismo, desarrollado sobre una Poiquilodermia Vascular Atrófica/Parapsoriasis en grandes placas.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO

Se remite el paciente al servicio de hematología para completa evaluación que arroja datos negativos de sistematización.

Se le medica con corticoides tópicos y antihistamínicos orales. Se plantea terapia con PUVA.

COMENTARIO

La parapsoriasis agrupa un número de estados patológicos caracterizados por lesiones eritemato-escamosas recalcitrantes en piel que no llena los criterios de malignidad, y reflejan situaciones intermedias.

Tradicionalmente se ha dividido en dos grupos:

- *Parapsoriasis en pequeñas placas*: forma benigna, que NUNCA evoluciona a un linfoma, si bien existen reportes en la actualidad que contradicen esta afirmación⁽¹⁾; y,
- *Parapsoriasis en grandes placas con o sin poiquilodermia*: después de décadas evolucionan a una micosis fungoide (MF) o linfoma cutáneo de células T (LCCT) en más del 50% de casos.

La parapsoriasis en grandes placas es considerada un desorden inflamatorio premaligno con tendencia a evolucionar a una micosis fungoide. Algunos autores la consideran como una manifestación cutánea precoz de un LCCT⁽²⁾. Todos los grupos de edad se pueden afectar, con ligero predominio masculino. Las regiones mamarias y glúteas son las más afectadas.

Clínicamente, las placas son grandes (>5cm.) y escasas, con descamación pitiriasiforme (variante poiquilodermatosa), telangiectasias, pigmentación reticulada y sin infiltración cutánea.

Las lesiones pueden permanecer sin cambios durante décadas, o mostrar lento crecimiento en algunos casos. No hay placas ni tumores salvo cuando evoluciona a un LCCT.

Los hallazgos histopatológicos muestran atrofia epidérmica con pérdida de crestas interpapilares (forma poiquilodermatosa) bajo parches de paraqueratosis. La zona subepidérmica está libre de linfocitos, los que se acumulan en banda en dermis superficial. No hay epidermotropismo, como se ve en los estadios iniciales de la MF. La variante poiquilodermatosa muestra adicionalmente vasos dilatados en la dermis superior.



El diagnóstico diferencial se establece con la forma benigna de parapsoriasis o parapsoriasis en pequeñas placas, donde las mismas no sobrepasan los 5 cm. de diámetro, son ovaladas, más frecuentes en tronco y extremidades superiores y donde la expectativa de vida es comparable a la de la población general⁽³⁾. Otros diagnósticos diferenciales incluyen eccema crónico, eccemátide y psoriasis.

No hay diferencia significativa de supervivencia entre la población general y los pacientes con afectación cutánea inferior a 10%. Sin embargo cuando la afectación cutánea es >10%, como se ve en la parapsoriasis de grandes placas y tal como es el caso de nuestro paciente, casos esporádicos pueden mostrar transformación a MF, tras décadas de la enfermedad⁽⁴⁾.

En cuanto a los tratamientos de estas lesiones de parapsoriasis y MF en estadios precoces se ha propuesto a los corticosteroides tópicos, mostazas nitrogenadas, PUVA terapia, fototerapia, etc. con variables resultados^(5,6).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Belousova IE, Vanecek T, Samtsov AV, Michal M, Kazakov DV. A patient with clinicopathologic features of small plaque parapsoriasis presenting later with plaque-stage mycosis fungoides: report of a case and comparative retrospective study of 27 cases of "nonprogressive" small plaque parapsoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59(3):474-82.
2. Väkevä L, Sarna S, Vaalasti A, Pukkala E, Kariniemi AL, Ranki A. A retrospective study of the probability of the evolution of parapsoriasis en plaques into mycosis fungoides. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85(4):318-23.
3. Burg G, Santucci M, Smoller B, Guitart J, Everett M, Kempf W. Parapsoriasis. Table 4.03 Criteria for distinguishing benign and premalignant forms of parapsoriasis en plaques. En: WHO Blue Book. Classification of tumours. Pathology & Genetics. Skin Tumours. Lyon: IARC Press; 2006: 215-6.
4. Kim Y, Liu H, Mraz-Gernhard S, Varghese A, Hoppe R. Long-term Outcome of 525 Patients With Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. Clinical Prognostic Factors and Risk for Disease Progression. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 857-66.
5. Clark C, Dawe R, Evans A, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 Phototherapy for Patch-Stage Mycosis Fungoides. *Arch Dermatol.* 2000; 136:748-52.
6. Tamagawa R, Katoh N, Shimazaki C, Okano A, Yamada S, Ichihashi K, Masuda K, Kishimoto S. Lymphoma with large-plaque parapsoriasis treated with PUVA. *Eur J Dermatol.* 2005; 15(4):265-7.

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE PLEURITIS TUBERCULOSA

Leukocytoclastic vasculitis as first manifestation of tuberculous pleuritis

Leonidas Carrillo Ñ^{1,2a}, Silvia Pintado C^{1,3a}, Gabriela García N^{2b}, César Chian G^{2c}

RESUMEN

En nuestro país la tuberculosis es aún una enfermedad muy prevalente. La tuberculosis puede comprometer cualquier órgano, uno de ellos es la piel. Este compromiso dérmico, se puede evidenciar por la formación de inmunocomplejos que se depositan en la piel y se manifiestan como vasculitis leucocitoclástica.

Se presenta el caso de un paciente de 34 años, con un tiempo de enfermedad de cuatro meses, cuyas manifestaciones clínicas iniciales fueron púrpura palpable en miembros inferiores y poliartralgias, quien recibió antiinflamatorios no esteroideos durante un mes, presentando leve mejoría de dichas lesiones; luego de un periodo subclínico reinicia sintomatología con fiebre, astenia y dolor torácico. Se evidenció derrame pleural izquierdo, el cual dio como resultado un exudado mononuclear y adenosin deaminasa elevada. En la biopsia pleural se observó granulomas y se evidenció BK positivo. En la biopsia de piel se evidenció una vasculitis leucocitoclástica.

Recibió tratamiento específico esquema I, con evolución clínica favorable a los diez días

Palabras clave: tuberculosis, derrame pleural, vasculitis leucocitoclástica

Dermatol Perú 2008; 18(3): 302-307

ABSTRACT

In our country tuberculosis is still a very prevalent disease. Tuberculosis can affect any organ, included the skin. This cutaneous disorder can be evidenced by the formation of immunocomplex that are deposited at the skin and manifested as leukocytoclastic vasculitis. We describe the case of a 34 years old patient, with an illness time of four months, whose initial clinical manifestations were palpable purpura on the lower limbs and polyarthralgia, received non-steroidal antiinflammatory drugs for a month, showing slight improvement from such injury; after a subclinical period its symptoms restarts with fever, fatigue and pain chest. There was evidence of left pleural effusion, which resulted in an mononuclear exudate and elevation of adenosine deaminase. Pleural biopsy showed granulomas and positive BK. Skin biopsy showed leukocytoclastic vasculitis.

The patient received first line antituberculosis drugs with favorable clinical outcome after ten days.

Key words: tuberculosis, pleural effusion, leukocytoclastic vasculitis.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es conocida como la gran simuladora, dada la diversidad de formas clínicas de su presentación. Las manifestaciones cutáneas de la tuberculosis corresponden al 1,5 % de las formas extrapulmonares⁽¹⁾. La tuberculosis puede comprometer cualquier órgano, y uno de ellos es la piel. El compromiso cutáneo que puede evidenciarse es variado, donde la presencia del *Micobacterium tuberculosis* se demuestra directa o indirectamente, y la otra es por la formación de inmunocomplejos que se depositan en la piel y se manifiestan como púrpura palpable o vasculitis leucocitoclástica^(2,3).

La vasculitis leucocitoclástica, conocida también como vasculitis por hipersensibilidad, es una vasculitis de

¹ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima. Perú.

² Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Ministerio de Salud. Lima, Perú.

³ Clínica - Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Ministerio de Salud. Lima, Perú.

^a Médico Internista; ^b Interna de Medicina; ^c Médico Patólogo.



pequeños vasos la cual se caracteriza por necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos, extravasación de los hematíes y la presencia perivascular de leucocitos polimorfo nucleares con núcleos fragmentados^(2,3).

Existen muchas causas de vasculitis por hipersensibilidad y los antígenos más comúnmente implicados son drogas, productos químicos y microorganismos^(2,3). Las drogas e infecciones causan aproximadamente el 10 % de las lesiones de vasculitis cutánea^(4,6). Se han descrito muy pocos casos de vasculitis cutánea de pequeños vasos asociada a tuberculosis.

Se presenta el caso de una vasculitis leucocitoclástica como primera manifestación de tuberculosis pleural. Es importante considerar este diagnóstico porque la asociación de esta vasculitis se da con mucha mayor frecuencia asociadas a otras patologías.

REPORTE DE CASO

Varón de 34 años de edad, natural de Lima y procedente de Chosica, casado, comerciante. Sin antecedentes personales patológicos contributorios y con los siguientes antecedentes familiares: padre fallecido por anemia hemolítica autoinmune, hermana fallecida de leucemia y abuela materna diabética fallecida por neoplasia maligna de mama. Sin otros antecedentes de interés.

El paciente ingresa al Servicio de Medicina 2-I del Hospital Nacional Arzobispo Loayza por consultorio externo de Medicina, refiriendo un tiempo de enfermedad de cuatro meses. Inició su enfermedad con artralgias en ambas rodillas y tobillos, acompañadas de edema con fóvea en miembros inferiores, además lesiones máculopapulares, eritematosas múltiples en miembros inferiores de 0.5-1 cm de diámetro (Figura 1, lesión en involución); por este motivo acude a médico particular quien le prescribe ciprofloxacino durante 10 días. La sintomatología persiste por lo cual el paciente dos meses antes del ingreso a nuestro hospital acude a consultorio de dermatología de otro nosocomio, donde le realizan diversos análisis tales como hemoglobina, hematocrito, hemograma los cuales estuvieron dentro de límites normales, VSG: 65mm/h, PCR: 12mg/L, factor reumatoide: 45 UI/ml y ferritina: 327 ng/ml, estudios serológicos para VIH y sífilis negativos, un examen radiológico de tobillos: estructuras articulares de aspecto normal, aumento de partes blandas en tobillo izquierdo.

Además le realizan una biopsia de las lesiones dérmicas, informándose el estudio anatómico patológico como vasculitis superficial; luego del cual lo derivan a consultorio de reumatología, donde le prescriben analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno y naproxeno) y le indican análisis para completar estudio, los cuales no se realizaron. Dolorabilidad en articulaciones disminuye discretamente. Desde hace un mes presencia de fiebre intermitente, la cual remite en ocasiones con antipiréticos orales, acompañado de sudoración nocturna, además paciente refiere pérdida ponderal de 7,5 kilos en dos meses y medio. Nota cambio en las lesiones, éstas empiezan a tornarse color marrón, se hiperpigmentan. Una semana antes de acudir a nuestro hospital presenta disnea por lo que le solicitan exámenes de aglutinaciones, estudio de brucelas, ANA, ANCA con resultados negativos; una radiografía de tórax evidencia derrame pleural, por lo cual derivan al paciente al hospital Loayza para estudio y tratamiento.

Al examen físico. paciente con una PA: 110/80, FC: 70 / min, FR: 21 / min y febril, en regular estado general, de hidratación y nutrición, con palidez leve de piel y mucosas, lesiones maculares descamativas de hiperpigmentadas de 0.5-1cm de diámetro, múltiples en ambas piernas, confluyentes en algunos casos y a predominio de tobillos, platoniquia bilateral. Leve edema con fóvea en ambos tobillos. No presenta adenopatías. En tórax y pulmones: a la auscultación en aparato respiratorio disminución del murmullo vesicular en base de hemitórax izquierdo y presencia de matidez en dicha zona. Aparato cardiorrespiratorio: ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos. Resto del examen físico dentro de parámetros normales.

Dentro de los exámenes auxiliares: hemoglobina: 11,8 g/dl; hematocrito: 36,8%; leucocitos: 11 730 (N: 75 %, A: 3 %, S: 72 %, E: 2 %, B: 1 %, M: 7 %, L: 15 %, mielocitos y metamielocitos 0 %), plaquetas 590 000/mm³. Frotis de sangre periférica: serie roja y blanca normal, plaquetas aumentadas en lámina; glucosa: 95 mg/dl; urea: 23 mg/dl; creatinina 0,68 mg/dl; proteínas totales: 7,82 g/dl; albúmina: 4,10 g/dl; globulina 3,72 g/dl; transaminasa glutámicooxalacética: 81 U/ ml; transaminasa glutamicopirúvica: 82 U/ml; fosfatasa alcalina: 193 U/L; tiempo de protrombina: 14,4"; INR 1,16; deshidrogenasa láctica: 440 UI/L; bilirrubinas total y fraccionada dentro de límites normales.



Análisis de gases arteriales: pH 7,48; PO₂: 81; PCO₂: 37,7; HCO₃: 28,3; saturación: 96,7%.

Hemocultivo: primera, segunda y tercera muestra negativas.

Examen completo de orina: leucocitos 0-1/c, hematíes 8-10/c y urocultivo: negativo. Proteinuria en 24hs: 72mg en 3600mL

Radiografía de tórax frontal: opacidad basal yuxta parietal externa izquierda en relación a derrame pleural. (Figura 2). Ecografía torácica: presencia de líquido de aspecto denso en el hemitórax izquierdo de aproximadamente 200cc. Engrosamiento pleural. Tomografía axial computarizada torácica: derrame pleural basal derecho asociado a atelectasia. No se evidencian masas. (Figuras 3A, 3B).

Se revisa lámina de biopsia de piel realizada previamente en otro hospital donde se evidencia vasculitis leucocitoclástica. (Figura 4)

En la evolución, el paciente recibe tratamiento sintomático, permanece febril (hasta 39 grados por 8 días) luego del cual empieza la disminución del dolor en

miembros inferiores y de la disnea. No presencia de tos, expectoración, ni dolor pleurítico. Se realiza toracocentesis diagnóstica, obteniéndose 30 cc de líquido amarillo citrino, con estudio de líquido pleural: pH 8; glucosa 54; proteínas 6,41; albúmina 3,56; DHL 952; leucocitos 18-20/c; recuento de células 230/mm³, 100 % mononucleares, Gram negativo y test de adenosin de aminosasa (ADA) en 83,2 U/L.

Se realiza biopsia pleural obteniéndose el siguiente diagnóstico anatomopatológico: formación de granuloma incipiente. BK positivo. (Figura 5)

Ingresa al programa de control de tuberculosis para tratamiento y recibe esquema I, con mejoría clínica a los diez días.

DISCUSIÓN

Las enfermedades de los vasos sanguíneos han sido reconocidas desde la antigüedad, pero es improbable que la enfermedad arterial inflamatoria haya sido reconocida por los médicos en ese entonces. Si ellos habían observado casos de vasculitis ellos no habían



Figura 1.



Figura 2.



Figura 3a.

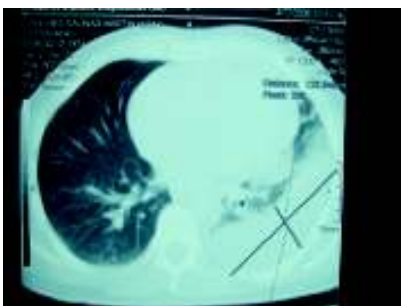


Figura 3b.

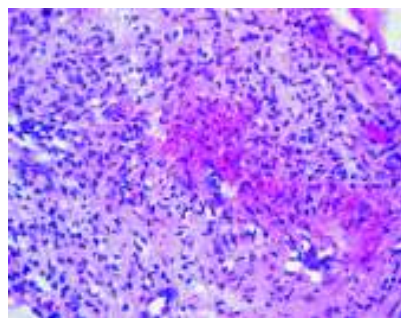


Figura 4.

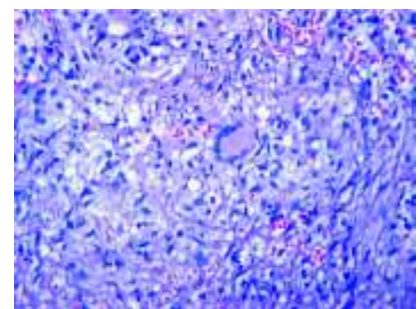


Figura 5.



reconocido su naturaleza inflamatoria. El aneurisma sífilítico de la aorta había sido descrito por el profesor Antoine Saporta en 1554⁽⁷⁾.

Las enfermedades de los vasos sanguíneos asociados con inflamación permanecen relativamente oscuras hasta Hunter, cuando a finales del siglo XVIII en Londres realiza sus observaciones sobre la flebitis. Hunter fue el primero en reconocer la inflamación de las venas y el primero en demostrar la musculatura de las arterias. El postuló que los aneurismas arteriales eran causados por enfermedad de la arteria y no simplemente por la debilidad de su pared. Después del trabajo de Hunter, el interés por los vasos sanguíneos creció rápidamente. En 1815, Hodgson en Londres probablemente dio el primer ejemplo de vasculitis no sífilítica de la "capa interna" de las arterias derivada de muchas causas, incluyendo la presión intravascular excesiva, punción, ligadura, e inflamación sistémica⁽⁸⁾.

Un caso de inflamación sistémica, probablemente una infección sistémica, fue descrita en un hombre quien retornó a Inglaterra de Jamaica con bronquitis y neumonía. Aortitis fue descubierta en la autopsia. En ese mismo trabajo, Hodgson diferenció las lesiones de la aortitis sífilítica y las ateroscleróticas. En años posteriores varias formas de fiebre persistente fueron frecuentemente atribuidas a inflamación de las arterias. Virchow atribuyó la aterosclerosis a irritación inflamatoria de la íntima, la cual él llamó "endoarteritis crónica sinonodosa", una noción que fue posteriormente refutada por uno de sus estudiantes, Julius Cohnheim⁽⁸⁾.

El origen anatómico de la inflamación arterial fue una de las principales actividades de investigación en la última mitad del siglo XIX. Rokitsanski vio la arteritis como un proceso de la adventicia o de la capa exterior (o como él llamó, la adventicia con la media). Él creía que la inflamación arterial no empezaba en la "capa media" solamente ni en la íntima (o la membrana celular mejor vista como la íntima con endotelio). Sin embargo Virchow encontró muchos ejemplos de inflamación de la íntima, especialmente de la interfase íntima-media, en experimentos con pacientes y animales, y pensaba que la inflamación podría comenzar en estas capas. El proceso inflamatorio en estos casos fue causado por trauma que afecta los vasos, trombosis, cáncer o infección⁽⁷⁻⁹⁾.

La vasculitis leucocitoclástica, conocida también como

vasculitis por hipersensibilidad, es una vasculitis de pequeños vasos que frecuentemente compromete órganos sistémicos más que la piel, como articulaciones, tracto gastrointestinal y riñones. Si esto está confinado a las venas postcapilares dérmicas, entonces se habla de vasculitis leucocitoclástica. La histopatología se caracteriza por necrosis fibrinoide de las paredes de los vasos, extravasación de los hematíes y la presencia perivascular de leucocitos polimorfo nucleares con núcleos fragmentados⁽²⁾.

Existen muchas causas de vasculitis por hipersensibilidad y los antígenos más comúnmente implicados son drogas, productos químicos y microorganismos⁽¹⁰⁾. Drogas e infecciones causan aproximadamente el 10 % de las lesiones de vasculitis cutánea⁽⁴⁻⁶⁾. Varios agentes infecciosos tales como bacterias, virus, hongos, protozoos y helmintos están asociados con vasculitis. Sin embargo, la vasculitis leucocitoclástica se reporta raramente asociada a *Micobacterium tuberculosis*^(2,11).

Micobacterium tuberculosis ha sido incluida en esta lista desde 1967, cuando Parish et al. mostraron la existencia de antígenos de esta bacteria en lesiones nodulares vasculíticas de dos pacientes con tuberculosis. Sin embargo, sólo pocos reportes de esta asociación se han encontrado en los últimos treinta años, y sus mecanismos fisiopatológicos y etiopatogénicos aún permanecen poco claros^(2,9).

Se han descrito muy pocos casos de vasculitis cutánea de pequeños vasos asociadas a tuberculosis pulmonar, uno de los cuales era la púrpura de Schoenlein – Henoch y el resto era la típica vasculitis leucocitoclástica. También se han visto casos asociados al inicio del tratamiento antituberculoso con rifampicina⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Existen dos tipos de lesiones de piel asociadas con tuberculosis: a) Lesión directa, donde el bacilo está presente, producida por tres diferentes mecanismos (inoculación de una fuente exógena, micobacteriosis cutánea de una fuente endógena o por diseminación contigua o por autoinoculación y la tercera el aumento de la diseminación hematológica) y b) la vasculitis por hipersensibilidad, donde el microorganismo no ha sido encontrado y el mecanismo patogénico propuesto es el depósito (en la pared de los pequeños vasos) de complejos inmunes formados por anticuerpos contra las proteínas del *Micobacterium tuberculosis*^(3,11,13).

La existencia de complejos inmunes circulantes ha sido



demostrada en 56 % de pacientes con tuberculosis pulmonar activa y esto sugiere que la medición secuencial de esos complejos puede ser útil como una guía para evaluar la respuesta al tratamiento antituberculoso⁽¹¹⁾.

Cabe señalar que no todos los complejos inmunes en tuberculosis causan vasculitis, y la prevalencia de vasculitis en tuberculosis parece ser muy baja. En un estudio de Visser y Heyl se encontró sólo un caso de vasculitis leucocitoclástica de un total de noventa y dos casos de tuberculosis cutánea⁽⁹⁾. Es decir, aunque la incidencia es rara, la tuberculosis debe ser considerada como una posible causa de vasculitis leucocitoclástica.

Tradicionalmente se considera a la tuberculosis como una de "las grandes simuladoras", este nombre deriva de su gran variedad de manifestaciones clínicas y formas de presentación. La tuberculosis es una enfermedad sistémica por lo que es frecuente que se la incluya en la lista de diagnósticos diferenciales de innumerables patologías⁽¹⁵⁾. Como tal la vasculitis puede ser el primer síntoma de la tuberculosis, como en nuestro caso, o aparecer después del diagnóstico.

Nuestro paciente ingresa con un tiempo de enfermedad de cuatro meses, la cual comenzó con lesiones dérmicas y artralgias, con reactantes de fase aguda elevados, lo cual nos sugería la existencia de un proceso inflamatorio. Se realizó una serie de estudios para descartar enfermedades infecciosas como sífilis, brucelosis, fiebre tifoidea, HIV.

Ante un paciente con compromiso multisistémico se requiere un diagnóstico diferencial que incluya patologías autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y vasculitis. El paciente tuvo resultado de ANA y ANCA negativos. Si bien es cierto que existe lupus eritematoso sistémico que puede ser seronegativo, es decir ANA negativo, esto es muy poco frecuente (sólo 5 %), el cuadro clínico no es suficiente para completar cuatro de los once criterios dados por la Asociación americana de reumatología (ARA) en 1997⁽¹⁶⁾.

Si bien las vasculitis por hipersensibilidad pueden presentarse solas o asociadas a vasculitis sistémicas, éstas pueden ser clasificadas como ANCA positivas y ANCA negativas, y dentro de ellas la enfermedad de Wegener resulta la más cercana, pero al igual que en el lupus las manifestaciones clínicas son poco sugerentes y en dicha enfermedad la presencia de ANCA es muy significativa.

Además el resultado de la biopsia de piel nos habla de una vasculitis leucocitoclástica.

La tuberculosis extrapulmonar supone el 10 - 20 % del total de tuberculosis⁽¹⁷⁾ y en otras series constituye hasta el 40 %⁽¹⁸⁾ y la tuberculosis cutánea es una rara condición, ya que sólo constituye el 1,5 % de los casos de tuberculosis extrapulmonar⁽¹⁾. El paciente no tiene historia de contactos TB, pero en nuestro país la tuberculosis es aún una enfermedad muy prevalente. Según datos de la OMS para el año 2006 la prevalencia de tuberculosis en nuestro país fue de 187 por 100 000 habitantes⁽¹⁹⁾.

La asociación de tuberculosis y vasculitis ocurre más en pacientes jóvenes, con inmunidad normal y tuberculosis crónica no tratada⁽¹²⁻¹⁴⁾, lo cual coincide con nuestro paciente, quien tiene una historia de lesiones dérmicas de meses.

El cuadro clínico de la vasculitis leucocitoclástica asociada a tuberculosis se caracteriza porque el compromiso dérmico tiene una localización más frecuente en los pequeños vasos de las extremidades inferiores ya que los pacientes desempeñan normalmente sus labores, y el depósito se ve afectado por la gravedad. Esta fue la manifestación inicial de la enfermedad del caso presentado. Además de las lesiones de la piel, las principales características clínicas incluyen púrpura palpable y petequias, fiebre, malestar general, mialgias y artralgias^(12,20), muchos de estos signos y síntomas reportados en este caso.

El estudio de líquido pleural fue de gran ayuda diagnóstica. Nosotros encontramos la presencia de vasculitis leucocitoclástica en un paciente con diagnóstico de tuberculosis pleural, evidenciado por el estudio de líquido pleural con características de exudado, el estudio de ADA compatible con tuberculosis y confirmado por la presencia del bacilo en el estudio anatomopatológico realizado en pleura.

Son pocos los reportes dados por la literatura que describen vasculitis leucocitoclásticas asociadas a tuberculosis. Entre éstas se han descrito asociadas a tuberculosis pulmonar, tuberculosis pulmonar más linfadenitis tuberculosa, linfadenitis tuberculosa, tuberculosis del tracto urinario y pleuritis tuberculosa⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Este último caso similar al de nuestro paciente.

El tratamiento es la terapia estándar anti tuberculosa, y en pocos casos puede necesitarse el uso de corticoides, como



en el caso de vasculitis sistémica con repercusión global. Nuestro paciente recibió tratamiento anti tuberculoso con esquema I, con respuesta clínica favorable, fue dado de alta para manejo y control ambulatorio, a los diez días fue evaluado evidenciándose una evolución muy favorable.

En conclusión, como ya hemos mencionado, una de las enfermedades grandes simuladoras es la tuberculosis y el caso presentado es una muestra de ello, motivo por el cual ante la presencia de toda vasculitis cutánea debe considerarse a la tuberculosis dentro del diagnóstico diferencial.

La evolución clínica de la púrpura palpable fue favorecida por la administración de AINES durante más de un mes, indicación que le fue prescrita en otra institución; a juzgar por sus características las lesiones a las que asistimos eran máculas múltiples de pequeño tamaño diámetro hiperpigmentadas, acompañadas por áreas de descamación de la piel, las que evidenciaban su remisión; hacemos esta observación, en tanto que la literatura no reporta el uso de AINES para la condición de vasculitis leucocitoclástica en tuberculosis, dado que el tratamiento definitivo es controlando la enfermedad de fondo con tratamiento antituberculoso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Vashisht P, Sahoo B, Khurana N, Reddy B. Cutaneous Tuberculosis in Children and Adolescents: A Clinicohistological Study. *J EADV*. 2007; 21:40-7.
- 2.- Jessop SJ. Cutaneous Leucocytoclastic Vasculitis. A clinical and aetiological study. *Br J Dermatol*. 1995; 34:942-5.
- 3.- Mínguez P, Pintor E, Burón R, Díaz - Pollan B, Puche JJ, Pontes JC. Pulmonary Tuberculosis presenting with Cutaneous Leucocytoclastic Vasculitis. *Infection*. 2000; 28 (1):55-7.
- 4.- González S, Puras M, Valledor AR, Loma R. Análisis clínico de 91 casos de vasculitis de mediano y pequeño vaso en adulto. *An Med Int*. 2003; 20(9):461-5.
- 5.- Naides SJ. Know infectious causes of vasculitis in man. *Cleve Clin J Med*. 2002; 69: SII 15-SII 19.
- 6.- Bertoli AM, Alarcón GS. Classification of Vasculitides: Are they clinically useful? *Curr Rheumatol Rep*. 2005; 7:265-9.
- 7.- Matteson EL. Historical Perspective of Vasculitis: Polyarteritis Nodosa and Microscopic Polyangitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2002; 4: 67 - 74.
- 8.- Matteson EL. Notes on the History of Eponymic Vasculitis: the Disease of Henoch and Schönlein, Wegener, Churg and Strauss, Horton, Takayasu, Behcet and Kawasaki. *Arthritis Care Res*. 2000; 13(4):237-45.
- 9.- Iglesia A, Restrepo J, Valle R, Osorio E, Bolaños A, Méndez O, et al. Historia de las vasculitis. *Rev Col Reumatol*. 2002; 9(2):87-121.
- 10.- Vivas V. Vasculitis cutánea. Conceptos actuales. *Derm Venez*. 1996, 34:101-6.
- 11.- Kim HM, Park YB, Maeng HY, Lee SK. Cutaneous Leucocytoclastic Vasculitis with Cervical Tuberculous Lymphadenitis: a case report and literature review. *Rheumatol Int*. 2006; 26:1154-7.
- 12.- Guisado ME, Domínguez A, Fernández MD, Muniain MA. Vasculitis Leucocitoclástica Cutánea asociada a Tuberculosis. *Reumatol Clin*. 2007; 3(6):278-9.
- 13.- Lee AY, Jang JH, Lee KH. Two cases of Leucocytoclastic Vasculitis with Tuberculosis. *Clin Exp Dermatol*. 1998; 23:225-6.
- 14.- Sais G, Vidaller A, Jucgla A, Peyri J. Tuberculous Lymphadenitis presenting with Cutaneous Leucocytoclastic Vasculitis. *Clin Exp Dermatol*. 1996; 21:65-6.
- 15.- Yamazaki MA, González E, Castañeda JL. Tuberculosis y Lupus Eritematoso Sistémico ¿Cuál mimetiza a cuál? *Acta Pediatr Mex*. 2006; 27(6):341-8.
- 16.- Klippel JH. Principios de las Enfermedades Reumáticas. Arthritis Foundation. Bogotá: Educación Médica Continua Ltda; 2001.
- 17.- Fanlo P, Tiberio G. Tuberculosis Extrapulmonar. *An Sist Sanit Navar*. 2007; 30(2): 143-62.
- 18.- Casalini C, Matteelli A, Saleri N, Caligaris S, Grafemberghi S, Pizzocolo C, et al. Nodular Lesion of the Skin as Primary Cutaneous Tuberculosis. *J Travel Med*. 2003; 10:306-8.
- 19.- WHO. World Health Organization. http://www.who.int/whosis/database/core/core_select_process.cfm?countries=&per&indicators=TBIncidenceRate&indicators=TBPrevRate#.
- 20.- Mestanza M, Zurita C, Zurita J, Vallejo A, Coloma A. Musculoskeletal Manifestations in Patients with Tuberculosis. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12(4) S1 - S10: S6.

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO DISCOIDE CRÓNICO EN UN PACIENTE CON PSORIASIS VULGAR

Chronic discoid lupus erythematosus in a patient with psoriasis vulgaris

Israel Alfonso-Trujillo¹, Jonathan Arguello Moya², Ernesto Arteaga Hernández³, María Antonia Rodríguez García¹, Sonia Collazo Caballero¹, Mariuska Álvarez Labrada⁴.

RESUMEN

Se presentó paciente de sexo femenino de 48 años de edad con antecedentes de psoriasis de 15 años de evolución (confirmada con estudio histopatológico). Su primer brote se relacionó con evento estresante personal. Hace un año comenzó con lesiones diseminadas, que empeoraban con el sol, producían cicatrices y no respondían al tratamiento habitual. Por tal motivo acude nuevamente a nuestro centro. En esta ocasión se le diagnosticó lupus eritematoso, el cual se confirmó con la histología. La paciente no aquejaba sintomatología articular ni sistémica. Todos sus estudios (hemáticos, hemoquímicos, inmunológicos y de función renal) fueron normales. Finalmente se concluyó con el diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo discoide crónico asociado a psoriasis vulgar.

Palabras claves: Lupus eritematoso crónico discoide, psoriasis vulgar.

Dermatol Perú 2008;18(3):308-311

ABSTRACT

We present a 48 years old female patient, with a personal history of psoriasis since 15 years ago (confirmed by histological study). The first episode was related with a personal stressant event. Since one year ago the patient presented lesions that shown a different location and get worse with sun exposure, healed with scars, and present a poor response to the habitual treatment. At that moment the patient was diagnosed with discoid lupus erythematosus confirmed by histological study, she never complaint any articular or systemic symptoms and the haematological and immune lab findings and renal tests were normal. We concluded that the diagnosis was discoid lupus erythematosus associated to psoriasis vulgaris.

Key words: Discoid lupus erythematosus, psoriasis vulgaris.

INTRODUCCIÓN

Psoriasis, palabra derivada del griego, etimológicamente significa: *psor: prurito, iasis: estado*⁽¹⁾. Se define como una dermatosis crónica y recidivante, caracterizada por pápulas y placas eritemato-escamosas con infiltración variable, bien definidas, que se localizan principalmente en codos, rodillas, región sacra y piel cabelluda, aunque puede afectar también, toda la superficie cutánea, incluyendo las uñas⁽¹⁻⁵⁾.

Lupus, palabra derivada del latín, etimológicamente significa *lobo*, refiriéndose a que la enfermedad destruye y corroe la piel, al igual que la mordida de un lobo. El lupus eritematoso tiene distintos estadios de su espectro inmunológico (formas sistémicas, sudagudas o crónicas), a pesar de ser una entidad única. El *lupus eritematoso crónico discoide* o *lupus eritematoso cutáneo crónico* se define como una dermatosis de curso crónico y etiología desconocida, caracterizada por placas eritemato-escamoatróficas, de bordes irregulares, pero bien definidas, que se localizan con mayor frecuencia en la cara (región malar y nariz), el cuero cabelludo y el oído externo, aunque puede afectar también otras áreas fotoexpuestas

1- Especialista de Dermatología y Master en Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario: "Hermanos Ameijeiras".

2- Residente de Dermatología. Hospital Clínico Quirúrgico: "Hermanos Ameijeiras".

3- Especialista de Anatomía Patológica. Hospital Clínico Quirúrgico Universitario: "Hermanos Ameijeiras".

4- Especialista en Medicina General Integral. Policlínico Docente: "Manáguas".

Recibido: 30-04-2008

Aceptado: 15-08-2008



como la v del escote, el dorso de las manos, antebrazos y brazos^(6,7).

La psoriasis y el lupus son dos dermatosis independientes, que desde el punto de vista clínico e histopatológico son totalmente distinguibles y diferenciables. En ambas enfermedades la patogenia es desconocida, sin embargo tienen en común un probable origen autoinmune. Este probable origen común pudiese favorecer la asociación de ambas enfermedades en un mismo paciente.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente de sexo femenino de 48 años de edad, quien hace 15 años atrás, posteriormente a la pérdida de un ser amado, presentó lesiones eritemato-escamosas infiltradas, localizadas en codos y rodillas, asociados a prurito ligero. Se le diagnosticó psoriasis (corroborado con el estudio histológico. Figura 1) y se le prescribió tratamiento tópico con crema de triamcinolona. La paciente logró remisión de las lesiones en pocos días, recidivando muchas veces, y mejorando con algún tratamiento tópico (aloe, clobetasol, triamcinolona, betametasona, dexametasona, hidrocortisona, coriodermina, vimang, calcipotriol, etc.). Hace un año comenzó con lesiones eritematoescamosas en mejillas, dorso de nariz, cuero cabelludo y pabellones auriculares, al inicio la paciente no les dio importancia por pensar que se trataban de lesiones de su enfermedad de base, sin embargo la rebeldía a la terapéutica y la aparición de cicatrices en las lesiones motivaron acudir a nuestro centro. En la consulta se constatan placas eritematoescamoatróficas en ambas mejillas (Figura 2), dorso de nariz y concha de la oreja derecha asociadas a pequeña

área de alopecia cicatricial localizada en la región parietal ipsilateral. En esta ocasión se realizó el diagnóstico clínico de lupus eritematoso cutáneo discoide crónico y se corroboró con una biopsia de piel (Figura 3). La paciente no aquejaba sintomatología articular ni sistémica.

La biopsia por inmunofluorescencia directa fue positiva en la piel enferma y negativa en la piel sana expuesta. Se realizaron análisis de sangre (serie hemática y hemoquímica), estudios inmunológicos (VDRL, ANA, ICC, C3, C4, factor reumatoideo, células LE, anti DNA de doble cadena), proteinuria de 24 horas y Addis de 2 horas. Todos los resultados fueron normales.

Se concluyó con el diagnóstico de lupus eritematoso discoide crónico asociado a psoriasis vulgar.

DISCUSIÓN

En la psoriasis y en el lupus eritematoso la etiología es desconocida aunque probablemente se traten de dos dermatosis de origen autoinmune^(1,3,6,7). En su génesis parecen influir factores inmunitarios, genéticos, psicosomáticos, ambientales e infecciosos⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En ambas afecciones hay varios datos que sugieren la participación del sistema inmune en su etiología y patogenia. Entre los más importantes se pueden mencionar^(1,6-9,11,12): la presencia de numerosas células T en el interior de ambas lesiones; en el lupus eritematoso existen depósitos policlonales de inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM) y complemento (C1, C3) en la unión dermoepidérmica (prueba de banda lúpica), la presencia de autoanticuerpos e

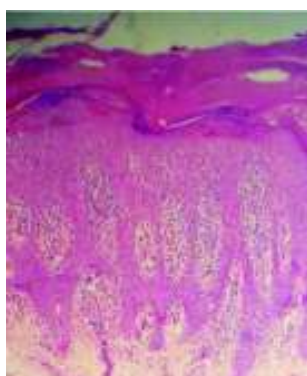


Figura 1. H&E. 25 X



Figura 2. Lesiones eritemato-escamosas atróficas en mejillas y dorso de nariz

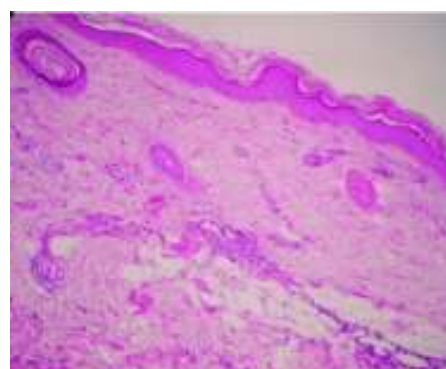


Figura 3. H&E 10X



inmunocomplejos circulantes en la forma sistémica del lupus; las alteraciones de la cantidad y distribución de las células de Langerhans y los macrófagos fagocíticos (pacientes psoriásicos); la expresión inmunodependiente de moléculas de adhesión sobre los queratinocitos (pacientes psoriásicos); los efectos beneficiosos de modalidades terapéuticas que afectan en grado significativo al sistema inmune⁽¹¹⁻¹³⁾. En este caso los hallazgos coinciden con lo reportado por la literatura para ambas afecciones, y la prueba de banda lúpica fue negativa en la piel sana expuesta, al igual que los inmunocomplejos circulantes, pues no se trata de la forma sistémica de la enfermedad.

Desde el punto de vista genético se han visto asociaciones entre estas enfermedades y los productos genéticos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)^(14,13-16). En el presente caso no se determinaron los HLA.

En ambas afecciones se ha visto estrecha relación entre la aparición y/o exacerbación de las lesiones con el estrés emocional (muerte de seres queridos, accidentes, guerras, ocupaciones estresantes)^(1,2,6,7). En el caso reportado los brotes de ambas enfermedades tuvieron relación con el estrés.

Desde el punto de vista ambiental la psoriasis tiende a empeorar en el invierno y mejorar en el verano, y en el lupus los sujetos sufren exacerbaciones de su padecimiento en verano, con la exposición a la luz solar, aunque otros empeoran bajo la influencia del frío y el viento^(1,2,6,7). El comportamiento clínico del caso reportado coincidió con lo planteado en la literatura, o sea, las lesiones de psoriasis mejoraban en verano y las de lupus empeoraban en verano.

En el 20% de los pacientes psoriáticos, en los sitios de trauma, se reproducen las lesiones específicas de la enfermedad (fenómeno isomórfico de Koebner). En el lupus se ha descrito la aparición ocasional de lesiones típicas de la enfermedad en áreas como el muslo o el glúteo tras un traumatismo (quemaduras térmicas o contusiones) en sujetos que presentaban previamente lesiones normalmente distribuidas en la cara y el cuero cabelludo^(1,2,6,7). El presente caso solo mostró fenómeno de Koebner asociado a la psoriasis.

Ciertos medicamentos son capaces de exacerbar o agravar brotes de psoriasis, tales como betabloqueadores, antimaláricos, antiinflamatorios no esteroideos y otros. Existen medicamentos que pueden producir trastornos cutáneos que semejan un lupus, entre estos se encuentran hidralazina,

tetraciclina, penicilina, metildopa, captopril, sulfonamidas, penicilamina, estreptomina, sales de oro, y otros^(1,2,6,7). En el caso reportado ninguna de estas afecciones se asoció a la ingestión de medicamentos.

Existen microorganismos que al actuar como superantígenos pueden desencadenar y/o exacerbar brotes de psoriasis, entre los cuales se encuentran el estreptococo beta hemolítico, estafilococo aureus y el virus de la inmunodeficiencia humana. En el lupus se ha planteado posible asociación con infecciones probablemente retrovirales, paramixovirus o por micoplasma.^(1,2,6,7,10,17). En la paciente no se detectó ningún foco séptico.

La psoriasis se ha visto asociada a colitis ulcerativa inmunológica, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, penfigoide buloso. Se ha descrito la asociación de lupus eritematoso con liquen plano, alopecia areata, eritema multiforme, urticaria, eritema nudoso^(1,16,17). En la presente paciente se asocian ambas entidades nosológicas: psoriasis y lupus eritematoso discoide crónico. Su asociación tal vez pueda deberse al posible origen autoinmune de ambas dermatosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. En: Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina General. 5 Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001:527-54.
2. Ferrándiz FC. Psoriasis. En: Ferrándiz FC. Dermatología. Madrid: Mosby / Doyma Libros, SA; 1996:149-55.
3. Zalewska A, Miniszewska J, Chodkiewicz J, Narbutt J. Acceptance of chronic illness in psoriasis vulgaris patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; 21(2):235-42.
4. Greist HM, Pearce DJ, Blauvelt M, Feldman SR. Resident education: effect of the sixth national psoriasis foundation chief residents' meeting. J Cutan Med Surg. 2006; 10(1):16-20.
5. Toussaint S, Kamino H. Non infectious Erythematous, Papular and Squamous Diseases of the skin. In: Elder DE, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson BL Jr., eds. Lever's Histopathology of the skin. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams- Wilkins.1999: 40-54.
6. Sontheimer RD. Lupus eritematoso. En: Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. Dermatología en Medicina General. 5 Ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001:2109-25.
7. Bielsa MI. Lupus eritematoso. En: Ferrándiz FC. Dermatología. Madrid: Mosby / Doyma Libros, SA; 1996:239-44.
8. Rolla G, Ferrero N, Bergia R, Guida G. Perspectives in clinical immunology. Recent Prog Med. 2006; 97(12):787-96.
9. Pulitzer M, Li W, Hanson M, Singh F, Elenitsas R, Gelfand JM, Vanvoorhees A, Seykora JT. Srcasm overexpression in psoriasis-insights into pathogenesis. J Cutan Pathol. 2007; 34(2):160-5.



10. Lundsten EB, Morgan AM, Andrews R. A 23-year-old Hispanic migrant fieldworker who presents with a painful rash on his limbs, trunk, and face. Guttate psoriasis. JAAPA. 2007; 20(1):72.
11. De Kok EM, Giansante E, Sciamanna E, Oliver M. Lupus eritematoso cutáneo inducido por hidroxiurea. Med Cutan Iber Lat Am. 2006; 34(5):244-6.
12. Callen JP. Cutaneous lupus erythematosus: A personal approach to management. Australas J Dermatol. 2006; 47(1):13-27.
13. Kreuter A, Tomi NS, Weiner SM, Huger M, Altmeyer P, Gambichler T. Mycophenolate sodium for subacute cutaneous lupus erythematosus resistant to standard therapy. Br J Dermatol. 2007; 156(6):1321-7.
14. Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus. JDDG. 2007; 5(12):1124-37.
15. Sticherling M, Bonsmann G, Kuhn A. Diagnostic approach and treatment of cutaneous lupus erythematosus. JDDG. 2008; 6(1):48-59.
16. Wenzel J, Bauer R, Uerlich M, Bieber T, Boehm I. The value of lymphocytopenia as a marker of systemic involvement in cutaneous lupus erythematosus. Br J Dermatol. 2002; 146:869-71.
17. Tirado SA. Síndrome de Rowell o lupus eritematoso sistémico y eritema multiforme: ¿correlación o concomitancia? Reumatol Clin. 2007 Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org>

TEST DE EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

MEDICAMENTOS ANTIGUOS VIGENTES EN DERMATOLOGÍA

Dr. Leonardo Sánchez-Saldaña

Las respuestas correctas del test de Educación Médica Continua se publicarán en *Dermatol peru* 2008;18(4).

- 1. ¿Cuál de las siguientes drogas es de elección en el tratamiento del eritema nodoso leproso?**
 - a. Metotrexato
 - b. Pentoxifilina
 - c. Talidomida
 - d. Colchicina
 - e. Dapsona
- 2. ¿Cuál es el efecto secundario más grave de la talidomida?**
 - a. Rash cutáneo
 - b. Bradicardia
 - c. Hipotensión
 - d. Teratogenicidad
 - e. Neuropatía periférica
- 3. ¿En cuál de las siguientes enfermedades no está indicada el uso de la talidomida?**
 - a. Aftosis oral recurrente
 - b. Epidermolisis ampollar congénita
 - c. Prúrigo actínico
 - d. Lupus eritematoso discoide
 - e. Eritema nodoso leproso
- 4. ¿Cuál de las siguientes drogas ha sido reportada como causante de focomelia?**
 - a. Metotrexato
 - b. Colchicina
 - c. Talidomida
 - d. Pentoxifilina
 - e. Dapsona
- 5. La dosis de talidomida que se recomienda en la enfermedad injerto contra huésped es de:**
 - a. 800 a 1600 mg/día
 - b. 400 a 700 mg/día
 - c. 200 a 300 mg/día
 - d. 100 a 150 mg/día
 - e. 50 a 200 mg/día
- 6. ¿En cuál de las siguientes fotodermatosis la talidomida es usada como una droga alternativa?**
 - a. Prúrigo actínico
 - b. Prúrigo nodular
 - c. Erupción polimorfa solar
 - d. Hydroa vacciniforme
 - e. Todas las anteriores
- 7. El riesgo mayor de teratogenicidad de la talidomida se presenta entre las semanas de gestación de:**
 - a. 10 y 20 días
 - b. 20 a 40 días
 - c. 50 a 90 días
 - d. Segundo trimestre
 - e. Tercer trimestre
- 8. ¿Cuál de los anillos de la estructura molecular de la talidomida es responsable del efecto teratogénico?**
 - a. Talimida
 - b. Glutarimido
 - c. Piperadina
 - d. Fenil piperadina
 - e. Ninguno de los anteriores



- 9. Los efectos de la talidomida en el eritema nodoso leproso se deben a:**
- La disminución de la producción de IL-4, IL-5 y Th2
 - La disminución de la producción de IL-10, IL-2 y IFN-gamma
 - La disminución del TNF-alfa del infiltrado inflamatorio
 - El efecto favorecedor de respuesta Th1
 - Todos los mecanismos anteriores
- 10. La talidomida se emplea en dermatología por su efecto:**
- Antiinflamatorio
 - Inmunomodulador
 - Antiangiogénico
 - Todos los anteriores
 - Ninguno de los anteriores
- 11. En las enfermedades relacionadas al SIDA, el aumento del TNF-alfa es la citoquina relacionada con el desarrollo de úlceras aftosas, demencia, fiebre, fatiga y pérdida de peso. ¿Cuál de las siguientes drogas es la más indicada para el tratamiento de esta patología?**
- Talidomida
 - Dapsona
 - Colchicina
 - Pentoxifilina
 - Hidroxicloroquina
- 12. ¿La talidomida ha mostrado ser de gran utilidad en el tratamiento de las lesiones cutáneas básicamente de cuál de las formas clínicas de lupus eritematoso?**
- Lupus eritematoso sistémico
 - Lupus eritematoso cutáneo subagudo
 - Paniculitis lúpica
 - Lupus eritematoso discoide
 - Todas las anteriores
- 13. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación a los antimaláricos?**
- El nombre genérico de los antimaláricos se atribuye a la esposa del Virrey del Perú Condesa Anna del Chinchón
 - La quinina, antimalárico original se aisló por vez primera de la corteza del árbol cinchona
 - Los antimaláricos fueron empleados por vez primera en dermatología para el tratamiento de las lesiones cutáneas del lupus eritematoso
 - La quinacrina es el antimalárico que más se usa en dermatología
 - Los antimaláricos sintéticos son la cloroquina e hidroxicloroquina
- 14. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es un efecto de los antimaláricos?**
- Antiangiogénico
 - Antiinflamatorio e inmunomodulador
 - Antipalúdico
 - Anticolinesterasa
 - Antioxidante
- 15. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta en relación a los mecanismos involucrados de los antimaláricos?**
- Inhíbe la replicación y transcripción del ADN y ARN
 - La cloroquina absorbe en la región de los rayos UVB
 - Inhíbe la actividad de los linfocitos T citotóxicos
 - Inhíbe la producción de IL-2, IL-3, IL-6 y TNF-alfa
 - Afecta la actividad del ADN y ARN polimerasas.
- 16. La principal indicación de los antimaláricos es:**
- Paludismo
 - Artritis psoriásica
 - Artritis reumatoidea
 - Dermatomiositis
 - Son ciertas a y c
- 17. La indicación más destacada de los antimaláricos en dermatología es:**
- Epidermolisis ampollar
 - Enfermedades inducidas por el sol
 - Paniculitis
 - Granuloma anular
 - Liquen plano
- 18. ¿En cuál de las siguientes entidades no está indicado como tratamiento los antimaláricos?**
- Lupus eritematoso cutáneo
 - Erupción polimorfa solar
 - Esclerosis sistémica progresiva
 - Infiltración linfocítica de Jessner
 - Porfiria cutánea tarda
- 19. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta?**
- La cloroquina e hidroxicloroquina a la dosis de 200 a 400 mg/día mejora las manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis
 - El tratamiento con psoralenos y radiación ultravioleta A (PUVA) es más eficaz contra la erupción polimorfa solar que los antimaláricos



- c. En la porfiria cutánea tarda los antimaláricos favorecen la depleción hepática de porfirinas, con el consiguiente incremento de su excreción urinaria y remisión clínica y bioquímica
- d. El compromiso muscular en la dermatomiositis tiende a responder bien con el uso de la hidroxicloquina
- e. En la sarcoidosis cutánea los antimaláricos son una alternativa de tratamiento a los glucocorticoides
- 20. El efecto secundario más grave de los antimaláricos es:**
- Toxicidad ocular
 - Neuropatía periférica
 - Rash cutáneo
 - Alopecia
 - Fotosensibilidad
- 21. La cloroquina está contraindicada en:**
- Embarazo y lactancia
 - Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
 - Hipersensibilidad a las 4 -aminoquinolinas
 - Pacientes con retinopatía
 - Todos los anteriores
- 22. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta relacionada al metotrexato?**
- El MTX es un antimetabolito que inhibe la síntesis de ácido fólico, mediante el bloqueo de la función de la enzima dihidroxi-fólico reductasa
 - El metotrexato se puede emplear como monoterapia o asociado a corticoides, otros inmunosupresores o fototerapia
 - La FDA no ha aprobado el uso del MTX en el tratamiento de la psoriasis
 - En la morfea agresiva activa se ha utilizado el MTX como droga de primera línea
 - El MTX también ha demostrado su efectividad en pacientes con LE (LES, LEDC) refractarios al tratamiento convencional usando dosis entre 2,5 mg por día o 50 mg semanales.
- 23. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es cierta?**
- El metotrexato es una droga eficaz en el tratamiento de la psoriasis
 - El objetivo del tratamiento en la psoriasis con metotrexato es la cura de la enfermedad
 - El metotrexato presenta efectos adversa agudos y crónicos a tener presente
 - Se debe indicar metotrexato en pacientes con psoriasis refractaria a otros tratamientos
 - La dosis utilizada de MTX en la psoriasis es de 15 mg vía oral en dosis única semanal o repartida en tres tomas cada 12 horas consecutivas.
- 24. ¿En qué forma clínica de psoriasis esta indicado el metotrexato?**
- Psoriasis en placa que afecta más del 20% de la superficie corporal
 - Psoriasis eritrodérmica
 - Artritis psoriásica
 - Psoriasis que compromete áreas corporales que afectan la función
 - Todas las anteriores.
- 25. El uso del metotrexato durante la lactancia puede producir en el niño:**
- Inmunosupresión
 - Retraso del crecimiento
 - Efecto carcinogénico
 - Todos los anteriores
 - Ninguno de los anteriores
- 26. El uso del metotrexato en el embarazo puede causar:**
- Teratogenicidad
 - Aborto
 - Ictericia
 - Todos los anteriores
 - Solo a y b
- 27. El uso del metotrexato esta contraindicado en:**
- Anormalidades significativas en la función hepática
 - Anormalidades significativas de la función renal
 - Hepatitis activa o reciente
 - Anemia severa, leucopenia o trombocitopenia
 - Todas las anteriores
- 28. El metotrexato en la psoriasis actúa como inmunosupresor a través de:**
- La inhibición de la función de los linfocitos T y B
 - Inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa
 - Por antagonismo del ácido fólico
 - Inhibe la secreción de IL-1, IFN-gamma y TNF-alfa
 - Por a y d
- 29. La pentoxifilina ejerce su papel inmunomodulador a través de:**



- a. La vía del TNF-alfa sintetizada por los macrófagos
 - b. La inhibición de la vasoconstricción
 - c. Aumento de la actividad de las colagenasas de los fibroblastos
 - d. La disminución de la adhesión de las plaquetas
 - e. Aumento del plasminógeno tisular
- 30. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es un efecto fisiológico de la pentoxifilina sobre la viscosidad de la sangre?**
- a. Favorece la flexibilidad y deformidad de los glóbulos rojos
 - b. Disminuye la agregación de los glóbulos rojos
 - c. Aumenta la quimiotaxis de los leucocitos
 - d. Estimula la fibrinolisis
 - e. Facilita el flujo sanguíneo capilar
- 31. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones no es un efecto modular de la pentoxifilina sobre la respuesta inmune?**
- a. Aumenta la deformidad del leucocito
 - b. Disminuye la adhesión del leucocito al endotelio
 - c. Disminuye la agregación de leucocitos
 - d. Aumenta la quimiotaxis de los leucocitos
 - e. Disminuye la fibronectina del fibroblasto
- 32. La pentoxifilina tiene las siguientes propiedades, excepto:**
- a. Hemorreológicas
 - b. Protectora del endotelio vascular
 - c. Antiagregantes
 - d. Antiangiogénicas
 - e. Antiinflamatorias
- 33. La pentoxifilina está indicada en:**
- a. La enfermedad vascular vasoactiva
 - b. Las úlceras tróficas
 - c. En la enfermedad vascular diabética
 - d. En todas las anteriores
 - e. Ninguna de las anteriores
- 34. La pentoxifilina no está indicada en el tratamiento de:**
- a. Lupus eritematoso discoide
 - b. Aftas orales recurrentes
 - c. Livedovasculitis
 - d. Púrpura pigmentaria crónica
 - e. Vasculitis leucocitoclástica
- 35. ¿Cual de las siguientes afirmaciones no es cierta?**
- a. La dapsona es un antibiótico derivado de las sulfonamidas antibacterianas
 - b. La dapsona es un agente antiinflamatorio y antibiótico
 - c. Se usó por vez primera en el tratamiento del lupus eritematoso
 - d. Las sulfonas se usaron inicialmente en el tratamiento de las infecciones estreptocócicas
 - e. A partir de 1950 la dapsona se usó en el tratamiento de la dermatitis herpetiforme
- 36. La dapsona en el loxoceelismo cutáneo, cuando se administra los primeros cinco días:**
- a. Previene el daño neurológico
 - b. Previene la necrosis cutánea
 - c. Previene el daño renal
 - d. Evita la hemólisis
 - e. Evita la coagulación intravascular diseminada
- 37. ¿Cual de las siguientes afirmaciones es cierta?**
- a. La dapsona es la droga de elección en la dermatitis herpetiforme; la suprime pero no la cura.
 - b. En el eritema elevatum diutinum la dapsona a la dosis de 100 mg/día es la droga de elección.
 - c. En la dermatitis pustular subcórnea la dapsona a dosis de 50 a 150 mg/día mejora la enfermedad, aunque en forma no espectacular como en la DH.
 - d. Todas son ciertas
 - e. Solo a y c son ciertas
- 38. ¿En cuál de las siguientes enfermedades la dapsona es el tratamiento de elección?**
- a. Dermatitis herpetiforme
 - b. Psoriasis pustular
 - c. Penfigoide ampollar
 - d. Acropustulosis de la infancia
 - e. En todas las anteriores
- 39. El efecto adverso más importante de la dapsona es:**
- a. Hemolisis
 - b. Metahemoglobinemia
 - c. Agranulocitosis y anemia
 - d. Todos los anteriores
 - e. Solo a y b
- 40. Antes de iniciar el tratamiento con dapsona se debe solicitar a todos los pacientes fundamentalmente dosaje de:**
- a. Bilirrubinas
 - b. Transaminasas
 - c. Glucosa 6 fosfato deshidrogenasas
 - d. Urea y creatinina
 - e. Glucosa

HOJA DE RESPUESTAS

**Medicamentos Antiguos Vigentes en Dermatología
Hoja de Respuestas
Dermatol Perú 2008; 18 (3):**

1.	a	b	c	d	e	21.	a	b	c	d	e
2.	a	b	c	d	e	22.	a	b	c	d	e
3.	a	b	c	d	e	23.	a	b	c	d	e
4.	a	b	c	d	e	24.	a	b	c	d	e
5.	a	b	c	d	e	25.	a	b	c	d	e
6.	a	b	c	d	e	26.	a	b	c	d	e
7.	a	b	c	d	e	27.	a	b	c	d	e
8.	a	b	c	d	e	28.	a	b	c	d	e
9.	a	b	c	d	e	29.	a	b	c	d	e
10.	a	b	c	d	e	35.	a	b	c	d	e
11.	a	b	c	d	e	30.	a	b	c	d	e
12.	a	b	c	d	e	31.	a	b	c	d	e
13.	a	b	c	d	e	32.	a	b	c	d	e
13.	a	b	c	d	e	33.	a	b	c	d	e
14.	a	b	c	d	e	34.	a	b	c	d	e
15.	a	b	c	d	e	35.	a	b	c	d	e
16.	a	b	c	d	e	36.	a	b	c	d	e
17.	a	b	c	d	e	37.	a	b	c	d	e
18.	a	b	c	d	e	38.	a	b	c	d	e
19.	a	b	c	d	e	39.	a	b	c	d	e
20.	a	b	c	d	e	40.	a	b	c	d	e

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA
RESPUESTAS CORRECTAS DE LA AUTOEVALUACIÓN N° 11
Dermatol peru 2008;18 (2):94-97

1. d	11. d	21. e	31. c	41. a
2. b	12. e	22. c	32. d	42. d
3. a	13. e	23. a	33. b	43. b
4. c	14. b	24. e	34. c	44. c
5. a	15. b	25. d	35. c	45. e
6. d	16. a	26. b	36. a	46. a
7. e	17. c	27. a	37. e	47. d
8. b	18. e	28. c	38. d	48. b
9. a	19. a	29. d	39. b	49. c
10. c	20. b	30. a	40. c	50. a

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA
EXANTEMAS VIRALES
RESPUESTAS CORRECTAS
Dermatol peru 2008;18 (2):78-93

1. c	13. c	25. c	37. e	49. d
2. e	14. c	26. c	38. c	50. a
3. c	15. d	27. d	39. c	
4. e	16. c	28. b	40. d	
5. b	17. a	29. c	41. e	
6. d	18. a	30. e	42. d	
7. e	19. d	31. b	43. b	
8. a	20. c	32. a	44. e	
9. a	21. d	33. b	45. d	
10. a	22. b	34. e	46. e	
11. d	23. c	35. b	47. e	
12. c	24. a	36. e	48. e	



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

www.dermatologiaperuana.pe

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