

Injerto Cutáneo de piel total

Patricio Llancapi V, Jorge Monardes M.

Dermatólogos, Servicio Dermatología Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción-Chile.

Definimos un injerto como un segmento de piel que es llevada a otro sitio anatómico perdiendo total contacto con la zona dadora.

TIPOS DE INJERTOS

Injerto Epidérmico: el despegamiento se produce a nivel de la capa basal, incluye melanocitos, este tipo de injerto es el que se describe en el tratamiento quirúrgico del vitíligo.

Injertos Laminares: formados por epidermis y parte de la dermis y se clasifican en:

Delgados: <0.20 mm

Intermedios: 0.20-040mm

Gruesos: 0,40-060 mm

Injertos de piel total: que en la práctica son realmente injertos dermoepidérmicos grueso, motivo de esta presentación¹.

Consideraciones Generales

La mejor opción siempre será tomar piel vecina al defecto que queramos cubrir, esto tiene especial relevancia en territorios como la superficie facial.

Considerar carácter de la pigmentación y pilosidad de la zona dadora; de igual modo debe preferirse regiones que aseguren discreción.

Evitar colocar el injerto en zonas que expongan directamente cartílago o hueso, dado su pobre vascularización².

Para la extracción del colgajo se escogen áreas que sean, en lo posible, similares en calidad de piel a la zona del defecto. Así, se prefieren como regiones donantes para el área facial la zona retroauricular; en atrofia cutánea senil flácida, bien

elástica se elige la glabella y la región preauricular (Figuras 1, 2, 3). Colgajos más grandes se pueden extraer fusiformes de la región cervical, supraclavicular o de la cara interna del brazo. Para otras áreas de recepción, se prefieren colgajos de la ingle o del abdomen (Figura 4).

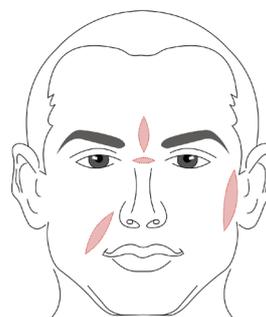


Figura 1

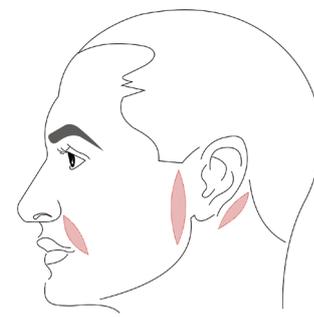


Figura 2

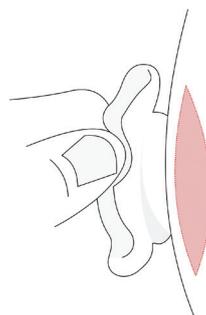


Figura 3

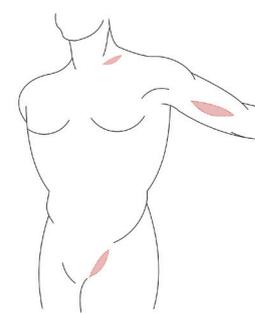


Figura 4

Técnica Quirúrgica

A continuación presentamos una breve descripción de la técnica en pacientes adultos.

1.- Definir el tamaño del injerto necesario para cubrir el defecto,

el cual dado el efecto de la contracción debe ser un 20% a 30 % más. Para ello es recomendable utilizar el dermatoscopio a fin de marcar toda la zona de sospecha tumoral.

2.- Con la aplicación de anestesia con o sin epinefrina se procede a la escisión completa del tumor. Luego se extrae el injerto. El mejor resultado estético y funcional se obtiene con la piel tomada de la periferia inmediata del defecto. Otras zonas adecuadas son cuello, tórax cara interna de brazos o antebrazos, abdomen y muslo.

3.- Luego se procede a adelgazar el injerto con una tijera fina a fin de retirar todo el tejido graso (Figuras 5 y 6).

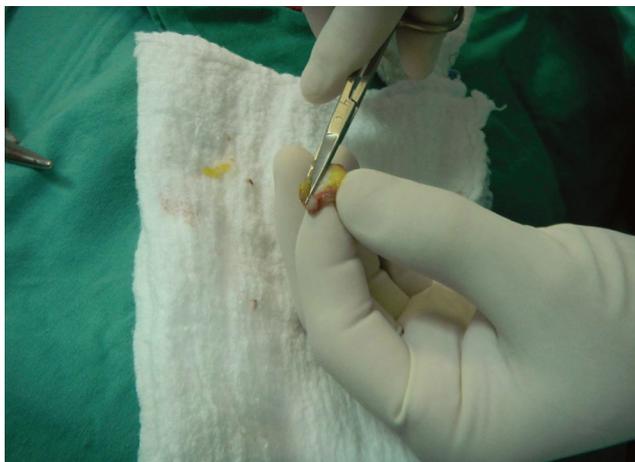


Figura 5



Figura 6

4.- Después de ajustar en el lecho receptor, se procede a recortar cuidadosamente el injerto y finalmente se fija con suturas (vicryl 6.0), precedido de una adecuada hemostasia. Además se realizan ² cortes oblicuos para facilitar el drenaje del injerto y se cubre con gasa estéril parafinada (jelonet) (Figuras 7 - 10).

5.- Es importante realizar una adecuada compresión física para asegurar la viabilidad del injerto. Esto se puede lograr colocando apósitos compresivos blandos o semirrígidos (poliuretano). En algunos casos será necesaria la inmovilización postoperatoria y posición elevada.

6.- La primera evaluación la realizamos a las 48 horas, practicando curación con suero fisiológico cubriendo con gasa estéril parafinada (jelonet). Siempre deben realizarse con el personal adecuado, condición fundamental para no desprender el injerto durante las curaciones³.



Figura 7



Figura 8



Figura 9



Figura 10

Comentario

Con este tipo de técnica es posible resolver casos que a veces por el tipo de reparación requerirían de una cirugía compleja, con rotaciones o colgajos que implican un grado importante de adiestramiento.

Si bien en ocasiones una limitante podría ser la cicatriz residual que en el caso de injertos es más evidente que una cirugía convencional, esto se minimiza seleccionando bien lo meritorio de injertar por zonas anatómicas y obteniendo piel de áreas donantes lo más similar posible al área del defecto primario.

Referencias bibliográficas

1. Adams DC, Ramsey MI. Grafts in dermatologic surgery: review and update on full-and split-thickness skin grafts, free cartilage grafts, and composite grafts. *Dermatol Surg* 2005; 31 (8Pt 2):1055-1067.
2. Gloster HM Jr. The use of full-thickness skin grafts to repair nonperforating nasal defects. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 (6):1041-1050.
3. Kaufmann R, Podda M, Landes E. Operaciones Dermatológicas, atlas a color de cirugía cutánea. *Amolca* 2009;77-83.

Coordinación: William Romero G.
Servicio de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Bilastine for the treatment of urticaria

Jáuregui I, Ferrer M, Bartra J, Del Cuvillo A, Dávila I, Montoro J, Mullol J, Sastre J, Valero A.
Expert Opin Pharmacother. 2013 August;14 (11):1537-44.

Introducción: La urticaria es una condición de alta prevalencia a nivel mundial. La primera elección de terapia son los antihistamínicos de segunda generación, por sobre los antihistamínicos clásicos. La Bilastina es un nuevo antihistamínico H1 registrado para el tratamiento de la rinoconjuntivitis y urticaria. En este estudio se revisó específicamente el rol de este nuevo antihistamínico para el tratamiento de la urticaria.

Metodología: se revisaron los artículos médicos sobre Bilas-

tina en Medline desde 1990 hasta el presente; para el tratamiento de los síntomas urticariformes espontáneos o inducidos, en cuanto a efectividad y seguridad de la droga.

Conclusión: Se concluyó que 20 mg de Bilastina diario es al menos tan efectivo para el tratamiento de la urticaria crónica como levocetirizina. La seguridad resultó ser adecuada, completamente libre de efectos cardiovasculares y psicomotores incluso en el doble de la dosis terapéutica. (AN)

Ultrasound In-Depth Characterization and Staging of Hidradenitis Suppurativa

Wortsman X., Moreno C., Soto R., Arellano J., Pezo C., Wortsman J.
Dermatol Surg 2013; 1-8.

Introducción: La Hidradenitis Suppurativa (HS) también llamada Acne Inversa es una enfermedad crónica inflamatoria y recurrente, que clínicamente se caracteriza por la aparición de nódulos, abscesos recurrentes y fístulas en las áreas intertriginosas, en su mayoría axilares, inguinales, pliegues infra o intermamaria, glúteos, perineal y perianal. Existen varias clasificaciones que se han propuesto para su mejor comprensión y manejo, siendo la más usada la clasificación de Hurley.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la Ecografía (US) en la Hidradenitis Suppurativa, comparándola con la clasificación clínica y estableciendo finalmente una clasificación ecográfica que tenga utilidad en el manejo de los pacientes.

Método: Estudio controlado y ciego único, donde se seleccionaron 34 pacientes entre Enero de 2010 y Mayo de 2012 con HS, los que fueron evaluados por 3 Dermatólogos quienes clasificaron clínicamente los tipos de lesión (Clasificación de Hurley). Por otro lado un radiólogo experimentado en US de piel evaluaba ecográficamente a los pacientes según criterios diagnósticos ecográficos de HS y realizaba una estadificación ecográfica de los pacientes (SOS-HS, de 3 grados aumentando en severidad según distintas lesiones ecográficas), estos 2 últimos creados por los autores. Luego se procedió a comparar ambos tipos de estadificación según el índice kappa (IC 95 %). Se utilizó un Ecógrafo Multicanal (HDI 500, Philips, Bothell, WA; Lógica E9, General Electric), 7 al 18 MHz, reconstrucción 3D.

Resultados: El 80 % de los pacientes correspondió a mujeres, con una media de edad de 26,7 años. En total se encontraron 142 lesiones que fueron examinadas por ecografía. El 26,5 % de los casos presenta ≥ 2 segmentos corporales comprometidos siendo los más frecuentes axila (65%), ingle (9%) y axilas + ingle (17%). Según la SOS-US el 53% de los pacientes correspondió a Grado 1, el 21% Grado 2 y el 9% al 3. En 26 pacientes se encontraron 77 colecciones de líquido y en 10 pacientes 18 fístulas, clínicamente no reconocidas por el dermatólogo. En todos los casos se evidenció engrosamiento e hipoeogenicidad de la dermis, presencia de fragmentos de pelo (líneas hiperecogénicas) dentro de las colecciones líquidas y tractos fistulosos; y la ampliación de los folículos pilosos en la parte inferior. En 28 pacientes (82%) luego del US se modificó el manejo médico y en 8 pacientes (24%) se cambió el tratamiento desde uno médico a quirúrgico. Existió una importante concordancia clínica entre los 3 dermatólogos ($k = 0,30$, $p < 0,001$). La concordancia de SOS-HS con puntajes clínicos fue aceptable, pero significativamente menor ($k = 0,27$, $p = 0,02$), porque clínicamente se subestima la etapa y gravedad de la enfermedad.

Discusión: Este estudio es una de las series más grandes de este tipo, donde se correlaciona el diagnóstico y etapificación clínica con la US en HS. Confirma la importancia del US en descubrir lesiones subclínicas y posterior cambio de manejo de los pacientes (médico—quirúrgico), este podría ser más

importante en los casos clasificados clínicamente como Hurley II y III. Las limitaciones conocidas de US, no se ven en HS, ya que tienden a presentarse en lugares más profundos y de dimensiones más grandes. La detección de hallazgos ecográficos en pacientes con HS subclínicos, hacen recomendable su inclusión como parte del estudio. Por otro lado tiene gran importancia el descubrimiento de conexiones entre colecciones líquidas y folículos del pelo ensanchado en la base, y la dispersión de fragmentos de pelo a través de los tejidos y lesiones, elementos importantes en la fisiopatología de la HS. El

presente estudio demuestra que la clasificación US sirve para evaluar ecográficamente la gravedad de HS, lo que podría ser usado en el tratamiento de la enfermedad. Se necesitan investigaciones multicéntricas para extender el uso de esta técnica de imagen.

Conclusiones: El examen clínico por sí solo puede subestimar la severidad y la extensión de la HS. La adición de US permite el descubrimiento de lesiones subclínicas y la evaluación de la extensión anatómica de las lesiones. Por lo tanto HS es posible diagnosticarla y clasificarla mediante US. (AC)

Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action.

Nast A, Sporbeck B, Rosumeck S, Pathirana D, Jacobs A, Werner RN, Schmitt J.

J Invest Dermatol. 2013 Aug;133(8):1963-70.

Introducción: Existen diferentes opciones de tratamiento para psoriasis moderada a severa, entre ellas se recomiendan la fototerapia y el tratamiento sistémico. Al elegir un tratamiento se debe considerar la eficacia, seguridad, costo y uso práctico. Es importante también tanto para médicos como pacientes el tiempo de inicio de acción de ellos. Psoriasis severa y aguda requiere tratamientos con tiempo de inicio de acción rápido, a diferencia de aquellas de larga data, donde es más importante el perfil de seguridad. El PASI 75 es el parámetro para comparar la efectividad de los distintos tratamientos.

Objetivos: Conocer el tiempo de inicio de acción (TOA) de las terapias sistémicas para psoriasis moderada-severa. Se revisan TOA de terapias sistémicas biológicas: adalimumab, alefacept, etanercept, infliximab, ustekinumab; y tradicionales: ciclosporina, metotrexato, ésteres de ácido fumarínico, retinoides; y se comparan entre ellas.

Metodología: Se revisaron la base de datos de Cochrane, Medline, y Embase. Se incluyeron los estudios con un mínimo de 10 pacientes, que presentaban PASI mínimo 8. Además debían tener 3 mediciones de PASI 75 cada 4 semanas

El *screening* fue realizado por 2 investigadores, y otros 2 investigadores recopilaron los datos. Los datos de gráficos se extrajeron con un programa computacional.

Por último la calidad de los estudios se midió mediante Cochrane Risk of Bias Tool.

Características de los Estudios: Se incluyeron 44 estudios placebo controlado y 5 no controlados. El PASI basal: 13-32, se midieron cada 4 semanas. El tiempo sin terapia correspondió a 1-4 semanas para tratamientos tópicos de moderada potencia,

y 4-12 semanas para tratamientos sistémicos. Pero veinte y siete estudios no tenían información de tratamiento tópico.

Resultados: Entre los productos biológicos, infliximab tiene el TOA más corto (3,5 semanas), seguido por ustekinumab (dosis alta 4,6 / dosis baja 5,1 semanas / peso no adaptada), adalimumab (4,6 semanas), etanercept (dosis alta 6,6 / dosis baja 9,5 semanas) y alefacept (dosis alta 15,4 semanas / dosis bajas: no hay datos). Entre los tratamientos convencionales, son buenos los datos disponibles para la ciclosporina A (CsA; TOA : 6,0 semanas) y datos limitados se han encontrado para metotrexato (MTX ; TOA: alta dosis 3,2 / dosis baja 9,9 semanas). No están disponibles los datos para los ésteres de ácido fumarínico y los retinoides.

Limitaciones: El PASI se midió cada 4 semanas. Los datos de desviación estándar e intervalos de confianza no estaban disponibles para TOA. El 25% de pacientes con PASI 75 se usa para evitar el "sesgo" de los "no respondedores". Sesgo de heterogeneidad de los estudios (PASI inicial, limpieza de terapias). Pocos estudios se encontraron entre las diferentes drogas y no permiten mayor sensibilidad.

Discusión: Un buen conocimiento de un fármaco implica además saber su tiempo de inicio de acción, cosa poco considerada en los ensayos clínicos.

Esto permite seleccionar el mejor tratamiento según las necesidades.

En la actualidad el tiempo de inicio de acción de un fármaco para la psoriasis no está incorporado en las guías de manejo. Altas y bajas dosis de fármacos no están estandarizadas. (CZ)

Diagnosing melanoma: how do we assess how good we are?

Esdaile B, Mahmud I, Palmer A, Bowling J.

Clin Exp Dermatol. 2014 Mar;39(2):129-34.

Introducción: existe una presión creciente de parte de los diversos sistemas de salud por reducir los costos asociados a procedimientos y derivaciones innecesarias. En el caso de los melanomas, tanto los dermatólogos como otros clínicos involucrados tienen la responsabilidad de alcanzar altos estándares de diagnóstico. Así, a nivel primario el desafío diagnóstico consiste en referir la menor cantidad posible de lesiones benignas no melanocíticas, mientras que a nivel secundario en reducir el número de extirpaciones de nevos benignos, asegurándose de no dejar escapar neoplasias. En la literatura se han descrito algunos índices orientados a medir la precisión diagnóstica, sin embargo presentan limitaciones cuando se utilizan de forma aislada. Además, todos ellos no han considerado la proporción de falsos negativos, lo que es fundamental para obtener una buena precisión.

Objetivo: evaluar los efectos de la precisión diagnóstica en un servicio hospitalario de cáncer de piel utilizando el número necesario a tratar (NNT), relación benigno/maligno (B:M) y relación melanoma maligno/melanoma in situ (MM:MMIS) como indicadores.

Métodos: corresponde a un estudio retrospectivo. Análisis de base de datos histopatológicos de todas las lesiones melanocíticas extirpadas en el departamento de dermatología del Hospital Churchill de la Universidad de Oxford. La medición fue realizada en el año 2006 y 2011, entre los meses de enero

y diciembre en ambas instancias. Se registraron los diagnósticos: nevos benignos (NB), nevos displásicos (ND), MMIS y MM. Solo se incluyeron biopsias excisionales. El análisis estadístico fue efectuado con el test X^2 ($P < 0.05$).

Resultados: el número total de lesiones melanocíticas extirpadas en el año 2006 fue 650, dentro de las cuales 462 fueron benignas (NB + ND), 45 MMIS y 143 MM. El resultado de los índices fueron: NNT 3.46, relación B:M 2.46 y relación MM:MMIS 3.18. En el año 2011 se extirparon 730 lesiones, de las cuales 464 fueron benignas, 99 MMIS y 167 MM; siendo el resultado de los índices calculados: NNT 2.74, relación B:M 1.74 y relación MM:MMIS 1.69. El aumento de la proporción de MMIS observado en el año 2011 fue estadísticamente significativo ($P < 0.001$).

Conclusión: para objetivar la precisión diagnóstica debe tomarse en cuenta la habilidad para detectar melanoma de forma temprana y no únicamente cuando la lesión es clínicamente evidente. La determinación de esta precisión puede ser alcanzada comparando la proporción de melanoma in situ y melanoma maligno a través de la relación MM:MMIS. Ésta podría convertirse en una valiosa herramienta para quienes se encuentran a cargo de servicios asociados a cáncer de piel, ya que no solo refleja la precisión diagnóstica del personal médico, sino que también una buena utilización de los recursos. (NL).

Wich type of atrophic acne scar (ice-pick, boxcar, or rolling) responds to nonablative fractional laser therapy?

Sardana K, Manjhi M, Garg VK, Sagar V.

Dermatol Surg 2014;40(3):288-300.

Introducción: Las cicatrices atróficas representan la destrucción de la dermis como parte del proceso inflamatorio del acné. Los láseres fraccionales tanto ablativos como no ablativos han sido reportados como útiles en la atenuación de estas cicatrices. Estudios en población asiática así lo demuestran, no obstante en pieles oscuras no hay estudios. El objetivo del estudio fue demostrar cuáles cicatrices de acné responden mejor al láser fraccional no ablativo (1540 nm).

Material y método: Estudio prospectivo intervencional ciego, en 35 pacientes hindúes entre 18 y 42 años, a los que se realizó el conteo y clasificación de sus cicatrices de acné. Se realizó seguimiento fotográfico que evaluó el uso de láser, escalas de evaluación visual análoga por dermatólogos, y autoevaluación similar por los pacientes. Cada paciente recibió 6

sesiones de láser, con intervalos de un mes. Seguimiento por 6 meses.

Resultados: 30 pacientes completaron el estudio. Los pacientes que presentaban cicatrices tipo *boxcar* respondieron mejor que los que tenían *rolling*. Esto fue evidente incluso desde la cuarta sesión de láser. Los pacientes con cicatrices tipo *ice-pick* presentaron muy pobre respuesta al láser.

Conclusiones: El tratamiento con láser fraccional no ablativo podría ayudar a mejorar las cicatrices de acné tipo *boxcar* y *rolling* en pacientes con fototipos oscuros. El estudio permitió reconocer mejorías significativas ya desde la cuarta sesión de láser en cicatrices *boxcar*. No obstante, el trabajo falló en el uso de autoevaluación de los pacientes y de los dermatólogos, ya que hubo tendencia a sobre-estimar y sub-estimar mejorías. (CP)

A Multistep Approach to Improving Biopsy Site Identification in Dermatology Physician, Staff, and Patient Roles Based on a Delphi Consensus.

Alam M, Lee A, Ibrahimi OA, Kim N, Bordeaux J, Chen K, Dinehart S, Goldberg DJ, Hanke CW, Hruza GJ, Nehal KS, Olbricht SM, Orringer J, Rohrer TE, Scheinfeld NS, Schmults CD, Strasswimmer JM, Taylor JS, Yoo S, Nodzenski M, Poon E, Cartee T.

JAMA Dermatol. 2014 Mar 5. Doi: 10.1001/jamadermatol.2013.9804.

Introducción: Un importante problema de salud pública existe en Estados Unidos al realizar cirugía dermatológica en sitio equivocado, producto de la incapacidad del cirujano de reconocer el sitio exacto donde un dermatólogo previamente ha realizado una biopsia. Se reconoce como el error más común al operar, y se suma al hecho que los pacientes no logran identificar tampoco el sitio indicado. En la actualidad es un problema sin resolver. El objetivo del estudio es proponer indicaciones y diagramas de flujo para identificar el sitio correcto de la biopsia.

Material y método: 2 rondas de método Delphi en 45 y 47 cirujanos, respectivamente, permitieron generar 42 propuestas para 3 momentos quirúrgicos, con consenso amplio y moderado para cada una de ellas (este método se usa en el ejército norteamericano, y busca desarrollar consensos para situaciones no resueltas mediante un debate dirigido en el que los involucrados discuten cara a cara las mociones, y sugieren soluciones, las que se clasifican según consenso logrado). Encuestas previas a pacientes y cirujanos dermatólogos permitieron dar soporte a las propuestas que fueron discutidas.

Resultados: Para el primer momento quirúrgico (dermatólogo que toma la muestra), se acordó como de utilidad la toma de una fotografía de alta resolución con un sitio anatómico de referencia. Para el segundo momento (intervalo entre la biopsia y la cirugía definitiva), entregar al paciente un espejo para que identifique el sitio biopsiado, revisar la documentación del paciente, examinarlo, y referir al paciente al dermatólogo que le tomó la biopsia en caso de dudas. Para el tercer momento quirúrgico (al momento de operar), el consenso estableció como necesario marcar el sitio operatorio, revisar la documentación, y preguntar al paciente el sitio de biopsia.

Conclusiones: Las propuestas entregadas tienen como objetivo minimizar el riesgo de cirugía en sitio equivocado, al no ser el mismo profesional quien toma la biopsia y opera. En caso de dudas, se sugiere no operar para minimizar este riesgo.

El estudio tiene limitaciones como que las propuestas puedan no ser apropiadas en otros contextos y en otros países; no han sido testeadas para establecer efectividad, y deben ser consideradas en cada equipo de cirugía, ya que muchas cirugías se realizan a un solo tiempo con extirpación total de la lesión, que va a biopsia.(CP)

Does taping torso scars following dermatologic surgery improve scar appearance?

Rosengren H, Askew D., Heal C., *et al.*

Dermatol Pract Concept 2013;3(2):13.

Objetivo: Determinar el impacto del uso de cinta adhesiva aplicada de manera perpendicular a heridas suturadas en el tronco, con respecto a la apariencia estética, el grosor de la cicatriz y la satisfacción del paciente a los seis meses luego de la cirugía.

Métodos: Es un estudio prospectivo de ciego único de 195 pacientes de entre 18 y 80 años sometidos a una escisión elíptica en el tronco. Fueron randomizados en dos grupos, uno control, y otro de intervención, en el cual se aplicó cinta adhesiva (Leukostrips®) en trozos de 100 mm de largo por 10 mm de ancho. La cinta adhesiva debía ser cambiada una vez por semana por 12 semanas consecutivas. Las características de la cicatriz eran evaluadas a las 12 semanas y a los 6 meses post quirúrgicos por un evaluador ciego (enfermera).

Resultados: La evaluación general de la cicatriz realizada por el investigador ciego fue significativamente mejor en el grupo de intervención comparado con el control ($p=0,004$), tanto en varones como en mujeres. El grosor de la cicatriz era en promedio 1 mm menor en el grupo con cinta adhesiva, comparado con el control ($p=0,015$). Esta diferencia significativa se aplicaba para varones ($p=0,036$), no así para mujeres ($p=0,155$). En promedio, en los varones del grupo de intervención, el grosor de la cicatriz era de 3 mm menos al ser comparado con el control. Sólo uno de los participantes del grupo de intervención reportó algún efecto secundario debido a la aplicación de cinta adhesiva. La evaluación subjetiva por parte de los pacientes involucrados no demostró diferencias significativas en ambos grupos ($p=0,649$).

Expresión de Ciclina D1 en melanomas acrales. un estudio caso control en SARAWAK

Zainal Abidin I, M Zulkarnaen N, Norlida AO, Soosay ER, Pan KL.
Malaysian J Pathol 2012; 34(2): 89 – 95

Introducción: Está ampliamente reportado que el melanoma acral corresponde a una presentación clínica distintiva, con una distribución étnica particular en comparación con otros tipos histológicos de melanoma maligno. Los melanomas acrales exhiben además amplificaciones de genes distintivas, incluyendo sobreexpresión de ciclina D1. En este estudio se encontró amplificaciones focales de ciertos genes en un 89% de los casos. La región amplificada más comúnmente observada en este estudio fue la 11q13, lo que se correlaciona con la amplificación de locus de ciclina D1.

Objetivos: Demostrar la expresión de ciclina D1 en los melanomas acrales en Malasia. Resaltar el rol de este marcador en el diagnóstico de melanoma acral.

Material y Método: Se revisó el material histológico archivado de los melanomas malignos en el Hospital General de Sarawak, que es el centro de referencia del estado de Sarawak, desde el año 2004 hasta 2010. 43 tumores contenían suficiente material para ser incluidos en el estudio, de estos 28 correspondían a melanomas acrales y 15 a melanoma no

acrales. 12 tumores fueron excluidos del estudio por no contener material suficiente para el análisis inmunohistoquímico. La mayoría (36%), de los melanomas acrales se produjeron en el talón. Los tumores se analizaron para la expresión de ciclina D1 por inmunohistoquímica.

Resultados: 68% de los melanomas acrales presentaron positividad para ciclina D1, en comparación con una positividad de 33% en los tumores no acrales. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La positividad para ciclina D1 en nevos displásicos y nevos de Spitz fue marginal, lo que se correlaciona con otros estudios efectuados en la región. De este modo los autores plantean que se puede utilizar la inmunohistoquímica con ciclina D1, para identificar tumores primarios, metástasis ganglionares y para definir más exactamente los márgenes de resección en melanomas acrales o identificarlos de lesiones benignas.

Estos hallazgos pueden mejorar el diagnóstico histológico de melanoma acral, así como la detección de los márgenes de resección positivos. (JL)

Skin Disorders Associated with Obesity in Children and Adolescents: A Population-Based Study.

Mirmirani P, Carpenter DM.

Pediatrics Dermatol Vol. 31(2):183–190, 2014.

Introducción: La obesidad en los niños es un importante problema de salud pública en Estados Unidos.

Objetivo: determinar la prevalencia de los distintos grupos de trastornos cutáneos en niños y adolescentes obesos y compararlos con controles de índice de masa corporal normal en los servicios de dermatología.

Método: Estudio retrospectivo, basado en la población Kaiser Permanente Northern California Managed Healthcare System. Los objetivos de las mediciones fueron: el riesgo relativo de los trastornos cutáneos asociados con resistencia a la insulina (acantosis y acrocordones), hiperandrogenismo (alopecia, acné e hirsutismo), infección bacteriana (impétigo, celulitis, folliculitis, forúnculo, otra piodermia), infección fúngica, infección viral (herpes simple, moluscos contagiosos y verrugas), desórdenes inflamatorios (prurito, psoriasis, dermatitis atópica y dermatitis seborreica), cambios mecánicos (linfedema, estrías e insuficiencia venosa) y otras afecciones de la piel (hidradenitis, hiperhidrosis) en tres grupos de peso (normal, sobrepeso, obesidad) y el número de visitas al servicio de dermatología.

Resultados: Un total de 248.775 sujetos fueron incluidos. Análisis bivariado reveló mayor proporción de trastorno de resistencia a la insulina, infección bacteriana, infección fúngica, desórdenes inflamatorios, cambios mecánicos, y otras condiciones de la piel en obesos en comparación con los sujetos con un IMC normal ($p < 0,001$). Trastornos de hiperandrogenismo e infección viral fueron significativamente menos frecuente en sujetos obesos ($p < 0,001$). Los sujetos obesos tenían probabilidades significativamente menores de tener al menos un control en dermatología que los sujetos con IMC normal (odds ratio = 0,92, IC del 95% : 0,88 a 0,96, $p = 0,003$).

Conclusiones: Obesidad de la infancia se asocia a trastornos cutáneos caracterizados por hiperproliferación, inflamación, infección fúngica y bacteriana, y cambios mecánicos, pero las tasas más bajas de enfermedades por hiperandrogenismo e infección viral.

El uso de los servicios de dermatología no fue mayor en los pacientes obesos. (ACG)

Five-year malignancy incidence in patients with chronic pruritus: A population-based cohort study aimed at limiting unnecessary screening practices.

Fett N, Haynes K, ProPERT KJ, Margolis DJ.

J Am Acad Dermatol. 2014;70(4):651-658.

Antecedentes: Se define como prurito crónico la existencia de prurito por más de 6 semanas. La incidencia de tumores malignos en pacientes con prurito crónico es desconocida.

Objetivo: Se pretende evaluar la razón de riesgo (HR) de incidencia de malignidad global y subtipos de tumores malignos en los pacientes con prurito crónico y sin evidencia de lesiones cutáneas, durante los 5 años después del diagnóstico.

Métodos: Estudio de cohorte basado en una población, se llevó a cabo en la Red de Mejoramiento de la Salud. En total, 8.744 pacientes con prurito crónico fueron comparados con 31.580 pacientes sin prurito crónico basado en sexo, edad, y su oficio. Se midió razón de riesgo para incidencia de malignidad y para el subtipo de malignidad.

Resultados: El HR ajustado para incidencia de malignidad en pacientes con prurito crónico fue de 1,14 (Intervalo de confianza del 95%: 0,98 a 1,33). El HR de incidencia de malignidad hematológica y neoplasia maligna de la vía biliar en pacientes con prurito crónico fue 2,02 (IC del 95% 1,48 a 2,75) y 3,73 (intervalo de confianza del 95% 1,55 a 8,97), respectivamente. La incidencia de neoplasias malignas hematológicas y colangiocarcinoma en pacientes con prurito crónico fue 0.0016 y 0.0003 por persona/año respectivamente.

Conclusiones: el prurito crónico y sin cambios en la piel concomitante es un factor de riesgo para tener malignidad hematológica y de las vías biliares, pero no otras malignidades. La incidencia global de malignidad en pacientes con prurito crónico es muy baja. (ACG)

Colaboradores:

Dres. Andrés Contreras (AC), Andrea Cortés (AC), Javier Larraín (JL), Nelson Lobos (NL), Marco Muñoz (MM), Álvaro Nakoussi (AN), Cristian Pizarro (CP), Carola Zapata (CZ).

1. COMENTARIOS CIENTIFICOS

A. REVISIONES RECIENTES.

1. Papel de las ceramidas en la dermatitis de contacto.

Jungersted JM, Agner T. Eczema and ceramides: an update. *Contact Dermatitis*. 2013 Aug;69(2):65-71.

2. Historia de las dermatosis ocupacionales.

Surber C, Elsner P, Singh J, Howard, I, Maibach. Extraordinary leadership in integrating key concepts underpinning our understanding of percutaneous absorption and occupational dermatology. *Skin Pharmacol Physiol*. 2013;26 (4-6):190-198.

3. ¿Que hay de Nuevo en el tratamiento de las verrugas?.

Lopaschuk CC. New approach to managing genital warts. *Can Fam Physician*. 2013 Jul;59(7):731-736.

4. Pitiriasis versicolor y asociación a otras dermatosis.

Gaitanis G, Velegraki A, Mayser P, Bassukas ID. Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013 Jul-Aug; 31(4):455-463.

5. Esclerosis sistémica. Patogenia y terapéutica.

Viswanath V, Piske MM, Gopalani VV. Systemic sclerosis: current concepts in pathogenesis and therapeutic aspects of dermatological manifestations. *Indian J Dermatol*. 2013 Jul;58(4):255-268.

6. Tratamiento de las enfermedades del tejido conectivo y las enfermedades ampollares autoinmunes en el embarazo.

Braunstein I, Werth V. Treatment of dermatologic connective tissue disease and autoimmune blistering disorders in pregnancy. *Dermatol Ther*. 2013 Jul;26(4):354-363.

7. Tratamiento de la dermatitis atópica en el embarazo.

Babalola O, Strober BE. Treatment of atopic dermatitis in pregnancy. *Dermatol Ther*. 2013 Jul;26(4):293-301.

8. Inmunología de la dermatitis atópica.

Eyerich K, Novak N. Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy*. 2013 Jul 29. (En prensa)

B. CONCLUSIONES DE PUBLICACIONES RECIENTES.

1. El Imiquimod y el Resiquimod, agonistas de los receptores Toll(7/8) son potenciales coadyuvantes para potenciar las vacunas. Vasilakos JP, Tomai MA. The use of Toll-like receptor 7/8 agonists as vaccine adjuvants. *Expert Rev Vaccines*. 2013 Jul;12(7):809-819.

2. Los niños con antecedentes de haber sido tratados con medicamentos antiácidos tienen mayor riesgo de tener alergia a un alimento. DeMuth K, Stecenko A, Sullivan K, Fitzpatrick A. Relationship between treatment with antacid medication and the prevalence of food allergy in children. *Allergy Asthma Proc*. 2013 May-Jun;34(3):227-232.

3. Omalizumab mejora el prurito en pacientes con urticaria crónica severa e inhibe el angioedema por períodos prolongados en pacientes atópicos. La incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos, es similar entre los pacientes que reciben Omalizumab y placebo, sin identificarse nuevos problemas de seguridad. Marcus Maurer, et al. Omalizumab for the Treatment of Chronic Idiopathic or Spontaneous Urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368:924-935.

4. Las vitaminas A y D regulan la interleuquina IL-17 inducida por el *Propionibacterium acnes* y que se encuentra en las lesiones de acné, participando en la patogenia de la enfermedad. Agak GW, et al. *Propionibacterium Acnes* Induces an Interleukin-17 Response in Acne Vulgaris that is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. *J Invest Dermatol*. 2013 Aug 7. (En prensa).

C. COMENTARIOS SOBRE PUBLICACIONES RECIENTES.

1. Nanotecnología en el manejo del melanoma.

El melanoma es el tipo de cáncer de piel más agresivo y tiene muy altas tasas de mortalidad. Un melanoma en etapa temprana puede ser extirpado quirúrgicamente, con una tasa de supervivencia del 99%. Sin embargo, las metástasis de melanoma son difíciles de curar. Las tasas de supervivencia de 5 años para los pacientes con metástasis de melanoma están todavía por debajo del 20%. Las metástasis de melanoma actualmente son tratadas con quimioterapia, terapia dirigida, inmunoterapia y radioterapia. La mayoría de las terapias actuales dista de ser curativa.

Aunque los pacientes con melanoma con una mutación en el oncogén v-Raf sarcoma murino viral del oncogene B1 (BRAF) tienen una inicialmente mayor tasa de respuesta positiva a la terapia dirigida, el desarrollo de la mayoría ha sido adquirir resistencia a los medicamentos después de 6 meses de la terapia. Para aumentar la eficacia del tratamiento, el diagnóstico precoz, agentes farmacológicos más potentes y más eficaces sistemas de entrega se necesitan urgentemente.

Se está empleando la nanotecnología para desarrollar nuevas formas de diagnóstico y tratamiento del melanoma. Se busca disminuir la resistencia a los medicamentos, aumentar la eficacia terapéutica y reducir los efectos secundarios.

Los recientes avances consisten en el desarrollo de diversas nanopartículas para el diagnóstico y tratamiento del melanoma. Existen diversas nanopartículas comunes, incluyendo liposomas, polimersomas, dendrímeros, nanopartículas basadas en el carbono y albúmina humana, se han utilizado para entregar a los agentes quimioterapéuticos y los ácidos ribonucleico interferentes pequeños (siRNAs) contra señalización de moléculas también han sido probadas para el tratamiento del melanoma.

Varios medicamentos entregados en nanopartículas han sido aprobados por la Food and Drug Administration y están actualmente en ensayos clínicos. La aplicación de nanopartículas podría producir efectos secundarios, por lo cual su dosificación tendría que reducirse para que puedan ser aplicadas con seguridad.

Chen J, Shao R, Zhang XD, Chen C. Applications of nanotechnology for melanoma treatment, diagnosis, and theranostics. Int J Nanomedicine. 2013;8:2677-2688.

2. Neurotransmisores del prurito^{1,2}

Diversos receptores periféricos participan en la detección de los estímulos ambientales que provocan síntomas adversos. Probablemente el menos estudiado de estos estímulos son los que inducen a la percepción del prurito. Existen ligandos y sus receptores que causan la activación de la neurona sensorial primaria y la sensación inicial de prurito.

Los mecanismos subyacentes a esta respuesta nociceptiva siguen siendo mal entendidos. Recientemente se han identificado nuevos neurotransmisores que liberan las neuronas sensoriales para propagar la señal de prurito.

Estudios en ratones revelan que el prurito es provocado por las neuronas somatosensoriales que expresan el canal iónico TRPV1 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 1). Estas neuronas TRPV1, liberan un neuropéptido polipéptido natriurético b (Nppb) que induce prurito. También se ha demostrado la producción de un segundo neuropéptido, el péptido liberador de gastrina, que también induce prurito.

1. *Mishra SK, Hoon MA. The cells and circuitry for itch responses in mice. Science. 2013 May 24;340(6135):968-971.*

2. *McNeil B, Dong X. Peripheral mechanisms of itch. Neurosci Bull. 2012 Apr;28(2):100-110.*

3. Anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA) y anticuerpos mieloperoxidasa en la expresión clínica del síndrome de Churg-Strauss.

El síndrome de Churg-Strauss es una vasculitis rara de vasos pequeños más frecuente en paciente atópicos. La asociación entre los ANCA y la vasculitis de vasos pequeños se describió por primera vez en pacientes con glomerulonefritis.

El papel preciso de los ANCA en la patogénesis de la enfermedad permanece poco claro, aunque hay evidencias que sugieren que podrían iniciar directamente una respuesta inflamatoria en pacientes con vasculitis de vasos pequeños, que abarca los síndromes de granulomatosis de Wegener, la poliangeítis microscópica, la vasculitis limitada al riñón y el síndrome de Churg-Strauss.

Las guías internacionales recomiendan que los resultados positivos para ANCA determinados por el uso de inmunofluorescencia indirecta, deben verificarse mediante ELISA porque el valor predictivo positivo para vasculitis de vasos es pequeños

sustancialmente mayor con anticuerpos antimieloperoxidasa (anti-MPO) y proteinasa 3 (anti-PR3) que los patrones de tinción determinados mediante el uso de la inmunofluorescencia.

En el Síndrome de Churg-Straus los reportes indican que hay una variación de ANCA positivos en 38% a 78% de los pacientes. Un estudio reciente para evaluar el pronóstico de estos pacientes revela que un resultado negativo para los ANCA se asocia con un porcentaje mayor de complicaciones cardíacas y gastrointestinales, infiltrados pulmonares, fiebres/sudores nocturnos y una disminución de la proporción de la neuropatía periférica en comparación con un resultado positivo. Lo cual se confirma con la determinación de anticuerpos antimieloperoxidasa, los cuales también son negativos.

El estudio revela que hay una fuerte asociación entre eventos potencialmente mortales y las defunciones y la negatividad de los ANCA lo que sugiere que la ausencia de anticuerpos antimieloperoxidasa podría ser de un peor pronóstico. Según los autores, la presencia o la ausencia de autoanticuerpos influyen en la expresión clínica y la gravedad de la enfermedad en pacientes con el Síndrome de Churg-Straus.

Healy B, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2013 Feb;131(2):571-576.

4. La leche no es sólo alimento sino más probable un sistema de transfección genética de señalización para el crecimiento postnatal.

La leche ha sido reconocida por representar un sistema nutriente funcionalmente activo promoviendo el crecimiento neonatal de mamíferos. El crecimiento celular es regulado por el mecanismo de los nutrientes quinasa sensibles blanco del complejo 1 de la rapamicina (mTORC1).

La diana de rapamicina en células de mamífero o mTOR por sus siglas en inglés (mammalian Target of Rapamycin), es una proteína presente en las células de los mamíferos que tiene importantes funciones.

La familia de proteínas TOR está implicada en el control del inicio de la transcripción del ARNm, la organización del citoesqueleto celular de actina, el tráfico de membrana, la formación de ribosomas y la regulación del crecimiento, proliferación y muerte celular.

Dado que la actividad de esta proteína está aumentada en algunos tipos de cáncer, se considera como una diana terapéutica y se han estudiado varios fármacos para inactivar su función, entre ellos el temsirolimus que se emplea en el tratamiento del carcinoma renal, everolimus y sirolimus que se

utilizan para evitar el rechazo tras el trasplante de riñón, por su capacidad de reducir la respuesta inmunitaria.

El complejo 1 mTOR puede formar dos complejos de señalización diferentes que se designan como mTORC1 y mTORC2, en el primero mTOR se une a la proteína Raptor (acrónimo de Regulatory-Associated Protein of mTOR) y en el segundo a la proteína Rictor (acrónimo de Rapamycin-Insensitive Companion of mTOR), cada uno de estos complejos posee funciones diferentes.

Todavía falta información sobre los mecanismos mTORC1 para la regulación del consumo de leche.

La leche actúa como un sistema de relevo materno neonatal que funciona mediante la transferencia de aminoácidos preferenciales. Estos aminoácidos aumentan los niveles plasmáticos de polipéptido insulínico dependiente de glucosa, el péptido similar al glucagón 1, la insulina, la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento-1 de la insulina, para la activación de mTORC1.

Los exosomas de la leche, que regularmente contienen microARN-21, probablemente representan un sistema de transfección genética que estimulan procesos metabólicos mTORC1. Los exosomas tienen funciones biológicas pleiotrópicas, incluyendo la respuesta inmune, presentación del antígeno, comunicación intracelular y la transferencia de RNA y proteínas. También han sido implicados en el transporte y la propagación de la carga infecciosa, tales como los priones y los retrovirus, incluido el VIH, cumpliendo un papel en la transmisión de situaciones patológicas.

Considerando que la leche materna es el alimento ideal para los niños, que permite el crecimiento postnatal apropiado y programación metabólica específica, los niveles altos de leche durante la adolescencia y la adultez producidos por el consumo continuo de leche de vaca pueden promover los procesos mTORC1 impulsando enfermedades.

1. Melnik BC, John SM, Schmitz G. Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth. Nutr J. 2013 Jul 25;12:103.

2. Simpson RJ, Lim JW, Moritz RL, Mathivanan S. Exosomes: proteomic insights and diagnostic potential. Expert Rev Proteomics. 2009 Jun;6(3):267-283.

5. Alergia severa a corticoesteroides.

Los corticoides pueden originar reacciones alérgicas ocasionalmente. Sin embargo el que se produzcan reacciones anafilácticas por esteroides es extraordinariamente raro.

Recientes reportes describen este tipo de reacción en dos

casos. El primero provocado por acetato de metil prednisolona inyectado intra articular en una mujer de 31 años la cual desarrolló una reacción aguda, inmediatamente después de la inyección con rinitis, angioedema, taquicardia e hipotensión severa.

El cuadro fue controlado rápidamente con epinefrina subcutánea. El test de alergia fue intensamente positivo a esta droga, pero mostró una baja reactividad con la betametasona y fue negativo para dexametasona, triamcinolona, dimecaína, lidocaína, látex, polietilén glicol, polisorbato 80, fosfato de sodio mono y bibásico, y cloruro miristil-gamma-picolinium.

Los autores recomiendan hacer un test cutáneo con metil prednisolona 2 mg/ml seguido por un test epicutáneo con 20 mg/ml y un test intradérmico con 0,2 mg/ml y 2 mg/ml¹.

Otro caso de consecuencias fatales fue el de un paciente asmático de 51 años de edad con una miocarditis y antecedentes de intolerancia a la aspirina, que presentó una reacción anafiláctica con succinato de metil prednisona².

Existen 14 casos similares en la literatura, antecedentes de asma e intolerancia a la aspirina son los principales factores de riesgo. Las reacciones son preferentemente a los esteroides no conjugados o esterificados especialmente a la sal de succinato. El mecanismo de acción no está claro^{3,4}.

1. Mace S, Vadas P, Pruzanski W. *Anaphylactic shock induced by intraarticular injection of methylprednisolone acetate. J Rheumatol.* 1997 Jun;24(6):1191-4.

2. Laine-Cessac P, Moshinaly H, Gouello JP, Geslin P, Allain P. *Severe anaphylactoid reactions after intravenous corticosteroids. Report of a case and review of the literature. Therapie.* 1990 Nov-Dec;45(6):505-8.

3. Mansfield LE, Ting S, Haverly RW. *Anaphylaxis caused by the sodium succinate ester of hydrocortisone and methylprednisolone. J Asthma.* 1986;23(2):81-83.

4. Brockow K, et al. *Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy.* 2013 Jun;68(6):702-712.

D. TEMA DE REVISIÓN.

FACTORES QUE POTENCIAN LAS REACCIONES ALÉRGICAS.

Cofactores de anafilaxia.

La anafilaxia es la manifestación más severa de alergia sistémica. Existe una serie de condiciones que modulan el inicio de la anafilaxia. Entre éstos destacan el disminuir la dosis del alérgeno necesaria para desencadenar anafilaxia. Otras medidas que agravan la reacción son el ejercicio físico, el consumo de alcohol, la administración concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o la presencia de enfermedades infecciosas concomitantes¹.

Estos cofactores se asocian en aproximadamente el 30% de las reacciones anafilácticas. Hay estudios que demuestran que el ejercicio aumenta la reactividad del *skin prick test* y la bioavilabilidad del alérgeno. Otros datos indican que el consumo de alcohol y la administración de AINE tienen efectos similares.

Estos cofactores juegan un papel importante en la severidad de la anafilaxia. En consecuencia, para mejorar el manejo de estos pacientes, es importante una mejor comprensión de los mecanismos que la exacerban¹.

La inducción por alérgenos de la producción de anticuerpos IgE destinada a receptores de alta afinidad Fcε, inicia la activación de mastocitos y la liberación de mediadores preformados como histamina, que provocan los síntomas clínicos de tipo reacciones alérgicas. La anafilaxia es la presentación más severa de tipo alergia y se le conoce como una reacción de hipersensibilidad de inmediato generalizado. La anafilaxia se caracteriza clínicamente por el compromiso de más de un sistema de órganos, en particular la piel, el tracto gastrointestinal, respiratorio y el sistema cardiovascular. Los síntomas comprenden urticaria relativamente leve o diarrea pero también posiblemente un mortal choque anafiláctico².

Estudios epidemiológicos indican que la anafilaxia tiene una prevalencia de por vida entre 0.05% y 2%³. Maulitz *et al.*, describieron por primera vez, un cofactor activador de anafilaxia en un paciente con anafilaxia a los mariscos, inducida por el ejercicio⁴. El ejercicio físico es el cofactor mejor estudiado y la anafilaxia inducida por el ejercicio de alimentos-dependiente, es aceptada como una entidad clínica definida. Otros cofactores bien documentadas de la anafilaxia son antiinflamatorios no esteroideos (AINE), el ácido acetilsalicílico, el consumo de alcohol y enfermedades infecciosas en general⁵⁻⁹. Estudios en diferentes países europeos, indican que junto al ejercicio, el consumo de alcohol es un cofactor presente en un 15,2% de los eventos anafilácticos y las drogas representan cifras que

oscilan entre el 6.1%–9% de las reacciones anafilácticas severas. El papel de las infecciones como cofactores de la anafilaxia es del 2% de las reacciones anafilácticas en niños y oscila entre el 1.3%–11% en adultos^{8–11,13–18}. Las infecciones son particularmente peligrosas para los pacientes con un riesgo a desarrollar anafilaxia, porque en contraste con otros cofactores las infecciones no pueden ser evitadas o previstas.

a. El ejercicio como cofactor potenciador de anafilaxia.

Aunque el ejercicio exclusivamente no desencadena anafilaxia en pacientes alérgicos a los alimentos, muchos pacientes alérgicos a los alimentos presentan un *shock* anafiláctico por el alimento al momento del ejercicio. Numerosos reportes de anafilaxia en pacientes alérgicos a pistacho, espinacas, carne, camarones, trigo y muchos más se han descrito si el paciente trata, o realiza un ejercicio físico de intensidad moderada¹². Para algunos pacientes, un estrés físico mínimo como planchar, fue suficiente en una anciana para desencadenar anafilaxia a un pastel de carne¹³.

La comprensión actual de la fisiopatología de la anafilaxia inducida por el ejercicio a los alérgenos se centra en dos niveles de modulación del cofactor:

1. El ejercicio aumenta la biodisponibilidad e influye en la distribución de ciertos alérgenos,
2. El ejercicio disminuye el umbral para la activación de mastocitos y basófilos.

Las investigaciones sobre la alergia al trigo demuestran que tanto el ejercicio como el ácido acetil salicílico, aumentan la absorción intestinal de alérgenos posiblemente estableciendo una fuga de la barrera intestinal. Matsuo *et al.* han demostrado que hay mayor captación de gliadina en seres humanos después del consumo de trigo, seguido por el esfuerzo físico adecuado¹⁴. Un posible mecanismo subyacente es la disfunción de la barrera intestinal; sin embargo, una alta intensidad y larga duración de más de 8 horas, fueron necesarios obtener una disfunción relevante de la barrera¹⁵. Esto indica que adicionalmente existen otros mecanismos de acción, porque la observación clínica muestra que en los seres humanos la intensidad del ejercicio necesario para activar la alergia alimentaria asociada al ejercicio, varía bastante según la intensidad de éste.

Por otra parte, un estudio en ratas sobre la absorción gastrointestinal de la enzima lisozima, demostró que no sólo el ejercicio sino que también una sensibilización específica a la lisozima aumentan significativamente la absorción intestinal y que la sensibilización junto con el ejercicio, aumentan sinérgicamente esta absorción, demostrando la interdependencia de la reactividad IgE y el ejercicio¹⁶.

En conclusión, los datos disponibles indican que la intensidad del ejercicio y el grado de sensibilización, regulan la absorción intestinal de los alérgenos lo cual origina una reacción de anafilaxia individual.

Junto a la biodisponibilidad de alérgenos, el ejercicio parece influir en el umbral de activación de mastocitos y basófilos. Los *prick tests* con alérgenos son más positivos cuando los pacientes han hecho previamente ejercicios. Se ha sugerido que esta mayor actividad de basófilos y mastocitos se debería a un aumento de la osmolaridad del plasma y a cambios en el pH, aunque estudios recientes no confirman esta hipótesis^{15, 17–19}.

Nuevas evidencias sugieren que la activación de transglutaminasa tisular en la mucosa intestinal, así como también la liberación de endorfinas, son capaces de aumentar a nivel celular la degranulación y la activación tanto del mastocito como del basófilo. Esta hipótesis se basa en la observación de que la liberación de interleucina IL - 6, aumenta 50 a 100 en los corredores de maratón. La transglutaminasa de la mucosa intestinal, modifica proteínas como la ω -5-gliadina permitiendo la formación de péptidos de mayor tamaño, los cuales aumentan el *cross-linking* del receptor de IgE de alta afinidad Fc ϵ RI²⁰. Por otra parte, experimentos *in vitro*, demuestran que la beta-endorfina induce a mastocitos humanos a degranulación y liberación histamina²¹.

Aunque aún faltan mas estudios sobre el tema, en la actualidad se deduce lo siguiente: (1) El ejercicio aumenta la absorción intestinal de alérgenos y (2) la importancia clínica de este efecto y la intensidad del ejercicio necesario para desencadenar anafilaxia en un paciente dependen de diversos factores individuales como el patrón de sensibilización. Por lo tanto, en pacientes con sospecha de alergia alimentaria, es recomendable una evaluación completa, la cual debe incluir pruebas de provocación para identificar el alérgeno y para evaluar el riesgo individual de la anafilaxia. Los diagnósticos diferenciales más importantes de alergia por alimentos son urticaria colinérgica, asma inducida por ejercicio y urticaria física. También debe considerarse que en algunos pacientes, más de un cofactor es necesario para provocar anafilaxia como alcohol o ejercicio, ejercicio y la aspirina.

b. Fármacos potenciadores de anafilaxia

1. Anti inflamatorios no esteroideos. (AINEs)

Algunos fármacos pueden modular la aparición de reacciones anafilácticas desencadenada por alérgenos independientes de una sensibilización de drogas específicas. Los AINE aumentan las reacciones alérgicas de tipo I y gatillan entre el 1.2% y el 4.7% de los eventos anafilácticos. Aunque no se conoce el

mecanismo de acción, se postula que se trata de una idiosincrasia o hipersensibilidad no inmunológica¹.

Datos experimentales, sin embargo, demuestran el papel de AINE en aumentar las reacciones alérgicas de tipo I tendría un mecanismo similar al del ejercicio, aumentando la absorción intestinal. Otra posibilidad es que los AINES alteren la estructura del alérgeno potenciando su alergenicidad^{17, 22, 23}.

Las reacciones idiosincrásicas en respuesta a AINE como urticaria o síntomas gastrointestinales parecen estar relacionadas con el bloqueo no selectivo de la ciclooxigenasa 1 y ciclooxigenasa 2 por los AINES. Como compensación, se incrementa la síntesis del leucotrieno A4 del ácido araquidónico vía la 5-lipoxigenasa. La activación de la sintetasa de los leucotrienos C4, también se produce por un aumento de liberación de otros leucotrienos derivados del leucotrieno A4. En los pacientes susceptibles por idiosincrasia al AINE, el fenómeno se debe a un polimorfismo en la región del promotor de la enzima leucotrieno C4 sintetasa. Los síntomas en pacientes con idiosincrasia generalizada tales como urticaria, angioedema y disnea se asemeja al de las reacciones anafilácticas y la idiosincrasia del tracto gastrointestinal^{24, 25}.

Esto indica que los mecanismos de la idiosincrasia de AINE también estarían relacionados con cambios en la barrera gastrointestinal inducidos por el fármaco, el que actuaría como cofactor de la anafilaxia. Existen estudios que demuestran que el pretratamiento con aspirina estimula al receptor FcεRI de los mastocitos activando la degranulación y la liberación de leucotrienos C4 por el mastocito^{26, 27}. En los seres humanos, la administración sistémica de antiinflamatorios como la aspirina, exacerba las reacciones del *prick test* a diferentes alérgenos. Esto apoya el concepto de que los antiinflamatorios además de modular la absorción intestinal de los alérgenos, también regulan directamente la función de las células efectoras en la anafilaxia inducida por el cofactor inductor de anafilaxia^{28, 29}.

2.- Otras drogas relevantes en anafilaxia.

En general, se puede suponer que las drogas que son capaces de causar liberación de mediadores por los mastocitos y basófilos son potenciales desencadenantes de reacciones anafilácticas IgE-mediadas y pueden actuar como cofactores de la anafilaxia. Entre éstas destacan los medios de contraste yodados de rayos X²⁶. También figuran los relajantes musculares²⁷.

Otras drogas activadoras de anafilaxia son algunos opiáceos y los antibióticos que actúan como inhibidores de la girasa de ADN. La girasa es una de las topoisomerasas del ADN de las bacterias que es bloqueada por el antibiótico. Entre los antibióticos con esta propiedad figuran el Ciprofloxacino, Levofloxacino, Norfloxacino, Novobiocina entre otros^{28, 29}.

La mantención de la persistencia de alérgenos, es otro mecanismo que puede activar la anafilaxia. Antagonistas de receptores de la histamina H2 y los inhibidores de la bomba de protones, pueden bloquear o inducir supresión persistente de los ácidos gástricos y pueden conducir a la persistencia de alérgenos, especialmente de los alérgenos degradables.

Los inhibidores de la bomba de protones son medicamentos cuya acción principal es la reducción pronunciada y duradera de la producción de ácido en el jugo gástrico. Este grupo de fármacos ha sustituido a otros con efecto similar pero con un mecanismo de acción diferente llamados antagonistas de receptor de H2. Estos medicamentos están entre los más vendidos en el mundo debido a su eficacia y seguridad. Los inhibidores de la bomba de protones son bases débiles lipofílicas y, estructuralmente, todos estos fármacos son distintas variantes del benzimidazol. Entre estos destacan Claritromicina, Amoxicilina, Omeprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Pantoprazol y Rabeprazol.

El ácido gástrico digiere e inactiva los alérgenos de la proteína. Ambas drogas interfieren con estas funciones por aumento del pH gástrico. Esto se traduce en una inactivación menos eficiente de los alérgenos alimentarios, y en caso contrario, alérgenos débiles pueden pasar al intestino e inducir reacciones alérgicas locales o sistémicas. En efecto, los estudios en ratones confirmaron que el uso de inhibidores de la bomba de protones aumenta el riesgo de sensibilización a los alérgenos alimentarios y el riesgo a desarrollar anafilaxia³⁰. Incluso en los seres humanos, se ha demostrado que el 25% de los pacientes desarrollan IgE contra los alérgenos alimentarios con los inhibidores de la bomba de protones³¹. Esto es especialmente relevante para los pacientes con alergia oral a alérgenos sensibles a los ácidos que están en riesgo de desarrollar un tipo de reacción sistémica después de la ingesta del alérgeno al contactar con la inhibidores de la bomba de protones^{31, 32}.

La inhibición de las señales beta-adrenérgicas en las células efectoras de la anafilaxia, tales como los mastocitos y granulocitos basófilos, por los antagonistas de receptores beta-adrenérgicos conduce a la inhibición del sistema de AMP cíclico y en consecuencia a una desestabilización de estas células³³. Además, los antagonistas de receptores beta-adrenérgicos inhiben mecanismos reguladores de la presión arterial acentuando la gravedad de la anafilaxia. Sin embargo, la importancia de estos mecanismos para desencadenar anafilaxia es todavía tema de debate. Un estudio multicéntrico reciente ha confirmado que el tratamiento con antagonistas de receptores beta-adrenérgicos es un parámetro predictivo para la ocurrencia de reacciones anafilácticas severas en una cohorte de pacientes alérgicos de veneno de himenópteros³⁴.

La evidencia indica que diferentes fármacos pueden actuar

como cofactores de la anafilaxia. Especialmente los AINE son frecuentemente identificados como cofactores de la anafilaxia. En consecuencia, los AINE son buenos para ser incluidos en las medidas de diagnóstico y los pacientes deben ser informados sobre su riesgo relativo. Debe ser especialmente recomendado evitar la ingesta combinada de los alérgenos alimentarios identificados y antiinflamatorios no esteroideos. Si se sospechan relajantes musculares o medios de contraste de rayos x para inducir reacciones de anafilaxia o anafilactoide, ellos deben evitarse y se recomienda premedicación con corticosteroides y antihistamínicos. En caso de medicación con antiácidos en pacientes con síndrome de alergia oral, deben ser informados sobre el posible papel del medicamento para actuar como cofactor de la anafilaxia por digestión incompleta ácido-dependiente.

Los antagonistas de receptores beta-adrenérgicos se utilizan en pacientes con infarto de miocardio, arritmias cardíacas y la insuficiencia cardíaca severa, y el riesgo asociado con evitar tratamiento de antagonistas de receptores beta-adrenérgicos puede ser mayor que el riesgo de anafilaxia. La decisión de evitar antagonistas de receptores beta-adrenérgicos tiene que ser tomada en forma individual para cada caso.

3. Alcohol como cofactor de la anafilaxia.

El consumo de alcohol facilita las alergias alimentarias en aproximadamente el 10% de los pacientes y también activan anafilaxia inducida por alimentos activada por el ejercicio³⁵. El alcohol actúa como un cofactor de la anafilaxia en hasta el 15,2% de los pacientes. Al igual que la aspirina, el alcohol altera los alérgenos en el epitelio intestinal, aumentando la absorción intestinal de la proteína alérgica¹⁵ especialmente con las proteínas pequeñas, su mayor absorción intestinal puede ser un mecanismo para inducir anafilaxia^{36, 37}.

Aunque la evidencia experimental es aún escasa. Es recomendable realizar pruebas de provocación oral para hacer el diagnóstico de la anafilaxia provocada por el alcohol, incluyendo la evaluación de cofactores adicionales tales como los antiinflamatorios o el ejercicio para confirmar el diagnóstico de anafilaxia inducida por el alcohol.

4. Infecciones como cofactores de la anafilaxia.

Las enfermedades infecciosas y las infecciones leves pueden aumentar el riesgo de desarrollar una reacción de anafilaxia³⁸. Se ha comprobado que una infección concomitante se asocia a reacciones anafilácticas en el 2% en niños y entre 1.3%–11% en los adultos. Existe una asociación de infecciones y

reacciones anafilácticas después de inmunoterapia específica con venenos de polen o himenópteros. Aunque la inmunoterapia es generalmente bien tolerada, se debe evitar cuando el paciente está sufriendo de alguna infección^{5, 38, 39}.

El papel de las infecciones como cofactores de la anafilaxia está bien documentado en ensayos clínicos con pacientes que sufren de alergia alimentaria. Staden y colaboradores demostraron que las infecciones y el ejercicio inducen anafilaxia cuando se está tratando con vacunas para inducir tolerancia oral con leche o huevos en 12 de 25 niños alérgicos a estos alimentos⁴⁰. En consecuencia, es recomendable suspender las vacunas en caso de infección³⁸. Aún no se conocen los mecanismos de cómo las infecciones actúan como cofactores de la anafilaxia. Obviamente y en contraste con otros cofactores pruebas de provocación con y sin infección como cofactor no pueden realizarse en seres humanos. Estudios en modelos animales adecuados para dilucidar el mecanismo subyacente a nivel celular y molecular aún no se han desarrollado.

En los pacientes alérgicos, los componentes del sistema inmune adaptativo están dirigidos en su mayoría a producir mediadores para alergia. Los agentes patógenos que conducen a la sensibilización y la producción de IgE o reactividad cruzada con IgE existente pueden actuar como alérgenos⁴¹.

Los anticuerpos IgE, pero más importantes los anticuerpos IgM e IgG, pueden formar complejos inmunes. En condiciones fisiológicas, esto es una forma importante de eliminación del antígeno. Sin embargo, si la fagocitosis es insuficiente, estos complejos inmunes pueden causar daño al iniciar la activación del complemento dando por resultado la formación de anafilatoxinas C3a y C5a y otros componentes proinflamatorios y quimiotácticos⁴². Por otra parte los basófilos y mastocitos expresan receptores FcεRI, y receptores de complemento (FcγR), que también pueden promover la degranulación⁴³. De hecho, la degranulación de FcγRI-dependiente de mastocitos humanos mediada por anticuerpos de la subclase IgG1 es muy similar a estimulación FcεRI con respecto a la cantidad y el patrón de mediadores liberados⁴⁴. Así, la producción de IgG inducida por 'infección' también podría determinar el resultado de la anafilaxia.

Es probable además que los componentes del sistema inmune innato puedan participar en la potenciación de la alergia. Las bacterias, hongos o virus generalmente se unen directamente a receptores Toll de reconocimiento de patógenos originando la activación inmune celular sin necesidad de sensibilización anterior⁴⁵. Los mastocitos y basófilos tienen receptores para reconocer patógenos los cuales son activados por moléculas asociadas al patógeno⁴⁶, lo cual puede alterar su capacidad de respuesta⁴⁷.

El peptidoglicano es una molécula asociada al germen patógeno que puede inducir desgranulación en mastocitos humanos y murinos⁴⁸. Además, algunas moléculas asociadas al germen patógeno también pueden modular e inhibir la degranulación de mastocitos regulando la estimulación de los mastocitos por la inmunidad innata⁴⁹.

Como hemos mencionado, los agentes patógenos también activan el sistema del complemento generando las anafilotoxinas C3a y C5a. Varios estudios pueden demostrar ese gatillo tanto C3a y C5a, las cuales inducen la liberación de histamina de los mastocitos. El complemento C5a es mucho más potente que C3a⁵⁰. La función activadora de anafilotoxinas está restringida a ciertas subpoblaciones de mastocitos, los mastocitos en las mucosas no expresan receptores de anafilotoxinas⁵¹ y su contribución a la anafilaxia es poco clara⁵².

En resumen, productos bacterianos o virales pueden ser captados por receptores de mastocitos y basófilos y, bajo ciertas condiciones, activar o aumentar la degranulación de mastocitos. Un modelo que permita investigar cómo factores microbianos actúan como cofactores de la anafilaxia aún no existe y la investigación en este sentido está en curso.

Saber acerca del papel de las infecciones como cofactores de la anafilaxia es más importante en el contexto de la inmunoterapia. En caso de infecciones se deben tomar precauciones

como reducir las dosis o incluso suspender la terapia y evitar otros cofactores como el ejercicio.

Conclusiones

La elicitación y la gravedad de la anafilaxia dependen de una variedad de factores incluyendo el carácter del alérgeno sí mismo, la dosis del alérgeno, el estado de sensibilización del paciente y la afinidad de IgE del paciente para los alérgenos respectivos.

Existen cofactores que aumentan la anafilaxia y modulan la respuesta clínica. Entre estos cofactores de la anafilaxia destacan las enfermedades infecciosas⁵. AINEs, alcohol y ejercicio físico. Hasta con el 39% de reacciones anafilácticas severas pueden ser desencadenadas por estos cofactores siendo el ejercicio físico el más frecuente y seguido por el alcohol¹, los AINEs y otras drogas y por las enfermedades infecciosas.

Dada su importancia estos cofactores deben ser incluidos en las medidas de diagnóstico y manejo de los pacientes. Pruebas de provocación con o sin cofactores son el estándar de oro para la evaluación del riesgo individual.

Sólo la comprensión de los procesos que desencadenó un cofactor de anafilaxia permitirá desarrollar nuevos y mejores tratamientos para los pacientes en riesgo y asesorar mejor a los pacientes alérgicos.

Referencias bibliográficas

1. Wölbing F, et al. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy*. 2013 Aug 2 (En prensa).
2. Ring J, Brockow K, Behrendt H. History and classification of anaphylaxis. *Novartis Found Symp* 2004;257:6–16.
3. Koplin JJ, Martin PE, Allen KJ. An update on epidemiology of anaphylaxis children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:492–496.
4. Maulitz RM, Pratt DS, Schocket AL. Exercise-induced anaphylactic to shellfish. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:433–434.
5. Simons FE, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines: summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:587–593.
6. Wölbing F, Biedermann T. Augmentation to anaphylaxis: the role of aspirin and physical exercise as co-factors. *Acta Derm Venereol* 2012;92:451–453.
7. Pfeiffer I, et al. Acetylsalicylic acid dependent anaphylaxis to carrots in a patient with mastocytosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9:230–231.
8. Worm M, et al. Nahrungsmittelanaphylaxie und Kofaktoren – Daten aus dem Anaphylaxie-Register. *Allergologie* 2011;34:329–337.
9. Cardona V, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012;67:1316–1318.
10. Hompes S, et al. Provoking allergens and treatment of anaphylaxis in children and adolescents—data from the anaphylaxis registry of German-speaking countries. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:568–574.
11. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033–1040.
12. Barg W, Medrala W, Wolanczyk-Medrala A. Exercise-induced anaphylaxis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:45–51.
13. Biedermann T, Schopf P, Rueff F, Przybilla B. Exertion-induced anaphylaxis after eating pork and beef. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:456–458.
14. Matsuo H, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:461–466.
15. Robson-Ansley P, Toit GD. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:312–317.
16. Yano H, Kato Y, Matsuda T. Acute exercise induces gastrointestinal leakage of allergen in lysozyme-sensitized mice. *Eur J Appl Physiol* 2002;87:358–364.
17. Matsuo H, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:461–466.
18. Barg W, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: possible impact of increased basophil histamine releasability in hyperosmolar conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:312–315.

19. Wolanczyk-Medrała A, et al. Influence of hyperosmotic conditions on basophil CD203c upregulation in patients with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Ann Agric Environ Med* 2009;16:301–304.
20. Palosuo K, T et al. Transglutaminase-mediated cross-linking of a peptic fraction of omega-5 gliadin enhances IgE reactivity in wheat-dependent, exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1386–1392.
21. Teofoli P et al. . The role of proopiomelanocortin-derived peptides in skin fibroblast and mast cell functions. *Ann N Y Acad Sci* 1999;885:268–276.
22. Flemstrom G, Marsden NV, Richter W. Passive cutaneous anaphylaxis in guinea pigs elicited by gastric absorption of dextran induced by acetylsalicylic acid. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976;51:627–636.
23. Oshima T, Miwa H, Joh T. Aspirin induces gastric epithelial barrier dysfunction by activating p38 MAPK via claudin-7. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008;295:C800–C806.
24. Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997; 350: 1599–1600.
25. Mastalerz L, et al. . Familial aggregation of aspirin-induced urticaria and leukotriene C synthase allelic variant. *Br J Dermatol* 2006;154:256–260.
26. Trcka J, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:666–670.
27. Moss J. Muscle relaxants and histamine release. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;106:7–12.
28. Brockow K, Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:326–331.
29. Thong BY, Yeow C. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:619–628.
30. Diesner SC et al. Dose-dependent food allergy induction against ovalbumin under acid-suppression: a murine food allergy model. *Immunol Lett* 2008;121:45 - 51
31. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The effect of gastric digestion on food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:214–219.
32. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1301–1308.
33. Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:1–5.
34. Rueff F, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase—a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047–1054.
35. Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Gude F. Alcohol, IgE and allergy. *Addict Biol* 2004;9:195–204.
36. Alcoceba BE, et al. . Alcohol-induced anaphylaxis to grapes. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:159–161.
37. Pastorello EA, et al. Identification of grape and wine allergens as an endochitinase 4, a lipid-transfer protein, and a thaumatin. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:350–359.
38. Bousquet J, et al. Systemic reactions during maintenance immunotherapy with honey bee venom. *Ann Allergy* 1988;61:63–68.
39. Kleine-Tebbe J, et al. Die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen. *Allergo J* 2009;18:508–537.
40. Staden U, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261–1269.
41. Grunewald SM, et al. Infection with influenza a virus leads to flu antigen induced cutaneous anaphylaxis in mice. *J Invest Dermatol* 2002;118:645–651.
42. Simons FE. Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:625–636.
43. Tkaczyk C, et al. . Fcγ receptors on mast cells: activatory and inhibitory regulation of mediator release. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:305–315.
44. Okayama Y, et al. Comparison of Fc epsilon RI- and Fc gamma RI-mediated and TNF-alpha synthesis in human mast cells: selective utilization of phosphatidylinositol-3-kinase for Fc gamma RI-induced degranulation. *Eur J Immunol* 2003;33:1450–1459.
45. Volz T, Kaesler S, Biedermann T. Innate immune sensing 2.0 – from linear activation pathways to fine tuned and regulated innate immune networks. *Exp Dermatol* 2012;21:61–69.
46. Fukata M, Vamadevan AS, Abreu MT. Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol* 2009;21:242–253.
47. Qiao H, et al. . FcεR1 and toll-like receptors mediate synergistic signals to markedly augment production of inflammatory cytokines in murine mast cells. *Blood* 2006;107:610–618.
48. Wu L, et al. Bacterial peptidoglycan breaks down intestinal tolerance via mast activation: the role of TLR2 and NOD2. *Immunol Cell Biol* 2007; 85:538–545.
49. Kasakura K, et al. . A TLR2 ligand suppresses allergic inflammatory reactions by acting directly on mast cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150:359–369.
50. Erdei A, Kerekes K, Pecht I. Role of C3a and C5a in the activation of mast cells. *Exp Clin Immunogenet* 1997;14:16–18.
51. Ali H. Regulation of human mast cell and basophil function by anaphylatoxins C3a and C5a. *Immunol Lett* 2010;128:36–45.
52. Windbichler M, et al. Investigations on the involvement of the lectin pathway of complement activation in anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:11–23.

EVENTOS NACIONALES SOCHIDERM 2014

■ MES DE MARZO

Jueves 27: 1° REUNIÓN CIENTÍFICA

19.00 hrs.

Coordinan: Servicio de Dermatología – Pontificia Universidad Católica y Grupo de Trabajo de Medicina Interna

Lugar: Hotel Intercontinental

Patrocina: Laboratorio Beiersdorf

MES DE ABRIL

Sábado 12: 1° SESIÓN DE EDUCACIÓN CONTINUA

■ 10.00 hrs.

Coordina: Grupo de Trabajo de Láser y Estética

Lugar: Hotel Regal Pacific

Patrocina: Pharmatech Chile S.A.

MES DE JUNIO

Jueves 5: 2° REUNIÓN CIENTÍFICA

19.00 hrs.

■ Coordina: Servicio de Dermatología – Hospital Clínico

Universidad de Chile y Grupo de Trabajo de Psoriasis

Lugar: Hotel Regal Pacific

■ MES DE JULIO

Sábado 5: 2° SESIÓN DE EDUCACIÓN CONTINUA

10.00 hrs.

Coordina: Grupo de Trabajo de Pelo y Uña

Lugar: Hotel Regal Pacific

Patrocina: Laboratorio Pierre Fabre

■ MES DE AGOSTO

Jueves 7: 3° REUNIÓN CIENTÍFICA

19.00 hrs.

Coordina: Servicio de Dermatología – Clínica Alemana y Grupo de Trabajo de Dermatoscopia

Lugar: Hotel Regal Pacific

Patrocina: Laboratorio La Roche Posay

■ MES DE SEPTIEMBRE

Jueves 5: 4° REUNIÓN CIENTÍFICA

19.00 hrs.

Coordina: Servicio de Dermatología – Clínica Las Condes y Grupo de Trabajo de Linfoma

Lugar: Hotel Regal Pacific

■ MES DE DICIEMBRE

Viernes 12 y Sábado 13: JORNADAS ANUALES PROF. DR. HERNÁN HEVIA P.

Lugar: Santiago, Marriott Hotel

CALENDARIO ACTIVIDADES AUSPICIADAS POR SOCHIDERM. AÑO – 2014

■ MES DE MAYO

Viernes 2 al Lunes 5: XXXII REUNIÓN ANUAL DE DERMATÓLOGOS LATINO AMERICANOS (RADLA)

Presidente: Dr. Iván Jara P.

Lugar: Centro de Convenciones Espacio Riesco

■ MES DE JUNIO

Viernes 27 y Sábado 28: XXVII SIMPOSIUM INTERNACIONAL DE DERMATOLOGÍA “ACTUALIZACIÓN Y AVANCES EN TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS”

Organiza: Unidad de Dermatología Pontificia Universidad Católica

Director: Dr. Sergio Silva

Lugar: Sheraton Santiago and Convention Center

■ MES DE AGOSTO

Jueves 21, Viernes 22 y Sábado 23: XXVIII CURSO INTERNACIONAL “TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA”

Organiza: Departamento de Dermatología – Hospital Clínico Universidad de Chile

Director: Dr. Iván Jara

Lugar: Hotel Sheraton & Convenciones

■ MES DE OCTUBRE

Jueves 16 y Viernes 17: XX JORNADAS DERMATOLÓGICAS DE CLÍNICA ALEMANA

Organiza: Departamento de Dermatología – Clínica Alemana

Director: Dr. Raúl Cabrera

Lugar: Sheraton Santiago Hotel and Convention Center

EVENTOS INTERNACIONALES

Año 2014

- **XXXII RADLA**
2-5 de Mayo
Espacio Riesco
Santiago – Chile
www.radla2014.com
- **11th EADV Spring Symposium**
22 – 25 de Mayo
Belgrado – Serbia
www.eadv.org
- **European Society of Pediatric Dermatology
12th ESPD Congress**
12 – 14 de Junio
Berlin – Germany
www.espd2014.com
- **Summer Academy
Meeting - AAD**
6 – 10 de Agosto
Chicago, Illinois - USA
www.aad.com
- **XV World Congress of Cancers of the Skin**
3-6 de Septiembre
Edinburgo – Escocia
www.wccs2014.org
- **Laser Innsbruck 2014**
3-6 de Septiembre
Innsbruck – Austria
www.laserinnsbruck.com
- **23th EADV Congress**
6-12 de Octubre
Amsterdam - Holanda
- **XX CILAD**
15-18 de Noviembre, 2014
Rio de Janeiro – Brasil
www.cilad.org

Año 2015

- **12th EADV Spring Symposium**
5 - 8 de Marzo
Valencia - España
www.eadv.org
- **73 Annual Meeting**
20 - 24 de Marzo
San Francisco - California - USA
www.aad.org
- **XXXIII RADLA**
1 - 4 de Mayo
Lima - Perú
www.radlalima2015.com
- **World Congress of Dermatology
23rd World Congress of Dermatology**
8-13 de Junio, 2015
Vancouver - Canadá
www.derm2015.org
info@derm2015.org
- **24th EADV Congress**
7 - 11 de Octubre
Copenhague - Dinamarca
www.ladv.org

- **Fich F, Abarzúa- Araya A, Pérez M, Nauhm Y, León E.**
Candida parapsilosis and candida guilliermondii :
Emerging pathogens in nail candidiasis.
Indian J Dermatol 2014; 59 (1): 24-29.
- **Valenzuela F, Valenzuela Y, Zemelman V.**
Epidemiological survey of psoriasis in the chilean mapuche population.
Int J Dermatol 2012 Aug 51 (8):1005-6.
- **Valenzuela F, Yañez V, Hidalgo G, Valenzuela Y, Saavedra R.**
5%Lidocaine medical plaster use in children with neuropathia pain from burn sequelae.
Pain Med 2013; 14 (3): 422-9.
- **Valenzuela F et al.**
Tofacitinib has no clinical significant effects on cells controlling chronic viral infection and reactivation.
JID 2013 May;133 (Suppl 1): S17.
- **Vidal P, Berner JE, Castillo P, Rochefort G, Loubies R.**
Descended mouth corner: an ignored but needed feature of facial rejuvenation.
Arch Past Surg 2013 Nov; 40 (6): 783-6.
- **Waissbluth M, Kaplan V, Alegría C, Valenzuela F, Morales C.**
Angiomatosis bacilar. Reporte de un caso.
Piel 2013; 28: 557-8.
- **Wortsman X, Clavería P, Molina MT, Wortsman J.**
Sonography of acne vulgaris. J Ultrasound Med. 2014; Jan 33 (1): 93-102.

Información a nuestros colaboradores para el envío de trabajos

La Revista Chilena de Dermatología acepta trabajos para su publicación en idioma castellano, siempre y cuando reúnan los requisitos que se mencionan a continuación y sean aprobados por el Comité Editorial. El contenido del artículo será de exclusiva responsabilidad del autor.

Las contribuciones deben referirse a alguna de las áreas de la Dermatología y salud pública en Dermatología, con referencia a aspectos de investigación básica, investigación clínica, experiencia clínica, revisiones y actualizaciones diagnósticas y terapéuticas, comentarios bibliográficos, entre otros.

Los trabajos deberán ajustarse a las siguientes instrucciones, preparadas considerando el estilo y naturaleza de la Revista y los "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals "URM" ", establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, actualizados en el sitio web www.icmje.org.

Deben enviarse directamente a Sociedad Chilena de Dermatología y Venereología, Av. Vitacura 5250, Of. 202, Vitacura, Santiago o vía e-mail a revista@sochiderm.cl

Requisitos Generales

1. Los trabajos enviados deberán ser originales e inéditos y no podrán ser sometidos a consideración de otras publicaciones hasta que el Comité Editorial haga saber al autor que el artículo no ha sido aceptado. Todos los artículos deberán acompañarse de una declaración simple, firmada por el autor responsable, que indique que el trabajo es inédito y original.

2. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar total o parcialmente los artículos o de sugerir al autor las correcciones pertinentes antes de su publicación.

3. Los artículos deben estar escritos en procesador de texto Windows 2003 o superior. El manuscrito deben ser redactado para tamaño carta, dejando un margen de al menos 3 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. El texto del manuscrito, desde la página del título hasta las referencias, debe incluirse en un archivo escrito en Word, letra Times New Roman o Arial, con tamaño de letra 12pt, interlineado a 1,5 líneas y justificado a la izquierda. En otro archivo, adjunto, se incluirán las Tablas y Figuras, en páginas aparte con sus respectivos títulos y leyendas.

4. En la primera página deben anotarse: El título del trabajo, que debe ser breve y representativo del contenido del artículo; Nombre y título del autor(es), identificándolos con su nombre de pila y apellido paterno. El uso del apellido materno o su inicial es del arbitrio de cada autor. Se recomienda a los autores escribir su nombre con un formato constante, en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el Index Medicus (MEDLINE) y otras bases de datos internacionales. Al término de cada nombre de autor debe identificarse con número de "superíndice"; Nombre de la(s) Secciones, Departamentos, Servicios e Instituciones a las que perteneció dicho autor durante la ejecución del trabajo; Nombre y correo electrónico del autor principal con quien establecer correspon-

dencia; Fuente de apoyo financiero si lo hubo; Señale con letras minúsculas en "superíndice" a los autores que no sean médicos y use dicho superíndice para identificar su título profesional o su calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.

5. En la segunda página repita el título y comience con el texto que no debe exceder de 10 páginas o 5.000 palabras. Debe incluirse un resumen en castellano e inglés ("Abstract") con un máximo de 150 palabras cada uno y tres palabras claves en castellano e inglés ("Key words") elegidas en la lista de "MeSH Headings" del Index Medicus ("Medical Subjects Headings"), accesible en www.nlm.nih.gov/mesh/ o en Google y que orienten sobre el contenido del artículo.

6. Las referencias bibliográficas deben escribirse al final del artículo, ordenándolas numéricamente de acuerdo con la secuencia en que aparecen en el texto, en el cual han de señalarse solamente con el número arábigo progresivo correspondiente, entre paréntesis y a nivel de la línea. Su formato debe ser el siguiente:

a) Para Artículos en Revistas: Apellido e inicial del nombre del o los autores. Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue "et al". Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Sigue el título completo del artículo, en su idioma original. Luego, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el Index Medicus: año de publicación; volumen de la revista (número o mes, entre paréntesis); página inicial y final del artículo. Ejemplo:

Venegas F, Vaccaro P, Abudinén G, Reydet C, Brunie F, Arcuch J. Signo de Leser-Trélat asociado a adenocarcinoma gástrico. Caso clínico. Rev Med Chile 2012; 140:1585-1588.

b) Para capítulos en libros. Ejemplo: Rodríguez P. Trasplante pulmonar. En: Rodríguez JC, Undurraga A, Editores, Enfermedades Respiratorias. Santiago, Chile: Editorial Mediterráneo Ltda.; 2004. p. 857-82.

c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y Revista de origen tal como para su publicación en papel indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej: Rev Med Chile 2012; 140 (3): 281-6. Disponible en: www.scielo.cl [Consultado el 11 de junio de 2012].

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

7. Las fotografías, ilustraciones, gráficos, dibujos y reproducciones fotográficas deben entregarse en imágenes digitales indicando posición correcta de publicación. Las ilustraciones, gráficos y dibujos deben ser claros y legibles e indicar la referencia cuando corresponda. Las fotografías digitales deben enviarse de preferencia no pegadas en el texto, deben tener una resolución de 8 x 5,5 cm o bien 72 dpi si el tamaño es sobre 50 x 34,5 cm.

Toda foto clínica que incluya la cara de un paciente deberá ser alterada o modificada con la finalidad de que la persona no sea reconocida y se resguarde su privacidad y deberá ir acompañada de una autorización escrita del paciente para su publicación ya sea en revista, formato papel o revista electrónica.

Las fotos deberán ser de primera fuente, sin haber sido trucadas ni reto-cadas; si necesita hacer cualquier modificación, agregar flechas o tapar ojos, envíe una copia modificada que acompañe a la foto original. Los trabajos deben acompañarse de una declaración simple afirmando la autoría de las fotos y que éstas no han sido alteradas ni modificadas, salvo en el caso de las fotos en que aparezca la cara del paciente, en cuyo caso ésta debe ser alterada o modificada en original a efectos de que no sea reconocida su identidad, resguardar su privacidad y dar cumplimiento a la autorización escrita del paciente. Si las fotos han sido tomadas de otra fuente, deben acompañarse de una autorización para su publicación del autor original.

8. Los editores de la Revista Chilena de Dermatología se reservan el derecho a realizar en todos los trabajos sometidos a su consideración y aprobados para su publicación, las correcciones ortográficas y gramaticales que pudiesen resultar necesarias y las adecuadas requeridas para uniformar el estilo y forma de la revista, siempre que estos cambios no signifiquen una modificación de la materia expuesta.

9. La autorización de reimpresos debe ser solicitada directamente a los autores, quienes informarán a la Sociedad Chilena de Dermatología para que ésta resuelva las condiciones de comercialización.

10. Todos los aspectos no previstos en esta información deberán ser consultados directamente con el editor o con los coeditores de la Revista.

Condiciones especiales para la Sección ¿Cuál es su diagnóstico?

1. Las contribuciones deben referirse a casos clínicos de interés.
2. No debe mencionarse hospital o clínica o lugar de trabajo del autor donde fue visto el paciente ni datos que permitan su localización.
3. En la primera página debe anotarse:
 - a. ¿Cuál es su diagnóstico?
 - b. Nombre y título del(os) autor(es), especialidad, lugar de trabajo, mail de contacto, teléfono y fax del autor responsable.

La primera parte, donde se expone el cuadro clínico, debe tener un máximo de 370 palabras y las páginas siguientes deben tener una extensión máxima de 1.500 palabras.

4. Deben incluirse dos fotos a color; una de tipo clínica y otra del estudio histopatológico; las fotos no tendrán pie de figura y deben cumplir los requisitos generales indicados en el punto 7.

5. Con la discusión del caso, debe hacerse una revisión del cuadro clínico, que incluya diagnóstico diferencial, tratamientos, etc. Debe incluirse también un comentario final.

6. Las referencias bibliográficas (mínimo 10) deben cumplir con los requisitos generales indicados en el punto 6.

Condiciones especiales para la Sección Casos Clínicos

1. Se publicarán casos clínicos de interés particular para la especialidad, ya sea por su baja incidencia en nuestro medio o por su forma clínica poco habitual.

2. No debe mencionarse hospital o clínica o lugar de trabajo del autor donde fue visto el paciente ni datos que permitan su localización.

3. Los casos enviados no deben contener más de 350 palabras en total. Los nombres de los autores y sus lugares de trabajo no se consideran para esta cifra.

4. El título debe ser claro, breve y debe incluir el nombre del autor o autores (no más de cuatro) y su(s) lugar(es) de trabajo. También agregar dirección de e-mail y número de teléfono del autor responsable.

5. Se debe incluir una sola foto sin pie de figura que ilustre el caso clínico o la histología del mismo, que cumpla con las condiciones indicadas en requisitos generales en el punto 7.

6. En la redacción del caso clínico debe agregarse un breve comentario sobre el mismo.

7. Deben incluirse dos referencias bibliográficas.

Los autores se comprometen, por el solo acto de enviarlo para su publicación, a referir siempre cada publicación, agregando a su título la palabra "Caso clínico" encerrada entre paréntesis.