

# Revisiones Bibliográficas

Katherine Baquerizo<sup>1</sup>

## **Manifestaciones dérmicas en artritis reumatoide: un estudio de 215 pacientes turcos**

Ergun T, Inanc N, Tuney D, Kotiloglu EK, Seckin D, Tetik C, et al. Skin manifestations of rheumatoid arthritis: a study of 215 Turkish patients. *Int J Dermatol* 2008;47(9):894-902.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica que afecta las articulaciones, tejidos blandos y múltiples sitios extra-articulares. La piel es el sitio extra-articular más frecuentemente comprometido. El principal objetivo de este estudio fue investigar la frecuencia y espectro clínico-patológico de las manifestaciones dermatológicas en AR.

Se investigaron 215 pacientes, a los cuales se les hizo un seguimiento por seis años. Se tomó en cuenta la anamnesis, examen clínico, exámenes de laboratorio, estudios ultrasonográficos e histopatológicos. La edad media de la población fue de 55.3 años, 66% tuvieron enfermedad articular erosiva, 70% tuvieron factor reumatoide positivo y 44% se encontraba en clases funcionales III y IV. Se observaron lesiones nodulares en 43 pacientes, 20 de los cuales correspondieron clínica y ultrasonográficamente a nódulos reumatoides (NR). En siete de ellos el diagnóstico fue confirmado histopatológicamente. Cuando se analizaron grupalmente los datos clínicos, histopatológicos y ultrasonográficos, la ecografía tuvo una sensibilidad del 100% y especificidad del 75%. Los pacientes con NR presentaron mayores títulos de factor reumatoide (FR) y un mayor score de actividad de la enfermedad que los que no los presentaban. Además los pacientes con clases funcionales II y IV fueron más comunes en el grupo con NR. En 16 casos se encontraron lesiones papulares relevantes, 14 de los cuales correspondieron a dermatitis granulomatosa neutrofilica y dos a dermatitis neutrofilica reumatoide, según el examen histopatológico. El 83% de los casos tuvo enfermedad erosiva y 90% tuvieron FR positivo además de un mayor score de actividad de enfermedad. Un paciente presentó nodulosis acelerada inducida por metotrexato, además dos pacientes tuvieron lesiones correspondientes a vasculitis leucocitoclástica, y cuatro presentaron ulceración cutánea (etiología arterial, venosa, vasculítica y secundaria a inyección intramuscular de diclofenaco). Otros hallazgos fueron eritema palmar, livedo reticularis, fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud,

hemorragia en astilla, vitíligo, liquen plano, liquen escleroso, urticaria, síndrome de Sweet y paniculitis.

## **Asociación entre reacciones liquenoides orales y amalgama**

Pezelj-Ribarić S, Prpić J, Miletić I, Brumini G, Soskić MS, Anić I. Association between oral lichenoid reactions and amalgam restorations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(10):1163-7.

El liquen plano oral (LPO) y las reacciones liquenoides orales (RLO) son lesiones inflamatorias crónicas de la mucosa oral. Ambas presentan similitudes clínicas e histológicas; el LPO es usualmente bilateral, con variadas formas clínicas como la reticular, erosiva, atrófica, tipo placa, papular y bulosa, mientras que las RLO son unilaterales, con una inflamación más difusa y profunda y usualmente con células plasmáticas y eosinófilos en la histología. Algunos autores consideran la alergia de contacto a la amalgama como un factor etiológico, así como la ingesta de beta-bloqueadores, dapsona, hipoglicemiantes, AINES, penicilamina, fenotiazinas y sales de oro.

El estudio incluyó 20 pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de RLO y 20 voluntarios saludables examinados entre 2001 y 2005 en la unidad de medicina oral de la Facultad de Medicina de la Universidad de Rijeka. Se excluyeron pacientes con ingesta de fármacos relacionados a reacciones liquenoides, así como aquellos con lesiones fuera de la mucosa oral. Todos los pacientes tuvieron prueba de parche dérmico, además se les tomaron muestras de saliva y se analizaron las concentraciones de IL-6 e IL-8 salivales. En el grupo de RLO los sitios de compromiso oral fueron mucosa bucal en 14 casos, lengua en cuatro y mucosa gingival en dos pacientes. En 16 casos de RLO se observó sensibilización a mercurio inorgánico o amalgama. El reemplazo total del relleno de amalgama se realizó en todos los pacientes. Hubo curación completa en 16 pacientes, tres presentaron mejoría mayor del 80%, mientras que un paciente no mostró mejoría. Los niveles de citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-8 antes del reemplazo fueron significativamente mayores que los posteriores al mismo. Los niveles de IL-6 e IL-8 antes y después del reemplazo no presentaron una diferencia significativa. La terapia de reemplazo de la amalgama resultó en la normalización de valores de IL-6 e IL-8.

<sup>1</sup> Médica dermatóloga. Centro Médico Jockey Salud. Hospital II Marino Molina Scippa, EsSalud. Lima-Perú.

Este estudio confirma que las RLO pueden ser causadas o asociadas a alergia a mercurio en rellenos de amalgama.

### ***Erupción rosaceiforme inducida por erlotinib***

Patrizi A, Bianchi F, Neri I. Rosaceiform eruption induced by erlotinib. *Dermatol Ther.* 2008;21 (Suppl 2):S43-5.

Erlotinib es un miembro de una nueva familia de agentes antineoplásicos que inhiben al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Los eventos adversos de la terapia anti-EGFR comprometen principalmente la piel. El evento adverso más común es una erupción acneiforme que ocurre en más del 50% de los casos y que corresponde a una disrupción en el crecimiento y diferenciación del folículo piloso por inhibidores EGFR.

Se reporta el caso de un varón de 81 años con lesiones dérmicas que empezaron tres semanas después del inicio de terapia con erlotinib (Tarceva®) por un carcinoma pulmonar a células no pequeñas. Dichas lesiones consistían de un rash acneiforme con pápulas y pústulas sin comedones, en el rostro, cuero cabelludo, espalda y tórax anterior. El examen directo del raspado de piel mostró numerosos *Demodex folliculorum*. Se suspendió temporalmente el fármaco y se trató con metronidazol oral a 250mg dos veces al día y metronidazol 0.75% tópicamente una vez al día. Se observó una marcada mejoría en el transcurso de un mes, con la reintroducción posterior del erlotinib a menores dosis ocasionando un rash de menor intensidad. La mayoría de pacientes tratados con terapia anti-EGFR que presentan rash acneiforme suelen tener un buen pronóstico tumoral y una fuerte correlación entre la severidad del rash y la respuesta tumoral. Además el presente caso presentaba numerosos *D. folliculorum*, hecho reportado en pacientes inmunosuprimidos, por lo que se sugiere como otro rol en la patogenia de esta erupción.

### ***¿Existe una mejoría en los cambios dérmicos relacionados a la edad con terapia hormonal en mujeres post menopáusicas? Un estudio aleatorizado, doble ciego, con doble placebo, controlado con placebo, multicéntrico de evaluación de los efectos de acetato de noretindrona y etinil estradiol en la mejoría de cambios leves a moderados relacionados con la edad en la piel de mujeres posmenopáusicas***

Phillips TJ, Symons J, Menon S, HT Study Grup. Does hormone therapy improve age-related skin changes in postmenopausal women? A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled multicenter study assessing the effects of norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the improvement of mild to moderate age-related skin changes in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(3):397-404.

Se enrolaron 485 pacientes en un estudio randomizado, doble ciego de 48 semanas, asignándolos aleatoriamente en tres grupos, placebo (165), grupo NA 1mg/EE 5µg (162) y grupo NA 1mg/EE 10µg (158). Las pacientes fueron evaluadas al inicio del estudio por un dermatólogo, tomándose fotografías de ingreso y usando un score manual para la evaluación de arrugas, laxitud, textura y sequedad de la piel, que iba de cero (ninguno) a cinco (muy severo). Se hicieron otras evaluaciones en las semanas 12, 24 y 48. Además en las semanas 24 y 48 se realizó un cuestionario de calidad de vida relacionado a menopausia. La edad promedio fue de 53.6 años y el tiempo desde la menopausia de cinco años. El puntaje de evaluación del investigador basal fue similar en los tres grupos. Hubo una ligera disminución de todos los parámetros en la semana 48 para todos los grupos de tratamiento, pero no fue significativa entre los grupos NA/EE y placebo. Tampoco se encontró mejoría en la autoevaluación de la severidad global de las arrugas dérmicas en las semanas 24 y 48 comparadas con la línea basal. Se deduce por los resultados que la terapia hormonal a bajas dosis durante 48 semanas no mejora significativamente los cambios dérmicos faciales leves a moderados relacionados a la edad.

### ***Un estudio abierto, no controlado de sulfasalazina en alopecia areata severa***

Aghaei S. An uncontrolled, open label study of sulfasalazine in severe alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008;74(6):611-3.

La alopecia areata (AA) es una enfermedad autoinmune mediada por linfocitos T. Frecuentemente puede ser resistente al tratamiento; dentro de las modalidades terapéuticas contamos con corticoesteroides intralesionales, tópicos y sistémicos, antralina, minoxidil, ciclosporina, alfa interferón, acupuntura e inmunoterapia tópica. La sulfasalazina es un agente con efectos inmunosupresores e inmunomodulatorios, entre los que se incluye la inhibición de la quimiotaxis de células inflamatorias y producción de citocinas y anticuerpos. Inhibe además la secreción de IL-2, disminuyendo de esta manera la proliferación y activación de linfocitos T. Durante un estudio de tres años de duración se reclutaron 26 pacientes con AA recalcitrante (más de 40% de pérdida de cabello) mayores de 15 años, sin historia de enfermedad sistémica, ni tratamientos simultáneos. Se inició terapia con sulfasalazina a una dosis de 500mg dos veces al día por un mes, luego 1g dos veces al día por un mes y 1.5mg dos veces al día, dosis con la cual se continuaba por tres meses más. Si no se observaba recrecimiento capilar después de seis meses, el paciente se consideraba sin respuesta y era retirado del estudio. Un total de 22 pacientes completaron el tratamiento, la duración de la enfermedad antes del tratamiento varió entre los ocho meses y diez años. La duración de la terapia fluctuó entre 6 y 24 meses. El 68.2% respondió a la terapia, 27.3% logró crecimiento capilar completo (90-100% de pelo terminal) y en 40.9% se

observó crecimiento parcial (10-90%), mientras que el 31.8% no tuvo recrecimiento capilar (menos del 10% de pelo terminal). Se observaron efectos adversos en 31.8% de pacientes, los cuales incluían problemas gastrointestinales, rash, anormalidades de laboratorio y cefalea.

La sulfasalazina puede ser considerada como una alternativa terapéutica en el tratamiento de AA, sin embargo estudios prospectivos que incluyan grupo control, son necesarios para confirmar estos resultados.

### ***Incidencia de cánceres de piel en 3 867 pacientes tratados con fototerapia UVB de banda estrecha***

Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3 867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 2008;159(4):931-5.

El uso de la fototerapia UVB de banda estrecha (NBUVB) es un estándar de la terapia dermatológica; se le emplea en psoriasis, dermatitis atópica, erupción polimorfa solar, vitiligo y otras dermatosis inflamatorias. La exposición a la luz solar es un factor de riesgo importante para el desarrollo de carcinoma escamocelular (CEC), carcinoma basocelular (CBC) y posiblemente otros cánceres de piel. La fotoquimioterapia psoraleno-UVA (PUVA) incrementa el riesgo para el desarrollo de cáncer de piel.

Se cuenta con algunas evidencias de la asociación de NBUVB con cáncer de piel en algunos modelos animales, pero en humanos es desconocida. En el presente estudio en revisión, se tomaron los detalles de todos los pacientes que recibieron tratamiento con NBUVB en una población de Escocia y se correlacionó con la base de datos del Scottish Cancer Registry. Se extrapoló con la incidencia de cáncer de piel en una población de control del mismo poblado, de sexo y edad similares. Además se evaluó el efecto del número de tratamientos en el desarrollo de cáncer de piel. Se revisaron 4 690 archivos, de los cuales 4 665 fueron adecuados para el análisis, se logró correlacionar 3 886 al Scottish Cancer Registry y 3 867 tuvieron un seguimiento de por lo menos seis meses anteriores al punto de corte del estudio. El número promedio de sesiones de NBUVB fue de 29, y 352 pacientes recibieron más de 99 tratamientos. El estudio dio 24 753 persona-años de seguimiento. En la población de estudio se encontraron 27 CBC, siete CEC y seis melanomas. No se encontró una asociación significativa entre NBUVB y CBC, CEC o melanoma. Sin embargo se halló un pequeño incremento de CBC en pacientes tratados con PUVA y NBUVB, 27 casos en la población expuesta a PUVA frente a 14 en la población de control. Es necesario interpretar esta información con cuidado, dado que relativamente pocos pacientes tuvieron un número alto de tratamientos y dada la evolución lenta de la mayoría de cánceres de piel.