

**Editora**

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

**Director  
Comercial**

**Luis Hernando Moreno**  
Esp. en Dermatología, MSc en Microbiología.  
Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

**Comité  
Editorial**

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

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

**Juan Guillermo Chalela**  
Esp. en Medicina Interna, Esp. en Dermatología.  
Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia.

**María Teresa Ochoa**  
Esp. en Dermatología, MSc en Inmunología. UCLA,  
USA.

**Anilza Bonelo**  
MSc en Microbiología, PhD en Ciencias Biomédicas.  
Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

**Gerzaín Rodríguez**  
Esp. en Dermatopatología. Universidad de La Sabana.  
Chía, Cundinamarca, Colombia.

**Rodrigo Restrepo**  
Esp. en Dermatopatología, Universidad Pontificia  
Bolivariana. Medellín, Colombia.

**Comité  
Científico**

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

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

**Felipe Jaramillo**  
Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatopatología.  
Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

**Beatriz Orozco**  
Esp. en Dermatología, Esp. en Epidemiología.  
Universidad Pontificia Bolivariana, Bogotá, D.C.,  
Colombia.

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

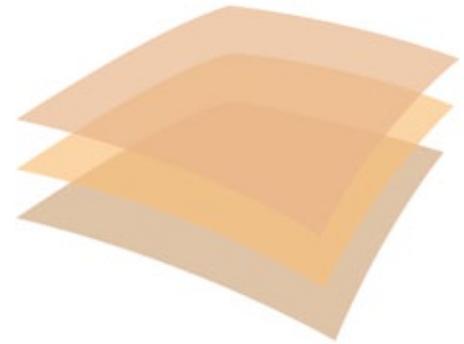
**César Gonzalez**  
Dermatólogo. Clínica de Psoriasis Hospital Militar  
Central, Bogotá, D.C., Colombia

**Corrector  
de Estilo**

Carlos Arturo Hernández  
Especialista en Salud Pública, Bogotá, D.C., Colombia

**Diseño  
Editorial**

María Fernanda Ramírez  
Diseñadora Gráfica, Universidad del Valle. Santiago de  
Cali, Colombia.



# AsoColDerma

Asociación Colombiana de Dermatología  
y Cirugía Dermatológica

**Directivas de Asocolderma**

**2008-2010**

Presidente Nacional  
**Juan Guillermo Chalela** (Bogotá D.C.)

Vicepresidente  
**Adriana Arrunátegui** (Santiago de Cali)

Presidente Honorario  
**Francisco Eladio Gómez** (Medellín)

Presidente del Congreso  
**Evelyne Halpert** (Bogotá D.C.)

Secretario general  
**César González** (Bogotá D.C.)

Tesorera  
**Mónica Helena Rivera** (Bogotá D.C.)

Vocales  
**Germán Santacoloma** (Manizales)  
**Armando José Vásquez** (Bucaramanga)  
**Antonio Barrera** (Bogotá D.C.)  
**Ramiro Quintero** (Barranquilla)  
**Carlos Alberto de La Roche** (Santiago de Cali)  
**Gonzalo Marrugo** (Cartagena)  
**Alvaro Julio Correa** (Barranquilla)

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



Esta revista está disponible en formato digital  
en la dirección electrónica [www.revistasocolderma.com](http://www.revistasocolderma.com)

## Reglamento de publicaciones

---

La Revista Colombiana de Dermatología es un órgano de expresión de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, sus sociedades filiales y los capítulos regionales; su contenido es esencialmente de tipo científico, aun cuando eventualmente pudieran aparecer contribuciones de carácter gremial o informativo cuando sean de muy particular importancia. Uno de sus objetivos más claros es lograr una mejor educación dermatológica continuada, y son bienvenidos todos aquellos trabajos que cumplan con esta meta. Los escritos deben ser enviados a:

Ana Francisca Ramírez, Editora - Jefe  
Revista Asociación Colombiana de Dermatología  
y Cirugía Dermatológica  
revistaacd@gmail.com

### Información para los autores

La revista acoge las normas publicadas por el *International Committee of Medical Journal Editors* en sus requerimientos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas y las incorpora en su proceso de revisión y publicación. La versión electrónica oficial en inglés de estas normas se encuentra disponible en: [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

Todos los miembros de la asociación, bien sea como individuos o como integrantes de las sociedades filiales, de los capítulos regionales o de las escuelas de formación de pre y posgrado, están invitados a participar en cualquiera de las secciones que se relacionan a continuación:

#### 1. Artículo de investigación

Debe tener una extensión máxima de cinco mil palabras. Incluir: introducción, material y métodos o informe de casos, resultados, comentarios y referencias. Requiere un resumen estructurado de máximo doscientas cincuenta palabras en español e inglés. (Deben indicarse 3 - 6 "palabras clave").

#### 2. Artículo de revisión

Hasta seis mil palabras; serán trabajos didácticos, de actualización sobre un campo particular de la dermatología, con una extensión bibliográfica no mayor de setenta referencias. El resumen, en español y en inglés, no será mayor de ciento cincuenta palabras. (Deben indicarse 3-6 "palabras clave").

#### 3. Educación médica continua

Hasta seis mil palabras; serán trabajos didácticos, de actualización sobre un campo particular de la dermatología, con una extensión bibliográfica no mayor de setenta referencias. El resumen, en español y en inglés, no será mayor de ciento cincuenta palabras. (Deben indicarse tres a seis "palabras clave"). Se debe anexar un cuestionario de diez preguntas relacionadas con el tema.

#### 4. Artículo de reflexión

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

#### 5. Reportes de caso

Sección de comunicación de experiencias clínico terapéuticas o histopatológicas. Extensión máxima: mil palabras. El resumen en español y en inglés, no mayor de cincuenta palabras. Deben indicarse de tres a seis palabras clave en español y en inglés. Contendrá una descripción del caso clínico, un corto comentario y conclusión final. Máximo diez referencias, relacionadas con el tema. Se incluirán tres fotografías clínicas o histológicas.

#### 6. Revisión de la literatura

Resúmenes cortos de artículos de importancia publicados en revistas internacionales. Su extensión máxima, excluida la referencia bibliográfica, será de cien palabras.

#### 7. Dermatopatología

Artículos con la misma categoría de los numerales 1-3, pero especialmente orientados al tema.

#### 8. Cirugía dermatológica

Artículos con la misma categoría de los numerales 1-3, pero especialmente orientados al tema.

#### 9. Noticias y eventos

Comunicación de informes, obituarios, reuniones de la Asociación o eventos nacionales o extranjeros de importancia para el dermatólogo. Extensión máxima: doscientas cincuenta palabras.

#### 10. Carta al editor

Comentarios, opiniones o informaciones relacionados

con publicaciones previas e inquietudes acerca de la revista o la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. La correspondencia publicada podrá editarse por razones de extensión, corrección gramatical o de estilo, y de ello se informará al autor antes de su publicación.

## Evaluación de los artículos

Cada artículo será evaluado por dos árbitros quienes decidirán sobre la conveniencia de su publicación. Los árbitros serán escogidos entre expertos en el tema tratado por cada artículo y sugerirán correcciones en caso necesario, que serán transmitidas a los autores vía correo electrónico, por parte del comité editorial. El proceso de revisión por pares es realizado de manera que ni los revisores conocen el nombre de los autores ni los autores saben quienes aceptan o rechazan el artículo, con el fin de garantizar la mayor objetividad posible en la evaluación.

## Presentación del trabajo

Los trabajos serán enviados junto con una carta de presentación que deberá incluir el título del trabajo y la sección en la que se solicita publicación, con una declaración que precise que todos los autores han leído y aprueban el contenido del trabajo, y que éste o parte del mismo no ha sido publicado con anterioridad ni enviado a otra publicación; que fue conducido bajo reglas éticas; que transfieren los derechos del autor del artículo a la revista. A juicio del comité editorial habrá excepciones para material publicado previamente, en cuyo caso se deberá adjuntar el permiso de la publicación que posea el copyright. El autor deberá realizar los trámites para dicho permiso.

A esta carta también puede adjuntarse la declaración de conflictos de intereses, si los hubiere, y si no se ha incluido en el escrito. Si hay conflictos de intereses deben ser informados en el artículo (Ejemplo: Auspiciado por el laboratorio X, productor del medicamento Y).

Todo trabajo será enviado al correo electrónico de la revista. La revista tendrá como idioma oficial el español, pero podrá aceptar colaboraciones en inglés.

La primera página debe incluir:

- Título del trabajo en español.
- Título del trabajo en inglés.
- Subtítulo (si lo amerita).
- Apellidos y nombres completos de los autores.
- Cargo y categoría académica de los mismos.
- Nombre de la institución donde se realizó el trabajo.
- Nombre, dirección, número de teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le enviará la corres-

pondencia, quien deberá indicar con claridad si su dirección de correspondencia puede ser publicada.

- Fuentes de financiación, equipo, medicamentos o todos estos.
- Conteo de palabras del texto (excluyendo el resumen, los agradecimientos, las leyendas de las figuras y las referencias) y conteo de palabras del resumen.
- Número de figuras y cuadros.
- Título abreviado para encabezamientos de página.

La segunda página será el resumen en español y su traducción al inglés (a doble espacio).

Se deben incluir de tres a seis palabras clave referentes al tema central del trabajo. Deben emplearse los descriptores del Índice de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS) publicados en <http://decs.bvs.br> y los del *Index Medicus*, Medical Subject Headings (MESH), en [www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html)

Debe utilizarse un mínimo de abreviaturas, las cuales serán definidas la primera vez antes de su empleo. Siempre usar nombres genéricos de medicamentos. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá citar una vez, entre paréntesis, luego de su primera mención. Toda medida será expresada en sistema métrico decimal. Las referencias se identificarán en el texto con números arábigos entre paréntesis, en su orden de aparición.

La lista de referencias secuencial irá a doble espacio, en hojas aparte de las del trabajo. Deberá seguir los requisitos uniformes para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas. Un listado completo de ejemplos puede ser revisado en el volumen 12, número 2, de junio de 2004 de la revista de la Asociación. Los títulos de las revistas deben ser abreviados de acuerdo con el estilo usado en la lista de revistas indexadas en el *Index Medicus*, que puede obtenerse en el sitio web [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov). Las comunicaciones personales no se deben incluir en esta lista, pero serán citadas entre paréntesis en el texto. Verifique que las referencias en el texto estén de acuerdo con esta lista.

## Ejemplos de referencias

Se deben listar los primeros 6 autores seguidos por *et al.*

**Artículos de revistas:** Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen: página inicial - final del artículo.

**Libros:** Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

**Capítulos de libros:** Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: director/coordinador/editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año; página inicial-final del capítulo.

**Medio electrónico:** Autor/es. Título [sede Web]. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación [fecha de actualización; fecha de acceso]. Dirección electrónica.

## Ilustraciones y cuadros

Cada una de las ilustraciones y cuadros se debe enviar en un archivo adicional al texto del artículo. Son suplementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo podrá llevar un número razonable de fotos; para los minicasos, máximo tres. El número de fotos podrá ser aumentado a seis cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del comité editorial. Las fotografías deben enviarse en formato JPEG o TIFF en alta resolución (300 DPI) en un archivo anexo al artículo. Deben numerarse con cifras arábigas, tener

un título breve y ser autoexplicativas. Las fotografías de histopatología deben indicar el tipo de tinción y la escala de magnificación utilizada. Las ilustraciones se numeran con cifras, de acuerdo con su mención en el texto. Las leyendas correspondientes deberán anexarse al final del trabajo. Si han sido publicadas previamente, deberá darse el crédito completo en dichas leyendas. Además, si la fotografía permite reconocer la identidad del sujeto, se requiere un consentimiento escrito del paciente para su publicación. Cuando se obtenga este consentimiento, deberá mencionarse en el artículo publicado. No se debe incluir información que permita identificar al paciente, como nombre, iniciales, o números de historia clínica.

Los gráficos o tablas deberán enviarse en sus archivos de origen (Excel, Powerpoint...)

---

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

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son pro-

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

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

©1991 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

---

Diseño y diagramación:

*al punto.*

email: [alpunto32@gmail.com](mailto:alpunto32@gmail.com)

Impresión:

**Impresora Feriva S.A.**

Cali - Colombia, 2009



## Editorial

### Inclusión en el índice de Colciencias, Publindex

El año 2010 empezó con buenas noticias: nuestros esfuerzos conjuntos han dado como resultado la indización de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica en la categoría C del índice bibliográfico de Colciencias, Publindex. Esta clasificación tiene una vigencia por dos años comprendidos entre el 1° de julio de 2009 y el 31 de junio del 2011.

Este logro es un reconocimiento al trabajo realizado por nuestra comunidad dermatológica durante los 19 años de publicación ininterrumpida de la revista.

Nuestra revista nació como un medio para difundir el conocimiento local, para crecer como comunidad académica; ese propósito se logró con amplitud desde el comienzo. Detrás de la revista estaba el trabajo metódico de Carlos Escobar como editor, el Dr Escobar corregía personalmente todos los artículos, desde la redacción hasta el contenido. Posteriormente, María Isabel Barona asumió el cargo de editora; se empezaron a adoptar medidas para permitir su inclusión en Publindex, se pidió al Instituto Colombiano para el Fomento de la Educación Superior- ICFES que se asignara a la revista el ISSN y se decidió aumentar la frecuencia de la publicación a cuatro números por año. El trabajo de cumplir las normas de Colciencias para la indización de la revista en Publindex, siguió a cargo de Fernando Balcázar y de Rodolfo Trujillo.

La revista, en la actualidad, tiene una página web que ha aumentado su visibilidad; hasta la fecha (1° de febrero de 2010) había recibido 7.909 visitas en su página web [www.revistasocolderma.com](http://www.revistasocolderma.com). Además de haber sido aprobada en la categoría C en el Índice Bibliográfico Nacional Publindex de Colciencias, ha sido aceptada en las bases de datos Imbiomed y EBSCO.

Estos logros sólo son posibles gracias a los editores previos, por todo el trabajo hecho, y por el apoyo de los presidentes de la Asociación, que vieron la importancia de invertir en el proyecto.

Desde que asumí el cargo de editora, ha habido algunos cambios en la revista que han buscado modernizar el diseño editorial y hacer más fácil el acceso de los lectores a los artículos. Luis Hernando Moreno nos dio vía libre para cambiar el diseño de la revista y abrir una página web independiente de la página de la Asociación, página que fue

diseñada por María Fernanda Ramírez, nuestra asistente editorial. Posteriormente, Juan Guillermo Chalela logró que Carlos Arturo Hernández, con su amplia experiencia, se encargara de la revisión de estilo de la revista, y que se convocara al Comité Editorial a reuniones periódicas para discutir el curso de la publicación.

El camino que viene es el de sostener y mejorar la calidad de la revista. El servicio de indexación de Colciencias nos invitó a seguir los lineamientos que transcribo a continuación para lograr estas metas:

#### Calidad científica

- Cada uno de los miembros del Comité Editorial debe haber publicado en los dos años anteriores al periodo de observación, al menos, un artículo del tipo 1), 2) o 3) en otras revistas arbitradas, afines a la cobertura temática de la revista.
- El 30% del grupo de árbitros utilizados durante el periodo de observación debe tener nivel de maestría.
- Cada uno de los árbitros debe haber publicado en los dos años anteriores al periodo de observación, al menos, un artículo del tipo 1), 2) o 3) en otras revistas arbitradas, afines a la cobertura temática de la revista.
- El 20% del Comité Editorial, del grupo de árbitros o de los autores de artículos de los tipos 1), 2) o 3), debe pertenecer a instituciones extranjeras.
- El 50% de los miembros del Comité Científico, como mínimo, debe pertenecer a instituciones extranjeras.

#### Calidad editorial

- Presentar información para obtener y reproducir los documentos publicados. Presentar índices periódicos por volumen.

#### Visibilidad

- Tener canje con 10 revistas.
- Estar integrada en bases bibliográficas con comité de selección afines a la cobertura temática de la revista durante el periodo de observación.
- Estar indexada en, al menos, un índice bibliográfico durante el periodo de observación o en tres bases bibliográficas con comité de selección..

Esperamos que este logro sea sólo el comienzo y que los miembros de la Asociación y de las facultades de Medicina con especialización en Dermatología sigan participando en la revista, para continuar mejorando esta publicación, que es de toda la comunidad dermatológica.

---

---

**Ana Francisca Ramírez**

**Editora**

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

## Editorial

---

### Comentarios y propuesta pedagógica

Quiero empezar este ensayo mencionando la responsabilidad que tenemos todos en la educación como integrantes de la familia, el Estado y la sociedad. Todos los colombianos, sin excepción alguna, tenemos derecho a recibir educación, y no educación cualquiera sino una de calidad acorde con el desarrollo y los compromisos sociales y que, además, goce de todas las garantías y adelantos adecuados de la tecnología y la pedagogía.

Según la Constitución colombiana, todos los ciudadanos estamos en la obligación de cumplir las leyes y nosotros, como parte del cuerpo docente, tenemos un compromiso aún mayor, si tenemos en cuenta todo lo que se espera de un docente, máxime, si es de educación superior. Pero la responsabilidad no es sólo individual sino institucional y de grupo. Es importante que los docentes se capaciten y los entes universitarios tienen la obligación, como partes estatales, de brindar todas las garantías para que el cuerpo docente sea el más idóneo posible no sólo en conocimiento sino en la transmisión del mismo, en el fortalecimiento de la cultura y en el compromiso social que está ligado, de manera íntima, con la práctica docente-asistencial de todas las instituciones educativas tanto públicas como privadas.

Las políticas públicas de educación superior deben enfatizar no sólo en el rendimiento académico de sus educandos y en que obtengan buenas calificaciones en los exámenes de estado, sino velar y brindar oportunidades de tener docentes capacitados capaces de transmitir en buena forma sus conocimientos, que sus alumnos tengan compromiso social y que sus profesiones, además de ser un medio de sostenimiento y funcionamiento social, lleven consigo actitudes que lo hagan partícipe de la educación a la comunidad. El solo comportamiento profesional y social hace parte de la educación comunitaria.

Es importante que en las políticas de educación superior se tenga y se dé suficiente importancia a la práctica docente como tal. El Estado y los entes universitarios (públicos y privados) deben tener como regla general el brindar las mejores condiciones de educación docente, especialmente, no sólo en fortalecer sus conocimientos profesionales que tienen un gran compromiso individual, sino en alimentar en el docente la capacidad de análisis, de crear inquietudes, de investigar, de tener iniciativas que formen un profesional verdaderamente integral.

Si lo que se pretende es crear liderazgo es importante contar con todos los elementos formativos, que van desde tener políticas claras al respecto y, también, contar con un ambiente adecuado que permita desarrollar su práctica y elaborar su plan de trabajo propuesto.

Para construir conocimiento se debe contar con las suficientes herramientas de formación, desde docentes capacitados en la práctica docente, contando, obviamente, con el número de docentes necesario para la realización de una buena práctica docente. Se debe tener en cuenta que la educación no es estandarizada sino que debe ser individual y para ese logro lo mínimo es contar con elementos de cantidad y calidad suficientes. No existe un número suficiente de docentes para organizar un buen ambiente de transmisión del conocimiento y, si a esto le sumamos que gran parte del cuerpo docente no están capacitados como tales, el déficit de transmisión es mucho mayor. El tener un gran conocimiento no califica necesariamente para ser un buen docente.

La trascendencia del aprendizaje depende en gran parte del poder de enseñanza que tenga el docente. Si lo que se pretende es un aprendizaje significativo, el docente debe estar en la capacidad de generar en el educando las suficientes inquietudes y preguntas que lo lleven a ser partícipe de su formación. Pero, obviamente, la Universidad debe tener suficientes herramientas de formación, además de contar con planta docente calificada como tal, y suficiente para el número de estudiantes o elementos formativos que se tenga como meta. El déficit del número de docentes y el déficit de formación pedagógica es proporcional al déficit de profesionales capaces y comprometidos con la sociedad. Si un profesional docente está debidamente formado no sólo en sus conocimientos profesionales sino también en pedagogía, es capaz de incentivar al estudiante a aumentar sus conocimientos, a formular preguntas y a buscarles respuestas, es decir, se fortalece la investigación y esto es beneficioso no sólo para el profesional en formación sino para el Estado, para la sociedad y para la familia como elementos constitucionales de desarrollo de las comunidades.

Como elemento base es importante desarrollar el pensamiento en el estudiante, estimulándolo a pensar, a analizar, a realizar preguntas que lo inviten a buscar respuestas y, posiblemente, más preguntas.

Se debe enfatizar en la formación de seres pensantes, inquietos, constructores, líderes en los diferentes campos del desempeño profesional, personas que ayuden al desarrollo social y fortalezcan el conocimiento en general. La enseñanza, además, debe realizarse como un intercambio de conocimientos de los diferentes actores y que los lleve a que crezcan como seres integrales. Es importante que la enseñanza trascienda no sólo el educando sino el educador. El sentido formativo de la Universidad debe ser claro. Para la realización de estas metas se debe capacitar al docente si queremos formar profesionales íntegros y comprometidos. Si se cuenta con una cantidad de docentes suficiente y, además, éstos tienen formación pedagógica y profesional, lograremos que todo lo que se enseñe tenga el rumbo y metas adecuadas. Es importante que el ente educador ayude y se comprometa a formar el educador y a darle todos los elementos de pedagogía para que sea una verdadera guía de formación profesional. El ente educador está comprometido a brindar al estudiante el ambiente pedagógico necesario para que su formación sea integral.

Uno de los puntos importantes que tienen, o deben tener, los diferentes entes universitarios es la investigación. Para desarrollar el espíritu investigador el docente debe contar con todos los elementos necesarios de formación académica y tener un ambiente adecuado y propicio que le ayude a desarrollar, despertar y transmitir la capacidad de investigación.

La investigación es formativa, trasciende a los diferentes actores del acto pedagógico si se realiza con los debidos criterios docentes y con la participación activa de todo el grupo de investigación y su entorno académico. La investigación tiene un gran compromiso no sólo académico y profesional, sino social. Existen múltiples formas de hacer investigación pero se deben tener criterios muy claros desde el punto de vista social, académico, ético y profesional. Para investigar no basta sólo con querer hacerlo, aunque éste es un elemento muy importante. En la formación pedagógica del docente debe impulsarse el espíritu investigador. El educador universitario debe estar capacitado no sólo en el poder transmitir adecuadamente sino en crear conciencia de investigación. El docente universitario debe ser un inquieto académico que busque respuestas, que ayude a elaborar proyectos de formación académica y de investigación por su propia formación, la de sus alumnos, la de su ambiente académico y la de la sociedad.

**Luis Hernando Moreno**

Esp. en Dermatología, MSc en Microbiología.

Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

# Envejecimiento cutáneo

*Skin aging.*

**Sara María Lozada<sup>1</sup>, Ricardo Rueda<sup>2</sup>.**

1. Residente de tercer año de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

2. Dermatólogo, dermatopatólogo, Universidad del Valle, Cali, Colombia

## Correspondencia:

Ricardo Rueda.

Email:

ricardo.rueda@imbanaco.com.co

*Recibido: 9 de diciembre de 2009.*

*Aceptado: 18 de enero de 2010.*

No se reportan conflictos de intereses.

## Resumen

El envejecimiento es un proceso fisiológico determinado por múltiples factores externos e internos. La modificación de cada uno de estos factores puede hacer de éste un proceso patológico y acelerado. La piel, como órgano, sufre cambios propios que tendrán una presentación clínica característica, ocasionada por los cambios estructurales y funcionales.

El conocimiento de las características del envejecimiento cutáneo nos permite entender los cambios que se presentan para anticiparnos a los cuadros clínicos causados por él y diseñar estrategias preventivas que nos permitan envejecer saludablemente.

**PALABRAS CLAVE:** envejecimiento de la piel, senescencia celular, anciano.

## Summary

The aging process is a physiological event based on multiple external and internal factors. Changes in each one of these factors can make of it a pathological and accelerated process. The skin, as an organ, has its own changes that will have a characteristic clinical presentation, caused by the functional and structural changes.

Knowing aging skin characteristics will allow us to understand the changes which will be seen and, thus, to anticipate the clinical events of cutaneous aging, and to design preventive strategies, that would allow us to age being healthy.

**KEY WORDS:** skin aging, cell aging, old people.

## Introducción

El proceso de envejecimiento puede definirse como el proceso de disminución de la función máxima y de la capacidad de reserva en todos los órganos del cuerpo, lo cual lleva a enfermedad y muerte<sup>1</sup>. Este proceso ocurre a nivel celular y para algunos se trata de un mecanismo de prevención del cáncer, ya que evita la inmortalidad de células disfuncionales o alteradas genéticamente. Esta teoría podría explicar el aumento de la incidencia de casos de cáncer a medida que la expectativa de vida aumenta<sup>2</sup>.

## Epidemiología

En 1900, la expectativa de vida era sólo de 50 años, para

el 2000 ya había aumentado a 77,6 años y se espera que para el 2025 sea de 100 años; por lo tanto, la población mayor de 65 años será cerca del 25%<sup>3</sup>. En general, las mujeres tienen mayores expectativas de vida que los hombres, tal vez por comportamientos sociales que las protegen de envejecer.

La piel corresponde a la sexta parte del peso corporal total<sup>4</sup> y cumple múltiples funciones, como la de barrera, equilibrio hidroelectrolítico, regulación de la temperatura corporal, percepción sensitiva y vigilancia inmune que, durante el proceso de envejecimiento cutáneo, se ven afectadas debido a la alteración estructural de la piel y, obviamente, a los cambios celulares que afectan las funciones de la piel.

Si tenemos en cuenta que los pacientes mayores de 65

años tienen todos, al menos, un problema de piel y que dentro de poco esta población será una cuarta parte de la población total, es importante pensar en el envejecimiento cutáneo como un proceso fisiológico que puede ser controlado; así, cuando consideremos el uso de terapias contra el envejecimiento, debemos tener en cuenta no sólo la corrección cosmética de los signos indeseables, sino, también, pensar en mejorar la calidad de vida y la morbilidad asociada de los pacientes que consultan con piel envejecida<sup>5</sup>.

## Proceso de envejecimiento

El envejecimiento es un proceso multifactorial que comprende factores intrínsecos y extrínsecos. Los factores intrínsecos se refieren a procesos propios del organismo y los factores extrínsecos lo hacen a noxas exógenas que amplifican el efecto de los primeros.

Para explicar todos estos factores, los dividiremos en biológicos, ambientales, mecánicos y misceláneos, y mencionaremos otros elementos involucrados en el proceso de envejecimiento.

## Factores biológicos

**GENÉTICA.** Si iniciamos por los factores biológicos, debemos mencionar los factores genéticos. En la búsqueda de elementos genéticos asociados a las enfermedades propias de la vejez, se encontraron genes involucrados en evitar dichas enfermedades que, posteriormente, se hallaron en pacientes longevos. Sin embargo, hay hallazgos a favor y en contra de estas asociaciones que no permiten determinar la existencia de un llamado “gen del envejecimiento”.

Las múltiples variaciones individuales y de la población dificultan aún más la tarea, ya que no existe el cubrimiento genómico necesario para documentar todos los polimorfismos existentes que pudieran explicar la poca concordancia de los hallazgos genéticos<sup>6</sup>. Además, la raza determina múltiples variaciones en el proceso de envejecimiento, ya que las simples diferencias pigmentarias lo modifican. Actualmente, se le puede atribuir a la genética el 25% del proceso de envejecimiento, el cual resulta inmodificable hasta el momento<sup>7</sup>.

Aunque no existe un gen claramente determinante del envejecimiento, llama la atención que los genes involucrados en las enfermedades de la vejez o en enfermedades con manifestaciones similares a las del proceso de envejecimiento, están implicados en el estrés oxidativo, la reparación del ADN y la inflamación. Es así como se plantea que el envejecimiento y sus enfermedades asociadas, son producto de un proceso inflamatorio crónico.

**INMUNOGENÉTICA.** Si se considera el envejecimiento como un proceso inflamatorio crónico, es lógico involucrar

al sistema inmune dentro del mismo<sup>8</sup>. A partir de familias longevas, se llevaron a cabo múltiples estudios para determinar la posible asociación del complejo mayor de histocompatibilidad con la longevidad. Tal vez por tratarse del complejo más ampliamente estudiado, se logró determinar que ciertas variantes podrían estar involucradas en la longevidad como, por ejemplo, el HLA DRB1\*11, cuya expresión se ha encontrado aumentada en familias longevas de origen holandés, francés y mexicano<sup>9</sup>.

También, se han tenido en cuenta las variaciones en las citocinas, elementos esenciales en los procesos de regulación inmune. Aunque los hallazgos hasta ahora no son concluyentes, los hallazgos sugieren que los pacientes ancianos presentan alteraciones de la interleucina 6 (IL6), la cual se ha encontrado elevada en algunos pacientes, especialmente en aquéllos con enfermedades asociadas, como la diabetes mellitus. Además, la IL6 se encuentra aumentada en condiciones de estrés oxidativo, que es uno de los hallazgos del envejecimiento<sup>10</sup>.

Múltiples estudios confirman que la longevidad está relacionada con un perfil genético antiinflamatorio, además de relacionar las citocinas proinflamatorias con disminución del promedio de vida en la vejez. Sin embargo, al tener en cuenta los diferentes grupos étnicos, los resultados parecen contradictorios, tal vez por el polimorfismo genético de las citocinas<sup>11</sup>.

**EPIGENÉTICA.** Además de las variantes genéticas propias de los grupos de población y de los individuos, la influencia de los agentes ambientales modifica la expresión genética, independientemente del ADN primario. Esto es conocido como epigenética. La disminución de la metilación del ADN, producto de estímulos ambientales, puede llevar a la expresión de genes previamente quiescentes que pueden desencadenar procesos patológicos. Igualmente, el cambio en las histonas y la expresión de ARN no codificado, también pueden alterar el perfil genético inicial al activar genes que determinan el desarrollo de procesos patológicos<sup>12</sup>.

**TELÓMERO.** Otro de los factores biológicos es la función de los telómeros. Tal vez, son el primer intento por entender el proceso de envejecimiento desde el punto de vista celular y el único que no difiere entre especies. Los telómeros son repeticiones del ADN al final del cromosoma, que le confieren estabilidad al cromosoma, lo protegen de las exonucleasas que lo pueden fraccionar y funciona “contando” las divisiones celulares. Su acortamiento conduce a la célula a un estado de senescencia, en el cual no muere pero es metabólicamente inactiva. El acortamiento de los telómeros es producto de la ausencia de actividad de la telomerasa. La reactivación de la telomerasa pudiera ser útil para producir reactivación celular; sin embargo, su disminución tiene actividad an-

titumoral al controlar la replicación de células malignas.

No sólo las telomerasas regulan los telómeros, también las proteínas de unión a las telomerasas, cuya acción y función son muy similares y permiten que, ante la falla de un mecanismo, se active el siguiente<sup>13</sup>.

**ESTRÉS OXIDATIVO.** El último de los factores biológicos es el estrés oxidativo. La oxidación y su contraparte, la reducción, son eventos químicos necesarios para proporcionar energía a la célula y para la producción de sustancias necesarias para el funcionamiento celular. Estas sustancias, denominadas especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, son muy reactivas con otras sustancias y pueden producir sustancias tóxicas para el organismo. Es por esto que los mecanismos de oxidación están regulados para evitar excesos que, de producirse, llevan al sistema a un estado de estrés oxidativo, en el cual las sustancias tóxicas se producen en gran cantidad y alteran la morfología celular al producir la peroxidación de los lípidos de las membranas, daño directo del ADN por toxicidad y desactivación de las enzimas intracelulares necesarias para su función. Todas estas modificaciones llevan al deterioro y la muerte de la célula<sup>14</sup>.

En resumen, múltiples eventos celulares participan en la senescencia y muerte celular. La expresión genética y sus alteraciones pueden activar la expresión de proteínas supresoras tumorales; la acumulación de proteínas estructuralmente alteradas puede acelerar el proceso de envejecimiento por acumulación de elementos tóxicos<sup>15</sup>; el estrés oxidativo puede modificar la expresión de factores de transcripción y de enzimas como la telomerasa que, a su vez, producirán acortamiento del telómero; todas estas señales llevan al envejecimiento de la célula y, con ello, de los sistemas<sup>16</sup>.

## Regulación hormonal

La regulación hormonal es determinante en los procesos de envejecimiento. Se conoce que la disminución de la hormona de crecimiento altera la capacidad de reparación de los tejidos. Esto se observó en pacientes con síndrome de deficiencia de la hormona de crecimiento, cuyos cambios sistémicos semejabán los procesos del envejecimiento normal<sup>17</sup>.

Por su parte, la disminución de los estrógenos disminuye en forma importante la elastina y produce modificaciones vasculares que afectan la oxigenación de los tejidos y, con ello, la supervivencia celular; iguales hallazgos demuestran la disminución de los andrógenos que, además, producen distribución de la grasa corporal<sup>18,19</sup>.

## Factores ambientales

**Efecto de la nicotina.** El efecto de la nicotina está

fuertemente asociado con la elastosis solar y las telangiectasias en ambos sexos, las segundas más frecuentes en hombres que en mujeres<sup>20</sup>. El daño producido por la nicotina se debe a la disminución del flujo sanguíneo capilar, secundaria a la importante vasoconstricción, lo que lleva a falta de oxígeno y nutrientes, y, finalmente, produce daño del colágeno y de la elastina<sup>21</sup>.

El fumar aumenta la displasia del queratinocito y, por lo tanto, el aspecto despulido de la piel. También, aumenta la expresión de radicales libres, lo que favorece el estrés oxidativo en el sistema y lleva a los cambios ya mencionados<sup>22</sup>. Además, los estudios han demostrado un aumento específico de la MMP1 (matrix metalloproteinase 1) dependiente de cinc, que favorece la degradación del colágeno<sup>23</sup>.

Está claramente demostrado que, aun controlando la edad, la exposición solar y el factor hormonal, el fumar incrementa la tasa de envejecimiento cutáneo, con un riesgo relativo de 2,57 cuando el consumo supera los 10 paquetes-año<sup>24</sup>, convirtiéndose entonces en un factor independiente de envejecimiento cutáneo<sup>25</sup>, además de un factor de riesgo para el carcinoma escamocelular<sup>26</sup>.

**Efecto de la radiación ultravioleta.** El “fotoenvejecimiento”, o envejecimiento producto de la exposición a la luz ultravioleta, causa el 90% del envejecimiento cutáneo. La luz ultravioleta genera reacciones moleculares, excesiva regulación de las metaloproteinasas y estimulación de las enzimas que degradan la matriz extracelular, como las colagenasas y las gelatinasas<sup>27</sup>. Además, la luz ultravioleta B (UVB) produce mutaciones del ADN que pueden favorecer la carcinogénesis cutánea, y la luz ultravioleta A (UVA) aumenta la producción de radicales libres que alteran la replicación celular. La alteración de las enzimas reparadoras, producto de la exposición solar, no permite la corrección de estas múltiples alteraciones<sup>28</sup>.

Si comparamos el envejecimiento cutáneo normal con el producido por la luz solar, queda claro que este último es un proceso anormal y mucho más grave que el primero. Por ejemplo, los cambios de pigmentación resultan irregulares en la piel envejecida por la luz, mientras que la piel normalmente envejecida no denota tales alteraciones pigmentarias. En la piel envejecida por la luz, las células, en especial los queratinocitos, presentan alteraciones morfológicas que no lo hacen en el envejecimiento intrínseco<sup>29</sup>. La respuesta inflamatoria, por su parte, no se presenta en la piel con envejecimiento intrínseco, mientras que, en la piel envejecida por la luz, esta respuesta es bastante intensa<sup>30</sup>. Aunque son procesos diferentes, es difícil aislarlos en un paciente envejecido.

## Factores mecánicos

La piel es la protección de los órganos internos. Ella se



FIGURA 1. Poikilodermia en área de exposición solar crónica.

adhiera al tejido fibroso, que les da firmeza y adherencia a los tejidos. Entre estos tejidos fibrosos está el sistema subcutáneo muscular aponeurótico (subcutaneous muscular aponeurotic system, SMAS), la fascia fibrosa que recubre los músculos de la cara, les da soporte y permite su adherencia a la piel, lo que permite el movimiento coordinado de la piel y los músculos. Sin embargo, el estiramiento continuo producido por los movimientos de la mímica hace que los puntos de anclaje de la piel a las estructuras profundas se pierdan, lo cual modifica la morfología facial y acentúa las líneas de expresión<sup>31</sup>.

## Misceláneas

**Restricción calórica.** Quedan por comentar otros factores adicionales, cuya importancia en el proceso de envejecimiento aún se estudia. Entre ellos está la restricción calórica, que se ha estudiado como un factor determinante en el envejecimiento celular. Los mecanismos que lo explicarían son la modulación de los sistemas neuroendocrinos, la prevención de la inflamación, la respuesta a la *hormesis* y la protección contra el estrés oxidativo<sup>32</sup>.

Los factores neuroendocrinos que han mostrado actividad son la disminución del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) que ha demostrado aumentar la longevidad en ratones; hay disminución de hormonas que aumentan el metabolismo celular y aumento de las que modifican los procesos inflamatorios. Esto nos lleva a la prevención de la inflamación, la cual se ha logrado al disminuir los niveles de citocinas proinflamatorias, en animales que son sometidos a restricción calórica sin desnutrición. Por otra parte, la *hormesis* no es más que la adaptación del sistema a un nivel de estrés que le permita enfrentar un factor de estrés mayor. Parece presentarse, por ejemplo,

en ratones expuestos a radiación ionizante constante a niveles muy bajos que, al ser sometidos a grandes dosis de radiación, no sufren los mismos cambios que los que no se expusieron a estrés previamente; hallazgos similares se obtienen al someter al sistema a la restricción calórica. Esto está claramente demostrado en los procesos de estrés oxidativo, en el que los niveles mínimos de producción de especies reactivas de oxígeno fortalecen los sistemas antioxidantes y favorecen los de reparación del ADN<sup>33</sup>.

## Cambios estructurales en la piel envejecida

Los cambios producidos por el envejecimiento son múltiples y afectan a cada uno de los componentes o capas de la piel, desde el estrato córneo hasta el tejido celular subcutáneo, sin olvidar los anexos<sup>34</sup>.

### Grosor de la piel

El engrosamiento de la piel se inicia en el periodo fetal y se detiene alrededor de los 20 años. A partir de ese momento, la piel se adelgaza progresivamente, en un proceso en el cual el número de capas celulares no se modifica, sino que cambian el contenido celular y la matriz extracelular. Estos cambios son obviamente más evidentes en áreas expuestas (FIGURA 1). La epidermis se adelgaza más rápidamente en las mujeres que en los hombres y alcanza 6,4% por década. La dermis, en cambio, se adelgaza igualmente en hombres y en mujeres<sup>35</sup>.

### Cambios epidérmicos

Los queratinocitos disminuyen su tamaño y cambian su configuración externa, redondeando su contorno. Los corneocitos aumentan su tamaño. El tiempo de recambio celular es más prolongado<sup>36</sup>. Los melanocitos activos disminuyen, lo que se evidencia por el color desigual que se observa en la piel de los ancianos. El número total de células de Langerhans también se ve afectado, de tal forma que la respuesta inmunitaria también se modifica por la menor cantidad de estas células<sup>37</sup>.

Las células basales muestran importante atipia celular. El contenido de agua y de factor emoliente natural disminuye, lo que cambia la composición de la matriz extracelular.

Clínicamente, los cambios epidérmicos son evidentes: pigmentación moteada y lentigos solares (FIGURA 2); atrofia cutánea que da la apariencia de papel de cigarrillo; los comedones actínicos; la hipomelanosis en gotas, y la hiperplasia sebácea (FIGURA 3)<sup>38</sup>.

La composición lipídica no se altera, pero sí disminuye 65% el contenido lipídico. El estrato córneo es el más

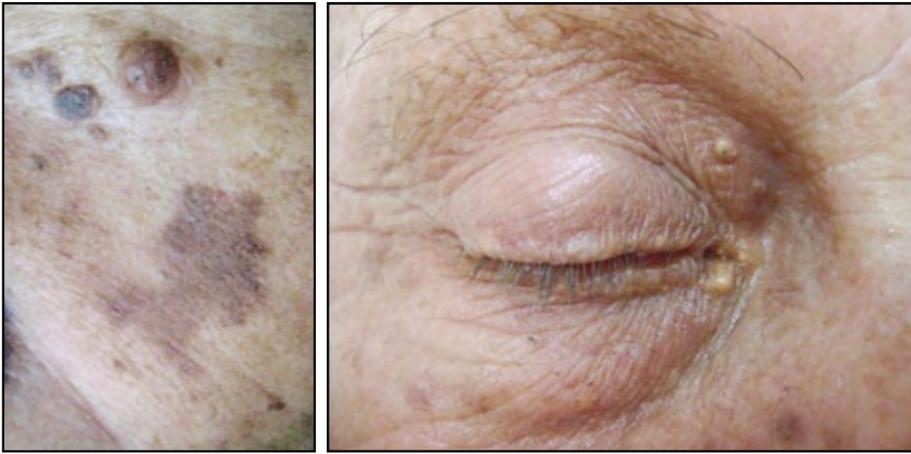


FIGURA 2. Lentigos solares.

FIGURA 3. Hiperplasias sebáceas.

afectado por la disminución cuantitativa de los lípidos.

La función de barrera se encuentra afectada por la alteración estructural que resulta de las modificaciones celulares, la permeabilidad no se altera y hay menos pérdidas transepidérmicas de agua por el menor contenido de agua<sup>39</sup>.

### Unión dermo-epidérmica

La unión dermo-epidérmica se aplanan hasta 35%; hay menos papilas por mm<sup>2</sup>, lo que, finalmente, va a aumentar la vulnerabilidad de la piel. Además, menos papilas implican menos área de intercambio nutricional, lo que disminuye la capacidad de proliferación celular; también, hay menor absorción percutánea y aumenta la posibilidad de separación dermo-epidérmica<sup>40</sup>.

### Cambios dérmicos

La percepción táctil se afecta por la disminución de células en la dermis. Al existir menos mastocitos y fibroblastos, se disminuye la cantidad de glucosaminoglucanos y de ácido hialurónico, lo que afecta las características del

tejido. El colágeno se desorganiza y la elastina puede llegar a calcificarse, lo que, finalmente, repercute en el aumento de la rigidez y la dificultad de la recuperación del tejido por el trauma mecánico<sup>41</sup>.

Clínicamente, las arrugas y los surcos profundos producidos por el aplanamiento de las papilas, las arrugas por el efecto mecánico, las telangiectasias (FIGURA 4), y los cambios de fibrosis y endurecimiento de la piel (FIGURA 5), son algunos de los posibles hallazgos<sup>42</sup>.

La hipodermis disminuye su volumen por la redistribución de grasa necesaria para controlar los procesos de termorregulación y evitar la pérdida de la homeostasis en el sistema.

### Implicaciones clínicas del envejecimiento

Cada uno de los cambios estructurales fisiológicos que describimos, finalmente, produce un cambio patológico con algún significado clínico, como se muestra en la tabla a continuación.



FIGURA 4. Telangiectasias y arrugas en área de daño por luz solar.

FIGURA 5. Fibrosis y endurecimiento de la piel.

Cambios fisiológicos estructurales		Cambios patológicos y correlación clínica
Estrato córneo	Reducción de lípidos. Cambios estructurales.	Disminución en la retención de agua: xerosis marcada. Función de barrera alterada : modifica respuesta a medicamentos tópicos y a irritantes.
Epidermis	Adelgazamiento. Enlentecimiento del recambio de queratinocitos. Disminución de melanocitos.	Vulnerabilidad a trauma mecánico. Menor contracción de heridas : mayores tiempos de recuperación. Coloración desigual. Susceptibilidad a exposición solar : mayor riesgo de neoplasias.
Dermis	Adelgazamiento. Alteración y pérdida del colágeno. Disminución de la elastina. Disminución de la vasculatura, tortuosidad de capilares y pérdida de estructuras de soporte. Atrofia de las glándulas sudoríparas. Aplanamiento de las papilas dérmicas.	Vulnerabilidad a trauma mecánico incluso en capas profundas, facilitando trauma por presión. Retraso en la remodelación : periodos de curación prolongados. Disminución de elasticidad y formación de arrugas. Fragilidad capilar : púrpura senil. Alteración en termorregulación : facilita hipotermia y golpe de calor. Formación fácil de ampollas por daño de la unión dermoepidérmica.
Cambios fisiológicos funcionales		Cambios patológicos y correlación clínica
Cambio en pérdida transepidérmica de agua.		Menos hidratación de la epidermis, xerosis y alteraciones en la termorregulación.
<b>Cambios en la respuesta inmune</b>		
Modificación de perfil de citoquinas. Disminución de células de Langerhans. Modifica respuestas de hipersensibilidad. Respuesta inflamatoria disminuida.		Daño grave con irritantes. Disminución de la respuesta de defensa frente a microorganismos. Mayor daño con la fotoexposición , pobre regulación del daño celular.
<b>Cambios en la respuesta neurológica</b>		
Pérdida de sensibilidad por disminución de la velocidad de conducción.		Riesgo de lesiones accidentales.

Tabla 1. Hallazgos cutáneos relacionados con el envejecimiento.

Estos cambios facilitan el desarrollo de algunas alteraciones que son más comunes durante la vejez<sup>44</sup>.

Entre las alteraciones vasculares, la dermatitis por estasis es la más frecuente debido a la asociación de esta entidad con aterosclerosis, diabetes mellitus e insuficiencia venosa, enfermedades frecuentes en este grupo de pacientes y que alteran los capilares y las vénulas<sup>45</sup>. Las úlceras por presión también son frecuentes dentro de este grupo, debido a la redistribución de la grasa que permite el acentuamiento de las prominencias óseas<sup>46</sup>. Finalmente, la rosácea se presenta en 12% de las personas mayores de 65 años<sup>47</sup>. Las alteraciones autoinmunitarias también pueden presentarse y son más frecuentes las que producen ampollas, como el penfigoide ampolloso

y el pénfigo vulgar<sup>48</sup>. También, se pueden presentar enfermedades asociadas a linfomas y leucemias, como el pénfigo paraneoplásico<sup>49</sup>. El liquen escleroatrófico se observa con mayor frecuencia en los genitales y genera gran morbilidad<sup>50</sup>.

Los trastornos inflamatorios también son frecuentes y el más común es la xerosis, presente en 85% de los mayores de 65 años<sup>51</sup>. El prurito, presente en 29% de los pacientes, es más frecuente en las noches, por el cambio en la temperatura corporal, y hasta el 30% es de causa desconocida, lo que dificulta su manejo<sup>52</sup>. La dermatitis de contacto, no tan común como enfermedad primaria de los mayores de 65 años, se presenta asociada a las úlceras por estasis, muy comunes, como complicación secundaria

por los fármacos tópicos utilizados para su cuidado<sup>53</sup>. Por último, la dermatitis seborreica, más común en los hombres, se encuentra hasta en 65% de los casos<sup>54</sup>.

Son muchos los factores que influyen en el proceso de la senescencia celular, que terminan produciendo una alteración funcional y estructural del sistema, que es lo que denominamos envejecimiento. Estas alteraciones permiten el desarrollo de múltiples enfermedades por alteraciones estructurales, por modificaciones de la funcionalidad, por compromiso de los sistemas de defensa de la piel y, obviamente, por alteraciones genéticas que modifican el curso de cualquier alteración.

## Estrategias preventivas

Actualmente, la meta es evitar el desarrollo de la enfermedad con estrategias de prevención y promoción de la salud y, aunque el envejecimiento no es patológico como tal, hay factores que modifican este proceso fisiológico para convertirlo en un proceso anormal y desencadenante de múltiples enfermedades.

Los hábitos saludables siempre formarán parte de las estrategias preventivas, ya que no sólo mejoran la apariencia de la piel, sino también, el funcionamiento de todos los sistemas. La dieta balanceada y el ejercicio permiten el control de otros sistemas que terminarán repercutiendo en la piel. El consumo de cigarrillo y alcohol, por sí mismos deterioran, no sólo a la piel, sino otros órganos, lo que afecta directa e indirectamente los procesos de envejecimiento. La protección contra la luz solar logra combatir gran parte del envejecimiento, por sí misma. El uso controlado de antioxidantes puede modificar los excesos de especies reactivas de oxígeno, protegiendo al sistema de su toxicidad<sup>55</sup>.

## Conclusiones

El envejecimiento es un evento natural que no puede evitarse; es un proceso complejo que, de ser totalmente entendido, podría llegar a producirse de manera controlada. Por el momento, con el manejo de los factores extrínsecos se lograría controlar, al menos, el envejecimiento patológico.

Definitivamente, el envejecimiento cutáneo va más allá de lo estético y puede comprometer seriamente la salud de los pacientes.

Finalmente, no se trata de no envejecer, sino de envejecer bien, aceptando lo que no se puede cambiar y tratando lo que podemos evitar.

Así, cuando nos acerquemos a un paciente con piel envejecida, no sólo intentaremos que luzca menos arrugado, sino que su cuerpo y su mente se sientan jóvenes.

## Referencias

1. Yaar M, Mark E, Gilchrist B. Fifty years of skin aging: Symposium proceedings. *J Invest Dermatol* 2002;7:51-8.
2. Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell*. 2007;13:223-33.
3. Life expectancy will be 100. Fecha de acceso: 24 de febrero de 2009. Disponible en: [http://www.news24.com/News24/Technology/News/0,2-13-1443\\_1885709,00.html](http://www.news24.com/News24/Technology/News/0,2-13-1443_1885709,00.html)
4. Yannas I. Tissue and organ regeneration in adults. New York: Springer-Verlag; 2001.
5. Farage MA, Miller KW, Eslner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factor in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30:87-95.
6. Fallin MD, Matteini A. Genetic epidemiology in aging research. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:47-60.
7. Naumova E, Ivanova M. Immunogenetics of aging. En: Pawelec G. Immunosenescence. New York: Landes Bioscience and Springer Science; 2007, p. 137-53.
8. Yung RL, Julius A. Epigenetics, aging, and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2008;41: 329-35.
9. Naumova E, Pawelec G, Ivanova H, Constantinesco I, Boqunia-Kubic B, Lange A, *et al*. Fourteenth annual international HLA and immunogenetics workshop: Report on the immunogenetics of aging. *Tissue Antigens*. 2007; 69:304-10.
10. Bonafé M, Olivieri F, Cavallone L, Giogvanetti S, Mayegiani F, Cardelli M, *et al*. A gender-dependent genetic predisposition to produce high levels of IL-6 is detrimental for longevity. *Eur J Immunol*. 2001;31:2357-61.
11. Lio D, Scola L, Crivello A, Colonna-Romano G, Candore G, Bonafé M, *et al*. Gender-specific association between -1082 IL-10 promoter polymorphism and longevity. *Genes Immun*. 2002;3:30-3.
12. Foley D, Craig J, Morley R, Olsson C, Dwyer T, Smith K, *et al*. Prospects for epigenetic epidemiology. *Am J Epidemiol*. 2009;169:389-400.
13. De Boeck G, Forsyth R, Praet M, Hogendoorn P. Telomere-associated proteins: cross-talk between telomere maintenance and telomere-lengthening mechanisms. *J Pathol*. 2009;217:327-44.
14. Rhie G, Shin M, Seo J, Choi W, Cho K, Kim K, *et al*. Aging and photoaging-dependent changes of enzymic and non-enzymic antioxidants in the epidermis and dermis of human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2001;117:1212-7.
15. Clark S. Aging as war between chemical and biochemical processes: Protein methylation and the recognition of age-damaged proteins for repair. *Ageing Res Rev*. 2003;2:263-85.
16. Dorshkind K, Montecino-Rodríguez E, Signer R. The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol*. 2009;9:53-62.
17. Lamberts SWJ, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science*. 1997;278:419-24.
18. Quiroga R. Anti-aging medicine as it relates to dermatology. En: Burgess C. *Cosmetic dermatology*. Heidelberg: Springer; 2005. p. 1-16.
19. Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat M. Skin ageing. *Menopause Int*. 2007;13:60-4.

20. Kennedy C, Bastiaens M, Bajdik C, Willenzw R, Westendorp R, Bavinck J, *et al.* Effect of smoking and sun on the aging skin. *J Invest Dermatol.* 2003;120:548-54.
21. Frances C, Boissic S, Hartmann DJ, Dautzenberg B, Branchet MC, Charpentier YL, *et al.* Changes in the elastic tissue of the non-sun-exposed skin of cigarette smokers. *Br J Dermatol.* 1991;125:43-7.
22. Just-Sarobé M. Hábito de fumar y piel. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:173-84.
23. Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, Young AR. Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet.* 2001;357:935-6.
24. Castelo-Branco C, Figueras F, Martínez MJ, Varnell JA. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1998;29:75-86.
25. Kadunce DP, Burr R, Gress R, Kanner R, Lyon JL, Zone JJ. Cigarette smoking: Risk factor for premature facial wrinkling. *Ann Intern Med.* 1991;114:840-4.
26. De Hertog SAE, Wensveen CAH, Bastiaens MT, Kielich C, Berkhout M, Westendorp R, *et al.* The relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:231-8.
27. Bosset S, Bonnet-Duquennoy M, Barre P, Chalon A, Kurfurst R, Bonte F, *et al.* Photoageing shows histological features of chronic skin inflammation without clinical and molecular abnormalities. *Br J Dermatol.* 2003;149:826-35.
28. Guzmán E, Langowski JL, Owen-Schaub L. Mad dogs, Englishmen and apoptosis: the role of cell death in UV-induced skin cancer. *Apoptosis.* 2003;8:315-25.
29. Domyati E, Attia S, Saleh F, Brown D, Birk DE, Gasparro F, *et al.* Intrinsic aging Vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol.* 2002;11:398-405.
30. Bennet M, Robinson M, Baron E, Cooper K. Skin immune systems and inflammation: protector of the skin or promoter of aging? Symposium Proceedings. *J Invest Dermatol.* 2008;13:15-9.
31. Krejci-Papa N, Langdon R. Skin aging in three dimensions. En: Burgess C. *Cosmetic Dermatology.* Heidelberg: Springer; 2005. p. 133-42.
32. Lin SJ, Kaeberlein M, Andalis AA, Sturz LA, Defosses PA, Culotta VC, *et al.* Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration. *Nature.* 2002;418:344-8.
33. Fontana L. The scientific basis of caloric restriction leading to longer life. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;25:144-50.
34. Yaar M, Gilchrist BA. Skin aging: postulated mechanisms and consequent changes in structure and function. *Clin Geriatr Med.* 2001;17:617-30.
35. Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and function, a quantitative approach II: blood flow, pH, thickness, and ultrasound echogenicity. *Skin Res Technol.* 2005;11:221-35.
36. Phillips T, Kanj L. Clinical manifestations of skin aging. In: Squier C, Hill MW, editors. *The effect of aging in oral mucosa and skin.* Boca Raton, Florida: CRC Press; 1994. p. 25-40.
37. Latkowski JA, Freedberg IM. Epidermal cell kinetics, epidermal differentiation and keratinization. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* Fifth edition. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 133-43.
38. Elias PM. Stratum corneum architecture, metabolic activity and interactivity with subjacent cell layers. *Exp Dermatol.* 1996;5:191-201.
39. Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM, Feingold KR, Elias PM. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest.* 1995;95:2281-90.
40. Martini F. *Fundamentals of anatomy and physiology.* San Francisco: Benjamin-Cummings; 2004.
41. Bleiker TO, Graham-Brown RA. Diagnosing skin disease in the elderly. *Practitioner.* 2000;244:974-81.
42. Duncan KO, Leffell DJ. Preoperative assessment of the elderly patient. *Dermatol Clin.* 1997;15:583-93.
43. Farage M, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Structural characteristics of the aging skin: a review. *Cutan Ocul Toxicol.* 2007;26:343-57.
44. Farage M, Miller K, Berardesca E, Maibach H. Clinical implication of aging skin cutaneous disorders in the elderly. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10:73-86.
45. Grove GL. Physiologic changes in older skin. *Clin Geriatr Med.* 1989;5:115-25.
46. Baranoski S. Skin tears: the enemy of frail skin. *Adv Skin Wound Care.* 2000;13:123-6.
47. Wolff K, Johnson R, Suurmond R. *Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology.* 5th edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2005.
48. Loo WJ, Burrows NP. Management of autoimmune skin disorders in the elderly. *Drugs Aging.* 2004;21:767-77.
49. Mutasim DF. Autoimmune bullous dermatoses in the elderly: diagnosis and management. *Drugs Aging.* 2003;20:663-81.
50. Neill SM, Tatnall FM, Cox NH. Guidelines for the management of lichen sclerosus. *Br J Dermatol.* 2002;147:640-9.
51. Beaugard S, Gilchrist BA. A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch Dermatol.* 1987;123:1638-43.
52. Braun M, Lowitt MH. Pruritus. *Adv Dermatol.* 2001;17:1-27.
53. Tavadia S, Bianchi J, Dawe RS, McEvoy M, Wiggins E, Hammill E, *et al.* Allergic contact dermatitis in venous leg ulcer patients. *Contact Derm.* 2003;48:261-5.
54. Fitzpatrick JE. Common inflammatory skin diseases of the elderly. *Geriatrics.* 1989;44:40-6.
55. Jung M, Kelly K, Mc Cullough J. Skin aging: pathogenesis, prevention and treatment. In: Rattan S, Kassem M, editors. *Prevention and treatment of age-related diseases.* Dordrecht, The Netherlands: Springer. 2006. p. 175-92.

# Manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis

*Cutaneous manifestations of dermatomyositis.*

Juan Pablo Restrepo<sup>1</sup>, Luis Fernando Medina<sup>2</sup>, María del Pilar Molina<sup>3</sup>.

1. Médico internista, reumatólogo; profesor, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia.
2. Médico internista, reumatólogo; profesor, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Médica y cirujana, Universidad Libre, Cali, Colombia.

## Correspondencia:

Juan Pablo Restrepo.

Email: jprestrepo@lycos.com

Recibido: 19 de enero de 2010.

Aceptado: 27 de febrero de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

## Resumen

La dermatomiositis es una enfermedad que hace parte de las miopatías inflamatorias, cuyo hallazgo distintivo es la afectación cutánea. En la mayoría de los casos el compromiso cutáneo precede a la afección muscular; por lo tanto, es de vital importancia para el dermatólogo el reconocimiento de las manifestaciones cutáneas en dermatomiositis, con el fin de hacer un diagnóstico oportuno de la enfermedad y emprender un tratamiento efectivo para evitar complicaciones futuras.

**PALABRAS CLAVE:** dermatomiositis, miopatías inflamatorias, manifestaciones cutáneas.

## Summary

Dermatomyositis is an inflammatory myopathy whose distinctive finding is skin involvement. In most cases the cutaneous involvement precedes the muscular condition, so it is vitally important for the dermatologist recognition of cutaneous manifestations in dermatomyositis in order to make a timely diagnosis of disease and initiate an effective treatment for avoid future complications.

**KEY WORDS:** dermatomyositis, inflammatory myopathies, cutaneous features.

## Introducción

Las miopatías inflamatorias son un grupo heterogéneo de enfermedades autoinmunes que afectan primariamente el músculo esquelético. Comprenden la dermatomiositis, la polimiositis y la miositis de cuerpos de inclusión.

De las tres, la dermatomiositis es la única que tiene expresión cutánea; por lo tanto, el dermatólogo debe reconocer rápida y claramente sus manifestaciones cutáneas ya que pueden ser los primeros hallazgos de la enfermedad.

## Clasificación

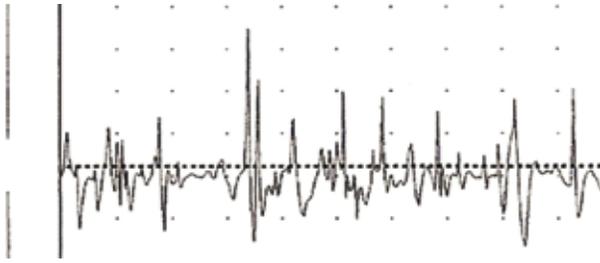
En 1975, Bohan y Peter propusieron cinco criterios diagnósticos que incluían la clínica, la histopatología, la electromiografía, los exámenes de laboratorio de in-

flamación muscular y las manifestaciones cutáneas<sup>1</sup>. Esta clasificación no incluyó la dermatomiositis amiofálica, así como tampoco a la miositis de cuerpos de inclusión. Otras clasificaciones, como las de Tanimoto y Targoff, incluyen la resonancia magnética y los autoanticuerpos tipo anti-Jo1, respectivamente (TABLA 1)<sup>2,3</sup>.

## Epidemiología

La incidencia de la dermatomiositis/polimiositis es de 1 a 10 casos por millón de habitantes y la prevalencia es de 10 a 60 por millón<sup>4</sup>, y es más frecuente en la raza negra que en la blanca<sup>4,1</sup>. En la dermatomiositis juvenil, la incidencia es de 1 a 3,2 casos por millón<sup>5</sup>.

La dermatomiositis afecta niños y adultos, y especialmente a las mujeres en relación de 2 a 1<sup>6,7</sup>. La polimiositis se presenta después de la segunda década de la vida; en



**FIGURA 1.** En la electromiografía se observan unidades motoras polifásicas, de pequeña amplitud y corta duración.

cambio, la miositis de cuerpos de inclusión es más común en hombres mayores de 50 años<sup>8</sup>. La edad promedio del diagnóstico de dermatomiositis/polimiositis es de 40 años; por el contrario, la dermatomiositis juvenil tiene una distribución bimodal: con picos entre los 5 y los 9 años, y entre los 10 y los 14 años.

### Manifestaciones musculares

La miositis que se produce en la dermatomiositis es indistinguible clínicamente de la polimiositis. El paciente típico con miopatía inflamatoria tiene debilidad muscular de la cintura pélvica y la escapular, que se manifiesta por la dificultad para levantarse de una silla baja, subir o bajar escaleras, peinarse el cabello, cepillarse los dientes y bajarse de un carro<sup>9</sup>. El dolor muscular difuso no es una manifestación común de las miopatías inflamatorias; sin embargo, puede presentarse en menos de 30% de los enfermos<sup>10</sup>. Rockerbie y colaboradores encontraron que

84% de los pacientes presentaban debilidad muscular en los seis meses posteriores al comienzo de la erupción cutánea y 28% tenía compromiso muscular y cutáneo simultáneamente<sup>11</sup>. La progresión de la enfermedad es variable y usualmente ocurre en un periodo de semanas a meses.

Los exámenes de laboratorios muestran que las concentraciones de las enzimas musculares y hepáticas, como la CPK (*creatine phosphokinase*), aldolasa, AST (*aspartate aminotransferase*), ALT (*alanine transaminase*) y LDH (*lactate dehydrogenase*), aumentan hasta en 50 veces su valor normal durante la reactivación de la enfermedad y disminuyen con el tratamiento exitoso. Es importante enfatizar que deben cuantificarse todas las enzimas musculares, ya que en algunos casos, unas se elevan y otras permanecen normales.

La elevación de la CPK suele preceder a la recaída muscular. Es importante reconocer que el ejercicio físico intenso y el trauma muscular aumentan los niveles de CPK, por lo cual ésta no es una enzima específica de miopatías inflamatorias. Raramente, en el caso de debilidad muscular y biopsia anormal, las enzimas musculares pueden permanecer normales; también lo hacen a causa de la atrofia muscular producida por la enfermedad.

En las miopatías inflamatorias, la electromiografía muestra potenciales pequeños y polifásicos de la unidad motora, fibrilación, ondas agudas positivas, actividad insercional y descargas repetitivas de alta frecuencia (**FIGURA 1**)<sup>12</sup>. No obstante, como el electromiograma puede ser normal hasta en 10,7% de los casos, se recomienda la exploración de varios grupos musculares. El problema es que la electromiografía no distingue

Criterios Bohan y Peter	Criterios Targoff	Criterios Tanimoto
1. Debilidad muscular proximal Simétrica	1. Debilidad muscular proximal Simétrica	1. Debilidad muscular proximal Simétrica
2. Elevación de enzimas musculares	2. Elevación de enzimas musculares	2. Elevación de enzimas musculares
3. EMG anormal	3. EMG anormal	3. EMG anormal
4. Anomalías biopsia muscular	4. Anomalías biopsia muscular	4. Anomalías biopsia muscular
5. Rash cutáneo típico DM	5. Rash cutáneo típico DM	5. Rash cutáneo típico DM
	6. Un Ac específico de miositis	6. Dolor muscular
	7. RNM, sustituye criterio 1 o 2	7. Anti-Jo1
		8. Artralgia o artritis no destructiva
		9. Signos inflamatorios sistémicos

**TABLA 1.** Diferente criterios diagnósticos de miopatías inflamatorias.

\*Diagnóstico definitivo según Bohan y Peter: los primeros cuatro para polimiositis y todos para dermatomiositis; criterios de Targoff: cualquiera de los cuatro primeros criterios y la RM sustituye criterio 1 y 2, para polimiositis; se requieren cuatro criterios y dermatomiositis: cuatro criterios mas exantema.

EMG: electromiografía; DM: dermatomiositis; RM: resonancia magnética.

la miopatía inflamatoria de otras, como la tóxica o las hereditarias. Cuando se sospecha una miopatía inflamatoria, la electromiografía con aguja debe practicarse sólo en un hemicuerpo, pues, si sugiere un patrón miopático, debe tomarse biopsia muscular del lado opuesto no traumatizado.

La biopsia muscular es el método para confirmar una miopatía inflamatoria. Para aumentar su rendimiento, se recomienda practicarla en un músculo con debilidad entre leve y moderada. A menudo, el vasto lateral del bíceps es una buena opción, pero cada caso debe valorarse de manera individual. La biopsia muscular muestra atrofia de las fibras de tipo II, necrosis de regeneración con fibras hipertróficas, centralización del núcleo del sarcolema e infiltrado linfocítico alrededor de las fascias y los vasos<sup>13</sup>.

## Manifestaciones sistémicas

Las artralgiás o artritis pueden presentarse hasta en una cuarta parte de las miopatías inflamatorias<sup>14</sup>. En general, tienen un comportamiento simétrico, no deformante ni erosivo.

La disfagia se manifiesta en 15% a 50% de los casos y es alta principalmente, por compromiso de los músculos estriados de la faringe y los del esófago proximal<sup>15</sup>. En cambio, la disfagia distal se relaciona con el compromiso del músculo no estriado y se presenta más frecuentemente en síndromes de superposición.

La enfermedad pulmonar se presenta en 15% a 65% de las dermatomiositis/polimiositis<sup>16-18</sup>. Se manifiesta mediante una neumonía aspirativa, como una complicación del trastorno muscular del esófago. También, puede presentarse una neumonitis intersticial, la cual se considera una causa importante de muerte.

El compromiso cardíaco es raro, pero está asociado a mal pronóstico<sup>19</sup>. Los defectos de conducción y del ritmo cardíaco son las manifestaciones cardíacas más frecuentes. Otras manifestaciones menos comunes son la falla cardíaca, la pericarditis y la enfermedad valvular.

## Manifestaciones cutáneas

Los hallazgos cutáneos son numerosos y variados, y distinguen la dermatomiositis de la polimiositis; se presentan en 30% a 40% de los adultos y en 95% de los niños<sup>20,21</sup>. Pueden preceder el comienzo de la miositis, al menos, por meses o presentarse de manera simultánea. Se clasifican en patognomónicas, características, indicativas, poco comunes y raros. En la **TABLA 2** se describen las principales lesiones en cada grupo de clasificación.

Las manifestaciones patognomónicas se presentan en 70% de los pacientes. Incluyen las pápulas de Gottron, que son unas pápulas violáceas en el dorso de las articulaciones metacarpo-falángicas, las interfalángicas, los codos y las rodillas. El signo de Gottron representa las lesiones eritematosas maculares o en placas, en la misma distribución de las pápulas de Gottron, pero con una extensión lineal que involucra las superficies extensoras de piernas, glúteos, miembros superiores y superficie dorsal de los dedos (**FIGURA 2**). Es importante diferenciarla del lupus, el cual afecta los espacios interdigitales, con afectación eritematosa y no violácea.

El eritema heliotropo se manifiesta como un brote de coloración lila o violáceo oscuro, periorbital en ambos párpados superiores y, a menudo, se acompaña de edema palpebral o facial<sup>22</sup>. El eritema heliotropo se presenta en 30% a 60% de los pacientes (**FIGURA 3**) y puede acompañar a la actividad de la miositis<sup>23</sup>. Estos cambios de coloración pueden no ser aparentes en personas de raza negra y sólo verse el edema palpebral (**FIGURA 4**). Ante edema y eritema palpebral asimétrico no violáceo, se debe plantear otro diagnóstico.

La fotosensibilidad se presenta en un tercio de los enfermos con dermatomiositis<sup>24</sup> y la exposición solar agrava las lesiones existentes. Hay varios signos de fotosensibilidad con ubicaciones y patrones distintivos. El signo de la V es un eritema violáceo que afecta el cuello y la parte superior del tórax (**FIGURA 5**). En el signo del chal se compromete la nuca, la parte superior de la espalda y la parte posterior de los hombros (**FIGURA 6**). En

PATOGNOMÓNICAS	Características	Menos comunes
Pápulas de Gottron	Signos del chal/V/funda de la pistola	Edema facial
Signo de Gottron	Telangiectasias periungulares	Eritrodermia
INDICATIVAS	Hipertrofia periungular	Alopecia
Poiquilodermia	Manos de mecánico	Vasculitis cutánea
Calcinosis cutis	Prurito	Paniculitis

**TABLA 2.** Manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis.



FIGURA 2. Signo de Gottron.

FIGURA 3. Eritema heliotropo.

FIGURA 4. Edema palpebral bilateral.

FIGURA 5. Signo de la V.

FIGURA 6. Signo del chal.

FIGURA 7. Telangiectasias periungulares e hipertrofia de cutículas.

FIGURA 8. Eritema periungular.

el signo de la funda de la pistola, el compromiso se ubica en la superficie lateral de los glúteos y la cadera.

La poiquilodermia atrófica vascular es un eritema violáceo circunscrito asociado con telangiectasias, hipopigmentación y atrofia superficial, más comúnmente encontrado en la parte posterior de los hombros, la espalda, los glúteos y el área anterior de la V del cuello y el tronco. Usualmente es una manifestación tardía y no se relaciona con la actividad de la enfermedad<sup>25</sup>.

El prurito es una queja poco reconocida en la dermatomiositis, producto de las escoriaciones y erosiones. Su presencia puede ayudar a diferenciar la dermatomiositis del lupus; en este último, raramente se observa<sup>26</sup>. No se asocia con la seriedad de la miositis.

Las manos de mecánico consisten en engrosamiento, descamación y fisuras de la cara lateral y palmar de los dedos de las manos; puede ser una manifestación del síndrome antisintetasa<sup>27,28</sup>. Otras manifestaciones son el fenómeno de Raynaud, la enfermedad pulmonar intersticial, la artritis y la presencia de anticuerpos anti-Jo1.

Los cambios del lecho ungular consisten en eritema (FIGURA 7), telangiectasias periungulares con hipertrofia de las cutículas e infartos hemorrágicos pequeños. Las telangiectasias periungulares se localizan en los lechos ungulares proximales y pueden ser tan prominentes que sean visibles a simple vista o verse a través de un videocapilaroscopia (FIGURA 8). Las telangiectasias periungulares no son un hallazgo específico, ya que pueden

observarse en otras enfermedades del tejido conectivo. La resolución de los cambios ungulares ocurre con la mejoría de la dermatomiositis.

La calcinosis de la piel o el músculo es inusual en la dermatomiositis del adulto, pero puede ocurrir hasta en 40% de los niños<sup>29</sup>. Se han descrito cuatro tipos de calcinosis distróficas:

1. Placas o nódulos pequeños localizados en las superficies.
2. Depósitos subcutáneos nodulares (*calcinosis circumscrita*).
3. Depósitos en las fascias de los músculos (*calcinosis universalis*).
4. Patrón esquelético con depósito subcutáneo extenso.

La calcinosis cutis son nódulos amarillos del color de la piel sobre las superficies cutáneas de las manos o las extremidades; pueden drenar espontáneamente un líquido como crema dental y, ocasionalmente, infectarse (FIGURA 9). La calcinosis muscular es a menudo asintomática y sólo se ve en las radiografías.

Las manifestaciones raras incluyen lesiones véscico-ampollosas<sup>30</sup>, pitiriasis rubra-like<sup>31</sup>, vasculitis<sup>32</sup>, paniculitis<sup>33-35</sup>, escleromixedema-like<sup>36</sup>, mucinosis, erupción flagelada<sup>37</sup>, ictiosis adquirida<sup>38</sup>, eritroderma<sup>39,40</sup>, liquen plano<sup>41</sup> y perforación del tabique nasal<sup>42</sup>.

La dermatomiositis amiopática, también llamada dermatomiositis sin miositis, se caracteriza por la presencia



**FIGURA 9.** En la foto izquierda se observa un nódulo duro que corresponde a calcinosis. En la foto de la derecha se observan múltiples calcificaciones periarticulares de hidroxapatita en un niño.

de los mismos cambios cutáneos de la dermatomiositis, pero sin manifestaciones clínicas ni paraclínicas de afectación muscular por un periodo de, al menos, seis meses a dos años<sup>43</sup>. Esta condición se ha reportado en 2% a 11%, aproximadamente, de los pacientes con dermatomiositis<sup>44,45</sup>. Es importante reconocer que las lesiones de la dermatomiositis pueden ocurrir en el contexto de un cáncer, lo cual se llama dermatomiositis asociada a proceso maligno. La incidencia es de 20% a 25%<sup>46</sup>. Los tipos más comunes de neoplasia son de ovario, pulmón, sistema gastrointestinal, seno y linfomas no Hodgkin, y el sitio se relaciona con la edad del paciente<sup>47</sup>. El riesgo de padecerlos se incrementa en el primer año del diag-

nóstico de dermatomiositis; sin embargo, puede persistir hasta por cinco años<sup>48</sup>.

Hill y colaboradores demostraron que los pacientes con dermatomiositis presentan mayor riesgo de cáncer que aquellos con polimiositis<sup>49</sup>. En pacientes sin factores de riesgo, no es práctica la búsqueda de una neoplasia oculta<sup>50</sup>. Igual que en la dermatomiositis amioipática, en la asociada a un proceso maligno las lesiones cutáneas no difieren de las presentes en la dermatomiositis clásica. Por lo tanto, ante el diagnóstico de dermatomiositis es importante hacer una historia clínica y examen físico completos, junto con los estudios de laboratorio (**TABLA 3**).

Aparte del lupus, los diagnósticos diferenciales de la dermatomiositis son numerosos y diversos (**TABLA 4**).

### Patología

Los hallazgos histopatológicos son similares a los del lupus eritematoso cutáneo (**FIGURA 10**). Al microscopio de luz se observa hiperqueratosis, vacuolización de los queratinocitos basales, incontinencia de la melanina, infiltrado linfocítico perivascular, atrofia epidérmica, edema dérmico papilar con leve engrosamiento de la membrana basal y algo de degeneración de las células basales, y depósito de mucina<sup>51</sup>.

### Tratamiento

El manejo de la enfermedad cutánea es, a menudo, difícil. La miositis, usualmente, responde a esteroides, inmuno-

#### Evaluación de la dermatomiositis

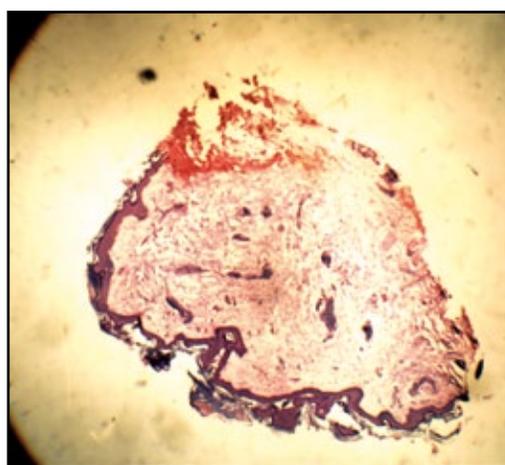
Historia clínica	CPK, AST, ALT, LDH, aldolasa
Examen físico	ANAS, ENAS
Radiografía de tórax	Cuadro hemático completo, VSG, PCR
EMG	Función renal y parcial de orina
Biopsia muscular y de piel	Ecografía abdominal, citología vaginal

**TABLA 3.** Evaluación de la dermatomiositis.

#### Diagnósticos diferenciales de la dermatomiositis

Erupción a luz polimorfa	Triquinosis
Dermatitis de contacto	Alcohol
Dermatitis seborreica	Líquen plano
Psoriasis	Efectos a medicamentos: penicilamina, AINE,
Dermatitis atópica	hidroxiurea, pravastatina, clofibrato

**TABLA 4.** Diagnósticos diferenciales de la dermatomiositis.



**FIGURA 10.** En la biopsia cutánea se observa hiperqueratosis, e infiltrado perivascular superficial y profundo.

supresores o ambos, pero las manifestaciones cutáneas pueden persistir. Debido a que las lesiones cutáneas de la dermatomiositis son por fotosensibilidad, se debe emplear un protector solar de amplio espectro y factor alto, mínimo una vez al día. En caso de sudoración excesiva o baños frecuentes, debe repetirse la aplicación.

Los esteroides locales se han empleado como terapia adyuvante<sup>52</sup>. Los esteroides sistémicos, como la prednisona, se utilizan corrientemente en el manejo de la miositis; sin embargo, hasta un tercio de los pacientes con dermatomiositis /polimiositis no responden o presentan efectos colaterales<sup>53</sup>. Los antipalúdicos son ahorradores de esteroides y la hidroxiclороquina es efectiva en 80% de los pacientes o, en su defecto, la cloroquina<sup>54</sup>.

El metotrexato ha sido reportado como un medicamento útil en las manifestaciones cutáneas de dermatomiositis<sup>55,56</sup>. En casos graves y resistentes al tratamiento, el micofenolato de mofetilo es una alternativa aceptable, con excelentes resultados y tolerancia<sup>57</sup>.

## Referencias

- Bohan A, Peter F. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1975;292:344-7.
- Tanimoto K, Nakano K, Kano S, Mori S, Ueki H, Nishitani H, *et al.* Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1995;22:668-74.
- Targoff I, Miller F, Medsger T, Oddis C. Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1997;9:527-35.
- Kovacs S, Kovacs C. Dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:899-920.
- Symmons D, Sills J, Davis S. The incidence of juvenile dermatomyositis: results from a nation-wide study. *Br J Rheumatol.* 1995;34:732-6.
- Oddis C, Conte C, Steen V, Medsger T. Incidence of polymyositis-dermatomyositis: a 20-year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA 1963-1982. *J Rheumatol.* 1990; 7:1329-34.
- Targoff I. Dermatomyositis and polymyositis. *Curr Probl Dermatol.* 1991;3:131-80.
- Dalakas M. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
- Greenberg S. Inflammatory myopathies: evaluation and management. *Semin Neurol.* 2008;28:241-9.
- Dalakas M, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003;362:971-82.
- Rockerbie N, Woo T, Callen J, Giustina T. Cutaneous changes of dermatomyositis precede muscle weakness. *J Am Acad Dermatol.* 1989;20:629-32.
- Barkhaus P, Nandedkar S, Sanders D. Quantitative EMG in inflammatory myopathy. *Muscle Nerve.* 1990;13:247-53.
- Wiendl H. Idiopathic inflammatory myopathies: current and future therapeutic options. *Neurotherapeutics.* 2008;5:548-57.
- Schumacher H, Schirmer B, Gordon G, Bookspan M, Brogadir S, Dorwart B. Articular manifestations of polymyositis and dermatomyositis. *Am J Med.* 1979;67:287-92.
- De Merierux P, Verity M, Clements P, Paulus H. Esophageal abnormalities and dysphagia in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1983;26:961-8.
- Marie I, Hatron P, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1998;25:1336-43.
- Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horillo M, Munoz-Gall X, Martínez-Gomez X, Majó-Masferrer J, Solans-Laqué R, *et al.* Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus.* 2005;14:534-42.
- Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg I, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:297-301.
- González-López L, Gámez-Nava J, Sánchez L, Rosas E, Suárez-Almazor M, Cardona-Muñoz C, *et al.* Cardiac manifestations in dermato-polymyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 1996;14:373-9.
- Bohan A, Peter J, Bowman R, Pearson C. A computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine.* 1977;56:255-86.
- Taieb A, Guichard C, Salamon R, Maleville J. Prognosis in juvenile dermatomyositis: a cooperative retrospective study of 70 cases. *Pediatr Dermatol.* 1985;2:275-81.
- Euwer R, Sontheimer R. Dermatologic aspects of myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 1994;6:583-9.
- Callen J. Dermatomyositis. *Dermatol Clin.* 1983;1:463-73.
- Woo T, Rasmussen J, Callen J. Recurrent photosensitive dermatitis preceding juvenile dermatomyositis. *Pediatr Dermatol.* 1985;3:207-12.
- Bielsa I. Dermatomyositis. *Reumatol Clin.* 2009;5:216-22.
- Santmyre-Rosenberger B, Dugan E. Skin involvement in dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:714-22.
- Stahl N, Klippel J, Decker J. A cutaneous lesion associated with myositis. *Ann Intern Med.* 1979;91:577-9.
- Mitra D, Lovell C, Macleod T, Tan R, Maddison P. Clinical and histological features of "mechanics hands" in a patient with antibodies to Jo-1: a case report. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:146-8.
- Baron M, Small P. Polymyositis/dermatomyositis: clinical features and outcome in 22 patients. *J Rheumatol.* 1985;12:283-6.
- Glover M, Leigh I. Dermatomyositis pemphigoides: a case with coexistent dermatomyositis and bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:849-52.
- Requena L, Grilli R, Soriano L, Escalonilla P, Farina C, Martin L. Dermatomyositis with a pityriasis rubra pilaris-like eruption: a little known distinctive cutaneous manifestation of dermatomyositis. *Br J Dermatol.* 1997;136:768-71.
- Feldman D, Hochberg M, Zizic T, Stevens M. Cutaneous vasculitis in adult polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1983;10:85-9.

33. Raimer S, Solomon A, Daniels J. Polymyositis presenting with panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:366-9.
34. Neidenbach P, Sahn E, Helton J. Panniculitis in juvenile dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:305-7.
35. Winkelman WJ, Billick RC, Srolovitz H. Dermatomyositis presenting as panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:127-8.
36. Launay D, Hatron PY, Delaporte E, Hachulla E, Devulder B, Piette F. Scleromyxedema (lichen myxedematosus) associated with dermatomyositis. *Br J Dermatol.* 2001;144:359-62.
37. Nousari H, Ha V, Laman S, Provost T, Tausk F. Centripetal flagellate erythema T: a cutaneous manifestation associated with dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1999;26:692-5.
38. Urrutia S, Vázquez F, Requena L, Sánchez, Yus E. Acquired ichthyosis associated with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16:627-9.
39. Pierson J, Taylor J. Erythrodermic dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:136.
40. Miyagawa S, Okazaki A, Minowa R, Shirai T. Dermatomyositis presenting as erythroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:489-90.
41. Al-Najjar A, Reilly G, Harrington C. Dermatomyositis and lichen planus: an association or manifestation? *Clin Exp Dermatol.* 1985;10:174-8.
42. Martínez-Cordero E, Katona G. Nasal septal perforation in dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1986;13:231-2.
43. Caro I. Dermatomyositis. *Semin Cutaneous Med Surg.* 2001;20:38-41.
44. Koler R, Montemarano A. Dermatomyositis. *Am Fam Physician.* 2001;64:1565-72.
45. Cox N, Lawrence C, Langtry J, Ive FA. Dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 1990;126:61-5.
46. Callen J, Wortmann R. Dermatomyositis. *Clin Dermatol.* 2006;24:363-73.
47. Pautas E, Cherin P, Piette J, Pelletier S, Wechsler B, Cabane J, et al. Features of polymyositis and dermatomyositis in the elderly: a case-control study. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:241-4.
48. Chakravarty E, Genovese M. Rheumatic syndromes associated with malignancy. *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15:35-43.
49. Hill C, Zhang Y, Sigurgeirsson B, Pukkale E, Mellekjær V, Airio A, et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: A population-based study. *Lancet.* 2001;357:96-100.
50. Callen J. When and how should the patient with dermatomyositis or amyopathic dermatomyositis be assessed for possible cancer? *Arch Dermatol.* 2002;138:969-71.
51. Caro I. A dermatologist's view of polymyositis/dermatomyositis. *Clin Dermatol.* 1988;6:9-14.
52. Hollar C, Jorizzo J. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:35-9.
53. Stonecipher M, Callen J, Jorizzo J. The red face: Dermatomyositis. *Clin Dermatol.* 1993;11:261-73.
54. Woo T, Callen J, Voorhees J, Bickers D, Hanno R, Hawkins C. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10:592-600.
55. Zieglschmid-Adams M, Pandya A, Cohen S, Sontheimer R. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:754-7.
56. Kasteler J, Callen J. Low-dose methotrexate administered weekly in an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:667-71.
57. Edge J, Outland J, Dempsey J, Callen J. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2006;142:65-9.

# Uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) en paciente con pénfigo vulgar grave

*Use of monoclonal anti-CD20 (rituximab) in a patient with severe pemphigus vulgaris.*

**Carolina Concha<sup>1</sup>, Lucy García<sup>2</sup>.**

1. Médica residente, Servicio de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Médica dermatóloga, M.Sc. en Ciencias Básicas Médicas; profesora auxiliar, Servicio de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

## Resumen

El pénfigo vulgar es una enfermedad vesículo-ampollosa de carácter autoinmunitario que compromete la piel y las membranas mucosas, y presenta un curso crónico. La inmunopatogénesis se basa en la presencia de autoanticuerpos (IgG) producidos por linfocitos B y dirigidos contra la superficie de los queratinocitos, que generan pérdida de la adherencia intercelular y la formación de ampollas subepidérmicas. La morbimortalidad es variable, y es muy importante el manejo que se instaure. Se han utilizado múltiples tratamientos inmunosupresores, principalmente corticosteroides sistémicos y múltiples inmunorreguladores, sin embargo, en algunos casos resistentes o ante la presencia de efectos secundarios, la terapia inmunosupresora convencional es insuficiente para controlar la enfermedad y disminuir la morbimortalidad.

Se presenta una revisión sobre el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 de los linfocitos B (rituximab), para el manejo del pénfigo vulgar resistente y con mala respuesta a múltiples tratamientos convencionales a altas dosis y por periodos prolongados.

**PALABRAS CLAVE:** pénfigo vulgar, corticosteroides, anticuerpos monoclonales, agentes inmunosupresores, linfocitos B.

## Summary

Pemphigus vulgaris is an autoimmune blistering disease of skin and mucous membranes and has a chronic course. The immunopathogenesis is based on the presence of autoantibodies (IgG) produced by B cells and directed against the surface of keratinocytes, producing a loss of intercellular adhesion and the formation of subepidermal blisters. The morbidity and mortality is variable being very important the established treatment. Multiple immunosuppressive treatments have been used, particularly corticosteroids and multiple immunomodulators, but in some refractory cases or in the presence of side effects of conventional immunosuppressive therapy is insufficient to control the disease and reduce morbidity and mortality.

We discuss the use of monoclonal anti-CD20 B cells (rituximab) for the management of refractory pemphigus vulgaris and with poor response to multiple conventional treatments at high doses and for prolonged periods of time.

**KEY WORDS:** pemphigus vulgaris, corticosteroids, monoclonal antibodies, immunosuppressive agents, B lymphocytes.

### Correspondencia:

Carolina Concha.

Email: caracol.32@hotmail.com

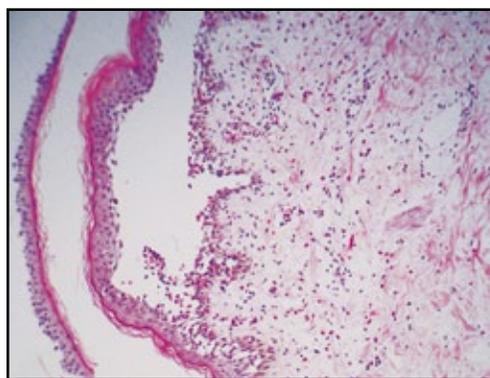
*Recibido: 4 de noviembre de 2009.*

*Aceptado: 8 de diciembre de 2009.*

Conflicto de interés: el medicamento fue suministrado por Laboratorios Roche.



**FIGURA 1.** Paciente al ingreso. A y B. Ampollas flácidas sobre base eritematosa y costras purulentas en cara y en cuello. Grandes áreas denudadas en flancos, glúteos (C) y en espalda (D), con compromiso de más de 70% de la superficie corporal.



**FIGURA 2.** Epitelio con ampollas suprabasales con algunas células acantolíticas con polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos.



**FIGURA 3.** Compromiso ocular con costras y secreción purulenta con inyección conjuntival.

## Introducción

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa de carácter autoinmunitario, causante de gran morbilidad y capaz de comprometer la vida del individuo que la padece, con una mortalidad cercana al 100% antes del advenimiento de los corticosteroides y de la utilización de inmunomoduladores como la azatioprina. Sin embargo, por la prolongada duración del tratamiento y la inmunosupresión a la que son sometidos estos pacientes, pueden presentar efectos colaterales a largo plazo.

Con el desarrollo de nuevos medicamentos para las enfermedades reumatológicas y linfoproliferativas, como la terapia biológica —en este caso, el rituximab, anticuerpo monoclonal contra células CD20+— se abre la posibilidad de una terapéutica dirigida a la formación de los anticuerpos responsables de la patogénesis de la enfermedad, con una rápida y sostenida respuesta y, en muchos casos, con menos efectos indeseables.

El objetivo de esta comunicación es la revisión del uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) en el tratamiento del pénfigo vulgar y la presentación de un caso clínico de pénfigo vulgar grave con compromiso

de más de 70% del área corporal, que fue tratado con terapia biológica con rituximab después de presentar una mala respuesta a los tratamientos inmunosupresores convencionales.

## Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 62 años, originario y procedente de Felidia, Valle, agricultor de profesión. Presentaba un cuadro clínico de seis meses de aparición de ampollas hemorrágicas en la cavidad oral, dolorosas, que se rompían fácilmente y generaban úlceras. Además, desde hacía cuatro meses, aparecieron ampollas con base eritematosa en los miembros superiores, el cuello y el abdomen, con posterior diseminación a todo el cuerpo. También, presentaba compromiso del estado general, por lo que fue remitido al Hospital Universitario del Valle.

En el examen físico se encontró en regular estado general, febril, con ampollas flácidas de base eritematosa, con contenido hemorrágico y seropurulento, que comprometían principalmente la cara, el cuero cabelludo, el cuello, las axilas, el tórax y las extremidades; además,

presentaba úlceras dolorosas en la cavidad oral (lengua y paladar) y en los genitales. Las ampollas se rompían y producían grandes áreas denudadas y sangrantes con algunas costras. El compromiso de la superficie corporal era de 70% (FIGURAS 1A, 1B, 1C Y 1D).

Se hizo una impresión diagnóstica de pénfigo vulgar y se tomó biopsia de las lesiones. El estudio histopatológico reportó: piel con epidermis con moderada acantosis, con ampollas suprabasales, con células acantolíticas y con polimorfonucleares neutrófilos. La dermis presentaba un infiltrado perivascular superficial de linfocitos. Hallazgos compatibles con con pénfigo vulgar. (FIGURA 2). En la inmunofluorescencia directa se observó un depósito lineal de IgG en los espacios intercelulares de la epidermis, por lo que se decidió iniciar manejo con 1 mg/kg diarios (65 mg) de prednisolona y 50 mg diarios de azatioprina.

Se tomaron los siguientes exámenes paraclínicos: hemograma: leucocitos, 12.860; neutrófilos, 87,8%; linfocitos, 7,5%; monocitos, 2,2%; basófilos, 0,1%; RBC (número de hematíes), 5,08; hemoglobina, 15 g/dl; hematocrito, 44,6%; MCV (volumen corpuscular medio), 87,9; y plaquetas, 322.000; bandas, 2; creatinina, 0,6 mg/dl; BUN, 14 mg/dl; glucemia, 105 mg/dl; fosfatasa alcalina, 84 U/L; AST, 19 U/L; ALT, 30 U/L; bilirrubina directa, 0,20 mg/dl; bilirrubina total, 0,50 mg/dl; cloro, 102 mEq/L; potasio, 3,8 mEq/L; sodio, 135 mEq/L; albúmina, 3,8 g/dl; proteínas totales, 6,40 g/dl; PCR (proteína C reactiva), 11,60 mg/L; PPD, 0 mm. Los hemocultivos seriados fueron negativos y la radiografía de tórax fue normal.

El paciente no respondió al manejo inicial, y se decidió aumentar la dosis de prednisolona a 100 mg diarios y la azatioprina a 150 mg diarios, y se inició 160/800 mg de

trimetoprim-sulfametoxazol cada 12 horas. El paciente persistió sin mejoría, con empeoramiento del cuadro clínico, aparición de nuevas lesiones con ampollas y áreas denudadas, y aumento del compromiso ocular (FIGURA 3), con picos febriles (39°C), aumento de la PCR (26,20 a 83,30) y leucocitosis (14.800) con neutrofilia (92%) y 2% de bandas. Además, tuvo dos hemocultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa*.

Se hizo diagnóstico de sepsis secundaria a falla cutánea y se inició manejo antibiótico con cefepime/amikacina. La prednisolona se continuó a 200 mg diarios. A la semana presentó mejoría del cuadro séptico, pero persistió con nuevas lesiones ampollares y aumento del compromiso del área corporal (cara, cuello, tronco, extremidades). Además de su cuadro clínico, comenzó a presentar debilidad y dolores osteomusculares, glucemias basales altas (170 mg/dl y 150 mg/dl) y facies de Cushing, por lo que se decidió dar tratamiento con gammaglobulina humana a 400 mg/kg al día (2 g/kg, dosis total) e iniciar la disminución progresiva de los corticosteroides.

El paciente persistió sin mejoría de la enfermedad, con aumento de la PCR (135,5), aparición de lesiones en las manos, los pies y en la cara, y a la tercera semana, comenzó nuevamente a presentar cuadros febriles y leucocitosis, por lo que se reinició tratamiento antibiótico (vancomicina/meropenem).

Por la gravedad y extensión del cuadro, la poca respuesta clínica y los efectos desencadenados por las altas dosis de corticosteroides, se decidió iniciar terapia biológica con rituximab a 1.000 mg semanales durante dos semanas. Se obtuvo una rápida mejoría de su estado general y, a las tres semanas de iniciado el tratamiento, no se observaba aparición de nuevas lesiones y se inició



FIGURA 4. A las 16 semanas de iniciado el tratamiento con rituximab, no se observan lesiones, hay curación completa.

la resolución de las lesiones vesículo-ampollares previas, así como la cicatrización de las áreas denudadas. Concomitantemente, se continuó con la disminución de los corticosteroides hasta una dosis de mantenimiento de 20 mg diarios por seis meses. En nueve meses de seguimiento, no ha presentado recaídas ni efectos secundarios asociados al producto biológico (FIGURA 4).

## Discusión

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa de carácter autoinmunitario y de curso crónico, que compromete la piel y las membranas mucosas. Es mediada por anticuerpos circulantes (IgG) contra componentes de los desmosomas de los queratinocitos (desmogleínas 1 y 3). Estos anticuerpos generan pérdida de las uniones intercelulares, acantólisis del epitelio y ampollas suprabasales<sup>1,2</sup>. Sin tratamiento, el curso de la enfermedad es grave y la mortalidad a 5 años es del 100%<sup>1</sup>.

El manejo con inmunosupresores ha disminuido la morbilidad y la mortalidad, sobre todo, el uso de corticosteroides sistémicos combinados con otros inmunomoduladores como azatioprina, micofenolato de mofetilo, metotrexato, ciclofosfamida o altas dosis de gammaglobulina humana<sup>1</sup>. Sin embargo, su tratamiento puede ser un reto en algunos pacientes resistentes o recalcitrantes a las terapias convencionales, y en caso de presentarse efectos farmacológicos adversos<sup>1,2</sup>.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno de superficie CD 20 de los linfocitos B. Fue creado en 1980 por ingeniería genética, cultivado en células de ovario de hámster chino y purificado mediante cromatografía de afinidad y de intercambio iónico. Está constituido por las regiones variables de las cadenas ligeras (K) y pesadas (H) de ratones con las regiones constantes de la IgG1 humana, que dan como resultado un anticuerpo quimérico murino/humano<sup>3,4</sup>. En 1997, fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como el primer anticuerpo monoclonal para el tratamiento de linfomas no Hodgkin CD20+<sup>4</sup>.

Desde su aprobación como medicamento antitumoral ha sido usado experimentalmente en varias enfermedades autoinmunitarias, como la púrpura trombótica autoinmunitaria, el lupus eritematoso sistémico, la miastenia grave y la anemia hemolítica autoinmunitaria, entre otros, como tratamiento para el rechazo agudo de trasplantes y en enfermedades linfoproliferativas<sup>4</sup>.

El CD20 contra el cual se dirige, es una proteína transmembrana, hidrófoba, específica de la estirpe de linfocitos B; se encuentra expresada en la superficie de estas células, desde las células pre-B inmaduras, hasta las células B de memoria; no está presente en las células madre de la línea linfóide y se pierde en su diferenciación

a células plasmáticas. Algunas células plasmáticas (20%) de vida media larga, al ser estimuladas, pueden expresar el CD20 en su superficie. Su función es poco clara y está relacionada con la activación de linfocitos B, regulación del crecimiento y control del transporte del calcio. No se conoce el ligando natural del CD20, pero se expresa mucho en las células B (100.000 moléculas/célula); no existe en forma soluble, por lo que no puede neutralizarse periféricamente antes de unirse con la célula blanco<sup>3,4</sup>. Al unirse el rituximab al CD20, no se forman complejos inmunitarios en el plasma, por lo que no se activa la cascada del complemento y no se produce daño a las células vecinas. El CD20 no se interioriza en respuesta a la unión con el rituximab, por lo que siempre habrá antígeno disponible. Por todas estas características, se puede considerar el CD20 como un buen blanco terapéutico<sup>3,6,7</sup>.

Al producirse la lisis de los linfocitos B circulantes, se eliminan las células responsables de la inmunopatogénesis de muchas enfermedades, como el pénfigo vulgar<sup>3,4,6,7</sup>. Se han propuesto cuatro mecanismos de acción *in vitro*, que median la lisis de los LB por rituximab:

1. Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; la fracción Fc del rituximab se une a los receptores Fc $\gamma$ RI, II y III de los monocitos y macrófagos, y produce liberación de sus mediadores citotóxicos y muerte de los LB.
2. Citotoxicidad dependiente del complemento; al unirse al CD20, permiten la activación del complejo C1 del complemento, activando el complejo de ataque de membrana, con lisis de la célula B.
3. Inducción de apoptosis; activación de la cascada intracelular de la apoptosis, al inhibir c-myc y aumentar las proteínas proapoptosis, como Bax.
4. La menos entendida y recientemente descubierta: la inhibición de las señales intracelulares mediadas por cinasas que llevan a inactivación del linfocito B con interrupción de las vías de señalización<sup>3-7</sup>.

La eliminación de estas células no sólo inhibe la producción de inmunoglobulinas, sino, también, la presentación de antígenos y la estimulación de los linfocitos T y la producción de citocinas proinflamatorias del linfocito B (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10), con lo que se produce una regulación inmunitaria a todo nivel<sup>3,6,7</sup>.

Las células plasmáticas de vida media larga CD20+ continúan produciendo anticuerpos (20%) por seis meses y, finalmente, desaparecen al no haber linfocitos B precursores. La IgM es la que presenta una mayor disminución<sup>5,9</sup>. Se ha visto que los niveles de linfocitos B permanecen bajos o indetectables por seis a nueve meses en 83% de los casos. En la mayoría de los pacientes reportados, se presenta recuperación de los linfocitos B a los 12 meses de iniciado el tratamiento<sup>4,5,8</sup>.

La mayoría de las reacciones adversas son leves y están

relacionadas con la infusión (80% con la primera infusión), son mediadas por la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-6 e IL-1) y son: fiebre (43%), escalofríos, náuseas, vómito, astenia, cefalea, hipotensión (10%), broncoespasmo (8%), rinitis, tos, disnea, sinusitis, prurito, erupción cutánea, urticaria y angioedema. También, se han reportado efectos secundarios hematológicos, como citopenias (48%): linfopenias (40%), anemia (3%), leucopenia (4%), menos de 9% de trombocitopenia y neutropenia transitoria. Se presentan infecciones en 30% de los casos, que puede ser mayor si se combina con otros inmunosupresores<sup>4-9</sup>. Las reacciones adversas graves son raras y se asocian con la primera infusión: muerte, hipoxia, anafilaxia, síndrome de dificultad respiratoria, alteraciones cardíacas como arritmias, angina o infarto agudo del miocardio, y síndrome de lisis tumoral; también, falla renal aguda, reacciones mucocutáneas graves y hepatitis fulminante por reactivación del virus de la hepatitis B<sup>4,5,10</sup>.

En cuanto a la administración, se han aceptado los esquemas de dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanales, por cuatro semanas, por vía intravenosa y en pulsos de 1.000 mg a la semana, cada 15 días, o 500 mg a la semana por cuatro semanas. Se ha encontrado igual eficacia terapéutica con ambos esquemas<sup>3,4</sup>.

Su uso fue aprobado por la FDA para las siguientes entidades: en 1997 en Estados Unidos y en 1998 en Europa, para el tratamiento de linfomas no Hodgkin CD20+, resistentes o en recaídas; en 2004, fue aprobado en Europa como primera línea de tratamiento para linfomas de células B, en combinación con la quimioterapia convencional, y en el 2006, fue aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes que no habían presentado respuesta a uno o más productos biológicos inhibidores del TNF $\alpha$ <sup>3-5</sup>. Desde su aprobación para los linfomas cutáneos de células B, ha sido usado experimentalmente en varias enfermedades dermatológicas de carácter autoinmunitario, como pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, epidermólisis ampollar adquirida, enfermedad injerto contra huésped y eccema atópico, entre otras<sup>5,9-12</sup>.

En el pénfigo vulgar existe una correlación directa entre la disminución de los niveles de anticuerpos y la mejoría clínica<sup>1,2,8,9</sup>. Se han reportado, aproximadamente, 40 pacientes con pénfigo vulgar, los cuales presentaban las características comunes de no responder a los esquemas de terapia inmunosupresora convencional combinada con altas dosis y por periodos prolongados; además, cursaban con enfermedad grave, con compromiso de más de 30% la superficie corporal total<sup>5,10,12</sup>.

El promedio de seguimiento de estos pacientes fue de 24 meses, 90% tuvieron respuesta clínica completa y los niveles de linfocitos B en sangre fueron indetectables a las dos semanas de la primera dosis, medidos por ci-

tometría de flujo. La respuesta terapéutica también fue rápida, con inicio de la mejoría entre 2 y 6 semanas de la última dosis, mantenida por 18 meses en promedio, sin aparición de nuevas lesiones o con aparición de pocas que sólo requirieron manejo tópico<sup>3,5,8-12</sup>. Los niveles de desmogleína 1 fueron indetectables al mes de iniciado el tratamiento, pero los niveles de desmogleína 3 persistieron elevados por seis meses, por lo que en todas las series de casos se continuó con la terapia inmunosupresora coadyuvante (corticosteroides) a bajas dosis.

A los 12 meses de seguimiento, ningún paciente requirió otro tratamiento concomitante<sup>3,5,11</sup>. La tolerancia al medicamento fue buena y la mayoría de los efectos secundarios fueron leves y se relacionaron con la infusión<sup>3,8-10</sup>. Aunque se carece de estudios y de suficientes hallazgos para el uso del rituximab, en los casos reportados se ha considerado un tratamiento efectivo para el pénfigo vulgar resistente a la terapia inmunomoduladora convencional y en combinación con otros inmunosupresores sistémicos<sup>3-5,8-11</sup>.

Nuestro paciente presentaba una enfermedad confirmada por biopsia y por inmunofluorescencia directa, con compromiso de más del 70% de la superficie corporal, grave y complicada por sepsis por *P. aeruginosa*, que necesitó manejo con antibióticos, con pobre respuesta a los tratamientos inmunosupresores convencionales a altas dosis (corticosteroides sistémicos, azatioprina y gammaglobulina humana) y con efectos secundarios debidos a la corticoterapia a altas dosis.

A diferencia de los casos reportados hasta el momento del uso de rituximab en pénfigo vulgar, a nuestro paciente se le inició este producto biológico de manejo pronto debido a la gravedad del cuadro, la mala respuesta clínica a la terapia convencional y el deterioro en su estado general, con riesgo incluso de muerte. Se obtuvieron buenos resultados, con remisión completa de la enfermedad, disminución de los efectos secundarios debido a la corticoterapia sistémica y un adecuado control de la enfermedad.

## Referencias

1. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P. Treatment of severe pemphigus with rituximab report of 12 cases and a review of the literature. Arch Dermatol. 2007;143:1033-8.
2. Sorce M, Rico A, Bongiorno MR. Rituximab in refractory pemphigus vulgaris. Dermatol Ther. 2008;21:6-9. Blackwell Publishing Inc
3. Nagel A, Hertl M, Eming R. B-cell-directed therapy for inflammatory skin diseases. J Invest Dermatol. 2009;129:289-301.
4. Eisenberg R, Looney RJ. The therapeutic potential of anti-CD20. What do B-cells do? Clin Immunol. 2007;117:207-13.

5. Carr DR, Heffernan MP. Off-label uses of rituximab in dermatology. *Dermatol Ther.* 2007;20:277-87.
  6. Liossis SN, Sfikakis P. Rituximab-induced B cell depletion in autoimmune diseases: potential effects on T cells. *Clin Immunol.* 2008;127:280-5.
  7. Nagel A, Podstawa E, Eickmann M, Muller HH, Hertl M, Eming R, et al. Rituximab mediates a strong elevation of B-cell-activating factor associated with increased pathogen-specific IgG but not autoantibodies in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2202-10.
  8. Meral JA, Hunzelmann N. Anti-B- cell-directed immunotherapy (rituximab) in the treatment of refractory pemphigus – an update. *Eur J Dermatol.* 2005;15:224-30.
  9. Kader A, Marshall R, Posner B, Spigelman Z, Ahmed R. Rituximab: a monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:449-59.
  10. Fatourehchi M, Rokea A, Gibson L. Rituximab: applications in dermatology. *Int J Dermatol.* 2006;45:1143-55.
  11. Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:816-9.
  12. Graves JE, Nunley K, Heffernan. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, etanercept, adalimumab, efalizumab, and alefacept. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:55-79.
- 
-

# Fotoprotección

*Photoprotection.*

**María Isabel Moreno<sup>1</sup>, Luis Hernando Moreno<sup>2</sup>.**

1. Médica dermatóloga, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Médico dermatólogo; jefe, Servicio de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

## Resumen

La radiación ultravioleta es la primera causa de cáncer de piel. En la Tierra se recibe 20 veces más radiación ultravioleta A que B, pero esto depende de la hora del día, la latitud y las condiciones atmosféricas. Tanto la radiación ultravioleta A como la B causan mutaciones genéticas e inmunosupresión, y estos dos eventos biológicos así causados pueden desencadenar cáncer.

Con la aparición de los protectores solares, la necesidad de crear sustancias cada vez más adecuadas y las nuevas estrategias de fotoprotección, se ha logrado la prevención de alteraciones causadas directamente por la radiación ultravioleta.

**PALABRAS CLAVE:** fotoprotección, radiación ultravioleta, UVA, UVB, protector solar.

## Correspondencia:

Luis Hernando Moreno  
Email: luis.moreno@imbanaco.com.co

*Recibido: 10 de febrero de 2009.*

*Aceptado: 25 de febrero de 2009.*

No se reportan conflictos de intereses.

## Summary

Ultraviolet radiation from the sun is the prime cause of skin cancer. The Earth receives 20 times more ultraviolet radiation (UV) than ultraviolet B (UVB), but it depends on the time of the day, latitude and atmospheric conditions. Both the UVA and UVB the cause genetic mutations, immunosuppression, these two biological events caused by UVR can trigger in cancer. With the advent of sunscreens, the need to create increasingly appropriate substances and new strategies for photoprotection, which described later, has been the prevention of diseases caused directly by the UVR.

**KEY WORDS:** photoprotection, ultraviolet radiation, UVA, UVB, sunscreen.

## Introducción

Los efectos de la exposición cutánea a la radiación ultravioleta son contradictorios. Por un lado, se ven efectos nocivos que aumentan la predisposición al cáncer de piel y al envejecimiento, y, por otro lado, se usa como tratamiento de ciertas enfermedades por medio de la fototerapia.

La exposición crónica a la radiación ultravioleta se asocia directamente con la aparición de queratosis actínica, carcinoma basocelular y carcinoma escamocelular, mientras que una exposición intermitente e intensa se asocia al desarrollo de melanoma.

La protección solar no es una idea moderna, en los tiempos antiguos los vestidos cubrían toda la piel y, además, el uso de sombreros y sombrillas aumentaba esa protección. Últimamente, con el desarrollo de los protec-

tores solares se incrementó la búsqueda de la protección total, no sólo contra la radiación ultravioleta B (UVB), sino claramente contra la radiación ultravioleta A (UVA) y la luz visible. Es lógico suponer que la disminución de la radiación ultravioleta sobre la piel previene el desarrollo de los efectos nocivos.

El primer protector solar comercial fue el salicilato de bencilo, en 1928; posteriormente, en 1935, salió al mercado el oleato de quinina y, en 1943, con la aparición del ácido para-aminobenzoico (PABA) y su patente, se hizo popular la protección solar. Actualmente, la necesidad de protección, la exacerbación de nuevas y viejas enfermedades, y los efectos que se han desencadenado, secundarios al calentamiento global, han hecho que constantemente se creen nuevas estrategias de fotoprotección, las cuales se describen más adelante.

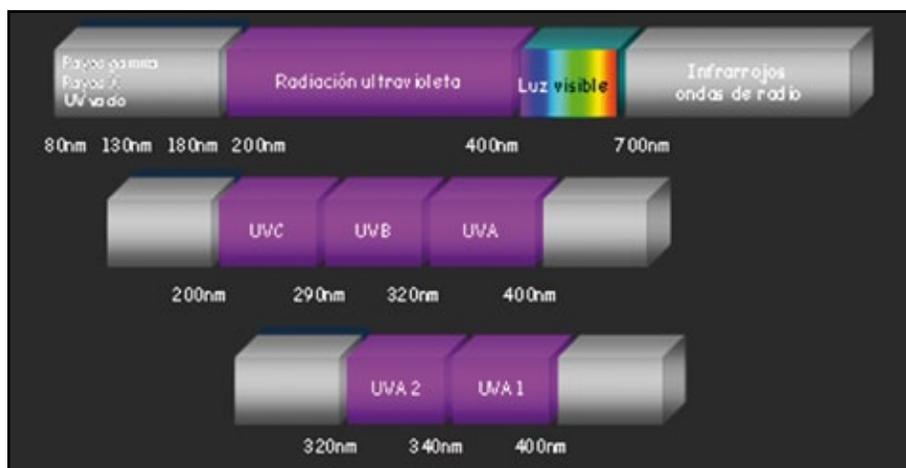


FIGURA 1. Espectro solar, radiación ultravioleta (UVR)

## Radiación ultravioleta

El sol emite radiación ultravioleta como parte del espectro electromagnético, que es un componente del amplio espectro solar; la longitud de onda de los rayos ultravioleta se encuentra entre los 200 nm y los 400 nm. Las células fotorreactivas de la retina humana son sensibles a longitudes de onda superiores a 400 nm; por esta razón, es inadecuado hablar de luz ultravioleta, se debe llamar siempre radiación ultravioleta.

La radiación ultravioleta se divide, a su vez, en diferentes espectros (FIGURA 1). Esta división la realizó por primera vez W. W. Clobentz, de la *U.S. National Bureau of Standards* en 1935, en radiación ultravioleta C (UVC) (100 nm a 280 nm), radiación ultravioleta B (UVB) (280 nm a 315 nm), y radiación ultravioleta A (UVA) (315 nm a 400 nm). También son llamadas germicida, eritematogena y negra, respectivamente.

En 1970 se cambió la subdivisión a la que conocemos ahora, es decir, UVC, de 270 nm a 280 nm, UVB, de 280 nm a 320 nm, y UVA, de 320 nm a 400 nm; sólo en los años 80 se subdividió la radiación UVA en UVA II, de 320 nm a 340 nm, y UVA I, de 340 nm a 400 nm<sup>1</sup>.

Más del 95% de la radiación ultravioleta que alcanza la superficie terrestre es UVA y sólo el 5% de la UVB alcanza la Tierra. Casi toda la radiación UVC y gran parte de la UVB son absorbidas por la capa de ozono y el oxígeno de la estratosfera, especialmente, las radiaciones menores de 285 nm.

Actualmente, con el daño sufrido por la capa de ozono, que se encuentra tan sólo a 40 km de la superficie de la Tierra, se ha presentado mayor transmisión de la radiación solar.

La calidad y la cantidad de radiación ultravioleta se relacionan con diferentes factores, como la hora del día,

la temporada, la altitud y la latitud del sitio. La mayor radiación solar durante el día se detecta entre las 10 a.m. y las 4 p.m.

La capa de ozono no es uniforme; a mayor altitud es más delgada, lo que resulta en un aumento entre 8% y 10% de la radiación por cada 1.000 metros de altura, mientras que, con cada grado de latitud que se aleje, se aumenta en 3% la radiación UVB<sup>2</sup>. Según la estación, verano o invierno, y las superficies, como la nieve, el hielo, la playa, el concreto y el vidrio, se puede reflejar hasta 90% de la radiación ultravioleta.

La radiación puede penetrar hasta 60 cm por debajo de la superficie del agua. La UVA no es filtrada por el vidrio, por lo que se cree que hasta 50% de este espectro se recibe en la sombra<sup>3-5</sup>.

Mientras que el ozono es el mayor agente fotoprotector en la estratosfera, la piel es el órgano protector de los efectos solares, ya que los rayos no pueden penetrar más allá de ella. La profundidad de penetración en la piel depende de la longitud de onda. La UVB penetra hasta la epidermis y la UVA lo hace hasta la dermis.

La exposición cutánea a la radiación ultravioleta induce diferentes eventos biológicos que modulan la respuesta inmunitaria creando un desequilibrio y estimulan la células de Langerhans, algunas veces no maduras que, al migrar, activan la respuesta celular de linfocitos T, especialmente TH2, lo que disminuye la habilidad para desencadenar una respuesta inmunitaria adecuada hacia antígenos microbianos y hacia el crecimiento celular. La radiación ultravioleta por sí misma es carcinógena y su efecto inmunomodulador puede inducir neoplasias<sup>6,7</sup>.

El cromóforo, como molécula que absorbe radiaciones (rangos máximos de 260 nm a 280 nm) cuando se expone a la radiación ultravioleta, pasa a un estado de excitación. Las reacciones biológicas producidas pueden modificar

el cromóforo y desencadenar fotosensibilidad; las células de la piel reaccionan, lo que puede producir eritema, edema e hiperpigmentación, seguidos por bronceado prolongado y engrosamiento de la epidermis y la dermis. Hay aumento de la síntesis de vitamina D y con la exposición crónica se puede inducir daño, envejecimiento y cáncer de piel.

La capacidad de inducir eritema se debe atribuir a la UVB y algo a la UVA<sup>2</sup>. El eritema inducido por la UVB alcanza picos entre 6 y 12 horas, después de la exposición solar, pero la exposición con dosis altas de UVA produce eritema de forma inmediata.

La UVA es más eficiente produciendo oscurecimiento de la piel y actúa de manera bifásica. En las primeras dos horas de exposición hay un oscurecimiento pigmentario inmediato, producto de la oxidación de la melanina existente; posteriormente, el oscurecimiento pigmentario persistente después de 72 horas es causado por un aumento en la actividad de la tirosinasa y la formación de nueva melanina, lo que aumenta el número de melancitos<sup>1,8,9</sup>. La radiación UV causa daño del ADN por estrés oxidativo; el oxígeno reactivo interacciona con fotosensibilizantes endógenos y causa un daño indirecto al ADN, las proteínas y las membranas, lo cual aumenta la síntesis de melanina y produce un daño directo en las células del tejido conjuntivo dérmico. Hay aumento de la actividad mitótica, que persiste por semanas.

La exposición a la luz solar no eritematogena, de manera repetida y crónica, puede inducir daño del ADN que, con sus bases aromáticas y heterocíclicas, absorbe fuertemente la radiación ultravioleta y forma dímeros de pirimidinas, fotoproductos que causan hipersensibilidad retardada, además de la formación de especies reactivas de oxígeno, oxidación de lípidos y proteínas, que inducen metaloproteinasas que degradan el colágeno y la elastina e, incluso, producen despigmentación. Tiene un papel muy importante en la patogénesis de las enfermedades por fotosensibilidad, y puede producir lentigos, envejecimiento y neoplasias benignas y malignas<sup>10,11</sup>.

En la actualidad, el bronceado se percibe como un sinónimo de belleza, lo que ha popularizado el exceso de exposición solar, y se encuentran daños irreversibles en personas cada vez más jóvenes. Para prevenir los daños ocasionados por la radiación ultravioleta, se debe evitar el exceso de sol, usando protectores solares adecuados, que actúen sobre los diferentes espectros, y cubrir el cuerpo con ropas adecuadas; no obstante, lo más importante es tener conciencia y adquirir una cultura de fotoprotección.

## Protectores solares

Inicialmente, el protector solar se usó para contrarrestar

los efectos agudos de la radiación ultravioleta. Actualmente, se busca disminuir los efectos crónicos, para prevenir la aparición de carcinomas de piel y disminuir la formación de dímeros de pirimidinas, y además, proteger de la inmunosupresión cutánea desencadenada por la depleción de células de Langerhans<sup>12,13</sup>.

La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó la determinación del factor de protección solar (*Solar Protection Factor*, SPF) como la técnica de referencia para valorar la eficacia de los protectores solares contra la quemadura solar.

El factor de protección solar se define como el tiempo de exposición solar necesario para producir eritema mínimo detectable en la piel; se compara el efecto sin ningún tipo de protección con el efecto con el filtro solar. Una persona que presenta eritema y signos de quemadura con una hora de exposición solar, al usar un filtro con factor de protección solar 4 (SPF 4) desarrollaría eritema sólo al exponerse al sol durante cuatro horas seguidas.

Se ha presentado mucha controversia sobre la forma como se determina dicho factor de protección, debido a que no se evalúa el espectro de acción para la inducción del cáncer de piel en humanos. Otro punto es que la determinación del factor de protección solar se hace sólo con la aplicación cutánea de 2 mg/cm<sup>2</sup>, pero algunos estudios han demostrado que las personas realmente no usan esa dosis e, inclusive, usan en promedio menos de 1,5 mg/cm<sup>2</sup>. Esto demostraría que la protección solar es significativamente menor.

El factor de protección solar mide principalmente la protección frente a la UVB. El factor de protección solar 25 (SPF 25) protege contra el 92% de la UVB, en comparación con el factor de protección solar 30+ (SPF 30+) que protege contra más del 97,5%. Consideramos que un protector solar debe tener, por lo menos, un SPF 30+ y que, al adicionarle filtros UVA, se potencia su eficacia contra el espectro de radiación ultravioleta<sup>14-16</sup>.

No hay consenso sobre la medición del factor de protección contra la UVA. En algunos países han adoptado diferentes guías para determinarlo, métodos *in vitro* por medio de espectrofotometría y métodos *in vivo* (psoraleno más exposición a UVA), pero todos determinan la pigmentación inmediata o tardía. En Japón se determina la pigmentación tardía con un método *in vivo* y, al final, el protector se clasifica en tres categorías. En los Estados Unidos, se combinan ambas pruebas, *in vivo* e *in vitro*, para un total de cinco categorías: ninguna, baja, mediana, alta y muy alta.

Para establecer que un protector solar es de amplio espectro UVA, debe brindar protección contra una longitud de onda de 370 nm, por lo menos, y la pigmentación tardía debe corresponder a un factor de protección UVA superior a 4.

## Eficacia

La eficacia se mide con el factor de protección solar, especialmente en dosis eritematógenas de rayos UVB y UVA II, hasta 340 nm. Una medida que complementa el factor de protección solar, es la de espectrofotometría *in vitro*. Con ésta se establece como parámetro la longitud de onda, entre 290 nm y 400 nm, a la cual el protector solar absorbe 90% de la radiación UV.

Un consenso de la *American Academy of Dermatology* establece que el protector solar de amplio espectro debe cubrir una longitud de onda de más de 370 nm y un factor de protección contra UVA mayor de 4.

Para evaluar la eficacia de los protectores contra la UVA, se valora la pigmentación inmediata; esta es producida por la UVA y por el espectro de luz visible, y se debe a la liberación de la melanina existente. Estos parámetros tienen el inconveniente de que son difíciles de medir en pacientes con piel de fototipo 1 y 2, según Fitzpatrick. Es diferente a la respuesta pigmentaria tardía, evaluada después de dos horas de exposición, ya que esta última es más fácil de reproducir.

## Seguridad

La seguridad se evalúa según los efectos después de la aplicación del producto en la piel, como irritación, sensibilidad, penetración dérmica y déficit de vitamina D, que podría llevar a poca absorción de calcio.

El uso de protectores solares puede hacer que las personas se confíen y aumenten el tiempo de exposición solar, lo cual, a su vez, aumenta el riesgo de carcinoma de piel.

## Sustantividad

Es la característica de los protectores solares de reflejar su efectividad ante eventos o situaciones adversas, como la exposición al agua y al sudor.

Un protector solar se considera resistente al agua sólo si puede mantener su factor de protección solar original después de dos inmersiones de 20 minutos y, muy resistente al agua, si mantiene su efectividad después de cuatro inmersiones de 20 minutos cada una.

## Factores que afectan la eficacia

La cantidad de protector aplicada es el factor más importante, porque las personas se aplican cantidades menores a las utilizadas en la prueba (2 mg/cm<sup>2</sup>), y se olvidan de aplicarlo en sitios como la espalda, el cuello y las orejas.

Los protectores inorgánicos se aplican en menor cantidad que los orgánicos, debido a la apariencia de mimo

que puede dejar, la cual generalmente disgusta al usuario.

Los protectores pueden disminuir su efectividad al exponerse a situaciones adversas, como la sudoración o el contacto prolongado con el agua. Se recomienda aplicar el producto 20 minutos antes de la exposición solar y volver a aplicarlo cada 2 a 3 horas<sup>14,15,17</sup>.

## Mecanismo de acción de los protectores solares

Los filtros solares se dividen en químicos y no químicos. En los químicos el componente activo es el carbono y, en los no químicos, es inorgánico (sin carbono). El grupo de protectores no químicos incluye agentes pigmentarios que forman una capa visible sobre la piel, también llamados pantallas solares.

En su mecanismo de acción se utilizan dos procesos: dispersión y absorción. Los protectores solares tienen sustancias que actúan mediante ambos mecanismos.

### Dispersión

Ocurre cuando los rayos ultravioleta chocan contra una película o pantalla que desvía su trayectoria, lo cual permite que se disipe en el entorno, por ejemplo, las pantallas solares.

### Absorción

En este caso, las moléculas del protector solar absorben la radiación ultravioleta. Implica la incorporación de energía en la estructura del protector. Los fotones son absorbidos hasta alcanzar la piel y conducidos en forma de calor.

En Estados Unidos, los filtros solares se consideran fármacos y son vigilados por la FDA, mientras que, en Europa, siguen las normas vigentes para los fármacos y cosméticos, regulados por COLIPA (*European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association*).

Por esta razón, en el mercado estadounidense, los protectores deben seguir el mismo camino que otros fármacos, lo que significa menos avances debido a los altos costos necesarios para ingresar un nuevo producto o componente que, generalmente, se usa para mejorar un protector ya comercialmente establecido.

En Estados Unidos, la FDA tiene una lista de 16 ingredientes activos, aproximadamente, considerados de categoría 1, que se usan solos o combinados (TABLA 1)<sup>17</sup>.

## Filtros inorgánicos

Los filtros inorgánicos, previamente llamados filtros físicos, son moléculas estables a la luz que protegen de la radiación ultravioleta por dispersión, reflejo o absorción

Filtros	Acción	Espectro
<b>Inorgánicos</b>		
Dióxido de titanio al 25%	350	UVA, UVB
Óxido de cinc al 25%	380	
<b>Orgánicos</b>		
Filtros para UVA		
<b>Benzofenonas</b>		
Oxibenzonas al 6%	288- 325	UVB, UVBII
Sulisobenzonas al 10%	366	UVA
Dioxibenzona al 3%	352	UVA
<b>Dibenzoilmetanos</b>		
Avobenzona 3%	360	UVAI
<b>Antralatos</b>		
Meradimato al 5%	340	UVBII
<b>Alcanfor</b>		
Ecamsul (mexorilo SX) Ácido terephtalilideno dialcanforsulfínico al *10%	345	UVB, UVA
<b>Filtros para UVB</b>		
<b>Aminobenzoatos (derivado del PABA)</b>		
PABA al 15%	283	UVB
Padimato O (octil dimetil PABA) al 8%	311	UVB
<b>Cinamatos</b>		
Cinoxato al 3%	289	UVB
Octinoxate (octil metoxicinamato) al 7,5%,	311	UVB
<b>Salicilatos</b>		
Octilsalate (octil salicilato) al 5%	307	UVB
Homosalat (homentil salicilate) al 15%	306	UVB
Trolamine salicilato al 12%		
<b>Otros</b>		
Octocrileno al 10%	303	UVB, UVBII
Ensulizolo al 4%	310	
Metileno-bis-benzotriazolona Tetrametilbutilfenol* (Tinosorb M) al 10%	305-360	UVB, UVA FILTRO INORGÁNICO Y ORGANICO
Bis-etilhexiloxifenol metoxifenil triazina* (Tinosorb S) al 10%	310-340	

TABLA 1. Filtros solares (FDA y COLIPA)

\*No aprobados hasta la fecha por la FDA

de la misma, dependiendo del tamaño de la partícula. Debido a que el tamaño original es grande, los filtros son opacos y pueden alcanzar a brindar protección hasta contra la luz visible, por lo cual son muy útiles en fotodermatosis como el lupus eritematoso sistémico y otras. No obstante, debido a la sensación de máscara que pueden dejar (efecto mimo) y a su capacidad de producir comedones, se ha buscado mejorarlo cosméticamente, disminuyendo el tamaño de la partículas a formas ultrafinas, o micronizadas, lo que los hace visiblemente aceptables y químicamente estables, y más efectivos contra longitudes de onda más cortas.

Hay dos filtros inorgánicos aprobados en el momento: el óxido de cinc (ZnO) y el dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>). Estos son moléculas estables a la luz, sin capacidad de causar alergias ni sensibilización. Ambos pueden alcanzar a brindar protección contra longitudes de onda de hasta 380 nm (UVA I).

Actualmente, varios de los protectores solares que hay en el mercado tienen filtros inorgánicos con formas micronizadas o nanopartículas que pueden llegar hasta a ser de un tamaño de 100 nm.

El óxido de cinc, con partículas de 60 nm, brinda una buena protección contra la radiación UV, inclusive UVA I, en rangos de 380 nm, mientras que el dióxido de titanio necesita partículas, por lo menos, de 120 nm para ser igualmente efectivo y proteger, especialmente, contra rangos de UVB y UVA II.

Había temor de que, por el tamaño de las macropartículas, éstas pudieran ser absorbidas y llegar a penetrar hasta la dermis y tener interacción con el tejido cutáneo; sin embargo, los estudios *in vitro* e *in vivo* han confirmado que se mantienen en el estrato córneo, por lo cual persiste la seguridad que ofrecen los filtros inorgánicos<sup>18</sup>.

Cada año la industria farmacéutica se esmera por mejorar el tamaño y el color de los filtros inorgánicos, haciéndolos cada vez más aceptables ante los ojos del médico y del consumidor.

## Filtros orgánicos

Los filtros orgánicos tienen un mecanismo de acción muy diferente al de los filtros inorgánicos; por medio de anillos aromáticos conjugados que hacen parte de su estructura, y de la excitación y posterior estabilización de electrones, convierten la radiación en calor. Están divididos en filtros contra UVB y contra UVA<sup>19,20</sup>.

### Filtros para UVB

**PABA.** Es el ácido para-aminobenzoico, uno de los primeros filtros en el mercado aprobado por la FDA, tiene

un pico de absorción de 283 nm. Por medio de puentes de hidrógeno se une fuertemente a los queratinocitos. Es resistente al agua y muy popular por su alta sustentividad y eficacia. No obstante, aproximadamente, el 4% de la población presenta irritación secundaria al contacto con PABA, razón por la cual desde los años 80, es común encontrar protectores solares libres de PABA; también, produce una decoloración amarilla poco agradable para el consumidor. Varios estudios han demostrado la relación del PABA con la carcinogénesis.

**ÉSTER DE PABA.** Es un derivado del PABA, con una molécula adicional de hidrocarburo, mejor por no ser absorbido por el estrato córneo. Fue aprobado por la FDA y muy usado en los años 80. También se llama padimato O u octil-dimetil-PABA (2-etil-hexil p-dimetil-amino-benzo) y es muy resistente al agua; protege hasta longitudes de onda de 311 nm. Se usa ocasionalmente en cosméticos; sin embargo, por ser un derivado del PABA, se usa poco en protectores solares.

**CINAMATOS.** Es el filtro UVB más usado en Estados Unidos. Es soluble en agua, tiene un bajo potencial irritante y se usa frecuentemente en cosméticos con protector solar. Hay de dos tipos: octinoxato (octil-metoxi-cinamato, o OMC, parsol MCX) y cinoxato (2-etoxi-etil-p-metoxi-cinamato).

El octinoxato (OMC) es el filtro más usado en los protectores solares, con un pico de acción sobre longitudes de onda hasta 320 nm (UVB); la eficacia del OMC puede aumentar cuando es encapsulado en microesferas de polimetilmetacrilato. Uno de los mayores inconvenientes que tiene es su incompatibilidad con la avobenzona (filtro contra UVA); se hace inestable y fotolábil, y se degrada a un fotoproducto cuando se expone a radiación ultravioleta por corto tiempo.

El cinoxato cubre un espectro de hasta 289 nm y es un filtro poco usado.

**SALICILATOS.** El octisalato (306 nm), el homosalato (307 nm) y el salicilato trolamina cubren un espectro de 290 nm a 310 nm, y se usan para aumentar los efectos de otros filtros UVB, disminuyendo la fotodegradación. Por su alta sustentividad y efectividad, se usan en varios protectores, combinados con filtros como avobenzona.

**OCTOCRILENO.** Cubre un espectro de 290 nm a 360 nm, con un pico de acción en 307 nm; tiene baja sustentividad, es decir, su efecto disminuye cuando se expone a factores adversos, como el agua o el sudor. Es muy estable a la luz y tiende a disminuir la irritación, la toxicidad y las alergias producidas por la luz, lo que permite unirlo a otros filtros y aumentar su potencia.

**ENSULIZOL (ÁCIDO FENOL-BENZIMIDAZOL SULFÓNICO).** Cubre un espectro de 290 a 320 nm, con un pico en 311

nm. Es un filtro usado para aumentar la potencia final de los protectores solares y es soluble en agua.

## Filtros para UVA

**BENZOFENONAS.** Es un grupo de cetonas aromáticas que cubre un amplio espectro ultravioleta (320 nm a 350 nm), usado a nivel mundial.

**OXIBENZONA.** Fue creada en los años 80. Produce gran incidencia de dermatitis de contacto y fotorreactividad. Es de absorción sistémica, y se detecta en sangre y orina. Posee efectos antiandrogénicos *in vitro*. La mayoría de los protectores solares europeos han reemplazado este componente por otros que ofrecen mayor seguridad.

**AVOBENZONA.** Tiene un espectro de 310 nm a 400 nm, con un pico de absorción de 360 nm. También llamado parsol 1789, es un filtro muy usado y con amplio espectro, fotolábil, lo que permite que se combine con otros filtros que aumenten su efectividad. Después de 1 a 2 horas de la aplicación, se produce su degradación por la luz, con pérdida de 50% a 90% de la molécula.

La molécula no puede ser unida a octinoxato, el filtro UVB más usado, debido a que, durante la exposición a la radiación ultravioleta, la molécula sufre un estado de excitación, seguido por inestabilidad. Durante el estado de excitación, la unión de estas dos moléculas se destruye y se pierde la protección contra la UVA y la UVB.

También, varios filtros se combinan con avobenzona para darle estabilidad (octocrileno, salicilatos, filtros inorgánicos). En Estados Unidos se usa al 3% y, en Europa, al 5%.

Debido a su amplio espectro y la protección contra la UVA I, es una molécula muy utilizada. Varios estudios han demostrado su efectividad para prevenir los efectos de la exposición prolongada a la radiación ultravioleta, además de su gran protección en fotodermatitis<sup>19-21</sup>.

**ECAMSULE (MEXORIL SX).** Tiene un pico máximo de 345 nm y un potente espectro de acción; es estable en la luz y presenta gran sustentividad y baja absorción sistémica. Se usa en unión con otros filtros orgánicos e inorgánicos. Después de la exposición solar, los protectores que contienen mexoril SX disminuyen las células de Langerhans epidérmicas, lo que evita la inmunosupresión debido a la reducción del ácido cis-urocánico. Además, algunos estudios en ratones han concluido que previene la carcinogénesis.

Los siguientes filtros, todavía no aprobados por la FDA, se usan en Europa, Asia y Suramérica.

**BISOCTRIZOL (METILENO-BIS-BENZOTRIAZOLIL-TETRAMETIBUTILFENOL).** Es más conocido como tinosorb M

y se usa en concentración del 10%. Presenta un amplio espectro contra la UVA. Tiene dos picos de absorción de 306 nm y 360 nm. Es muy estable a la luz y ayuda a la eficacia de otros componentes como la avobenzona, compuesto de partículas orgánicas microfinas que se dispersan en la fase acuosa de las emulsiones. Su tamaño, de 659 Da, reduce el riesgo de penetración cutánea y absorción sistémica. Tiene propiedades orgánicas e inorgánicas, absorción y dispersión, y combina la tecnología micronizada de filtros físicos con moléculas orgánicas.

**TINOSORB S (BIS-ETIL-HEXIL-OXIFENOL-METOXIFENOL TRIAZINA).** Tiene dos picos de absorción de 310 nm y 343 nm. Su acción es similar a la de tinosorb M. Es soluble en grasa y estable a la luz, como resultado de la estructura de su molécula que facilita la disipación de la radiación como calor intramolecular y relajación vibratoria. No tiene acción hormonal.

**OCTIL TRIAZONA (ETIL-HEXIL-TRIAZONA).** Es muy usado en Europa. Tiene 823 Da (314 nm).

**ISOAMILO METOXICINAMATE (AMILOXATO).** Se usa en una concentración de 10%. Tiene un pico de acción contra la UVB de 310 nm.

**METIL-BENZILIDENO ALCANFOR (ENZACAMENO).** Se usa en una concentración de 4%. Tiene un pico de acción de 300 nm.

**DIETIL-HEXIL-BUTAMIDO TRIAZONA (ISCOTRIZINOL).** Tiene un pico de acción de 312 nm y protege contra la UVB.

## Otros medios de fotoprotección

El vestido y los sombreros son otras alternativas de fotoprotección, y cubren el espectro de radiación ultravioleta y la luz visible. El factor de protección con el que se rigen los tejidos se llama factor de protección ultravioleta (Ultraviolet Protection Factor) y se mide mediante espectrofotometría. Se ha establecido que el factor de protección ultravioleta adecuado debe ser mayor de 40. Esta medida fue usada inicialmente en Australia y, posteriormente, regulada en Europa.

Varios factores determinan el factor de protección ultravioleta. Los tejidos, como el nailon o el poliéster, especialmente de doble punto, y los colores oscuros, aumentan los niveles de protección. Existen en el mercado detergentes que tiene adicionalmente filtros solares, como tinosorb, lo que aumenta en más de 5% el factor de protección ultravioleta inicial, absorbiendo energía y transmitiéndola en forma de luz visible dentro de longi-

tudes de onda fluorescentes. La protección con textiles tiene la ventaja de que se cubre gran parte de la superficie corporal, no sólo contra los rayos UVB, disminuyendo el eritema, sino también, contra los rayos UVA que producen compromiso crónico.

Diferentes factores pueden afectar la protección brindada por los textiles. El uso de ropa húmeda y, en especial, la ropa clara, que es habitual en playas y áreas de descanso, disminuye notablemente el factor de protección, permitiendo el paso de la radiación y de la luz. También, el uso de blanqueadores y tejidos, como el algodón, baja el factor de protección ultravioleta<sup>1,20</sup>.

El uso de lentes de sol previene alteraciones en la córnea, la retina y las conjuntivas, llamadas oftalmoheliosis, desencadenadas por el exceso de radiación ultravioleta.

## Nuevas estrategias de fotoprotección

Los avances en los diferentes métodos de fotoprotección han hecho que cada día se encuentren nuevas estrategias que podrían evitar los daños de manera externa y, además que, por medios endógenos, buscarían minimizar los efectos solares y complementar los protectores ya usados. El uso de enzimas reparadoras, además de antioxidantes, tiene un efecto positivo en la piel que, en ocasiones, se recupera del daño causado por la radiación.

Como se describió anteriormente, los UVA y UVB causan alteraciones endógenas en la piel; producen daño directo al ADN y, también, mediante la producción de radicales libres de oxígeno que interactúan con sensibilizadores endógenos, producen daño indirecto en el ADN, las proteínas y las membranas intracelulares.

### Enzimas reparadoras

La T4 endonucleasa V (T4 endoV), enzima bacteriana encargada de la reparación del ADN por medio de actividad exonucleasa, debe purificarse y encapsularse dentro de liposomas para ser usada tópicamente.

Los estudios en pacientes con xeroderma pigmentoso demostraron disminución de la incidencia de cáncer de piel al usar T4 endonucleasa V asociada a protectores solares, debido a que repara dímeros de la pirimidina.

El uso adecuado del protector solar antes y durante la exposición, además del uso posterior de enzimas reparadoras, sería una combinación ideal.

### Antioxidantes

Al exponer la piel a la radiación ultravioleta, se producen cambios que, generalmente, son neutralizados por antioxidantes enzimáticos (superóxido dismutasa, peroxi-

Antioxidantes	Origen	Efecto sobre
Flavonoide Genistein	Soja, ginkgo biloba	Daño solar, inmunosupresión, fotocarcinogénesis
Apigenna	Frutas, vegetales, té, vino	Fotocarcinogénesis
Acido ferúlico/ácido cafeico	Aceite de oliva, vegetales	Eritema
<i>Polypodium leucotomos</i>	Planta tropical	Eritema, fotoenvejecimiento, fotocarcinogénesis
Picnogenol	Árbol pino	Inmunosupresión, fotocarcinogénesis, inflamación
Resveratrol	Uvas, frutas, vino tinto	Edema, fotocarcinogénesis
Vitamina C (ácido ascórbico)	Frutas, vegetales	Eritema, inmunosupresión, fotoenvejecimiento
Vitamina E (alfa tocoferol)	Aceite	Eritema, fotocarcinogénesis, inmunosupresión, fotoenvejecimiento
Polifenoles Té verde, té negro	Árbol del té	Eritema, inmunosupresión, fotocarcinogénesis, fotoenvejecimiento
Omega 3	Aceites	Eritema
N-acetil-cisteína	Sintético	Inmunosupresión, eritema, inflamación
Cinc		Inmunosupresión
Metabolito de isoflavonas	Soja	Fotoenvejecimiento, eritema, inflamación

TABLA 2. Otros agentes fotoprotectores.

dasa, glutatona reductasa y catalasa) y antioxidantes no enzimáticos (alfa-tocoferol o vitamina E y ácido ascórbico o vitamina C).

Los antioxidantes predominantes en la piel son la vitamina C y la vitamina E. No obstante, la cantidad ingerida en la dieta no es suficiente para contrarrestar los efectos de la radiación, por lo que se hace necesario utilizarlas de manera constante como parte del cuidado diario de la piel.

Mediante suplementos orales o el uso tópico de antioxidantes se pueden disminuir los efectos inmediatos de la exposición a la radiación ultravioleta. Sin embargo, se necesitan dosis altas de antioxidantes para lograrlo. Estas dosis pueden producir síntomas adversos, como intolerancia gástrica, cuando se administran de manera sistémica, o irritación cutánea, cuando el uso es tópico<sup>22,23</sup>.

**VITAMINA C.** Es el antioxidante predominante en la piel, 200 veces más que la vitamina E. Es un factor esencial para la síntesis del colágeno, es soluble en agua y posee bajo peso molecular; inhibe la tirosinasa, lo que la hace eficaz como coadyuvante en el tratamiento de la hiperpigmentación.

El uso simultáneo de forma tópica y por vía oral, permite mantener concentraciones mayores, lo que disminuye los efectos desencadenados por la radiación. Las fórmulas especiales que remueven la carga iónica de la molécula original permiten que haya buena penetración.

Debido a que es inestable, se han desarrollado derivados de la molécula, pero no con la misma efectividad.

**VITAMINA E.** El alfa-tocoferol es la forma activa de la vitamina E. Disminuye el cáncer de piel inducido por radiación ultravioleta en ratones. Es capturada en el núcleo, lo que previene el daño del ADN.

Los estudios han mostrado que la combinación oral de vitamina E (3 g diarios) y vitamina C (2 g diarios) logra un efecto antioxidante mayor; de igual forma, las combinaciones tópicas son eficaces.

**CAROTENOIDES.** Son antioxidantes que han sido estudiados en la prevención de daños oculares, especialmente en la retina. La luteína y la zeaxantina pueden proteger contra la degeneración macular progresiva. Los betacarotenos han demostrado proteger contra el carcinoma escamocelular<sup>24</sup>.

La aplicación de antioxidantes endógenos y de algunos derivados de plantas, como los flavonoides y el ácido ferúlico, puede potenciar la acción y aumentar la estabilidad de los antioxidantes (TABLA 2)<sup>20,24</sup>.

**VITAMINA D.** El calcitriol (1,25 dihidroxi vitamina D<sub>3</sub>) es la forma activa de la vitamina D, fundamental para el metabolismo óseo. Los estudios in vitro han demostrado que el uso de protector solar puede disminuir la absorción de vitamina D, pero esto no se ha comprobado in vivo. Entre las causas se podría considerar el uso inadec-

uado de protector solar, pero el adicionar vitamina D oral como suplemento nutricional o regenerador, se ha demostrado notable disminución de los efectos adversos ocasionados por radiación ultravioleta<sup>25</sup>.

## Conclusiones

La incidencia de cáncer de piel y otras alteraciones relacionadas con la radiación ultravioleta, aumenta cada día más. La utilización de diferentes métodos de fotoprotección ha disminuido la aparición de lesiones. La combinación de diferentes agentes fotoprotectores potencia su eficacia y seguridad, lo que permite una protección óptima de la piel.

Se están desarrollando nuevas estrategias de fotoprotección, lo que permite tener diferentes herramientas, pero, lo más importante es la educación sobre la protección contra la luz y tomar conciencia sobre la importancia del cuidado de la piel.

## Referencias

- Kullavanijaya P, Lim HW. Photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:937-58.
- Rigel DS, Rigel EG, Rigel AC. Effects of altitude and latitude on ambient UVB radiation. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:114-6.
- Kromann N, Wulf HC, Eriksen P, Brodthagen H. Relative ultraviolet spectral intensity of direct solar radiation, sky radiation and surface reflections. Relative contribution of natural sources to the outdoor UV irradiation of man. *Photodermatol.* 1986;3:73-82.
- Moise AF, Aynsley R. Ambient ultraviolet radiation levels in public shade settings. *Int J Biometeorol.* 1999;43:128-38.
- Gilchrest BA, Soler NA, Hawk JLM, Barr RM, Black AK, HensHatch KL, et al. Garments as solar ultraviolet radiation screening materials. *Dermatol Clin.* 2006;24:85-100.
- Melnikova VO, Ananthaswamy HN. Cellular and molecular events leading to the development of skin cancer. *Mutat Res.* 2005;571:91-106.
- Agar NS, Halliday GM, Barnetson RS, et al. Falta citar tres autores. The basal layer in human squamous tumors harbors more UVA than UVB fingerprint mutations: a role for UVA in human skin carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:4954-9.
- Djavaheri-Mergny M, Mergny JL, Bertrand F, Santus R, Mazière C, Dubertret L, et al. Ultraviolet-A induces activation of AP-1 in cultured human keratinocytes. *FEBS Lett.* 1996;384:92-6.
- Ullrich SE. Mechanisms underlying UV-induced immune suppression. *Mutat Res.* 2005;571:185-205.
- Halliday GM, Byrne SN, Kuchel JM, Poon TS, Barnetson RS. The suppression of immunity by ultraviolet radiation: UVA, nitric oxide and DNA damage. *Photochem Photobiol Sci.* 2004;3:736-40.
- Granstein RD, Matsui MS. UV radiation-induced immunosuppression and skin cancer. *Cutis.* 2004;74:4-9.
- Armstrong BK, Dore JF, Ananthaswamy HN, Arlet C, Autier P, Crowell JA, Diffey BL et al. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Volume 5: Sunscreens. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2001. P.149
- McKinlay AF, Diffey BL. A reference action spectrum for ultraviolet induced erythema in human skin. *CIE J.* 1987;6:17-22.
- Stenberg C, Larko O. Sunscreen application and its importance for the sun protection factor. *Arch Dermatol.* 1985;121:1400-2.
- Azurdia RM, Pagliaro JA, Diffey BL, Rhodes LE. Sunscreen application by photosensitive patients is inadequate for protection. *Br J Dermatol.* 1999;140:255-8.
- Wright MW, Wright ST, Wagner RF. Mechanisms of sunscreen failure. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44:781-4.
- Diffey BL, Grice J. The influence of sunscreen type on photoprotection. *Br J Dermatol.* 1997;137:103-5.
- Nash JF. Human safety and efficacy of ultraviolet filters and sunscreen products. *Dermatol Clin* 2006; 24: 35-51.
- Cross SE, Innes B, Roberts MS, Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: in vitro assessment of a novel micronized zinc oxide formulation. *Skin Pharmacol Physiol.* 2007;20:148-54.
- Dondi D, Albini A, Serpone N. Interactions between different solar UVB/UVA filters contained in commercial suncreams and consequent loss of UV protection. *Photochem Photobiol Sci.* 2006;5:835-43.
- Wang S, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: a review of the current and future technologies. *Dermatologic Therapy.* 2010;23:31-47.
- Schulz J, Hohenberg H, Pflucker F, Gärtner E, Will T, Pfeiffer S, et al. Distribution of sunscreens on skin. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54(Suppl.1):S157-63.
- Russo P, Halliday GM. NO and ROS inhibition in sunscreen photoprotection. *Br J Dermatol.* 2006;155:408-15.
- Verschooten L, Claerhout S, Laethemii A, Agostinis P, Garmyn M. New strategies of photoprotection. *Photochem and Photobiol.* 2006;82:1016-23.
- Murray JC, Burch JA, Streilein R, Iannacchione M. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J Am Acad Dermatol.* 2007;59:418-25.
- Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D to insufficient levels? *Br J Dermatol.* 2009;161:732-6.

# Poliarteritis nodosa cutánea

*Cutaneous polyarteritis nodosa.*

Luis Fernando Cárdenas<sup>1</sup>, Amy Parsons<sup>1</sup>, Omar Sangüeza<sup>1,2</sup>, María Ximena Tobón<sup>3</sup>.

1. Department of Pathology, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC, USA.
2. Dermatology of Dermatology, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC, USA.
3. Residente de Dermatología, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.

## Correspondencia:

Luis Fernando Cárdenas.

Email: lcardena@wfubmc.edu

Recibido: 20 de octubre de 2009.

Aceptado: 10 de diciembre de 2009.

No se reportan conflictos de interés.

## Resumen

La poliarteritis nodosa clásica es una vasculitis necrosante sistémica, de arterias de pequeño y mediano calibre. Por otro lado, el término poliarteritis nodosa cutánea se utiliza para el compromiso limitado a la piel (dermis profunda y panículo). Clínicamente, esta enfermedad presenta nódulos en las piernas que se ulceran frecuentemente. La poliarteritis nodosa cutánea tiene un curso crónico, benigno, pero variable con repetidas exacerbaciones. No hay compromiso sistémico.

**PALABRAS CLAVE:** poliarteritis nodosa cutánea, vasculitis, curso crónico y benigno.

## Summary

Classic systemic polyarteritis nodosa (PAN) is a necrotizing vasculitis of small- and medium-sized arteries. On the other hand, cutaneous polyarteritis nodosa is designated for the cutaneous limited form (deep dermis and panniculus) of PAN. Clinical manifestation of cutaneous PAN includes the presence of nodules in the lower legs and ulceration is a frequent complication. Cutaneous polyarteritis nodosa includes a chronic and a benign course, with repeated exacerbations. There is no systemic involvement.

**KEY WORDS:** cutaneous polyarteritis nodosa, vasculitis, chronic and benign course.

## Caso clínico

Se trata de una mujer de 58 años, con una historia de más de 35 años de lesiones subcutáneas nodulares eritematosas, intensamente dolorosas, en las piernas, asociadas a *livedo reticularis*, que con los años evolucionaron a necrosis y úlceras. No presentó ninguna otra sintomatología, como dolor abdominal, fiebre, artralgias o mialgias. La paciente consultó por una exacerbación de su cuadro.

En el examen físico eran evidentes unas úlceras profundas de márgenes socavados con fondo sucio y escara necrótica en las piernas, especialmente sobre trayectos vasculares, además de infartos, posiblemente, por embolia

distal múltiple en el dorso de los dedos (**FIGURAS 1 Y 2**). En el estudio anatomopatológico con tinción de hematoxilina-eosina, se evidenció una vasculitis en las arteriolas, con leucocitoclasia variable, acompañada de extravasación de eritrocitos y degeneración fibrinoide en parches de los vasos en la dermis profunda (**FIGURAS 3 Y 4**).

La paciente viene siendo valorada en conjunto por los servicios de Dermatología y Reumatología, tiene múltiples exámenes negativos para ANA en el pasado y se ha descartado ampliamente cualquier compromiso sistémico o asociación con alteraciones de los exámenes paraclínicos.

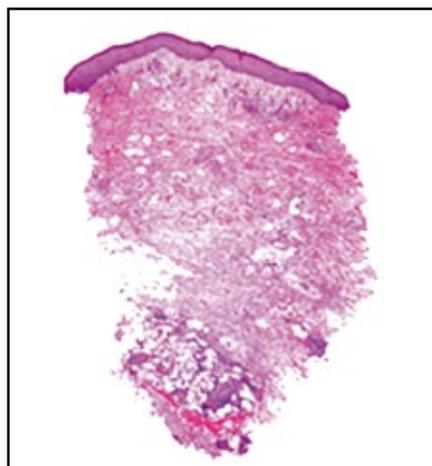
Se ha manejado con altas dosis de prednisolona, metotrexato, micofenolato de mofetilo y talidomida, pero lo



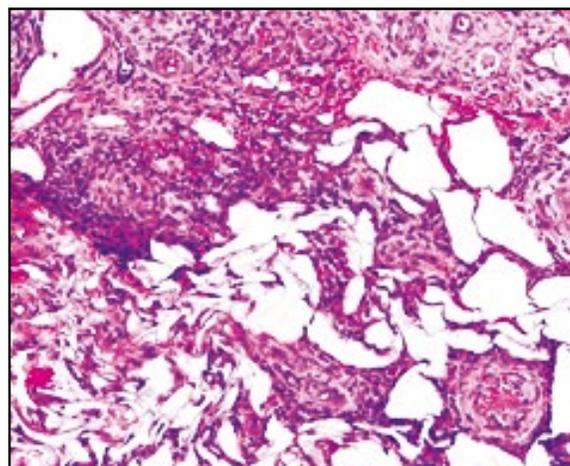
**FIGURA 1.** Úlcera con fondo necrótico en el dorso del pie e infartos por embolia distal.



**FIGURA 2.** Úlceras de bordes irregulares que confluyen en el tercio medio de la pierna y áreas de reepitelización.



**FIGURA 3.** Infiltrado inflamatorio alrededor de las arteriolas en la dermis profunda. Hematoxilina eosina, 4X.



**FIGURA 4.** Vasculitis, infiltrado inflamatorio y degeneración fibrinoide alrededor de las arteriolas, y extravasación de eritrocitos. Hematoxilina eosina, 20X.

único que la había tenido en remisión hasta ahora era una dosis de 500 mg de ciclofosfamida intravenosa en infusión, una vez al mes, durante los últimos dos años. La paciente también ha estado recibiendo tratamiento con prednisolona, pero ha sido muy difícil disminuir la dosis sin que se presenten exacerbaciones.

## Discusión

El término poliarteritis nodosa incluye la forma clásica, la nodosa cutánea y la nodosa microscópica (poliangiitis microscópica). La etiología es hasta el momento desconocida.

La poliarteritis nodosa clásica es una vasculitis necrosante sistémica de arterias de pequeño y mediano calibre, con mal pronóstico y afectación de varios órganos, como riñones, hígado, sistema gastrointestinal y sistema nervioso; puede presentar manifestaciones en piel en 25% a 60% de los casos<sup>1,3,5</sup>.

Por otro lado, la poliarteritis nodosa cutánea designa el compromiso exclusivo de la piel (dermis profunda y

panículo), con un curso crónico, benigno, caracterizado por la presencia de nódulos subcutáneos, los cuales son usualmente dolorosos y múltiples, miden entre 0,5 y 2,5 cm, se asocian a *livedo reticularis* y presentan como complicación frecuente la ulceración. La presencia de ulceración no cambia el pronóstico benigno de la poliarteritis nodosa cutánea, ni tampoco su evolución clínica o la frecuencia y gravedad de las posteriores exacerbaciones<sup>2</sup>.

Aunque la poliarteritis nodosa cutánea está limitada a la piel, puede presentar síntomas extracutáneos, tales como neuropatía periférica, mialgias y artralgias<sup>1</sup>; estos últimos síntomas están casi exclusivamente localizados cerca de las lesiones.

La única anomalía en los exámenes de laboratorio es la elevación de la velocidad de eritrosedimentación. La demostración de arteritis en la histopatología es la única y definitiva prueba diagnóstica de poliarteritis nodosa. La biopsia, en lo posible, debería obtener el nódulo entero o lo profundo de la parte central –hasta el panículo–, donde se encuentra la arteria comprometida. Las

lesiones en piel muestran una arteritis necrosante con cantidades variables de necrosis fibrinoide (depósito de fibrina) y leucocitoclasia, edema y células inflamatorias. Las lesiones antiguas o avanzadas exhiben fibrosis de la pared del vaso, pérdida de la lámina elástica interna y nueva irrigación de la adventicia. Los pequeños vasos de la dermis media y alta muestran un infiltrado linfocítico inespecífico alrededor de los vasos.

Como ya se mencionó anteriormente, la poliarteritis nodosa cutánea tiene un curso variable, lo cual representa el principal problema para la evaluación de la terapia<sup>2</sup>. Un curso corto de esteroides con una dosis diaria de 0,5 a 1,0 mg/kg, por dos a cuatro semanas, es el tratamiento más efectivo para aliviar los síntomas y reducir la inflamación. Existen numerosos reportes de intentos terapéuticos, algunos exitosos y otros no, tanto con esteroides como con inmunosupresores, solos o en terapia combinada<sup>4,5</sup>. Hay otros reportes de la utilidad del oxígeno hiperbárico para acelerar el cierre de las úlceras<sup>5</sup>. En la paciente presentada fue necesario agregar ciclofosfamida en infusión intravenosa mensual para el control de los síntomas, pero ha sido muy difícil disminuir la dosis de prednisolona sin que se presente una recaída.

En resumen, la poliarteritis nodosa cutánea es una vasculitis de pequeñas y medianas arterias y se limita exclusivamente a la piel, pero puede presentar algunos síntomas extracutáneos como mialgias, artralgia y neuritis.

Se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos dolorosos en las piernas, asociados a *livedo reticularis*. Es muy frecuente la ulceración como complicación. Tiene un curso benigno, crónico y variable, con tendencia a las recurrencias. Para su tratamiento la primera elección son los esteroides, pero para casos resistentes se pueden utilizar otros inmunosupresores, en terapia combinada.

## Referencias

1. Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, Yamamoto Y, Nakabayashi K, Ozaki S, Furukawa F. Cutaneous polyarteritis nodosa: re-visiting its definition and diagnostic criteria. Arch Dermatol Res. 2009;301:117-21.
2. Díaz-Pérez JL, Martínez DL, Díaz-Ramón JL, Winkelmann R. Cutaneous polyarteritis nodosa. Semin Cutan Med Surg. 2007;26:77-86.
3. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. Lever's Histopathology of Skin. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
4. Mazokopakis EE, Milkas AN, Tsartsalis AN, Karefilakis CM, Besmertis LP. Improvement of cutaneous polyarteritis nodosa lesions with hyperbaric oxygen. Int J Dermatol. 2009;48:1023-5.
5. Barham KL, Jorizzo JL, Grattan B, Cox NH. (2004) Cutaneous polyarteritis nodosa. En: Tony B, Stephen B, Neil C, Christopher G, editors. Rook's Textbook of Dermatology. 7th edition. UK: Blackwell Science; 2004. p. 49.23-4.

# Peróxido de benzoilo asociado con eritromicina en el manejo de la hipomelanosis macular progresiva del tronco

*Benzoyl peroxide associated with erythromycin in the management of progressive macular hypomelanosis of the trunk.*

**Lucy García<sup>1</sup>, Liliana Muñoz<sup>2</sup>, Joaquín Benavides<sup>3</sup>.**

1. Dermatóloga, docente de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Dermatopatóloga, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Residente de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

## Resumen

Se presenta una paciente de sexo femenino, mestiza, de 23 años de edad, con historia de 10 años de aparición de máculas hipopigmentadas en el dorso del tronco, asintomática, que había recibido múltiples tratamientos sin mejoría. Los hallazgos en el examen físico, sumados a los estudios de hongos e histopatológico, permitieron hacer el diagnóstico de hipomelanosis macular progresiva del tronco. Recibió tratamiento tópico con una combinación de peróxido de benzoilo y eritromicina, y presentó resolución de las lesiones. Se presenta el caso como ejemplo de una alternativa terapéutica en el manejo de esta entidad.

**PALABRAS CLAVE:** hipopigmentación, *Propionibacterium acnes*, eritromicina, peróxido de benzoilo.

## Summary

A 23 year old female patient, racially mixed, with a 10 year history of hypopigmented asymptomatic spots in the lower back, who had received multiple treatments without any improvement. The clinical, mycological and histopathological findings made the diagnosis of progressive macular hypomelanosis of the trunk. She received a topical combination of benzoyl peroxide and erythromycin with resolution of the lesions. This case is an example of an alternative treatment.

**KEY WORDS:** Hypopigmentation, *Propionibacterium acnes*, erythromycin, benzoyl peroxide.

## Correspondencia:

Lucy García.

Email: lucyga47@hotmail.com

Recibido: 20 de julio de 2009.

Aceptado: 10 de diciembre de 2009.

No se reportan conflictos de interés.

## Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 23 años de edad, procedente de Palmira (Valle), con antecedentes personales y familiares negativos, con un cuadro clínico de 10 años de evolución de máculas hipopigmentadas asintomáticas en la espalda (**FIGURA 1**). Había recibido múltiples tratamientos, entre ellos: minociclina, ácido salicílico, fluconazol, ketoconazol y kelina, sin mejoría.

En el examen físico, se observaron múltiples máculas

ovaladas hipopigmentadas ubicadas en el dorso del tronco, que confluían en la región medial, sin alteración en la sensibilidad. Bajo la luz de Wood, se observaron áreas foliculares fluorescentes en el centro de las zonas hipopigmentadas. Se consideraron dos posibles diagnósticos: hipomelanosis macular progresiva del tronco o hipopigmentación posinflamatoria, posiblemente, secundaria a pitiriasis versicolor. Se decidió realizar estudio micológico e histopatológico de las lesiones.

El examen micológico fue negativo para microorganismos patógenos. En la histopatología se observó

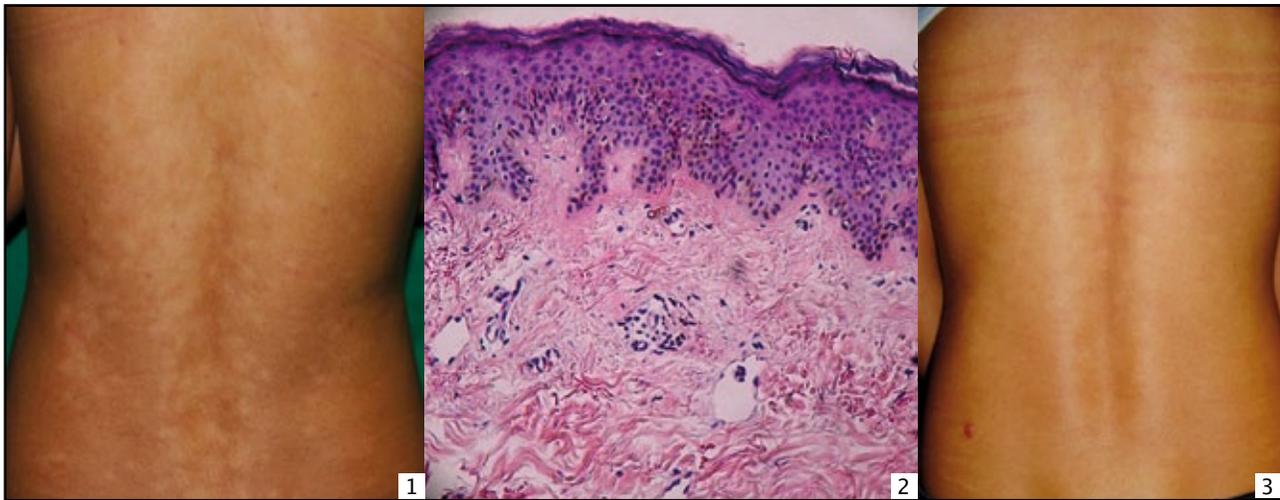


FIGURA 1. Máculas hipopigmentadas ovaladas y confluentes en el dorso.

FIGURA 3. Hiperqueratosis ortoqueratósica, sin presencia de infiltrados ni alteración de la arquitectura de la epidermis. Hematoxilina eosina, 10X.

FIGURA 3. Control a las 12 semanas de tratamiento; se observa resolución de las lesiones del dorso.

hiperqueratosis ortoqueratósica, sin alteraciones en la arquitectura de la epidermis, sin presencia de infiltrados y la coloración de PAS fue negativa (FIGURA 2).

Con lo anterior, se corroboró la impresión diagnóstica de hipomelanosis macular progresiva del tronco. Se formuló tratamiento con un preparado de peróxido de benzoilo al 4%, asociado con eritromicina al 4% en gel, para aplicación en las zonas afectadas. En el control clínico a las 12 semanas, se observó resolución de las lesiones (FIGURA 3). No ha tenido recidiva después de dos años de seguimiento.

## Discusión

La denominación de “hipomelanosis macular progresiva idiopática del tronco” fue acuñada por Guillet *et al.*<sup>1</sup> en los años 80. Hace parte de los trastornos pigmentarios que se caracterizan por hipopigmentación. En la literatura también aparece descrita con nombres como: *cutis trunci variata*, hipomelanosis idiopática múltiple de grandes máculas, e hipomelanosis numular y confluyente del tronco<sup>2,3</sup>, entre otros, los cuales en la actualidad se consideran sinónimos de la misma condición.

La prevalencia es desconocida<sup>2,3</sup>, posiblemente debido a que es subdiagnosticada. Se ha descrito en diferentes zonas del mundo, afectando la población de adolescentes y adultos jóvenes, principalmente, mujeres<sup>2-4</sup>.

La etiología también se desconoce. Se ha planteado que puede estar relacionada con la mezcla étnica<sup>2,3</sup> o la infección por especies del género *Malassezia*, o ser parte

de una genodermatosis<sup>5</sup>, pero los hallazgos más recientes difieren de estos conceptos. En 2001, Westerhof describió la presencia de *Propionibacterium acnes* en un grupo de pacientes afectados por esta condición<sup>2,3</sup>. De estos hallazgos se propuso la teoría que *P. acnes* estaba implicado en el trastorno pigmentario. Los estudios de microscopía electrónica han evidenciado una alteración en la melanogénesis y los melanosomas, los cuales permanecen en estadios inmaduros<sup>2,6,7</sup> y recuperan su proceso normal de maduración una vez se erradica *P. acnes*.

Clínicamente, se presentan como máculas numulares, asintomáticas, confluentes en la línea media del tronco<sup>2,3</sup>. No se han descrito casos con compromiso de la cara ni de las extremidades. En las personas afectadas no se ha documentado la presencia de trastornos inflamatorios previos. El examen bajo la luz de Wood revela una fluorescencia roja folicular que, generalmente, se ubica en la región central de las áreas hipopigmentadas<sup>8</sup>.

El examen directo y el cultivo para hongos son negativos, y no se han detectado alteraciones en las pruebas de sensibilidad. En la histopatología se ha descrito una disminución relativa de la pigmentación de los queratinocitos cuando se compara con la piel no afectada, sin alteración en el número de melanocitos<sup>3,6,8</sup>. No se ha reportado la presencia de infiltrados inflamatorios ni hallazgos indicativos de un proceso maligno.

Los diagnósticos diferenciales incluyen la hipopigmentación postinflamatoria, la pitiriasis versicolor, la pitiriasis alba, la enfermedad de Hansen y la micosis fungoide hipopigmentada<sup>3,8</sup>.

Con base en la teoría infecciosa relacionada con *P. acnes*, se han descrito modalidades terapéuticas tendientes a la erradicación del germen y la estimulación de la pigmentación. Algunos autores han propuesto que los tratamientos deben combinar el uso de antibióticos tópicos o sistémicos con la exposición a luz ultravioleta A o a la luz solar<sup>4,9</sup>, pero estas últimas modalidades no son completamente aceptadas<sup>6</sup>.

Hasta el momento no hay un consenso sobre el tratamiento; generalmente, las terapias son inefectivas y las lesiones recurren luego de suspenderlas<sup>2,4,9</sup>.

Los estudios realizados en pacientes con acné vulgar han documentado que *P. acnes* es sensible al tratamiento tópico con eritromicina, clindamicina y peróxido de benzoilo. Se han utilizado solos o en combinación. La terapia combinada (peróxido de benzoilo con antibiótico) es superior a la monoterapia, porque incrementa los efectos antimicrobiano y antiinflamatorio, y disminuye la resistencia bacteriana y la irritación asociada con altas concentraciones de peróxido de benzoilo<sup>10-13</sup>.

En el caso clínico presentado, se utilizó un tratamiento tópico combinado (peróxido de benzoilo asociado con eritromicina) y se obtuvo un resultado satisfactorio y sostenido. Esta combinación se propone como una opción terapéutica en esta entidad.

## Conclusiones

La hipomelanosis macular progresiva del tronco es una condición frecuente en la población joven, muchas veces confundida con sus diagnósticos diferenciales. Las lesiones son crónicas, asintomáticas y se ubican, principalmente, en el dorso. No existe un tratamiento definitivo y la recurrencia es frecuente. En el caso clínico presentado, se obtuvo una respuesta terapéutica satisfactoria y sostenida en el tiempo, al combinar peróxido de benzoilo con eritromicina. Se debe aclarar la participación de *P. acnes* en la fisiopatología de la entidad.

## Referencias

1. Guillet G, Helenon R, Gauthier Y, Surleve-Bazeille JE, Plantin P, Sassolas B. Progressive macular hypo melanosis of the trunk: primary acquired hypopigmentation. *J Cutan Pathol.* 1988;15:286-9.
2. Relyveld GN, Menke HE, Westerhof W. Progressive macular hypomelanosis an overview. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:13-9.
3. Westerhof W, Relyveld GN, Kingswijk MM, de Man P, Menke HE. Propionibacterium acnes and the pathogenesis of progressive macular hypomelanosis. *Arch Dermatol.* 2004;140:210-4.
4. Perman M, Sheth P, Lucky AW. Progressive macular hypomelanosis in a 16-year old. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:63-5.
5. Borelli D. Cutis trunci variata: nueva genodermatosis. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1987;15:317-9.
6. Kumarasinghe SPW, Tan SH, Thng S, Thamboo TP, Liang S, Lee YS. Progressive macular hypomelanosis in Singapore: a clinico-pathological study. *Int J Dermatol.* 2006;45:737-42.
7. Relyveld GN, Dingemans KP, Menke HE, Bos JD, Westerhof W. Ultrastructural findings in progressive macular hypomelanosis indicate decreased melanin production. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:568-74.
8. Mollet I, Ongenaes K, Naeyaert JM. Origin, clinical presentation, and diagnosis of hypomelanotic skin disorders. *Dermatol Clin.* 2007;25:363-71.
9. Relyveld GN, Kingswijk MM, Reitsma JB, Menke HE, Bos JD, Westerhof W. Benzoyl peroxide/clindamycin/UVA is more effective than fluticasone/UVA in progressive macular hypomelanosis: A randomized study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:836-43.
10. Dreno B. Topical antibacterial therapy for acne vulgaris. *Drugs* 2004;64:2389-97.
11. Basak PY, Gultekin F, Kiline I, Delibas N. The effect of benzoyl peroxide and benzoyl peroxide/erythromycin combination on the antioxidative defense system in papulopustular acne. *Eur J Dermatol.* 2002;12:53-7.
12. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, Cove J H; Holland K T; Cunliffe W J. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythro-mycin-resistant propionibacteria. *Br J Dermatol.* 1996;134:107-13.

# Poroqueratosis superficial diseminada de la cara

*Disseminated superficial facial porokeratosis.*

Liliana Bohórquez<sup>1</sup>, Ana Isabel Arango<sup>2</sup>, Angela Zuluaga de Cadena<sup>3</sup>, Ana Cristina Ruiz<sup>4</sup>.

1. Residente de primer año de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
2. Residente de tercer año de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia
3. Dermatóloga, Universidad CES, Medellín, Colombia.
4. Dermatopatóloga CES, Universidad CES, Medellín, Colombia.

## Resumen

La poroqueratosis exclusivamente facial es una presentación clínica inusual de la poroqueratosis superficial diseminada, con muy pocos casos reportados en la literatura. Se presenta el caso de una mujer de 29 años con 10 años de evolución de poroqueratosis superficial diseminada de la cara.

**PALABRAS CLAVE:** poroqueratosis superficial diseminada, terapia, genética.

## Correspondencia:

Liliana Bohórquez.  
Email: lilianabp@gmail.com

Recibido: 20 de octubre de 2009.

Aceptado: 10 de diciembre de 2009.

No se reportan conflictos de interés.

## Summary

Porokeratosis limited to the face is an unusual clinical presentation of disseminated superficial porokeratosis with few reported cases in the literature. We present a case of a 29 year-old woman with a 10 year evolution of disseminated superficial porokeratosis.

**KEY WORDS:** porokeratosis, disseminated superficial, therapy, genetics.

## Caso clínico

Se reporta el caso de una paciente de 29 años de edad, de sexo femenino, natural y residente de Medellín, con cuadro clínico de 10 años de evolución de lesiones localizadas en la cara que consistían en placas anulares de borde hiperqueratósico y centro atrófico, asintomáticas, con aumento progresivo del tamaño y número de las mismas. El cuadro no se asoció a otros síntomas sistémicos y no reportó antecedentes traumáticos, infecciosos ni de cualquier otra índole (**FIGURA 1**).

Se obtuvo biopsia del borde de una de las lesiones y mediante la coloración de hematoxilina-eosina se evidenciaron columnas de células paraqueratósicas, con características de laminilla cornoide sobre una depresión epidérmica. A mayor aumento, se observó ausencia de la capa granular en esta zona y células disqueratósicas en el estrato espinoso superior. El hallazgo histológico era indicativo de poroqueratosis.

Con las características clínicas e histológicas se hizo el diagnóstico definitivo de poroqueratosis superficial diseminada de la cara. Se inició tratamiento con calci-

potriol sin ninguna mejoría, por lo que posteriormente fue tratada tópicamente con tretinoína al 0,1% y 5-fluorouracilo, sin respuesta. Además, se le practicaron dos crioterapias y dermoabrasión (*peeling*), y en la última evaluación se inició tratamiento con isotretinoína oral, también sin mejoría.

## Discusión

La poroqueratosis fue descrita por primera vez por Mibelli en 1893, como un trastorno crónico y progresivo de la queratinización, caracterizado por pápulas o placas hiperqueratósicas anulares bien delimitadas, rodeadas por un anillo hiperqueratósico elevado asociado a un área de atrofia central (**FIGURA 2**). En la histopatología se caracteriza por presentar la laminilla cornoide<sup>1</sup> característica (**FIGURA 3**).

Se han descrito diferentes variantes clínicas de la poroqueratosis, la mayoría heredadas de forma autosómica dominante y desencadenadas por factores como la irradiación, los agentes infecciosos, el trauma y la inmunosupresión<sup>2</sup>. Existen varias formas de presentación clínica:



FIGURA 1. Apariencia clínica de la paciente.



FIGURA 2. Placas hiperqueratósicas con bordes elevados bien definidos y atrofia central en el dorso nasal y las mejillas.

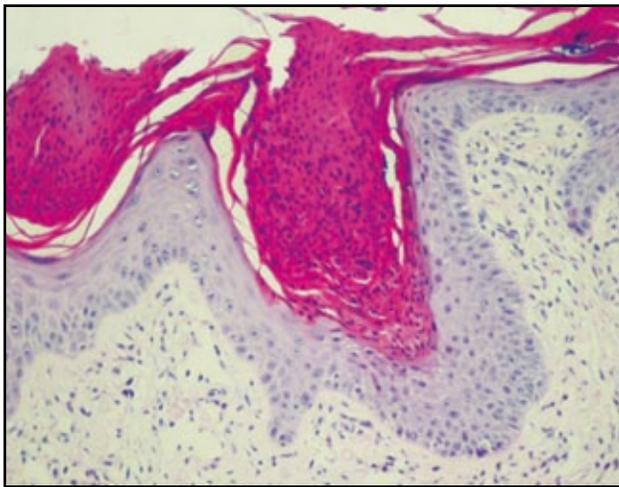


FIGURA 3. Se observan columnas de células paraqueratósicas con características de laminilla corneide. Hematoxilina eosina a 400X.

poroqueratosis de Mibelli clásica, superficial diseminada, superficial diseminada actínica, palmar y plantar diseminada, lineal y puntiforme (*punctata*), además de un raro síndrome, conocido como el síndrome CAP, es decir, craneosinostosis familiar, anomalías anales y poroqueratosis.

Generalmente, la poroqueratosis se presenta en el tronco y las extremidades; las lesiones exclusivamente faciales son raras, aunque el 15% de los pacientes que tiene el tipo generalizado, presenta lesiones faciales<sup>3</sup>. Las formas localizadas en cara se producen, usualmente, en mujeres en la edad media, con un promedio de duración de la enfermedad de uno a diez años, caracterizada por pápulas y placas entre 0,1 cm y 1 cm, en la nariz y la región perinasal<sup>4</sup>. Se han reportado casos de degeneración maligna a partir de lesiones de poroqueratosis, como el carcinoma de células escamosas, el basocelular y la enfermedad de Bowen<sup>5</sup>.

No hay un tratamiento específico. En determinados

casos, las lesiones pueden ser resecaadas quirúrgicamente, electrodisecadas o manejadas con crioterapia. En algunos casos, se han reportado efectos benéficos con el uso tópico de esteroides y 5-fluorouracilo. La protección solar es la principal medida preventiva, especialmente en los familiares de los pacientes con poroqueratosis superficial diseminada actínica<sup>3</sup>. Otras modalidades terapéuticas que han sido incluidas son: agentes queratolíticos, retinoides e imiquimod tópicos, terapia fotodinámica, terapia con láser con dióxido de carbono y microdermoabrasión, pero ninguno de ellos es universalmente exitoso y, en la actualidad, no existe consenso sobre el enfoque óptimo y el manejo para esta enfermedad<sup>6,7</sup>.

En conclusión, se describe un caso de poroqueratosis superficial diseminada con compromiso facial exclusivamente, que no se reporta en la literatura como una forma clínica más ni tampoco como una variante de las ya descritas.

## Referencias

1. Kanitakis J, Euvrard S, Faure M, Claudy A. Porokeratosis and immunosuppression. *Eur J Dermatol.* 1998;8:459-65.
2. Machado S, Silva E, Pereria O, Sanches M, Massa A. Guess what? Porokeratosis of Mibelli. *Eur J Dermatol* 2000; 10: 485-6.
3. Sawyer R, Picou KA. Facial presentation of disseminated superficial actinic porokeratosis. *Ear Nose Throat J.* 1989; 68:57-9.
4. Sharquie KE and Al-Baghdady BA. Solar Facial Porokeratosis, *J Dermatol.* 2003;30:216-21.
5. Carranza DC, Haley JC, Chiu M. Facial porokeratosis. *Skinmed.* 2008;7:51-2.
6. Ferahbas A, Utas S, Koc C, Canoz O. A case of facial porokeratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:355-6.
7. Navarro V, Pinazo I, Martínez E, Monteagudo C, Jordá E. Facial Superficial Porokeratosis. *Dermatology.* 2000;201:361.

# Enfermedad de Kawasaki

*Kawasaki disease.*

**Diana Patricia Ocampo<sup>1</sup>, Germán Santacoloma<sup>2</sup>, Felipe Jaramillo<sup>3</sup>.**

1. Residente de Dermatología, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.
2. Dermatólogo, docente de Dermatología, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.
3. Dermatopatólogo, docente de Dermatología, Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

## Resumen

Se presenta el caso de una niña de 11 meses de edad con cuadro febril asociado a deposiciones diarreicas, exantema, hiperemia conjuntival, lengua en fresa, queilitis, adenopatía cervical, edema de manos y pies, derrame pericárdico y alteración de los exámenes paraclínicos. Se diagnosticó enfermedad de Kawasaki en fase aguda; se trató con inmunoglobulina humana y aspirina, con buena evolución.

**PALABRAS CLAVE:** Kawasaki, vasculitis, complicaciones, infancia.

## Correspondencia:

Felipe Jaramillo.

Email: fjaramilloa@hotmail.com

*Recibido: 20 de octubre de 2009.*

*Aceptado: 10 de diciembre de 2009.*

No se reportan conflictos de interés.

## Summary

An 11 month old girl with fever, diarrhea, rash, conjunctival injection, erythema of the oral mucosa, cheilitis, cervical adenopathy, edema of hands and feet, impaired paraclinical tests and pericardial effusion. Kawasaki disease was diagnosed in the acute phase. She was treated with human immunoglobulin and aspirin, with a good outcome.

**KEY WORDS:** Kawasaki, vasculitis, childhood, treatment.

## Caso clínico

Se presenta el caso de una niña de 11 meses de edad, con un cuadro clínico de tres días de evolución, que se inició con fiebre, irritabilidad, astenia, deposiciones diarreicas y erupción en región abdominal que se extendió en forma progresiva al tórax, las extremidades y la cara. No presentaba ninguna otra manifestación en la revisión por sistemas. En los antecedentes personales, se encontró comunicación interventricular restrictiva.

En el examen físico se encontró afebril, irritable, con exantema tipo urticaria en cara, tronco y extremidades que desaparecía a la presión digital, hiperemia conjuntival bilateral, lengua en fresa, labios secos y con fisuras, adenopatía submandibular derecha de un cm de diámetro, y edema de manos y pies (FIGURAS 1 Y 2).

En los exámenes de laboratorio iniciales se encontró proteinuria de 150 mg/dl y hematuria de 50 células/ $\mu$ l en el uroanálisis, y el resto fueron normales. Una semana después de iniciado el cuadro, se encontró: proteína C reactiva, 5,7 mg/L (normal, hasta 3 mg/L); velocidad

de sedimentación globular, 51 mm por hora; plaquetas, 498.000; hematuria, 150 células/ $\mu$ l, aspartato aminotransferasa 71 mU/ml (normal, hasta 50 mU/ml) y alanina aminotransferasa 70 mU/ml (normal, hasta 50 mU/ml).

Se le practicaron ecocardiograma bidimensional y eco Doppler, que mostraron derrame pericárdico leve y comunicación interventricular mínima, sin compromiso coronario.

Se diagnosticó enfermedad de Kawasaki en fase aguda. Se manejó con inmunoglobulina humana, 2 g/kg en dosis única, con buena evolución, y se le ordenó tratamiento ambulatorio con ácido acetil-salicílico a 5 mg/kg diarios, hasta 8 semanas después de iniciados los síntomas. Los ecocardiogramas de control a las 3 y 8 semanas fueron normales.

## Discusión

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis febril aguda de la infancia, descrita desde 1967. El 80% de los casos



FIGURA 1. Labios rojos y lengua en fresa.

se presenta en niños menores de 5 años. En los Estados Unidos afecta entre 10 y 15 por 100.000 niños de este grupo de edad<sup>1</sup>; es rara antes de los 4 meses y en adultos. Está descrito que los niños se afectan 50% más que las niñas<sup>2</sup>. El 20% de los pacientes no tratados presentan alteraciones coronarias, como aneurismas, estenosis vasculares, infarto del miocardio, ruptura aneurismática y muerte súbita.

La causa de la enfermedad no se conoce, aunque algunas características, como la edad del compromiso, el reporte de epidemias, su naturaleza autolimitada y manifestaciones clínicas como adenopatías cervicales, exantema, fiebre e inyección conjuntival, sugieren un origen infeccioso<sup>3</sup>.

La enfermedad de Kawasaki produce una importante vasculitis de todos los vasos sanguíneos, mayor en las arterias coronarias. Los estudios anatómo-patológicos muestran, en las fases aguda y subaguda, edema de las células endoteliales y musculares lisas con importante infiltración de la pared vascular, inicialmente por células polimorfonucleares y, luego, por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. En los vasos más afectados se ven comprometidas las tres capas de la pared, con destrucción de la lámina elástica interna, por lo que el vaso se debilita y se forman aneurismas y trombos en su interior<sup>2</sup>.

Los pacientes presentan fiebre, generalmente, mayor de 40 °C, remitente, que suele durar dos semanas, aunque se puede extender hasta la tercera y cuarta. La fiebre prolongada es un factor de riesgo para la enfermedad coronaria<sup>3</sup>.

Otros signos son: inyección conjuntival bilateral no supurativa, adenopatía cervical generalmente unilateral, eritema orofaríngeo, lengua en fresa, labios secos o con fisuras, eritema y tumefacción de las manos y los pies, y exantema polimorfo que se acentúa en el área inguinal; durante la fase aguda puede haber descamación perineal<sup>3</sup>. Aunque en nuestra paciente la fiebre duró menos



FIGURA 2. Exantema polimorfo en lactante irritable.

de una semana, la presencia de las otras manifestaciones características orientó al diagnóstico.

La descamación de las zonas periungueales se presenta entre una y tres semanas después de iniciada la enfermedad y puede extenderse a toda la mano o el pie. Otras manifestaciones son irritabilidad en lactantes, meningitis aséptica, diarrea, hepatitis, hidropesía de la vesícula biliar, uretritis, meatitis con piuria estéril, otitis media, artritis y existen reportes de gangrena periférica<sup>4,5</sup>.

El compromiso cardíaco es el más importante y es el que se asocia con la mortalidad. Se produce una miocarditis que se manifiesta con taquicardia y, en menos del 50% de los pacientes, con reducción de la función ventricular. Durante la fase aguda, es común la pericarditis con un derrame pericárdico escaso, como lo presentó nuestro caso. Los aneurismas de las arterias coronarias suelen aparecer en 15% a 25% de los pacientes no tratados, durante la segunda y la tercera semanas<sup>6</sup>. Se pueden presentar insuficiencia valvular y aneurismas de las arterias sistémicas, pero son infrecuentes. Después de dos meses es raro que aparezcan secuelas cardiovasculares. Raras veces se ha descrito gangrena periférica, asociada con aneurismas coronarios, la que es una entidad letal<sup>5</sup>. Hasta 1,5% de los niños no tratados mueren<sup>2</sup>.

La enfermedad de Kawasaki tiene tres fases clínicas: aguda, subaguda y de convalecencia. La fase aguda dura entre una y dos semanas; se caracteriza por la fiebre y los otros signos de la enfermedad. La fase subaguda comienza cuando se reducen la fiebre y las otras manifestaciones, pero puede persistir la irritabilidad, la inyec-

**Fiebre de más o menos cinco días y cuatro de los siguientes criterios:**

1. Inyección conjuntival bilateral, no purulenta.
2. Cambios en la mucosa de la orofaringe: hiperemia faríngea, labios rojos, con fisuras y secos, y lengua en fresa.
3. Cambios en las extremidades, como edema o eritema en las manos y los pies en la fase aguda, o descamación periungular en la fase subaguda.
4. Exantema polimorfo, no vesicular.
5. Adenopatía cervical mayor de 1,5 cm, usualmente unilateral.

**TABLA 1.** Criterios diagnósticos<sup>3</sup>.

ción conjuntival y la hiporexia; esta etapa está asociada con aneurismas coronarios y muerte súbita. La fase de convalecencia empieza cuando los signos clínicos de la enfermedad han desaparecido y la velocidad de sedimentación globular se ha normalizado, aproximadamente, entre las semanas 6 y 8.

El diagnóstico se basa en la presencia de los signos clínicos característicos (**TABLA 1**), mientras que los estudios complementarios ayudan a confirmar la sospecha clínica (**TABLA 2**); varios de ellos fueron positivos en nuestra paciente.

Si no se hace el diagnóstico y no se establece el tratamiento, el paciente está en riesgo de muerte súbita por infarto de miocardio o ruptura aneurismática.

Entre los diagnósticos diferenciales están: la fiebre escarlatina, el síndrome de choque tóxico, el síndrome estafilocócico de piel escaldada, el sarampión, las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos, la artritis reumatoide juvenil, el síndrome de Stevens-Johnson y la leptospirosis, entre otros<sup>3</sup>.

El tratamiento incluye la inmunoglobulina intravenosa y dosis altas de ácido acetil-salicílico<sup>1,3</sup>. No se conoce el mecanismo de acción de la inmunoglobulina, pero con ella hay mejoría y desaparición de los signos clínicos, así como reducción entre 20% y 25% en la aparición de enfermedad coronaria. El ácido acetil-salicílico debe mantenerse por ocho semanas en todos los pacientes y, en aquéllos con aneurismas pequeños y únicos, se debe continuar indefinidamente. En los pacientes que presentan manifestaciones cardiovasculares, es necesario obtener ecocardiogramas de control y, en los casos más complicados, angiogramas coronarios<sup>1</sup>.

## Conclusión

Se presenta el caso de una niña de 11 meses de edad con fiebre, inyección conjuntival bilateral, cambios en la mu-

Recuento de leucocitos normal o alto, con predominio de polimorfonucleares.

Aumento de la VSG, proteína C reactiva y otros reactantes de fase aguda (pueden persistir 4 a 6 semanas)

El recuento de plaquetas es normal en la primera semana y tiende a aumentar hasta ponerse por encima de un millón.

No se detectan anticuerpos antinucleares, ni factor reumatoideo.

Puede haber piuria estéril o aumento de transaminasas hepáticas.

El ecocardiograma bidimensional es la prueba más útil para detectar la aparición de alteración de las arterias coronarias.

Se debe practicar en el momento del diagnóstico y 2 a 3 semanas después; posteriormente, a las 6 u 8 semanas, si los tres son normales y la VSG se ha normalizado. Los estudios de control posteriores son opcionales.

**TABLA 2.** Pruebas complementarias<sup>3</sup>.

cosa orofaríngea, edema en las extremidades, exantema, adenopatía cervical, elevación de los reactantes de fase aguda, trombocitosis, elevación de las transaminasas, hematuria y derrame pericárdico, a quien se le diagnosticó enfermedad de Kawasaki en fase aguda.

Recibió manejo médico con excelente respuesta. Aunque esta enfermedad no es muy común, debe tenerse en cuenta por las complicaciones que pueden presentarse y por la alta mortalidad a la que puede verse asociada.

## Referencias

1. Freeman A, Shulman S. Kawasaki disease: Summary of the American Heart Association Guidelines. *Am Fam Phys.* 2006;74:1141-8.
2. Dedeoglu F, Sundel RP. Vasculitis in children. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33:555-83.
3. Behrman N, Kliegman J. Tratado de pediatría. 17ª edición. Madrid, España : Elsevier; 2006. .
4. Gong G, McCrindle B, Ching J, Yeung R. Arthritis presenting during the acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr.* 2006;148: 800-5.
5. Durall A, Phillips J, Weisse M, Mullett C. Infantile Kawasaki disease and peripheral gangrene. *J Pediatr.* 2006;149: 131-3.
6. Yee L. Cardiac emergencies in the first year of life. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25:981-1008.
7. Baumer JH. Kawasaki disease: what to do with incomplete cases? *Arch Dis Child.* 2005;90:102-4.
8. Chu SN, Wang JK, Wu MH, Chang CW, Chen CA, Lin MT, et al. Cardiac conduction disturbance detected in pediatric population. *J Pediatr.* 2008;152: 85-9.