

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

COMITÉ EDITORIAL

Gloria Sanclemente

Esp. en Dermatología, MSc en Virología, Maestría en Ciencias Clínicas (Epidemiología Clínica) Universidad de Antioquia. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Anilza Bonelo

MSc en Microbiología, Ph.D. en Ciencias Biomédicas. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

María Dulfary Sánchez

Ph.D. en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología. Universidad de Antioquia, Colombia.

Paul Laissue

MSc en Genética, Ph.D. en Genética. Universidad del Rosario. Bogotá, D.C., Colombia.

Rodrigo Restrepo

Rodrigo Restrepo. Dermatopatólogo, docente de la Universidad CES y de la Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Gerzaín Rodríguez

Esp. en Dermatopatología. Universidad de La Sabana. Chía, Colombia.

Omar Lupi

MSc, PhD en Dermatología. Federal University of Rio de Janeiro, Brasil.

Andrés Jaramillo

Ph.D. Departamento de Microbiología e Inmunología. University of Louisville. Louisville, Kentucky. Postdoctorado en Inmunología. Departamento de Investigación Médica "Banting & Best". University of Toron, Toronto, Canada.

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, Medellín, Colombia.

Álvaro Acosta

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

César González

Médico dermatólogo, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia.

Luis Antonio Castro

Esp. en Dermatología, Esp. en Inmunodermatología. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Colombia.

Ana Francisca Ramírez

Esp. en Dermatología Oncológica. Esp. en Dermatología Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D.C., Colombia.

María Isabel Barona

Esp. en Dermatología. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

María Teresa Ochoa

Esp. en Dermatología, MSc en Inmunología. UCLA, USA.

Ángela María Londoño

Esp. en Dermatología. MSc Epidemiología. Docente en Dermatología. Universidad CES.

EDITORIA

Margarita Velásquez

Esp. en Dermatología, PhD en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

DIRECTORES COMERCIALES

Monica Elena Rivera

Esp. en Dermatología, Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia.

Elkin Omar Peñaranda

Esp. en Dermatología Oncológica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia.

CORRECTOR DE ESTILO

Carlos Arturo Hernández

Especialista en Salud Pública, Bogotá, D.C., Colombia.

ASISTENTE EDITORIAL

Mónica Velásquez

Medellín, Colombia.

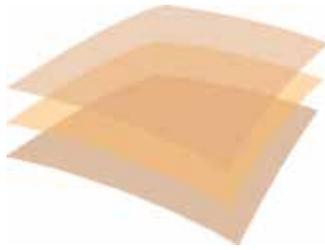
DISEÑO EDITORIAL

María Fernanda Ramírez

Diseñadora Gráfica, Universidad del Valle. Santiago de Cali, Colombia.

Asociación Colombiana de Dermatología.

Calle 104 No. 14A-45, Of. 603 · Telefax: (57-1) 6346601, Teléfono (57-1) 6181455. Bogotá, Colombia
CÓDIGO POSTAL BOGOTÁ, D.C.: 11001000



AsoColDerma

Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica

Directivas de Asocolderma 2012-2014

Presidente Nacional

Elkin Peñaranda

Vicepresidenta

Esperanza Meléndez

Presidente Honorario

Luis Hernando Moreno

Presidenta del Congreso

Alvaro Julio Correa

Secretaria general

Sol Beatriz Jimenez

Tesorera

Mónica Helena Rivera

Vocales Principales

Oscar Eduardo Mora

Martha Susana Ramírez

Sergio Alejandro Martínez

Fiscal Honorario

Adriana Arrunátegui

Revisor Fiscal

Manuel Zabala

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.org

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 propias 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.

©2012 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

Reglamento de publicaciones

La Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica es la publicación oficial de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, sus sociedades filiales y los capítulos regionales. Se publica de forma continua desde 1991, y desde 2003 se hace trimestralmente, previo sometimiento al arbitraje por pares científicos seleccionados por el Comité Editorial. Se encarga de divulgar artículos originales e inéditos de investigación en Dermatología, artículos de revisión y de reflexión, y reportes de casos dermatológicos. Su contenido es esencialmente de tipo científico, aun cuando eventualmente puede haber contribuciones de carácter gremial o informativo cuando sean de particular importancia. Uno de sus objetivos más claros es lograr una mejor educación dermatológica continua y, por consiguiente, son bienvenidos todos aquellos trabajos que cumplan con esta meta.

El título abreviado de la Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica es Rev Asoc Colomb Dermatol. que debe ser usado en las notas al pie de página, leyendas de figuras y referencias bibliográficas.

Los manuscritos deben ser enviados al editor de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, al correo electrónico revistaacd@gmail.com o a la institución editora, es decir, a la Asociación Colombiana de Dermatología, Calle 104 N° 14-A-45, oficina 603, Bogotá, D.C, Colombia, telefax: (571) 634-6601, teléfono (571) 618-1455.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

La revista observa las normas publicadas por el International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) en sus requisitos uniformes para manuscritos enviados a revistas biomédicas y las ha incorporado en el proceso de revisión y publicación.

Tipo de artículos publicados en la revista

1. ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Debe ser un trabajo original derivado de una investiga-

ción que contribuya a construir conocimiento científico al registrar información relevante sobre nuevos datos disponibles. Debe contener las siguientes secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y referencias. Debe contar con un resumen estructurado de máximo 250 palabras, en español e inglés, y se deben indicar de tres a seis palabras clave en español, que estén incluidas en los Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), y en inglés, que aparezcan en el listado del Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Los trabajos presentados deben haber observado las normas éticas del comité encargado de supervisar los estudios de investigación de la institución en donde se realizó el estudio, además de acatar los enunciados de la Declaración de Helsinki de 1975, modificada en Seúl, Corea, en 2008, <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>, y los contenidos en la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y en la Resolución 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. Se debe adjuntar al manuscrito la aprobación del comité institucional de ética en investigación.

2. ARTÍCULO DE REVISIÓN

Es un trabajo didáctico de actualización sobre un campo particular de la Dermatología; se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de, por lo menos, 50 referencias. Se sugiere no incluir más de setenta referencias y el resumen, en español y en inglés, no debe ser de más de 150 palabras. Se deben indicar de tres a seis palabras clave en español y en inglés.

3. ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

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

4. REPORTE DE CASO

Es la sección dedicada a la comunicación de experiencias clínico-terapéuticas o histopatológicas. Su objetivo es contribuir al conocimiento médico al describir una

enfermedad nueva o poco frecuente, una aplicación clínica relevante, contribuir a esclarecer la patogénesis de una enfermedad, describir alguna complicación inusual o aportar aspectos novedosos en cuanto a diagnóstico o tratamiento. El resumen, en español y en inglés, no debe ser mayor de 150 palabras. Deben indicarse de tres a seis palabras clave.

Debe contener la descripción del caso clínico, un corto comentario y una conclusión final.

Se sugiere un máximo de diez referencias, relacionadas con el tema, y tres fotografías clínicas o histológicas. Si los autores consideran que deben incluirse más fotografías, deben explicar la importancia de la inclusión de las imágenes para la comprensión del artículo.

A juicio del Comité Editorial, los autores de un reporte de caso no deben ser más de cuatro (Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011;19:260-1); si los autores exceden ese número, debe sustentarse con claridad la participación de cada uno en la elaboración del artículo.

5. HAGA USTED EL DIAGNÓSTICO

Esta modalidad de artículo de educación continua tiene el propósito de estimular la habilidad diagnóstica de los lectores. Tiene dos partes, la primera hace la presentación del caso utilizando fotografías clínicas o imágenes histológicas; la segunda aparece al final de la revista y revela el diagnóstico correcto junto con un comentario sobre la entidad correspondiente.

6. REVISIÓN DE TEMA

Es un documento que resulta de la revisión crítica de la literatura sobre un tema en particular.

7. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Son resúmenes cortos de artículos de importancia publicados en revistas internacionales.

8 NOTICIAS Y EVENTOS

Esta sección publica comunicaciones de informes, obituarios, reuniones de la Asociación o eventos nacionales o extranjeros de importancia para el dermatólogo.

9. CARTAS AL EDITOR

Son los comentarios, opiniones o informaciones relacionados con publicaciones previas e inquietudes sobre la revista o la Asociación Colombiana de Dermatología

y Cirugía Dermatológica. La correspondencia publicada puede ser editada por razones de extensión, corrección gramatical o de estilo, y de ello se informará al autor antes de su publicación.

EVALUACIÓN DE LOS ARTÍCULOS POR PARES CIENTÍFICOS

Cada manuscrito es presentado al Comité Editorial, que decide si el manuscrito es relevante y pertinente para la revista. Si lo es, el manuscrito es evaluado por dos árbitros que pueden ser miembros de la institución editora o no serlo; estos árbitros se seleccionan entre expertos en el tema tratado en cada manuscrito. El proceso de revisión por pares es anónimo y doble ciego; ni los revisores conocen el nombre de los autores ni los autores saben quienes aceptan o rechazan su manuscrito, con el fin de garantizar la mayor objetividad posible en la evaluación.

Los pares deciden la conveniencia de su publicación y pueden sugerir correcciones en caso de que lo estimen necesario, las cuales se transmiten a los autores por correo electrónico; si fuere necesario, el artículo se envía de nuevo a los pares revisores para que corroboren si se realizaron los ajustes solicitados.

Si existen opiniones encontradas entre los árbitros con respecto a la publicación del manuscrito, el caso se lleva a discusión por parte del Comité Editorial con el fin de tomar la decisión final sobre la publicación o no del mismo.

Esta decisión se basa en la calidad del manuscrito, su importancia y claridad y, además, del número de manuscritos aprobados para determinado número de la revista y del espacio disponible en ella. Todos los manuscritos rechazados se devuelven a los autores.

Cuando un manuscrito es aceptado para publicación, se le envía al autor la diagramación final en un archivo en formato pdf (Portable Document Format) para su revisión y aprobación; en el caso de requerirse alguna corrección, se debe informar a la revista en los siguientes tres días.

PRESENTACIÓN DEL TRABAJO

Los trabajos se deben enviar junto con una carta de presentación que incluya el título del trabajo y la sección en la que se solicita publicación, con una declaración que precise que el artículo es original e inédito. Se debe declarar que todos los autores han leído y aprobado el contenido del trabajo y que éste o parte del mismo no han sido publicados con anterioridad ni han sido enviados

a otro sitio para publicarse; que fue conducido bajo las reglas éticas antes mencionadas, y que se transfieren los derechos de reproducción (copyright) del artículo a la revista. A juicio del Comité Editorial, puede haber excepciones para aceptar material que haya sido publicado previamente (tablas o figuras), en cuyo caso se debe adjuntar el permiso de la publicación que posea el derecho de reproducción. El autor debe adelantar los trámites necesarios para la obtención de tales permisos.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los autores deben declarar si tienen algún conflicto de interés relacionado con el manuscrito que están enviando. Estos conflictos de interés incluyen los apoyos económicos recibidos para la realización del trabajo, los pagos recibidos de una entidad comercial y los pagos por conducir un estudio o por ser consultor de alguna compañía farmacéutica. Igualmente, todo apoyo económico o de cualquier otro tipo para asistir a eventos sociales o académicos relacionados con la compañía farmacéutica involucrada en el estudio. La no declaración de los conflictos de interés puede llevar a sanciones como el rechazo de la publicación o, en caso de ya haber sido publicado el manuscrito, la publicación posterior del conflicto no declarado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si la fotografía de un paciente enviada para publicación permite reconocer la identidad del sujeto, se debe obtener por escrito el consentimiento informado del paciente. La custodia del documento de aceptación es responsabilidad de los autores, quienes firmarán en el momento de enviar el artículo un certificado de que se cuenta con la autorización escrita del paciente para la publicación de su caso. No se debe incluir ningún tipo de información que permita identificar al paciente, como nombres, iniciales o números de historia clínica.

En la actualidad, debido al acceso de los pacientes a las revistas clínicas en medios electrónicos, el consentimiento a la publicación de fotografías cobra gran importancia. No se debe publicar una imagen en la que el paciente pueda reconocerse o ser reconocido, sin el consentimiento por escrito ya que constituye una violación de su privacidad. Esto incluye no solamente la cara, sino cualquier parte del cuerpo que el paciente pueda identificar como propia. En la edición de la fotografía se deben omitir datos que puedan permitir la identificación del paciente, pero esto no obvia la necesidad de obtener el consentimiento informado.

ENVÍO DEL ARTÍCULO

Todo trabajo debe ser enviado a la dirección electrónica de la revista (revistaacd@gmail.com). Los manuscritos deben escribirse en hojas tamaño carta, a doble espacio, preferiblemente en letra Arial de 12 puntos; las tablas y figuras no deben incluirse dentro del texto, deben ir al final del mismo, después de las referencias. La revista tiene el español como idioma oficial, aunque puede aceptar colaboraciones en inglés.

La primera página debe incluir lo siguiente:

- Título del trabajo en español.
- Título del trabajo en inglés.
- Subtítulo, si lo amerita.
- Primer apellido 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 dirección electrónica del autor responsable de la correspondencia.
- Fuentes de financiación, equipo, medicamentos o todos estos.
- Conteo de palabras del texto, excluyendo el resumen, los agradecimientos, los pies de figuras y las referencias, y conteo de las palabras del resumen.
- Número de figuras y cuadros.
- Título corto para los encabezamientos de página.

En la segunda página debe aparecer el resumen en español y su traducción al inglés, y las palabras clave en los dos idiomas.

Debe evitarse el uso de abreviaturas que no sean universalmente reconocidas, sino que hayan sido acuñadas por los autores. Siempre se deben usar los nombres genéricos de los medicamentos. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá citar una vez, entre paréntesis, luego de su primera mención. Toda medida se debe expresar según el sistema internacional de unidades. Las referencias se deben identificar en el texto con números arábigos entre paréntesis, en su orden de aparición.

La lista secuencial de referencias también debe ser escrita a doble espacio, y debe aparecer en nueva página al final del texto. La forma de citarlas debe ajustarse a lo recomendado en los requisitos uniformes para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas, o normas de Vancouver (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). La abreviatura de los títulos de las revistas debe ser tal y como aparece en la lista de revistas indexadas en el Index Medicus, que

puede obtenerse en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Las comunicaciones personales no constituyen una referencia bibliográfica reconocida, como tampoco lo son los resúmenes de congresos; si se considera necesaria su inclusión, deben aparecer entre paréntesis en el texto. Por favor, asegúrese de que todas las referencias citadas en el texto hayan sido listadas en las referencias.

EJEMPLOS DE REFERENCIAS

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

- **Artículos de revistas:** Autores. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen: página inicial y final del artículo.
- **Libros:** Autores. Título del libro. Número de la edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- **Capítulos de libros:** Autores del capítulo. Título del capítulo. En: editores del libro. Título del libro. Número de la edición. Lugar de publicación: editorial; año; página inicial y final del capítulo.
- **Medio electrónico:** Autores. Título [sede web]. Lugar de publicación: editor; fecha de publicación. Fecha de consulta. URL electrónica exacta.

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 puede llevar un número razonable de fotos; para los minicasos, el máximo es de tres. El número de fotos

puede aumentarse cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del Comité Editorial.

FOTOGRAFÍAS

Las fotografías deben enviarse en un archivo anexo al artículo, de preferencia en formato TIFF (Tagged Image File Format); el formato JPEG (Joint Photographic Experts Group) no permite una óptima impresión dado que es un archivo comprimido en el que se han eliminado un número indeterminado de píxeles para lograr su compresión. Si la foto es a color debe enviarse en alta resolución, es decir, por lo menos a 300 dpi (dots per inch); si es en blanco y negro, la resolución óptima para impresión es de 600 dpi.

Se deben numerar con cifras arábigas, tener un título breve y ser autoexplicativas. Las fotografías de histopatología deben indicar el tipo de tinción y los aumentos a los que se fotografió la imagen enviada.

Si han sido publicadas previamente, debe anotarse la referencia completa y exacta del sitio en el que fue publicada y adjuntar el permiso por escrito de la publicación que posea el derecho de reproducción (copyright).

Los gráficos y las tablas deben enviarse en sus archivos de origen (Excel, Power Point) y no enviarlos escaneados ya que impide su corrección y diagramación apropiada. Al igual que las figuras, deben ser numeradas, aparecer citadas en el texto y deben contar con una leyenda ilustrativa y ser autoexplicativas; asimismo, deben aparecer las unidades que se hayan utilizado para las diferentes variables listadas.

HELIOCARE 360°

EXPERTOS EN FOTOPROTECCIÓN DERMATOLÓGICA

NUEVO



NUEVO TOQUE SECO

- Nuevos filtros UV hidrosolubles y fotoestables.
- Control de la grasa. Evita los brillos.
 - Efecto mate (microesferas de sílice).
- Actividad antiinflamatoria y antimicrobiana:
 - Fitoesfingosinas
 - Aminat-G
- Poderosa combinación antioxidante:
 - FernBlock FC, té verde y vitaminas C y E.

360

La fotoprotección

más completa

UVB - UVA - HEVis - IR-A

Con filtros específicos para cada longitud de onda



Expertos en el cuidado de la piel y su estética, a través de la búsqueda y desarrollo de productos innovadores y tecnológicos con amplio aval científico.

www.medivelius.com

Farmacia magistral

Fórmula Magistral elaborada bajo las instrucciones
de su médico con materias primas certificadas



Fax: 236 8097

☎ 236 8065 / 236 8096

☎ Cel: 313 207 1626 / 310 243 8406

✉ mdfarmaciamaagistral@gmail.com

Cra 48 No 91 - 46, Barrio La Castellana - Bogotá, Colombia

www.farmaciamagistral.com.co

Instructions for authors

The Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica is the official publication of the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, its affiliate societies and regional chapters. It has been published continuously since 1991, and it became a quarterly journal since 2003, after scientific peer reviewing by scientists selected by the Editorial Committee. It publishes original research articles related to Dermatology, review and reflective articles, and case reports.

Its content is essentially scientific, even though there may eventually be union or informational contributions, when they are particularly relevant. One of its clearest aims is to achieve a better continuous education in Dermatology, and thus, all those papers which comply with this goal are welcome.

The abbreviated title of the Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica is Rev Asoc Colomb Dermatol. which must be used in footnotes, figure captions and bibliographical references.

Manuscripts must be sent to the Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica editor's email (revistaacd@gmail.com) or to the editing institution, in this case, to the Asociación Colombiana de Dermatología, Calle 104 N° 14A-45, office 603, Bogotá, D.C., Colombia, telefax: (571) 634-6601, phone number: (571) 619-1455.

INFORMATION FOR AUTHORS

The journal complies with the guidelines published by the International Committee of Medical Journal Editors (www.icmje.org) in its "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" and has incorporated them in the review and publication process.

Type of articles published in the journal

RESEARCH ARTICLE

It must be an original paper derived from an investigation which contributes to the construction of scientific knowledge by registering relevant information about new available data. It must contain the following sections: introduction, materials and methods, results, discussion

and references. It must have a structured abstract with a maximum of 250 words, in Spanish and English, and 3-6 keywords must be suggested; for Spanish, these keywords must be included in the Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), and for English, they must be included in the Medical Subject Headings (MeSH) (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

The presented articles must comply with the ethical guidelines of the committee in charge of supervising the investigation studies of the institution where the study was conducted in addition to complying with the 1975 World Medical Association Declaration of Helsinki (Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects), modified in Seoul, South Korea, in 2008 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>), and those in the Resolución 8430 de 1993 of the Ministerio de Salud, and the Resolución 2378 de 2008 of the Ministerio de la Protección Social. The approval of the institutional research ethics committee must be attached to the paper.

REVIEW ARTICLE

It is an educational paper relevant to the update of a particular area of dermatology, characterized by presenting a thorough bibliographic review of at least 50 references. We suggest not to add more than 70 references, and that the abstracts, both in Spanish and English, not to exceed 150 words. Three to six keywords in Spanish and English must be listed.

REFLECTIVE ARTICLE

It is a paper which presents the results of an investigation from the analytical, interpretative or critical perspective of the author, regarding a specific topic, and using original sources.

CASE REPORT

It is the section dedicated to the communication of experiences, both clinical and therapeutic or histopathological. Its objective is to contribute to medical knowledge by describing a new or not frequent disease, a relevant clinical application, contributing to the elucidation of the

pathogenesis of a disease, describing an unusual complication or adding novel aspects regarding diagnostics and treatment.

The abstract, in Spanish and English, must be no longer than 150 words, and three to six keywords must be listed. It must contain the description of a clinical case, a short commentary, and a final conclusion maximum of ten references related to the topic, and three clinical or histological photographs are suggested. If the authors consider more photographs should be included, they have to explain the importance of their inclusion for understanding the article.

By decision of the editorial committee, the authors of a case report should not be more than four (Rev Asoc Colomb Dermatol. 2011;19:260-1); if there are more participants, their involvement in the article must be argued clearly.

MAKE YOUR OWN DIAGNOSIS

The purpose of this type of continuous education article is to stimulate the diagnostic ability of the readers. It is divided in two parts: the first one presents the case by means of clinical photographs or histological images, and the second part is shown at the end of the journal and it reveals the correct diagnosis, along with a commentary about the corresponding entity.

TOPIC REVIEW

It is a manuscript that results from the critical review of the literature regarding a peculiar topic.

LITERATURE REVIEW

They are short abstracts of important articles published in international journals.

NEWS AND EVENTS

This section publishes reports, obituaries, association meetings or national or foreign events which may be important for the dermatologist.

LETTERS TO THE EDITOR

They are the comments, opinions or information related to previous issues or questions about the journal or the Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. The published mail may be edited due to length, grammar or style; the author will be informed before the publication.

SCIENTIFIC PEER REVIEW OF THE MANUSCRIPTS

Each paper is presented before the editorial committee, which decides if the paper is relevant and pertinent to the journal. If it is, the paper is reviewed by two referees who might be members of the editing institution or not. These referees are selected among experts on the topic of the paper. The review process by the peers is anonymous and double-blinded. Neither the reviewers nor the authors know the names of each other, so the authors have no knowledge of who accepts or rejects the papers, thus guaranteeing the maximum possible objectivity in the evaluation.

The peer reviewers decide on the convenience of its publication and, if deemed necessary, may suggest corrections, which are sent via email. If it were necessary, the article is sent again to the reviewing peers to corroborate if the authors made the requested changes.

If the referees disagree on the publication of the article, the case is discussed by the Editorial Committee for the final decision regarding whether it is published or not.

This decision is based on the quality of the paper, its importance and clarity, and the number of approved papers for a specific number of the journal and the available space on it. All rejected papers are returned to the authors.

When a paper is accepted for publishing, the final layout is sent to the author in a pdf file (Portable Document Format) for its review and approval. In case a correction is necessary, this must be informed to the journal within the next three days.

PRESENTATION OF THE PAPER

Papers must be sent along with a presentation letter including the title of the paper and the section in which they wish to be published, with a statement that specifies that the article is original and unpublished. It must specify that: all the authors have read and approved the content of the paper, and that it or any part of it has not been previously published or sent to another place for publishing; that it was conducted following the ethical rules mentioned above; and that the copyright of the article is transferred to the journal. The Editorial Committee decides if there may be exceptions to accept material that has been previously published (tables or figures) in which case the copyright permit must be attached. The author must arrange the proceedings for obtaining the permits.

CONFLICT OF INTEREST

All the authors must declare if they have any conflict of interest related to the paper they are submitting. These conflicts of interest include financial support for the developing of the paper, payments from a commercial entity and payments for conducting a study or being a consultant for any pharmaceutical company. Likewise, all financial support of any other kind for assisting to social or academic events related to the pharmaceutical company involved in the study. Not declaring these conflicts of interest may end up in penalties like rejection of the publishing or, in case it has already been published, the subsequent publication of the undeclared conflict of interest.

INFORMED CONSENT

If the submitted photograph of a patient allows the recognition of the subject's identity, a written informed consent of the patient must be obtained. The custody of the document of acceptance is responsibility of the authors, who will sign a certificate stating they have the written authorization of the patient for the publication of their case the moment they send the article. No identifying information should be included, such as names, initials or medical history numbers.

Nowadays, due to the electronic access of patients to clinical journals, consent for the publication of photographs is of utmost importance. An image in which patients might recognize themselves or be recognized should not be published without their written consent because it constitutes a violation of their privacy. This includes not only the face, but any part of the body patients might recognize as theirs. In the photograph editing any data that may allow for the identification of the patient must be omitted, but this does not avoid the need to obtain the informed consent.

MANUSCRIPT SUBMISSION

All papers must be sent to the journal's email address (revistaacd@gmail.com). The papers must be written in letter size, double line spacing, preferably using Arial size 12; the tables and figures are not to be included inside the text, they must be at its end, after the references. The journal's official language is Spanish, but it may accept collaborations in English.

- The first page must include the following:
- Title of the paper in Spanish.

- Title of the paper in English.
- Subtitle, in case it deserves it.
- Last name and first and middle names of the authors.
- Position and category of the authors.
- Name of the institution where the paper was developed.
- Name, address, telephone number, fax and email of the corresponding author.
- Financial sources, equipment and/or drugs.
- Word count, excluding the abstract, acknowledgements, figure captions, references and the abstract word count.
- Number of figures and charts.
- Short title for the headers.

The abstract in Spanish and its translation into English, along with the keywords in both languages must be on the second page.

The use of abbreviations that are not internationally recognized, but coined by the authors must be avoided. The generic names of the drugs must be used. If a registered trademark is included, it can only be cited once in brackets after its first mention. All measurements must be expressed according to the International System of Units. References must be identified with an Arabic number in brackets, in order of appearance.

The consecutive list of references must be written using double line spacing and appear on a new page at the end of the article. Citing style must conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals or Vancouver System (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

The abbreviation of the journal titles must comply with the indexed journal list in the Index Medicus which can be found here: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?cmd=search&db=journals>.

Personal communications do not constitute a recognized bibliographical reference nor do congress summaries; if their inclusion is deemed necessary, they must appear in brackets in the text. Please, make sure all the cited references are listed in the references.

EXAMPLES OF REFERENCES

The first six authors must be cited followed by et al.

- Journal articles: Authors. Title of the article. International abbreviation of the magazine. Year; volume: pages.
- Books: Authors. Title of the book. Number of the edition. Place of publication: publisher; year.

- Chapters in a book: Authors of the chapter. Title of the chapter. In: editors of the book. Title of the book. Number of the edition. Place of publication: publisher; year. Pages.
- Electronic media: Authors. Title [web site]. Place of publication: editor; date of publication. Date of access. Exact URL.

FIGURES AND TABLES

Each one of the figures and tables must be sent in an additional file along with the article text. They are supplementing and not duplicating the text. Each article may have a reasonable number of photographs; for mini-cases, the maximum is three. The number of photographs may increase when the didactic characteristics of the article deserve it, subject to the decision of the Editorial Committee.

PHOTOGRAPHS

The photographs must be sent in an additional file along

with the article, preferably in TIFF format (Tagged Image File Format); JPEG format (Joint Photographic Experts Group) does not allow an optimal printing due to the fact that an indeterminate number of pixels have been deleted to support compression. If it is a color photograph, it must have a high resolution of at least 300 dpi (dots per inch); if it is black and white, the optimal resolution for printing is 600 dpi.

They must be numbered using Arabic numbers, have a short title, and be self-explanatory. Histopathological photographs must include the type of stain and the amplification used.

If they have been previously published, the complete and exact reference of where it was published must be noted, and the written copyright permit attached.

Figures and tables must be sent in their original file formats (Excel, PowerPoint) not scanned because that does not allow for corrections and the appropriate diagramming. Just as figures, they must be numbered, appear cited in the text, have an illustrative caption, and be self-explanatory. Similarly, the units used for the different variables must be listed.



Primax®

Laca Ciclopirox 8 %

Ciclopirox único tratamiento tópico aprobado por la FDA para onicomiasis.^{6,7,8}



- Mejoría del 89% a los 3 meses de tratamiento.¹
- Cultivos micológicos negativos en el 84% de los casos.^{2,4}
- Tratamiento tópico sin efectos sistémicos.³
- Con agente formador de película que garantiza adherencia a la uña.²
- Penetración eficaz del estrato córneo.^{2,5}

Elevada concentración ungüeal, para lograr curación clínica

1. Seebacher et al. 2001 Aug;68(2 Suppl):17-22 - 2. Monografía Primax Laca. Laboratorios Bussie 2013 - 3. Gupta AK, Fleckman P, Baran R. Ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of toenail onychomycosis. J Am Acad Dermatol. 2000 Oct;43(4 Suppl):S70-80. - 4. Del Palacio-Hernanz A, Guarro-Artigas J, Figueras-Salvat MJ, Esteban-Moreno J, Lopez-Gomez S. Changes in fungal ultrastructure after short-course ciclopiroxolamine therapy in pityriasis versicolor. Clin Exp Dermatol. 1990 Mar;15(2):95-100. - 5. Bohn M, Kraemer KT. Dermatopharmacology of ciclopirox nail lacquer topical solution 8% in the treatment of onychomycosis. J Am Acad Dermatol. 2000 Oct;43(4 Suppl):S57-69 - 6. Tosti A, Scher R. Onychomycosis. Medscape Drugs, Disease Updated: Feb 15, 2013 - 7. Ciclopirox (Dermatophytic Onychomycosis) - Forecast and Market Analysis to 2022. <http://www.researchandmarkets.com/reports/2603762/> Consultada realizada el Octubre 2013 - 8. Bikowski J Rediscovering Topical Antifungal Therapy for Onychomycosis Practical Dermatology May 2013

PRIMAX® Antimicótico. COMPOSICIÓN: Cada 100 mL de Laca contiene 7,32g de Ciclopirox equivalente a 8 g. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS: Primax es un antimicótico de amplio espectro de acción con características de elevado poder de penetración. La ciclopirox actúa como fungicida contra los dermatofitos, levaduras, mohos y otros hongos. Primax Laca para uñas cuenta con una forma farmacéutica especial para el tratamiento de la onicomiasis. La ciclopirox penetra en el cuerpo de la uña y a las 48 horas de la aplicación, alcanza ya el germen micótico. El ciclopirox tiene efectos fungicidas contra todos los agentes relevantes de la onicomiasis. FARMACOCINÉTICA: La absorción sistémica de ciclopirox lac fue menor del 5% de la dosis aplicada y las concentraciones séricas del medicamento variaron de 12 - 80 ng/mL. Un mes después de la discontinuación de la solución, las concentraciones de ciclopirox en suero y orina, fueron indetectables. La unión de ciclopirox a las proteínas séricas humanas es del 96%. La vida media es de 1,7 horas. La penetración incrementa con la extensión de la infección micótica (uñas con superficie áspera y fisurada). Excreción de predominio Renal. INDICACIONES: tratamiento tópico de la Onicomiasis. POSOLOGÍA Y MODO DE USO: Primax Laca para uñas se aplica 1 vez al día, en días alternos, en una capa fina sobre las uñas afectadas durante el primer mes. La aplicación puede reducirse a un mínimo de 2 veces por semana durante el segundo mes de tratamiento y posteriormente a 1 vez por semana a partir del tercer mes de tratamiento hasta la finalización del tratamiento. Durante el tratamiento, 1 vez por semana debe retirarse toda la capa de laca con un quitaesmalte comercial. Durante este proceso si es posible debemos retirar la parte de uña enferma utilizando una lima. Entre las aplicaciones si la capa de laca de la uña se daña, basta con reaplicar en los sitios defectuosos Primax Laca para uñas. La duración del tratamiento depende del grado de afección; sin embargo, no es aconsejable que sobrepase los seis meses. Para evitar que la solución de Primax Laca para uñas se seque, debe cerrarse bien el frasco después de cada aplicación. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. La utilización del producto durante el embarazo, lactancia y niños menores de 10 años debe estar bajo estricto control médico. Evitar el contacto con los ojos. REACCIONES ADVERSAS PRIMAX® ocasionalmente puede producir prurito, ardor e irritación de la piel. En casos muy aislados, se observó enrojecimiento y descamación en la piel de la uña que había estado en contacto con Primax laca para uñas. Interacciones: a la fecha no hay descritas. PRECAUCIONES: No aplicar sobre los ojos. Su uso durante el embarazo y en niños menores de 10 años debe ser bajo estricta prescripción médica. SOBREDOSIFICACIÓN: La administración de PRIMAX® no da lugar a hipersensibilidad retardada, irritación, fototoxicidad, ni sensibilización de fotocontacto Almacénese a temperatura inferior a 30°C, en el empaque original, protegido del sol y la luz excesiva. Venta con fórmula médica. PRESENTACIÓN. PRIMAX® Laca: frasco por 3ml (Reg. No. INVIMA 2013M-0014342). Información adicional en la dirección médica de laboratorios Bussie, Versión 2 2014.



Único laboratorio
especializado en dermatología
a nivel mundial.



ÁREAS TERAPÉUTICAS

Acné

Es una enfermedad inflamatoria crónica de la glándula pilosebácea de la piel.

Onicomicosis

Infección de las uñas causada por hongos que atacan la queratina, provocando alteraciones en la estética de la uña y en algunos casos, inflamación y dolor.

Trastornos pigmentarios

Se caracterizan por un aumento en la pigmentación de la piel.

Rosácea

Es una afección cutánea, inflamatoria y crónica que se caracteriza por el enrojecimiento facial.

Protección celular diaria

El envejecimiento de la piel es causado, entre otras variables, por la exposición a la radiación UV crónica.

Limpieza y humectación para pieles sensibles

Las pieles sensibles y delicadas se caracterizan por presentar constante enrojecimiento, tirantez, ardor y en algunos casos, comezón.

Pieles maltratadas

Las pieles exigentes se caracterizan por ser muy reseacas, tener asperezas, ser poco elásticas y en algunos casos, presentar heridas o fisuras.

Corticoterapia / Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel, caracterizada por ser roja, escamosa y en ocasiones, con parches de dermatitis atópica que causa comezón.

Antienvjecimiento

La piel cambia a medida que las personas envejecen. Con el paso del tiempo es posible que aparezcan líneas, pliegues y arrugas.

Queratosis actínica

Galderma desarrolla soluciones para la prevención y el tratamiento de Queratosis Actínicas no pigmentadas, carcinoma Basocelular superficial y/o nodular, enfermedad de Bowen.

Pieles atópicas

La dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica recidivante de la piel que se desarrolla en la interacción entre una predisposición genética y factores desencadenantes ambientales.

Soluciones médicas
para la piel,
nuestra conexión
con el mundo.

EDITORIAL 16

Medicamentos biológicos y biosimilares: más allá del horizonte terapéutico. 16
 Margarita María Velásquez.

HAGA UD EL DIAGNÓSTICO. PARTE I 18

Tumor exofítico en antebrazo. 18
 Miguel Gaitán, María Cristina Trujillo, Ana Milena Toro, Rodrigo Restrepo.

Nódulo verrugoso de la pierna de un hombre de 55 años. 19
 Andrea García, Gerzaín Rodríguez.

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN 23

Actualización en biosimilares: una reflexión sobre la reglamentación en Colombia de los medicamentos biológicos y biosimilares. 23
 Juan Raul Castro-Ayarza, César González, Margarita María Velásquez, Ángela María Londoño, Zay Beatriz Cárdenas.

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN 30

Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis, Centro Dermatológico CES Sabaneta, abril a junio de 2012 30
 Sol Beatriz Jiménez, Liliana Montoya, Andrés Gaviria, Daniel Gómez, Laura Morales, Pamela Gallego, Natalia De la Calle.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN 39

Omalizumab en dermatología 39
 Victoria Lucía Dávila, Margarita María Velásquez.

Técnicas para toma de biopsias ungulares 49
 Alvaro Acosta, Marian Rolón, Catalina Muñoz.

Aspectos de la IL-17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis: un nuevo blanco terapéutico 61
 Luis Carlos Ramírez, Margarita María Velásquez.

REPORTES DE CASO 69

Psoriasis rupioide, una variante rara de psoriasis 69
 Lina Vanessa Gómez, Ángela María Londoño, Rodrigo Restrepo, Ana Milena Toro.

Siringocistoadenoma papilífero de localización inusual 73
 Nathalie Quiroz, José H. Bravo, Ricardo Rueda.

HAGA UD EL DIAGNÓSTICO. PARTE II 77

Tumor exofítico en antebrazo. 77
 Miguel Gaitán, María Cristina Trujillo, Ana Milena Toro, Rodrigo Restrepo.

Nódulo verrugoso de la pierna de un hombre de 55 años. 80
 Andrea García, Gerzaín Rodríguez.

Medicamentos biológicos y biosimilares: más allá del horizonte terapéutico

El reconocimiento de las bases inmunopatogénicas de muchas enfermedades cutáneas, ha permitido el desarrollo e implementación de novedosos tratamientos dirigidos al bloqueo o modulación de diferentes componentes del sistema inmunológico, entre otros, citocinas, receptores de citocinas, moléculas de señalización e inmunoglobulinas, lo cual amplía el arsenal terapéutico para las enfermedades resistentes a los tratamientos previamente disponibles.

Los dermatólogos tenemos ahora la oportunidad de ver un horizonte terapéutico más amplio en enfermedades que afectan no solo la piel, sino la calidad de vida de nuestros pacientes, y que pueden asociarse a compromisos sistémicos debido al estado de inflamación persistente, por ejemplo, el aumento del riesgo cardiovascular y metabólico en la psoriasis. Lo anterior hace que muchas enfermedades pasen de ser consideradas solo cutáneas, a enfocarse como enfermedades sistémicas que requieren intervenciones más amplias y cuidadosas. La terapia biológica ha cambiado el curso de enfermedades mediadas por el sistema inmunológico en diferentes áreas del quehacer médico. Pacientes de reumatología, gastroenterología, reumatología, alergología y neumología, entre otros, han podido recibir manejo para enfermedades devastadoras,

progresivas o resistentes al tratamiento, como la artritis reumatoidea, la espondilitis anquilosante, la enfermedad inflamatoria intestinal y el asma, entre otras. En Dermatología, la lista de enfermedades que pueden ser tratadas con terapia biológica es amplia y se requiere una adecuada selección del paciente. Formas moderadas a graves y resistentes de psoriasis, hidradenitis supurativa, pioderma gangrenoso, urticaria crónica espontánea, dermatitis atópica, mastocitosis, dermatitis de contacto y enfermedades ampollas autoinmunitarias, se han beneficiado de medicamentos biológicos dirigidos a blancos como TNF- α , p40, CD20, IL-17 e IgE, entre otros. Nuevos mecanismos inmunopatogénicos han sido estudiados luego del uso exitoso de los medicamentos biológicos, por ejemplo,

la urticaria crónica espontánea ha sido tratada con omalizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al bloqueo de la IgE; sin embargo, esta enfermedad no se ha considerado alérgica o mediada directamente por la IgE, dado que en la mayoría de los pacientes los niveles de esta inmunoglobulina son normales o solo ligeramente altos. La urticaria crónica espontánea se ha relacionado principalmente con un componente autorreactivo debido a autoanticuerpos de tipo IgG presentes en el suero de los pacientes y dirigidos contra la IgE o al receptor de alta afinidad para la IgE en la superficie de los mastocitos y los basófilos, que llevan a su activación y degranulación. Que un grupo de investigadores, Maurer, *et al.*, hayan usado el omalizumab en la urticaria crónica espontánea con excelentes resultados clínicos,

"La terapia biológica ha cambiado el curso de enfermedades mediadas por el sistema inmunológico en diferentes áreas del quehacer médico"

abre la puerta a nuevas preguntas sobre el papel de la IgE en la regulación del sistema inmunitario, sus acciones sobre otras células y sobre otros mecanismos aún no explorados en la urticaria, en otras enfermedades con participación de los mastocitos y en las enfermedades autoinmunitarias en general.

Todos los desarrollos terapéuticos deben ir de la mano de su uso racional, centrados en el real beneficio del paciente, razón de ser de nuestro quehacer médico. Para esto, son fundamentales la correcta selección del tratamiento, el uso de medicamentos de óptima calidad y el seguimiento juicioso de los efectos a largo plazo en programas de farmacovigilancia. Como reflexión, en Colombia, al igual que en otros países latinoamericanos y del mundo, hay preocupación sobre las normas que dan las directrices de aprobación de los productos biológicos y biosimilares. Dado que el desarrollo de los medicamentos biológicos se realiza a partir de sistemas vivos, no es posible obtener dos productos idénticos, como sí se puede hacer con los medicamentos químicos de los que se pueden desarrollar medicamentos genéricos. En los productos biológicos y los biosimilares, la sola similitud de la molécula no garantiza iguales efectos biológicos. Para los biosimilares se requiere, además de demostrar bioequivalencia *in vitro*, de estudios clínicos controlados y metodológicamente rigurosos que demuestren su seguridad y eficacia. Ante el vencimiento de las patentes, los fabricantes no están obligados a revelar los detalles de producción, por lo que el desarrollo del medicamento biosimilar necesariamente difiere del innovador.

Los menores costos de un producto biosimilar son atractivos para los

sistemas de salud de los países latinoamericanos; sin embargo, la normatividad que regula su aprobación debe ser lo suficientemente estricta y bien fundamentada, para que se garantice que solo los medicamentos biológicos, innovadores y biosimilares, con demostrada seguridad y eficacia, lleguen a Colombia para el tratamiento de nuestros pacientes. En el artículo de Juan Raúl Castro, *et al.*, se presenta una reflexión sobre los medicamentos biosimilares y la normatividad existente a la fecha en el país; preocupan algunos vacíos en la reglamentación y la presencia de una ruta abreviada de aprobación, en la que podrían ingresar al país productos biosimilares con solo estudios de bioequivalencia *in vitro* y sin estudios clínicos propios. Preocupa, porque ya en otros países se han presentado serios efectos secundarios con productos biosimilares.

Los dermatólogos estamos viviendo el desarrollo y avance de nuestra especialidad con campos que conjugan la farmacología, la inmunología, la genómica y la proteómica. En poco tiempo se han identificado nuevos blancos terapéuticos y se espera que para los próximos años sean muchos más. Una mejor comprensión de las enfermedades y el desarrollo de nuevos medicamentos, deben motivarnos a continuar nuestro ejercicio médico juicioso, basado en la adecuada selección del tratamiento de cada caso en particular y fundamentado en el beneficio integral del paciente. Debemos estar atentos a las pruebas científicas que respaldan los medicamentos que ingresen el país y conocer la normatividad colombiana en pro de nuestro ejercicio profesional y de nuestros pacientes.

Margarita María Velásquez

Editora, *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*.

Tumor exofítico en antebrazo

Make your own diagnosis

Miguel Gaitán¹, María Cristina Trujillo², Ana Milena Toro², Rodrigo Restrepo³

1. Médico dermatólogo, residente de Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga, instructora de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
3. Médico dermatopatólogo; jefe, Programa de Especialización en Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia; profesor de Dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.



FIGURA 1. Nódulo tumoral exofítico de 2,0 x 2,0 cm, de superficie friable.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 77 años de edad. Consultó por la aparición de una masa en el antebrazo derecho, de crecimiento rápido, dolorosa al tacto y con sangrado fácil (**FIGURA 1**) de dos meses de evolución. Refería antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipotiroidismo e insuficiencia renal crónica. Los resultados del hemoleucograma, el citoquímico de orina, la radiografía de tórax, las pruebas hepáticas, el examen coprológico, la gammagrafía ósea y la tomografía computarizada de cráneo, fueron normales. Se tomó una biopsia por afeitado.

CON LAS IMÁGENES SUMINISTRADAS, EL DIAGNÓSTICO MÁS PROBABLE ES:

- Granuloma piógeno.
- Melanoma amelanótico.
- Porocarcinoma.
- Metástasis.
- Carcinoma sebáceo.

HAGA UD. EL DIAGNÓSTICO
CONTINÚA EN LA PÁGINA 77

Nódulo verrugoso de la pierna de un hombre de 55 años

Verrucous nodule on the leg of a 55 year old man

Andrea García¹, Gerzaín Rodríguez²

1. Médica, residente de tercer año de Dermatología, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, D.C.; Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médico dermatopatólogo, consultor, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C.; profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia.

CASO CLÍNICO-PATOLÓGICO

Un hombre de 55 años presentó dos nódulos no ulcerados en el brazo derecho y dos en la pierna izquierda cinco años atrás. Vivía en una zona endémica para leishmaniasis (Montes de María, Bolívar), por lo cual fue tratado con antimonio de meglumina, solo con base en la percepción clínica. Los nódulos del brazo involucionaron, así como uno de la pierna, pero otro nódulo persistió y durante los siguientes cinco años presentó un crecimiento continuo, asociado con prurito (**FIGURA 1**). La biopsia de esta lesión tomada tres años atrás, se informó como liquen plano hipertrófico. Debido al crecimiento progresivo del nódulo, el paciente fue remitido a nuestra institución para estudio y manejo de leishmaniasis. Se tomó una nueva biopsia, con los hallazgos que se ilustran en las **FIGURAS 2 Y 3**.

Correspondencia:

Gerzaín Rodríguez

Email:

gerzainrodriguez@gmail.com

Recibido: 7 de julio de 2014.

Aceptado: 20 de noviembre de 2014.

No se reportan conflictos de interés.

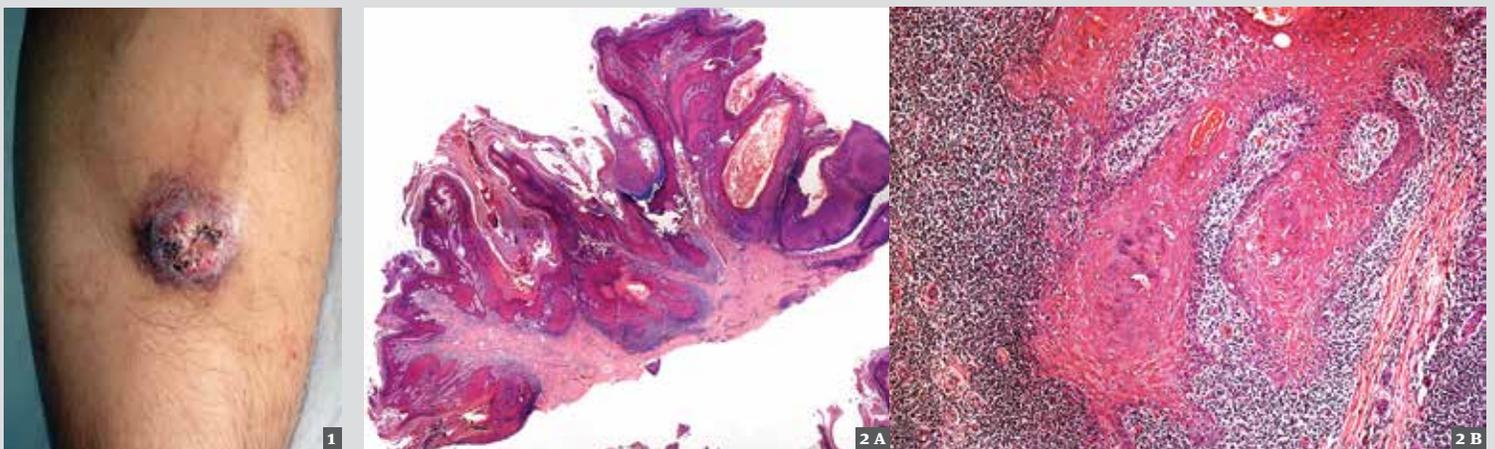


FIGURA 1. Lesión nodular de aspecto verrugoso, de 3 x 3,5 cm de diámetro, en el tercio medio de la cara posterior de pierna izquierda. Lesión superior cicatrizada. **FIGURA 2.** Imagen en mosaico. **A.** Lesión verrugosa, papilomatosa e hiperqueratósica. Hematoxilina y eosina, 2X. **B.** Proyecciones epidérmicas hacia la dermis, rodeadas por inflamación linfocitaria liquenoide. Hematoxilina y eosina, 10X.

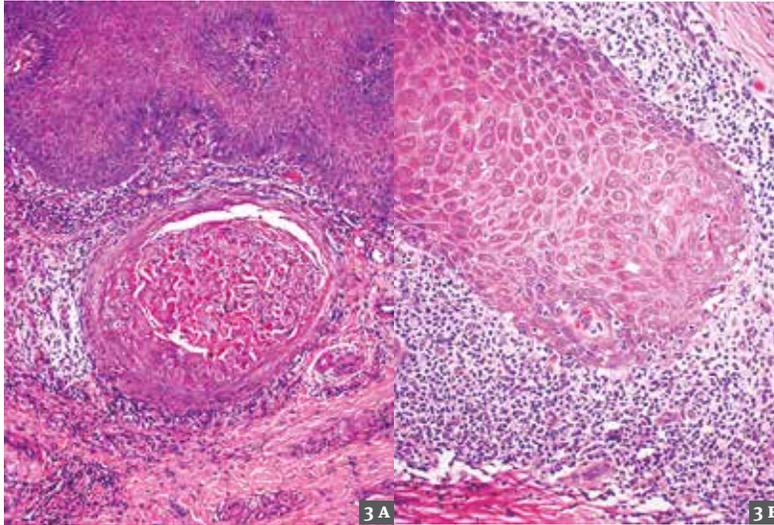


FIGURA 3. **A.** Proyección de la lesión hacia la dermis, con tapón córneo paraqueratósico con algunos polimorfonucleares en su interior. **B.** Proyección de la lesión hacia la dermis, sin atipia, rodeada por inflamación linfocitaria liquenoide. Hematoxilina y eosina, 2X.

¿CUÁL ES SU DIAGNÓSTICO?

- Leishmaniasis cutánea.
- Liquen plano hipertrófico.
- Carcinoma escamocelular verrugoso superficial.
- Prúrigo nodular.

HAGA UD. EL DIAGNÓSTICO
CONTINÚA EN LA PÁGINA 80

Nuestro Propósito es...

Ayudar a más personas a disfrutar de una piel saludable.



PRODUCTOS NUEVOS LABORATORIOS SIEGFRIED

Fotoprotección

FOTOPROTECCIÓN INTEGRAL DE ÚLTIMA GENERACIÓN



Afelius Kids



Afelius Kids es un Protector solar de última generación. Recomendado para niños a partir de los 6 meses de edad.

- Afelius Kids es un protector solar de última generación**
Incorpora en su fórmula los más modernos fotoprotectores, los cuales permiten reducir el impacto de la radiación ultravioleta en la piel.
- Diseñado especialmente para la piel de los niños**
Su fórmula provee protección de amplio espectro incluso en diferentes actividades (natación, deporte o paseos al aire libre, entre otros).
- Previene desde temprana edad**
Los efectos dañinos acumulativos que el sol puede provocar en edad adulta, tales como envejecimiento cutáneo prematuro y manchas.

Afelius 100 FLUID COLOR



PELLET (De liberación de color)
Solo cuando se dispersa por la piel, los colores internos son liberados y se mezclan con el color externo

Presenta finalmente un color natural homogéneo al tono de la piel.



- Acabado natural, luminoso y duradero**
- Fotoestabilidad y alto rendimiento**
- Excelente cosmética**

Para mayor información:
Visítenos en www.siegfried.com.co

AFELIUS® KIDS. Protección solar contra la radiación UVA y UVB. Emulsión para niños. Notificación Sanitaria Obligatoria No. NSEC 00923-04.QN / AFELIUS® 100 FLUID COLOR Protección solar contra la radiación UVA y UVB Emulsión. Notificación Sanitaria Obligatoria No. NSOC03974-12ECG



LÍNEA DERMATOLÓGICA
Respaldo en terapias efectivas

Actualización en biosimilares: una reflexión sobre la reglamentación en Colombia de los medicamentos biológicos y biosimilares

Biosimilars update, a reflection on regulations in Colombia about biological and biosimilar medicines

Juan Raul Castro-Ayarza¹, César González², Margarita María Velásquez-Lopera³, Ángela María Londoño⁴, Zay Beatriz Cárdenas⁵.

Miembros del Grupo Colombiano de Psoriasis y Artritis Psoriásica, ColPsor.

1. Médico dermatólogo, especialista en Docencia Universitaria; docente, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médico dermatólogo, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia.
3. Médica dermatóloga y doctora en Ciencias Básicas Biomédicas con énfasis en Inmunología; jefe, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM, Medellín, Colombia.
4. Médica dermatóloga, M.Sc. en Epidemiología; docente de posgrado, Universidad CES, Medellín, Colombia.
5. Médica dermatóloga, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis, México; fellow en Cirugía Dermatológica, University of Chicago, Chicago, IL, USA.

RESUMEN

Los medicamentos biológicos para las diferentes enfermedades se encuentran cerca del vencimiento de sus patentes. Las empresas farmacéuticas han empezado a crear medicamentos biosimilares, que se forman a partir de diferentes procesos de producción que los hace medicamentos con similares mecanismos de acción, pero sin ser idénticos a ellos.

La legislación mundial está tomando diferentes posturas para la reglamentación de los medicamentos biosimilares y, en Colombia, se reglamentó recientemente el Decreto 1782 de 2014, con el cual se pretende dar respuesta a esta necesidad.

No obstante, se necesita que como médicos asumamos una posición crítica frente a las diferencias entre los medicamentos biológicos y los biosimilares, conociendo su mecanismo de acción, eficacia, seguridad y capacidad de generar inmunidad, para que la nueva legislación propenda por preservar estos principios, y para evitar la aprobación de medicamentos que no cumplan con los estándares de calidad.

PALABRAS CLAVE: Biosimilares farmacéuticos, medicamentos, legislación en salud.

SUMMARY

Biologic drugs for various diseases are close to the expiration of their patents. Pharmaceutical companies have begun to develop biosimilars, which are formed from different production processes that makes these drugs a similar mechanisms of action, but without being identical to them.

The global law are taking different approaches in order to the regulation of biosimilars and in Colombia, recently regulated by Decree 1782 of 2014, which aims to respond to this need.

Correspondencia:

Juan Raul Castro-Ayarza

Email:

juanraulcastro@yahoo.com

Recibido: 15 de diciembre de 2014.

Aceptado: 10 de febrero de 2015.

Conflictos de interés: Los autores del artículo manifiestan que han participado de forma individual, así: Juan Raul Castro, como asesor de Biopas-Leo Pharma en la línea de psoriasis, y ha sido conferencista de Pfizer; César González, como investigador en protocolos para Laboratorios Abbott, Novartis y Pfizer, y como consultor y conferencista para Laboratorios Wyeth, Schering Plough, Abbott, Abbvie, Pfizer, Merk, Janssen Cilag y Quideca; Margarita Velásquez, como consultora y conferencista para laboratorios Abbott, Abbvie, MSD, Novartis y Pfizer; Ángela Londoño, como investigadora en protocolos para Laboratorios Abbott y Pfizer, consultora y conferencista para Laboratorios Wyeth, Novartis, Abbott, Abbvie, Pfizer y Janssen Cilag; y Zay Beatriz Cárdenas, como miembro de la mesa de conferencistas de Abbvie Latinoamérica.

However, it is necessary that we as physicians assume a critical position regarding the differences between biologics and biosimilars, knowing its mechanism of action, efficacy, safety and immunogenicity, in order to the new legislation aims to preserve these principles, and to prevent the approval of drugs that do not meet quality standards.

KEY WORDS: Biosimilar pharmaceuticals, drugs, health legislation.

En el mundo existe gran expectativa y preocupación sobre el establecimiento de las políticas de regulación para el uso de medicamentos biológicos en cada país. De igual forma, pacientes y médicos enfrentan la necesidad de que estas políticas estén basadas en el criterio científico y en el beneficio para los pacientes.

Por la naturaleza de estos medicamentos, sus características específicas de producción tienen un impacto en su mecanismo de acción, efectividad y perfil de los efectos adversos, lo que hace que sean difíciles de comparar y reproducir. La sola bioequivalencia no demuestra que sean comparables en términos de eficacia y seguridad en humanos, dados los complejos procesos de producción que involucran sistemas con variabilidad biológica; se considera que, realmente, no es posible hacer dos medicamentos biotecnológicos idénticos. Para evaluar a cabalidad un producto biotecnológico, este debe estar sustentado en ensayos clínicos metodológicamente rigurosos que demuestren su seguridad y eficacia para cada indicación clínica¹⁻³.

Los productos biológicos consumen una porción importante del presupuesto nacional para la atención en salud; por lo tanto, la presión financiera para adoptar biosimilares que potencialmente pudieran tener menores costos económicos es alta, no solo en Colombia sino en Latinoamérica y en muchos países del mundo.

Por lo tanto, es conveniente conocer las nuevas tendencias reguladoras que van a tener un impacto en el ejercicio médico. Los cambios en las normativas que pueden tener estas medidas se observarán a mediano y a largo plazo, en la medida en que su implementación ocurra en el ejercicio médico, situación que es conveniente conocer y prever¹⁻³.

El conocer el sistema de salud y la normatividad que regula a los productos biológicos y biosimilares, nos permite evaluar el potencial impacto sobre la salud de los individuos y de la comunidad, lo cual no solo es conveniente sino prioritario, para que mantengamos nuestro ejercicio profesional centrado en el beneficio de los pacientes y para que seamos conscientes de nuestra responsabilidad en este proceso. La implementación de las

políticas de salud es una construcción colectiva que involucra a entes gubernamentales, asociaciones científicas, médicos, pacientes y a la comunidad en general.

El vencimiento de las patentes de los medicamentos biológicos empleados en dermatología, en las legislaciones de la *Food and Drug Administration* (FDA) como el etanercept en octubre de 2012, el infliximab en diciembre de 2014 y el próximo vencimiento del adalimumab en diciembre de 2016, estará acompañado de la producción de biosimilares que buscan competir con los originales^{3,4}. El vencimiento de las patentes no implica que la compañía farmacéutica del producto innovador revele los detalles de producción, de tal forma que la compañía que desarrolla el biosimilar puede obtener una molécula similar mas no idéntica, lo que da lugar a diferencias entre el innovador y el biosimilar, que pueden cambiar su seguridad y eficacia, como ya ocurrió previamente en los pacientes que presentaron anemia hemolítica por cambios en las diferencias de la solución tampón (*buffer*) en la producción de la eritropoyetina⁵.

En el mercado, en Colombia, ya existe un medicamento biosimilar comercializado para el etanercept (Etanar®), el cual fue aprobado bajo una legislación que no tuvo en cuenta estas diferencias entre el medicamento genérico y el biosimilar. En la literatura científica mundial ya se han publicado los primeros estudios clínicos sobre espondilitis anquilosante y artritis reumatoide para el biosimilar de infliximab (Remsina®) que espera ser comercializado en el país, lo que hace prioritario tener una legislación que permita esta aprobación con la regulación necesaria^{6,7}.

La Asamblea Mundial de la Salud expidió la Resolución WHA 67-21 sobre el “acceso a los productos bioterapéuticos, incluidos los productos bioterapéuticos similares y garantía de su calidad, seguridad y eficacia” en la cual se insta a los Estados miembro a establecer las normativas nacionales de evaluación y autorización de medicamentos biológicos. Sin embargo, el Decreto 1782 de 2014 solo toma algunos puntos textuales de dicha resolución, proporcionando así unos parámetros de evaluación y reglamentación con grandes vacíos normativos, con el

| REQUISITOS DE INFORMACIÓN COMÚN A LAS TRES RUTAS |
|---|
| Descripción detallada del proceso y lugar de producción |
| Sistema de expresión |
| Prueba de identidad biológica |
| Evaluación de la potencia |
| Propiedades fisicoquímicas |
| Evaluación de la actividad biológica |
| Evaluación de la pureza |
| Pruebas de inmunogenicidad (sic.) |
| Plan de gestión de riesgo |

TABLA 1. Decreto 1782 de 2014. Artículo 6. Requisitos de información común a las tres rutas.

| EFICACIA |
|--|
| indicaciones, contraindicaciones, interacciones, precauciones y advertencias |
| farmacocinética |
| farmacodinamia |
| dosificación |
| relación beneficio-riesgo |
| SEGURIDAD |
| efectos adversos |
| inmunogenicidad (sic.) |
| condiciones de comercialización |
| restricciones especiales |
| relación beneficio-riesgo |

TABLA 2. Decreto 1782 de 2014. Artículo 4. Evaluación farmacológica.

riesgo de una posible aprobación de productos biosimilares sin estudios completos y sin fortalecer la reglamentación nacional al respecto⁸⁻¹⁰.

El punto 8 de la sesión 134 del Comité Ejecutivo de la Organización Mundial de la Salud, dice: “[...] Varios países en desarrollo tienen capacidad de producción doméstica para medicinas genéricas y algunos productos médicos relativamente simples. Sin embargo, los sistemas reguladores pueden no estar lo suficientemente desarrollados para regular y controlar los proveedores [...]”¹¹. La reflexión apunta a que debe existir una normatividad acorde con estos principios. Al analizar el Decreto 1782 de 2014, se encuentran vacíos; este aún no es lo suficientemente completo para garantizar que los productos biotecnológicos que se aprueben en el país sean de óptima calidad científica.

Los productos biológicos y biosimilares deben someterse a rigurosas pruebas de control de calidad; la normativa que regula su introducción debe garantizar la eficacia y seguridad de estos productos, razón por la cual muchos países han formulado las directrices para reglamentarlos.

En Colombia, según el Decreto 1782 de 2014, en el contexto de las normas establecidas de la ruta 1-2-3, para ser aprobado, cada medicamento biológico debe cumplir con lo siguiente:

RUTA DEL EXPEDIENTE COMPLETO

Para la aprobación del medicamento biológico se debe presentar la información común (**TABLA 1**), el solicitante

debe presentar los estudios preclínicos y los ensayos clínicos del medicamento biológico y la evaluación farmacológica (**TABLA 2**).

RUTA DE LA EQUIVALENCIA

Se debe presentar la información común (**ARTÍCULO 6, VÉASE LA TABLA 1**) y mostrar la similitud en la evaluación farmacológica. Este debe ser aprobado por una sala especializada, según tres criterios: a) el del artículo 27 del Decreto 667 de 1995; b) el de la *European Medicine Agency* (EMA), la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) en Brasil, la Administración Nacional de Medicamento, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en Argentina; c) y el de los países de alta vigilancia sanitaria miembros de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OCDE).

RUTA ABREVIADA DE LA POSIBILIDAD DE COMPARACIÓN

El medicamento puede presentarse con la información de otro país donde haya sido aceptado o puede presentarse con estudios que demuestren que tiene un componente activo muy similar (solo estudios de laboratorio sobre bioequivalencia). La sala especializada tiene la competencia de aprobar o de solicitar información adicional.

La estructura, la conformación y la forma de selección de los miembros de la sala especializada que tiene la competencia para aprobar los productos biotecnoló-

| PARÁMETRO | MEDICAMENTO QUÍMICO | MEDICAMENTO BIOLÓGICO |
|--|---------------------------------|---|
| Síntesis | Reproducción de fórmula química | A partir de la inserción de un gen que reproduce la molécula en un clon celular |
| Tamaño (peso) | 100-1.000 Da | 10.000-300.000 Da |
| Procesos de 'glucosilación' | Nulo | Varios |
| Capacidad de generar inmunidad (<i>immunogenicity</i>) | Baja | Media a alta |
| Tiempo de desarrollo de un nuevo medicamento | 7 a 10 años | 10 a 15 años |
| Costos de creación | USD\$500 a 800 millones | USD\$ 1.200 millones |

Reimpreso con permiso de: Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL, Cross JD, Davenport-Ennis N, Dickinson BD, Goldberg SE. NCCN Biosimilar White Paper: Regulatory, scientific, and patient safety perspectives. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9(Suppl.4):S1-S22.

TABLA 3A. Diferencias entre un medicamento químico y un medicamento biológico²⁴.

| PARÁMETRO | MEDICAMENTO GENÉRICO | MEDICAMENTO BIOSIMILAR |
|---|--|--|
| Estructura química | Idéntica al producto de referencia | La secuencia de aminoácidos es la misma, pero se esperan diferencias en términos del plegamiento y la 'glucosilación' de la proteína. |
| Análisis de caracterización en laboratorio | Sí hay técnicas que identifiquen la similitud al medicamento original. | No hay técnicas que indiquen que la molécula es idéntica. Para poder comparar su seguridad y eficacia, se requiere realizar estudios clínicos. |
| Tiempo de desarrollo de un medicamento a partir de una molécula ya creada | 3 años | 6 a 9 años |
| Costo de creación | USD\$ 1 a 2 millones | USD\$ 10 a 250 millones |

Reimpreso con permiso de: Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL, Cross JD, Davenport-Ennis N, Dickinson BD, Goldberg SE. NCCN Biosimilar White Paper: Regulatory, scientific, and patient safety perspectives. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9(Suppl.4):S1-S22.

TABLA 3B. Diferencias entre un medicamento genérico y un medicamento biosimilar²⁴.

gicos en la ruta de la equivalencia, no están especificadas en el decreto.

En razón de estos tres puntos, se puede decir que el expediente completo y la ruta de la equivalencia son similares a los planteados en otras legislaciones internacionales para la aprobación de medicamentos biosimilares.

La ruta abreviada incluida en la legislación colombiana genera preocupación en su aplicabilidad, pues no representa un verdadero rigor científico que exija a los biosimilares estudios de seguridad y eficacia. En la ruta abreviada, se le entrega a la sala especializada una capacidad de tomar decisiones, que en ningún momento podría reemplazar la necesidad de los estudios preclínicos y clínicos como requisitos de aprobación de biosimilares.

Siendo rigurosos, como la salud de los pacientes lo requiere, no se debería aceptar ningún producto biotecnológico, bien sea innovador o biosimilar, sin estudios clínicos de alta calidad metodológica, realizados específicamente con el medicamento por aprobar para cada indicación clínica.

Preocupa que el Decreto 1782 de 2014 dé lugar a que en Colombia se acepten biosimilares aprobados por nuevas y numerosas agencias reguladoras de menor rigor, tales como la de los países miembros de la OCDE. A esta organización corresponden 34 países, de los cuales existen algunos con niveles de desarrollo, rigor científico y legislaciones poco estrictas en materia del desarrollo de medicamentos biológicos. El decreto abre la posibilidad de

permitir que en nuestro país se tomen decisiones reguladoras basadas en la experiencia de países cuyos estándares sanitarios son inferiores a los que históricamente ha tenido Colombia, lo que podría afectar negativamente la calidad de los productos biotecnológicos y biológicos que recibirían los colombianos¹².

La preocupación va mucho más allá de la regulación local; en el ámbito mundial, se hacen alertas sobre los efectos terapéuticos de los medicamentos biológicos, los cuales no se pueden inferir de los estudios de bioequivalencia y, mucho menos, extrapolarlos de entrada a las diferentes indicaciones médicas. Lo anterior se sustenta en que, aunque algunas enfermedades (por ejemplo: psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea) comparten vías inmunológicas y pueden ser tratadas con el mismo medicamento, su fisiopatología es diferente, lo que puede cambiar los esquemas de manejo, la eficacia y el perfil de los efectos adversos o secundarios^{2,13}. Es importante entender que un medicamento biológico no es a un biosimilar, lo que es un genérico es a una molécula original^{1,14,15} (**TABLA 3, A Y B**).

Es probable que un medicamento biosimilar no tenga que seguir todos los pasos del medicamento original para la aprobación en una indicación médica, pero sí debería tener los mismos pasos en términos de ensayos clínicos de seguridad y eficacia. Además, no se debería llegar a la extrapolación directa de un medicamento biosimilar en otras enfermedades que no hayan sido sometidas a estudios clínicos.

Estos fármacos son muchos más complejos en su estructura proteica y son difíciles de replicar; de hecho, no pueden alcanzar la igualdad sino tan solo la similitud, de allí el nombre de biosimilares. Es vital entender que la producción se origina en sistemas con variabilidad biológica, como un gen introducido a nivel celular, que incluyen procesos de 'glucosilación' proteica que cambian las impurezas presentes en la producción, y no en una fórmula a partir de procesos químicos^{1,2,14}.

Otro elemento importante que se debe considerar y que no está establecido en todas las regulaciones, es que se puedan intercambiar. En la EMA, la posibilidad de intercambiar entre un medicamento biológico y otro durante el tratamiento de un mismo paciente, se deja a libertad de la legislación de cada estado. La legislación francesa, por ejemplo, ha indicado que, una vez el paciente inicie el tratamiento, el medicamento biológico innovador no puede ser intercambiado por un biosimilar, ni un biosimilar por el producto biológico innovador^{1,4,10,16}. En la regulación de la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, hay un papel importante de quien lo prescribe y del paciente frente a la posibilidad de que sean intercambiables y la farmacovigilancia que se

legisla en los medicamentos biológicos⁵. En el Decreto 1782 de 2014 no se menciona la posibilidad de que sean intercambiables los medicamentos biológicos durante el tratamiento de un paciente, lo cual genera gran preocupación por parte del médico tratante y del paciente, ante el posible cambio de un medicamento innovador a un biosimilar sin garantía en su eficacia y seguridad. Se hace fundamental que para todos los productos biosimilares se sigan programas serios de farmacovigilancia con capacitación del personal de regulación, información de los efectos secundarios y banco de datos para captura y análisis de los mismos.

Algunos países de Latinoamérica también han establecido criterios para sus reglamentaciones. En el caso de Argentina, la ANMAT cierra la posibilidad de que un medicamento que no haya sido aprobado en un país de referencia, pueda constituirse en una comparación y sólo podrá ser tomado como referente un medicamento biológico autorizado sobre la base de la evaluación de un expediente de registro completo, el cual incluye requisitos de calidad y estudios preclínicos y clínicos. En Argentina no se considera la ruta abreviada, ni la de evidencia global^{17,18}.

En el caso de Brasil, la ANVISA considera dos vías para la aprobación de productos biosimilares: el primero, mediante el ejercicio de comparación, al cual le falta claridad conforme a la versión vigente de la guía de la OMS para definir los lineamientos de los estudios de eficacia y de los estudios de seguridad en términos de capacidad de generar inmunidad (*immunogenicity*); y el segundo, mediante desarrollo individual del producto biosimilar que es similar a la introducción del medicamento innovador¹⁹.

En el caso de México, su normativa está alineada con los estándares de la EMA y la OMS, con algunas mayores exigencias como pruebas de biocomparación (*biocomparability*) en la población mexicana. La regulación mexicana es más estricta, dado que en años previos ya se presentaron incidentes con moléculas biosimilares²⁰⁻²².

Es importante que los médicos seamos conscientes de la necesidad de estar informados sobre los requisitos que debe cumplir un producto biosimilar para ser aprobado en la legislación colombiana, de la importancia de estar atentos a las pruebas científicas (estudios preclínicos y clínicos de calidad, soportes de usos en las diferentes indicaciones clínicas), de la necesidad de registros de farmacovigilancia con un adecuado reporte de efectos secundarios o adversos y de comprender los riesgos de las sustituciones o intercambios del medicamento sin control^{3,4}. El sistema de salud debe estar centrado en la atención y el beneficio del paciente, y todos debemos velar porque la administración de los productos biológicos,

al igual que cualquier otro medicamento o programa de salud, estén centrados en los pacientes y no en prácticas irregulares que beneficien comercialmente a los involucrados en la atención del paciente.

Un ejemplo de la respuesta que se debería tener ante los vacíos que pueda tener la legislación, es la de Italia, donde diferentes asociaciones médicas (reumatólogos, gastroenterólogos y dermatólogos) se unieron para establecer conceptos de formulación y administración de los medicamentos biosimilares en enfermedades mediadas por mecanismos inmunológicos²³.

Vemos con preocupación que en el Decreto 1782 de 2014 no hay claridad en algunos puntos y se dejan unos vacíos que podrían no garantizar la bioequivalencia, eficacia y seguridad de los medicamentos biosimilares. La presencia de la ruta abreviada, tal como lo plantea la legislación colombiana, permitiría la aprobación de medicamentos biosimilares sin los estudios clínicos necesarios para demostrar la seguridad y eficacia en las diferentes indicaciones médicas, situación en la cual el dermatólogo debe conocer los diferentes estudios que lo apoyen. Un estricto seguimiento, tanto por el médico como por los pacientes, es necesario para conocer los medicamentos que se están administrando.

La identificación de blancos terapéuticos y el desarrollo de productos biológicos y biosimilares en dermatología son esperanzadores para el manejo de nuestros pacientes. Laboratorios de reconocida trayectoria trabajan tanto en el desarrollo de productos biológicos innovadores como de biosimilares. Las ventajas socioeconómicas de los medicamentos biosimilares parecen estar plenamente comprendidas; sin embargo, es el médico tratante quien debe tomar la decisión de formularlos o no, siendo consciente de la responsabilidad que asume. Se debería negar a utilizar un medicamento biosimilar si existen dudas en la similitud de la molécula, si la seguridad no está claramente establecida, si faltan datos de seguimiento a mediano o a largo plazo, o si el fabricante no genera confianza por falta de datos científicos que lo sustenten. El llamado es a que estos productos deben ser regulados y estudiados apropiadamente antes de su aprobación en Colombia.

REFERENCIAS

1. Sanclemente G. Lo que debe saber el dermatólogo sobre los medicamentos biológicos y los biosimilares. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2011;19:321-9.
2. Puig L. Biosimilares o biosecuelas en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:4-6.
3. Torres T, Filipe P, Selores M. Impact of biosimilars in psoriasis treatment. *Acta Med Port*. 2013;26:646-8.
4. Radtke M, Augustin M. Biosimilars in psoriasis: What can we expect? *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12:306-12.
5. Strober B, Armour K, Romiti R, Smith C, Tebbey P, Menter A, et al. Biopharmaceuticals and biosimilars in psoriasis: What the dermatologist needs to know. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:317-22.
6. Park W, Hrycaj SJ, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: The PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1605-12.
7. Yoo D, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: The PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1613-20.
8. World Health Organization. Access to biotherapeutic products including similar biotherapeutic products and ensuring their quality, safety and efficacy. Item 15.6. Ninth Plenary Meeting, World Health Assembly 67.21; May 24, 2014. Fecha de consulta: 22 de enero de 2015. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R21-en.pdf.
9. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1782 del 18 de septiembre de 2014. Bogotá, D.C., Colombia. Fecha de consulta: 20 de enero de 2015. Disponible en: http://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%201782%20de%202014.pdf.
10. Puig L. Biosimilares en dermatología: infliximab para empezar. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:175-80.
11. World Health Organization. Regulatory system strengthening, 134th session. A67/32. Secretariat, Executive-Board; 2014. Fecha de consulta: 30 de enero de 2015. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_32-en.pdf.
12. González C. Minsalud, 2014. Fecha de consulta: 14 de julio de 2014. Disponible en: http://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/comentarios_decreto_colpsor.doc.pdf.
13. Carrascosa J. Inmunogenicidad en terapia biológica. Implicaciones en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:471-9.
14. Salinas E, Becerra F. Productos biológicos y biosimilares. *Diagnóstico (Perú)*. 2007;46:201-6.
15. Ventola CL. Biosimilars: Part 1: Proposed regulatory criteria for FDA approval. *P&T Journal*. 2013;38:270-87.
16. Puig L. Biosimilars in psoriasis 2015: What is next? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;Nov 11:pub.EBSCO. doi 10.1111/jdv.12843
17. Chiale C. Disposición N° 7729/2011. Ministerio de Salud. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Secretaría de Políticas. Regulación e Institutos; 21 de noviembre de 2011. Buenos Aires, Argentina. Fecha de consulta: 5 de febrero de 2015. Disponible en: <http://ar.vlex.com/vid/disposicion-n-xooao-333633198>.
18. Chiale C. Disposición No 7075/2011. Ministerio de Salud. ANMAT. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica., Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos; 14 de octubre 2011. Buenos Aires, Argentina. Fecha de consulta: 5 de febrero de 2015. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/retiros/octubre/Disposicion_7075-2011.pdf.

19. Araujo D. Consideraciones regulatorias sobre productos biológicos en Brasil. *Value in Health Regional Issues*. 2012;1:254-6.
 20. Arriola M. Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, instalación y operación de la farmacovigilancia. México, D.F.: Secretaría de Salud, COFEPRIS; 2012.
 21. Arriola M. Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, en materia de medicamentos biotecnológicos. México, D.F.: Secretaría de Salud, COFEPRIS; 2014.
 22. Arriola M. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados, centros de investigación o instituciones hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. México, D.F.: Secretaría de Salud, COFEPRIS; 2013.
 23. Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G, Orlando A, Danese S, Olivieri I, et al. The use of biosimilars in immune-mediated disease: A joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDEmaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmun Rev*. 2014;13:751-5.
 24. Zelenetz AD, Ahmed I, Braud EL, Cross JD, Davenport-Ennis N, Dickinson BD, Goldberg SE. NCCN Biosimilars White Paper: regulatory, scientific, and patient safety perspectives. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(Suppl 4):S1-22.
-
-

Prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis, Centro Dermatológico CES Sabaneta, abril a junio de 2012

Metabolic syndrome in patients with psoriasis, Centro Dermatológico CES Sabaneta, April-June 2012

Sol Beatriz Jiménez¹, Liliana Montoya², Andrés Gaviria³, Daniel Gómez³, Laura Morales³, Pamela Gallego⁴, Natalia De la Calle⁴

1. Médica dermatóloga; jefe, Servicio de Dermatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.
2. Magíster en Epidemiología; docente, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia.
3. Estudiante de quinto año, Universidad CES, Medellín, Colombia.
4. Médica dermatóloga, Universidad CES, Medellín, Colombia.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica, asociada al síndrome metabólico y a factores de riesgo cardiovascular que aumentan la morbilidad de quienes la padecen. Se estima que la prevalencia del síndrome metabólico en la población general varía entre 15 y 20 %, y, en el caso de los pacientes con psoriasis, puede aumentar hasta 39 %.

OBJETIVO. Establecer la prevalencia del síndrome metabólico en una cohorte de pacientes con diagnóstico o en tratamiento para psoriasis, que consultaron al Centro Dermatológico CES Sabaneta entre el 1º de abril y el 15 de junio de 2012.

MÉTODOS. Se llevó a cabo un estudio observacional y descriptivo de pacientes con psoriasis que consultaron, al menos una vez, al Centro Dermatológico CES Sabaneta, entre el 1º de abril y 15 de junio de 2012. Se les hizo el examen físico y se practicaron pruebas de laboratorio para determinar la gravedad de la enfermedad y la presencia de síndrome metabólico, y se calcularon medidas de tendencia central y dispersión, además de proporciones.

RESULTADOS. Se incluyeron 46 pacientes con psoriasis. El 63 % tenía una psoriasis leve y el 37 % tenía formas de moderada a grave; se encontró una prevalencia de síndrome metabólico de 56,5 %. En aquellos con formas clínicas leves de psoriasis, el síndrome metabólico estuvo presente en 62,1 % y, en las formas moderadas a graves, en 90 %. El 43,5 % de los pacientes con psoriasis y síndrome metabólico tenían un índice normal de masa corporal; el 32,6 % tenían sobrepeso; el 19,6% eran obesos y el 4,3 % tenían bajo peso.

CONCLUSIÓN. Los resultados de este estudio demuestran que la psoriasis es una enfermedad sistémica con una alta prevalencia de síndrome metabólico asociado. Este puede estar presente, independientemente de la gravedad de la enfermedad. Aun en las formas leves, se obtuvieron altas prevalencias de síndrome metabólico.

PALABRAS CLAVE: psoriasis, síndrome metabólico, prevalencia.

Correspondencia:

Sol Beatriz Jiménez

Email:

sjimenez@ces.edu.co

Recibido: 21 de abril de 2014.

Aceptado: 20 de octubre de 2014.

No se reportan conflictos de interés.

SUMMARY

BACKGROUND: Psoriasis is a chronic, systemic inflammatory disease, associated with metabolic syndrome and cardiovascular risk, factors that increase the morbidity of patients suffering from it. Prevalence of the metabolic syndrome in the general population varies between 15 and 20%, and in the case of patients with psoriasis it can increase up until 39%.

OBJECTIVE: To determine the prevalence of metabolic syndrome in a cohort of patients diagnosed and/or treated for psoriasis who attended the Centro Dermatológico CES Sabaneta between April 1st and June 15th, 2012.

METHODS: A descriptive study of patients with psoriasis who were seen at least once at the Centro Dermatológico CES Sabaneta, between April 1st and June 15th, 2012, was carried out. Central tendency measure, dispersion and proportions were calculated.

RESULTS: Forty six patients with psoriasis were included, 63% of them had a mild psoriasis and 37% had moderate to severe clinical forms. The prevalence of the metabolic syndrome was 56.5%: in patients with mild clinical forms of psoriasis was 62.1%, and 90% in moderate to severe forms. 43.5% of the patients with psoriasis and metabolic syndrome had a normal corporal mass index, 32.64% were overweight, and 19.68% were obese and 4.3% had low weight

CONCLUSION: This study shows that the study population had a high prevalence of metabolic syndrome associated with psoriasis, but mild forms also have an association with it, not only moderate to severe forms such as described in the literature.

KEY WORDS: psoriasis, metabolic syndrome, prevalence.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad sistémica inflamatoria, crónica, de la piel, uñas y articulaciones, mediada inmunológicamente^{1,2}. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), afecta entre 1 y 3 % de la población mundial^{3,4}. Es una enfermedad de distribución mundial, con una prevalencia global que varía entre 0,6 y 6,5 %, siendo mayor en los países nórdicos y menor en los ecuatoriales. En Colombia, el 3 % de las consultas dermatológicas correspondieron a psoriasis⁵. Esta enfermedad se caracteriza por la inflamación crónica y no contagiosa de la piel, que produce placas hiperqueratóticas, escamosas y gruesas, con una amplia variabilidad clínica.

Su causa etiológica es multifactorial, incluyendo la predisposición genética y los agentes ambientales, así como factores psicológicos, metabólicos, endocrinos, el trauma, el uso de ciertos medicamentos y el padecimiento de enfermedades infecciosas que pueden desencadenar y propagar una respuesta inmunitaria inapropiada⁶⁻⁹. Es

un trastorno hereditario y se piensa que, probablemente, ocurre por una interacción del sistema inmunitario con las capas profundas de la piel¹⁰.

La inflamación de la psoriasis es de tipo celular, en la cual hay un estímulo desconocido que activa las células dendríticas presentadoras de antígeno de la piel, que estimulan a las células T ayudadoras de tipo 1 (Th1) que inician una cascada de liberación de citocinas, tales como las interleucinas (IL) 6, 2 y 12, el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) y el interferón γ . Están implicadas también células Th productoras de IL-17 e IL-23. Lo anterior resulta en el reclutamiento y activación de otros tipos de células, como las endoteliales y los neutrófilos, y en la producción de quimiocinas y factores de crecimiento, que llevan a la proliferación y diferenciación anormal de queratinocitos, angiogénesis e inflamación crónica¹¹.

En el síndrome metabólico intervienen múltiples factores de riesgo cardiovascular, que incluyen obesidad central, dislipidemia, intolerancia a la glucosa y presión arterial elevada. Se caracteriza por ser un estado proinflamatorio o trombótico, con niveles elevados de IL-6,

| CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICO |
|---|
| Obesidad abdominal: circunferencia abdominal mayor de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres. |
| Elevación de triglicéridos mayor de 150 mg/dl o estar bajo tratamiento. |
| Disminución del HDL: menor de 40 mg/dl en hombres y de 50 mg/dl en mujeres, o estar bajo tratamiento. |
| Elevación de la presión arterial: mayor de 130/85 mm de Hg, o estar bajo tratamiento. |
| Elevación de la glucosa: mayor de 110 mg/dl o estar bajo tratamiento. |

TABLA 1. Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico, según el National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III).

FNT- α , inhibidor del activador del plasminógeno, fibrinógeno y proteína C reactiva. La fisiopatología es atribuida a la resistencia a la insulina mediada por adipocitocinas, como el FNT- α , y disminución de la leptina y la adiponectina^{12,13,14}. El exceso de ácidos grasos libres en pacientes con sobrepeso, altera la acción de la insulina en el músculo esquelético y en el hígado, lo que lleva a resistencia a la misma¹⁵. Esto conduce a la excesiva producción de citocinas proinflamatorias (del tipo Th1) y factores protrombóticos en el tejido adiposo y hepático, incluyendo FNT- α , IL-6, proteína C reactiva y fibrinógeno. Por lo tanto, este síndrome está asociado a diabetes de tipo 2, enfermedad coronaria, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, y a condiciones inflamatorias como la psoriasis, la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico¹⁶.

En la **TABLA 1** se listan los criterios del síndrome metabólico, según el *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP ATP III), los cuales son los más aceptados y aplicables a nuestra población. También existen los criterios de la OMS y los de la Fundación Internacional de la Diabetes, los cuales se basan en parámetros similares.

El diagnóstico se hace con la presencia de tres criterios.

Tanto la psoriasis como el síndrome metabólico comparten la misma falta de regulación inflamatoria, con exceso de producción de citocinas Th1. Se considera que los pacientes con psoriasis están predispuestos a desarrollar síndrome metabólico y, por consiguiente, enfermedad cardiovascular^{11,17,18,19}.

También, hay datos de que se encuentra involucrado un factor genético. Los genes *PSORS2*, *PSORS3* y *PSORS4* están asociados con propensión a la psoriasis y al síndrome metabólico²⁰.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo de una cohorte de pacientes con psoriasis, que en algún momento consultaron al Centro Dermatológico CES Sabaneta. El objetivo general del estudio fue determinar la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con diagnóstico o en tratamiento para psoriasis, en el Centro Dermatológico de Sabaneta entre los años 2010 y 2011, además de describir la población según las variables sociodemográficas y clínicas, como hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, las distintas formas clínicas de psoriasis y tiempo de evolución de la enfermedad, y los hábitos de vida que pudieran desencadenar el síndrome metabólico, como el consumo de cigarrillo y licor, y el ejercicio físico.

Dicho estudio se llevó a cabo entre el 1º de abril y el 15 de junio de 2012. Para la muestra se incluyeron aquellos pacientes que estaban en las bases de datos del servicio, que al momento constaba de 285. Solo se lograron contactar y aceptaron participar en el estudio 53 pacientes, que fue la población estudiada. De estos 53, sólo se incluyeron 46, ya que en los 7 restantes no se practicaron las pruebas de laboratorio.

Se consideraron los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico previo de psoriasis de cualquier tipo y gravedad, disponibilidad del paciente para responder la encuesta, evaluación clínica y práctica de los exámenes de laboratorio. Se excluyeron los que no aceptaron participar.

Los pacientes fueron citados para evaluación por dos dermatólogos y se les hizo una encuesta. Se sometieron a un examen físico completo y se les ordenaron exámenes de laboratorio. Se diseñó un instrumento en Excel (Office Excel® compatible con Windows 7) que permitió recolectar de forma adecuada todas las variables establecidas (**TABLA 2**).

Para la medición de la gravedad de la psoriasis, se tomó en cuenta el índice PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), así: formas leves, puntuaciones entre 0 y 10; y moderadas a graves, mayores de 10^{5,12}. El PASI discrimina la gravedad en leve, menor de 10, y moderada a grave, mayor de 10; no hace subclasificaciones, ni clasifica la psoriasis en moderada a partir de valores de 5.

La encuesta de recolección de datos incluyó todas las variables demográficas y clínicas. En los datos del

| DEMOGRÁFICAS | ENFERMEDADES (DIAGNOSTICADAS ANTES DEL ESTUDIO) | ANTECEDENTES FAMILIARES | PSORIASIS |
|--------------------------------------|---|-------------------------|---------------------|
| Edad | Diabetes | Diabetes | Gravedad (PASI) |
| Sexo | Hipertensión | Hipertensión | Tiempo de evolución |
| Estado civil | Cáncer | Dislipidemia | Forma clínica |
| Estrato socioeconómico (dane.gov.co) | Dislipidemia | Cáncer | |
| Peso | Enfermedad coronaria | | |
| Talla | | | |

TABLA 2. Variables del estudio.

| ACTIVIDAD FÍSICA | HÁBITOS ALIMENTARIOS (PORCIONES DIARIAS) | CONSUMO DE LICOR Y TABAQUISMO | EXÁMENES CLÍNICOS | EXÁMENES DE LABORATORIO |
|------------------------|--|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Tipo de ejercicio | Grasas | Frecuencia | Peso | Glucemia |
| Tiempo | Harinas | Numero de copas o cigarrillos diarios | Talla | Colesterol |
| Frecuencia a la semana | Azúcares | | IMC | Triglicéridos |
| | Verduras | | Circunferencia abdominal | HDL |
| | Frutas | | Presión arterial | |
| | | | Frecuencia cardiaca | |

examen físico se incluyó el índice de masa corporal (IMC); para su medición, se dividió el peso en kg por la talla en m² y se interpretó así: 18,5 o menos, peso bajo; de 18,5 a 24,99, peso normal; de 25 a 29,99, sobrepeso; y mayor de 30, obesidad. Se investigaron las formas de alimentación de cada uno de los pacientes, discriminando la ingestión diaria en número de carnes, grasas, harinas, verduras, frutas y dulces. Entre las variables de laboratorio, se incluyeron las mediciones de colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL y glucemia.

El diagnóstico de síndrome metabólico se hizo con base en los criterios del NCEP ATP III, porque eran los que más se adecuaban a nuestra población^{21,22}. El proyecto fue enviado a la Universidad CES, el cual fue aprobado por el Comité Operativo de Investigaciones y de Ética de la Facultad de Medicina, y el estudio fue conducido según los principios éticos de la declaración de Helsinki. El análisis estadístico se hizo con el programa SPSS®, versión 8.

Para las variables cuantitativas se calcularon las

medidas de tendencia central, como la media y la mediana, y de dispersión, como la varianza y la desviación estándar.

Para las variables cualitativas, se tuvieron en cuenta medidas como las proporciones o las razones.

Se calculó la prevalencia de síndrome metabólico en aquellos pacientes con diagnóstico o tratamiento para psoriasis, con su respectivo intervalo de confianza.

RESULTADOS

De los 46 pacientes incluidos en el estudio, 28 (63 %) eran hombres y 17 (37 %) mujeres, en edades comprendidas entre los 14 y los 73 años, con promedio de 50,71 años. El 60,9 % vivía en estrato 3. El 10,9 % de los pacientes tenía antecedentes personales de diabetes, el 37 %, de hipertensión arterial, el 43,5 %, de dislipidemia, y el 6,5 %, de enfermedad coronaria. Ninguno tenía antecedentes de

cáncer. El 45,7 % de la población tenía historia familiar de enfermedad coronaria.

Las formas clínicas de psoriasis estaban distribuidas así: en placas, 82,6 %, en gotas, 2,2%, y palmo-plantar, 2,2 %. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 14,2 años (rango, 0,30-53). El 63 % de los pacientes tenía una psoriasis leve y, el 37 %, formas moderadas a graves.

De la población estudiada, 14 (30,4 %) pacientes consumían alcohol, de los cuales la mitad prefería el aguardiente, con un promedio de 8,3 copas, 1,3 veces por semana. El 28,6 % de los pacientes con un PASI moderado a grave consumía licor, pero no se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el PASI de los que consumían licor y el de los que no lo hacían. Respecto al consumo de cigarrillo, 35 (76,1 %) pacientes no eran fumadores y de los 11 (23,9 %) restantes, 3 iniciaron su consumo antes de los 18 años y, en promedio, consumían 5,2 cigarrillos al día (rango, 2-12 cigarrillos al día). El 27,3 % de los fumadores presentaba PASI moderado a grave, en comparación con el 25,7% de los no fumadores, y no se observó una diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos sobre los hábitos de vida saludable mostraron que 15 (32,6%) pacientes no hacían ejercicio, 28 (60,9%) caminaban, 2 (4,3%) trotaban y 1 (2,2 %) practicaba el ciclismo. El promedio de veces por semana era: en los que caminaban, 4,89 veces, 44,82 minutos; en los que trotaban, 5 veces a la semana, 45 minutos en promedio, y en el que practicaba ciclismo, 5 veces por semana, 90 minutos.

La media del índice de masa corporal fue de 26 kg/m², con una desviación estándar de 5,0 (rango, 16,41 a 38,37).

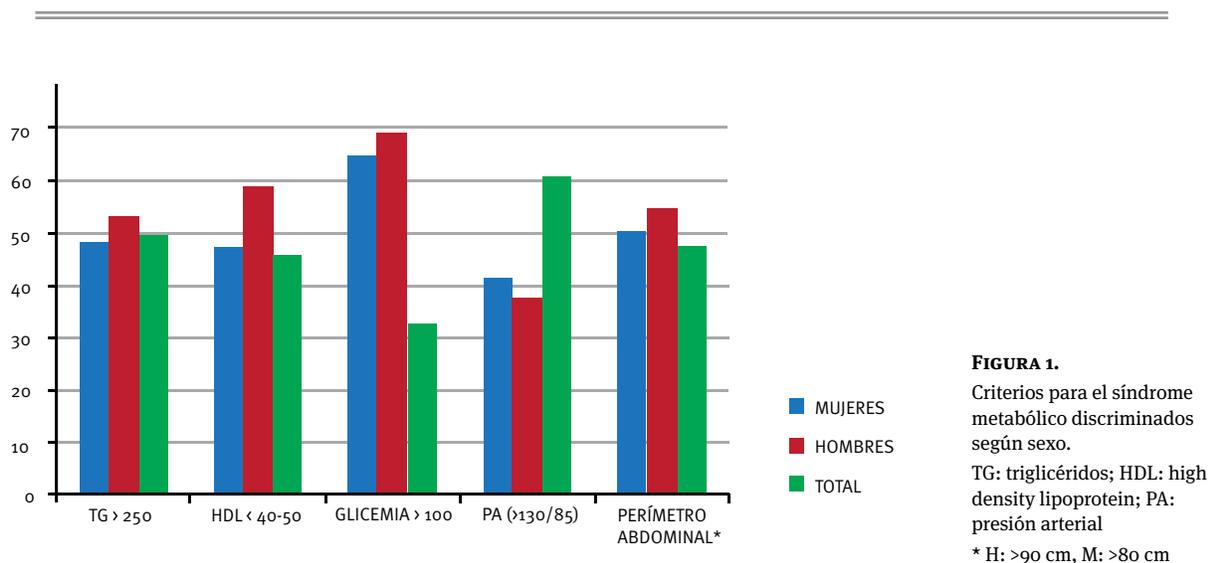
El 43,5 % de la población en estudio tenía un IMC normal; el 32,6 % sufría sobrepeso, el 19,6 % eran obesos y el 4,3% tenía bajo peso.

Los valores obtenidos en los parámetros para determinar el síndrome metabólico, se presentan en la **FIGURA 1**. Se obtuvo una prevalencia general de síndrome metabólico en la población en estudio de 56,5% (58,8 % en mujeres y 55,2 % en hombres) y, cuando se cruzó con el PASI (gravedad), se obtuvo 62,1 % para las formas leves y 90 % para las formas moderadas a graves. De los pacientes con psoriasis sin síndrome metabólico, 60 % tenía un IMC normal, 25 %, sobrepeso, 10%, peso bajo, y 5 %, obesidad. De aquellos con psoriasis y síndrome metabólico, el 30,8 % tenía un IMC normal, el 38,4 %, sobrepeso, y el 30,8 %, obesidad.

DISCUSIÓN

La psoriasis es una enfermedad sistémica asociada a otras concomitantes como el síndrome metabólico, con muchos efectos deletéreos en la calidad de vida de las personas y una menor tasa de supervivencia a 10 años. El sufrir de psoriasis aumenta de manera independiente 6,2 % el riesgo absoluto de sufrir en los siguientes 10 años un evento cardiovascular mayor²³. El tratamiento para la psoriasis contribuye a la reducción de varios factores de riesgo cardiovascular tales como la inflamación y el estrés oxidativo, lo cual puede disminuir las probabilidades de dichos eventos¹⁴.

Se estima que la prevalencia del síndrome metabólico en la población general varía de 15 al 20 % y, en los casos



de psoriasis, puede aumentar hasta 39 %²⁴. En América Latina se estima que una de cada tres o cuatro personas mayores de 20 años presenta criterios diagnósticos para síndrome metabólico; la prevalencia aumenta con la edad y es más frecuente en las mujeres²⁵.

De los cinco criterios diagnósticos de síndrome metabólico, la obesidad abdominal y la hiperlipemia o dislipidemia (aumento de los triglicéridos y disminución de la HDL), son los factores más importantes en casos de asociación de este síndrome con psoriasis. En general, se ha estimado que la asociación con algunos de los criterios oscila entre 1,7 y 2,0 veces. En Colombia, los reportes de Rojas, *et al.*, en una población de pacientes con psoriasis y síndrome metabólico en la ciudad de Bogotá, reportó una prevalencia de 59,6 %, muy semejante a la obtenida en nuestra población (56,5 %). En otros estudios, como el de Gisondi, *et al.*, se obtuvo una prevalencia de 30,1 %, en comparación con una de 20,6 % en la población de control ($p=0,005$; $OR=1,65$, intervalo de confianza de 95 %: 1,16-2,35), comparada con la población colombiana^{14,26}.

En este estudio, el síndrome metabólico fue más frecuente en hombres, a diferencia de la población de Bogotá, en la cual fue más prevalente en mujeres^{27,28}.

La edad promedio fue de 50 años, lo que podría estar relacionado más frecuentemente con el síndrome metabólico, asociado, además, a malos hábitos alimentarios, ejercicio, tabaquismo y consumo de licor, y psoriasis^{2,6,16}. De los pacientes sin psoriasis, el 30 % de los mayores de 50 años y hasta el 40 % de los mayores de 60, pueden presentar síndrome metabólico²⁸.

La mayoría de los pacientes de este estudio presentaba una psoriasis leve, como en el estudio de Rojas, *et al.*, y en las estadísticas mundiales⁵, pero aun así, mostraban una mayor prevalencia de síndrome metabólico, asociada a mayor riesgo cardiovascular. Esta asociación es controvertida, ya que Mehta, *et al.*, y Malbris, *et al.*, reportaron que la psoriasis por sí misma conlleva un incremento en la mortalidad por enfermedad cardiovascular^{1,2,6,29,30}. La relación exacta entre la inflamación cutánea y el síndrome metabólico no está completamente entendida, aunque se ha observado que los cambios metabólicos no son una consecuencia exclusiva de la enfermedad cutánea de larga evolución, sino que, de hecho, pueden preceder el inicio de la psoriasis³¹. Por otro lado, Gisondi, *et al.*, Mebazaa, *et al.*, y Nisa, *et al.*, no encontraron correlación entre la gravedad de psoriasis y la prevalencia de síndrome metabólico^{12,13,20}. A pesar de que la mayoría de nuestros pacientes tenía formas leves de psoriasis, presentaban una alta prevalencia de síndrome metabólico, estableciendo que este podría estar presente en

los pacientes con psoriasis, independientemente de la gravedad de la enfermedad.

El 52% de nuestra población tenía un IMC elevado, de los cuales 32% estaban en sobrepeso y 19,6% eran obesos, a pesar de que la mayoría realizaban actividad física de manera regular, con un promedio de cinco veces por semana. Hay información sustancial que indica que la psoriasis se relaciona con un riesgo incrementado de obesidad; sin embargo, se desconoce la relación de causalidad. En algunos estudios de cohorte se sugiere que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de psoriasis. No obstante, los resultados de grandes bases de datos sobre psoriasis señalan el aumento de peso como posterior al inicio de la enfermedad.

Henseler y Christophers reportaron una correlación positiva entre psoriasis y obesidad, igual que en un gran número de estudios transversales, donde observaron que un IMC alto coincide con formas más graves de psoriasis^{20,31,32}. Naldi, *et al.*, en un estudio de 2.000 pacientes, encontraron que los obesos (criterio para síndrome metabólico) tenían una psoriasis más grave y eran más resistentes al tratamiento, comparados con los no obesos³². Hossler, *et al.*, “observaron dos pacientes con un índice de masa corporal mayor de 50 kg/m² que mejoraron significativamente de la psoriasis después de cirugía bariátrica y pérdida de peso”³³.

No obstante, Herron, *et al.*, encontraron que los pacientes con psoriasis eran dos veces más propensos a ser obesos, comparados con la población general³⁴. Más tarde, Naldi, *et al.*, identificaron la obesidad como un factor de riesgo independiente asociado a la psoriasis, habiendo 16 % de obesos al momento del diagnóstico de psoriasis³².

En un importante estudio prospectivo de cohorte en mujeres jóvenes, se confirmó que la obesidad precedía a la psoriasis, encontrándose que el peso corporal estaba directamente asociado con el riesgo de desarrollar psoriasis^{35,36}. Se sabe que la obesidad está asociada con un grado de inflamación persistente caracterizado por incrementos en los niveles de leptina, resistina, IL-6, TNF- α , IL-8 y MCP-1, los cuales podrían aumentar el grado de inflamación en la psoriasis^{35,37}. Además, la psoriasis se acompaña de hiperhomocisteinemia, factor de riesgo que propicia la disfunción endotelial, causando aterosclerosis y trombosis venosa^{38,39}.

Esta población realizaba una actividad física adecuada y frecuente, tenía un consumo de licor y cigarrillos relativamente bajo y, a pesar de esto, la prevalencia de síndrome metabólico fue alta, por lo que la psoriasis podría considerarse como un factor desencadenante de enfermedad metabólica^{1,2,6,16}. La mayoría de la población era de estrato 3 (según la clasificación

en Colombia, corresponde al medio-bajo: usuarios con menores recursos y beneficiarios de subsidios en los servicios públicos domiciliarios).

Existen reportes donde se establece la relación entre la condición socioeconómica y los hábitos alimentarios, como el de Regidor, *et al.*, en población adulta española; comparando las variables del síndrome metabólico con los factores socioeconómicos, se encontró una mayor frecuencia de este síndrome, especialmente en mujeres que presentaban condiciones socioeconómicas más bajas y mayor grado de sedentarismo⁴⁰.

Se podría decir que a mejor nivel social, mayor consumo de proteínas y menor de harinas. En Medellín, se sabe que la base del aporte calórico son los cereales y derivados, y existe una relación directamente proporcional entre el estrato socioeconómico y el consumo de carbohidratos, e inversamente proporcional con las proteínas⁴¹. La población estudiada demostró mayor ingestión de harinas, baja cantidad de proteínas, dulces, huevos y grasas insaturadas, lo que lleva a un desequilibrio nutricional, que en nuestra población se reflejó en sobrepeso y obesidad, factores predisponentes para el desarrollo de síndrome metabólico.

En un estudio de Takahashi, *et al.*, sobre el síndrome metabólico y la dieta, se concluyó que el consumo de grasas saturadas y fibra disminuye el riesgo cardiovascular^{9,42}. La alteración concomitante más frecuente en nuestros pacientes fue la dislipidemia, como lo reportado en estudios previos, en los cuales se ha demostrado su asociación^{33,35}, además de preceder en algunos casos el inicio de la psoriasis⁴³. Aunque no se ha confirmado una relación directa entre psoriasis y dislipidemia, Akhyani y Gottlieb demostraron que en la psoriasis es más común encontrar niveles altos de lípidos, hecho que puede ser responsable de la alta prevalencia de accidentes cardiovasculares en estos pacientes. Esto puede explicarse por el efecto que tienen los adipocitos sobre las citocinas proinflamatorias, como el FTN- α y la IL-6, las cuales aumentan y alteran el nivel de ácido+s grasos libres, colesterol y lípidos²³.

Muchos de nuestros pacientes (10,9 %) eran diabéticos y posiblemente los valores de glucemia se encontraban en rangos normales, ya que estaban en tratamiento. La relación entre psoriasis y resistencia a la insulina o diabetes mellitus de tipo 2, se ha demostrado especialmente en mujeres, relacionada con un IMC elevado, como lo reflejado en este estudio^{16,17,23,34,44}. Hay mayor prevalencia de resistencia a la insulina en pacientes con psoriasis. Kaye, *et al.*, encontraron que la psoriasis podía aumentar el riesgo del desarrollo de diabetes^{4,35}. La asociación entre psoriasis y diabetes de tipo 2, es aún mayor. En múltiples estudios transversales se encontró que la psoriasis,

especialmente la más grave, otorgaba un riesgo mayor (2,48 veces más) de presentar diabetes^{35,45}. En un estudio de casos y controles en Israel, se encontró que los pacientes con psoriasis tuvieron 27,9% de prevalencia de diabetes mellitus, mientras que en el grupo de control fue de 19,5 %⁴³. También, se observó una mayor predisposición a hipertensión arterial (4 % en psoriáticos y 37,2 % en controles)⁴³. El 29,4 % de los pacientes con psoriasis eran obesos, en comparación con 23,5 % de los controles, y hubo dislipidemia en 50,9 % de los enfermos, en comparación con 44,2 % de los controles⁴³.

En diversos estudios se ha demostrado una asociación entre psoriasis y dislipidemia aterogénica, con aumento en las concentraciones de triglicéridos en plasma, VLDL y LDL, y disminución de HDL^{30,33}. Esto involucra una mayor incidencia de infartos miocárdicos, tromboflebitis, embolia pulmonar y accidentes cerebrovasculares. Desde el punto de vista metabólico, la psoriasis puede ser un factor de riesgo agresivo, aun en pacientes jóvenes. Esto hace indispensable el diagnóstico temprano y el manejo oportuno, para evitar complicaciones y enfermedades concomitantes, y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La pérdida de peso por medio de restricción calórica, mejora las enfermedades metabólicas concomitantes, y disminuye la resistencia a la insulina, los lípidos en suero y las cifras de presión arterial³⁵.

Algunos medicamentos utilizados en la psoriasis, como los retinoides o la ciclosporina, pueden inducir dislipidemia o empeoramiento del perfil metabólico del paciente¹⁷. Otros, como las estatinas, no sólo ayudan a modular algunos elementos del síndrome metabólico como la dislipidemia, sino que han demostrado disminuir la respuesta inflamatoria, mejorando, en algunos casos, las manifestaciones de la psoriasis¹⁴.

CONCLUSIÓN

La psoriasis no puede considerarse una condición de la piel solamente, sino más bien, una enfermedad inflamatoria sistémica, que se asocia con varias enfermedades cardio-metabólicas concomitantes y aumento del riesgo cardiovascular. El médico debe tener presente esta combinación, para estar atento a detectar los síntomas tempranos y hacer un seguimiento clínico y de laboratorio en todos los casos de psoriasis, independientemente de su gravedad y, en especial, en aquellos con enfermedades de larga evolución. El dermatólogo debe trabajar en equipo con otros especialistas, para poder proporcionarles a sus pacientes un tratamiento óptimo que produzca un mayor impacto en su enfermedad y mejore el pronóstico.

REFERENCIAS

- Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, Jörg PC, Puig L, Emery P, *et al.* Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1785-96.
- Lin HW, Wang KH, Lin HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: A 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:495-501.
- Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol.* 2011;147:419-24.
- Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:895-902.
- González C, Londoño A, Castro L. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia. Bogotá: Panamericana Formas e Impresos; 2012.
- Zindanci I, Albayrak O, Kavala M, Kocaturk E, Can B, Sudogan S, *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Scientific World Journal.* 2012;2012:312463.
- Shelling ML, Federman DG, Prodanovich S, Kirsner RS. Psoriasis and vascular disease: An unsolved mystery. *Am J Med.* 2008;121:360-5.
- El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, Omran E, George S, Neseem N, *et al.* Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: A potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:661-6.
- Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol.* 2012;39:212-8.
- Vélez N, Bohórquez L, Corrales MF, Orrego S, Jiménez SB, Zuluaga A, Ochoa FL. Caracterización de los pacientes con psoriasis en tratamiento con fototerapia. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2011;19:100-6.
- Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, *et al.* Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2004;68:975-81.
- Fu LW, Vender R. Systemic role for vitamin D in the treatment of psoriasis and metabolic syndrome. *Dermatol Res Pract.* 2011;2011:276079.
- Hulthe J, Hultén LM, Fagerberg B. Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentrations are associated with the metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: Atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism.* 2003;52:1612-4.
- Ghazizadeh R, Tosa M, Ghazizadeh M. Clinical improvement in psoriasis with treatment of associated hyperlipidemia. *Am J Med Sci.* 2011;341:394-8.
- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;9468:1415-28.
- Alsufyani MA, Golant AK, Lebwohl M. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol Ther.* 2010;23:137-43.
- Dreiherr J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: A population-based study. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:561-5.
- Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Comorbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:147-51.
- Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci.* 2010;7:284-9.
- Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: Epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:416-22.
- Kimball AB, Guérin A, Tsaneva M, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, *et al.* Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:157-63.
- Barona MI, Escobar CE. Psoriasis y parapsoriasis En: Falabella R, Victoria J, Barona MI, Domínguez L. Fundamentos de Medicina Dermatológica. Séptima edición. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2009. p. 64-9.
- Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, *et al.* Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med.* 2011;124:775.e1-6.
- Londoño A, González C, Castro L, Puig LI. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Colomb Reumatol.* 2013;20:228-36.
- Rosas J, González A, Aschner P, Bastarrachea B. Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. Consensos ALAD. 2010;18:25-44.
- Gisoni P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157:68-73.
- Rojas R, Castellanos H, Peñaranda E. Prevalencia del síndrome metabólico, gravedad clínica y calidad de vida en pacientes con psoriasis del Hospital Universitario de La Samaritana. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2013;21:220-5.
- Reyes MA, Paternina H, Garzón H. Guías síndrome metabólico. Primera edición. Bogotá: Thomson PLM, S.A.; 2009. p. 234-47.
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296:1735-41.
- Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJG, Neumann HAM. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis.* 2007;190:1-9.
- Martyn-Simmons CL, Ranawaka RR, Chowienczyk P, Crook MA, Marber MS, Smith CH, *et al.* A prospective case-controlled cohort study of endothelial function in patients with moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2011;164:26-32.
- Naldi L, Addis A, Chimenti S, Giannetti A, Picardo M, Tomino C, *et al.* Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatol Basel Switz.* 2008;217:365-73.
- Hossler EW, Maroon MS, Mowad CM. Gastric bypass surgery improves psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:198-200.
- Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, *et al.* Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141:1527-34.
- Gisoni P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat ADC.* 2010;18:297-304.
- Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med.* 2007;167:1670-5.

37. Johnston A, Arnadóttir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsson AA, Gunnarsson SI, et al. Obesity in psoriasis: Leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol*. 2008;159:342-50.
 38. Cakmak SK, Gül U, Kiliç C, Gönül M, Soylu S, Kiliç A. Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:300-3.
 39. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:529-34.
 40. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Banegas JR, Domínguez V, Rodríguez-Artalejo F. Influencia a lo largo de la vida de las circunstancias socioeconómicas, de la inactividad física y de la obesidad sobre la presencia de síndrome metabólico. *Rev Esp Salud Pública*. 2007;81:25-31.
 41. McDonald I, Connolly M, Tobin AM. A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism. *J Nutr Metab*. 2012;2012:965385.
 42. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:225-30.
 43. Singh G, Aneja SPS. Cardiovascular comorbidity in psoriasis. *Indian J Dermatol*. 2011;56:553-6.
 44. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatol Treat*. 2008;19:5-21.
 45. Cohen AD, Dreither J, Shapiro Y, Vidavsky L, Vardy DA, Davidovici B, et al. Psoriasis and diabetes: A population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:585-9.
-
-

Omalizumab en dermatología

Omalizumab in Dermatology

Victoria Lucía Dávila¹, Margarita María Velásquez²

1. Médica, Universidad Pontificia Bolivariana, Clínica Cardiovid, Medellín, Colombia
2. Dermatóloga y doctora en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología; profesora, Sección de Dermatología, Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

RESUMEN

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal 'humanizado' que se une selectivamente a IgE libre, inhibiendo su unión a los receptores, tanto el de alta afinidad (FcεRI) en la superficie de mastocitos y basófilos, como el de baja afinidad (FcεRII). Actualmente, se encuentra aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del asma grave no controlada; sin embargo, existen otras enfermedades en las cuales se ha demostrado su efectividad. Condiciones dermatológicas como la urticaria crónica, la dermatitis atópica, la mastocitosis cutánea y el penfigoide ampoloso, son algunas de ellas. Esta revisión se enfoca en documentar los hallazgos sobre el uso del omalizumab en el tratamiento y control de enfermedades cutáneas.

PALABRAS CLAVE: omalizumab, urticaria crónica, dermatitis atópica, penfigoide ampoloso, mastocitosis cutánea.

SUMMARY

Omalizumab is a monoclonal humanized antibody which selectively binds to the free IgE avoiding its binding to both the high affinity receptor (FcεRI) on the surface of mast cells and basophils, and the low affinity receptor (FcεRII). It is currently approved by the Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of severe non controlled asthma. Its effectiveness has also been demonstrated in dermatological diseases, such as: chronic urticaria, atopic dermatitis, cutaneous mastocytosis and bullous pemphigoid. This review focuses on the report of the existent evidence in the literature about the effect of omalizumab in treating and controlling cutaneous diseases.

KEY WORDS: Omalizumab, chronic urticaria, atopic dermatitis, bullous pemphigoid, cutaneous mastocytosis.

Correspondencia:

Margarita María Velásquez

Email:

mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 18 de enero de 2014.

Aceptado: 2 de febrero de 2014.

Conflictos de interés:

Margarita María Velásquez ha participado como consultora o conferencista para los laboratorios Abbott, Abbvie, Frosst, Merk Sharp & Dohme, Novartis y Pfizer.

INTRODUCCIÓN

La inmunoglobulina E (IgE) es un anticuerpo fundamental en la fisiopatología de las condiciones alérgicas. La IgE es producida por los linfocitos B en respuesta a una exposición inicial a un alérgeno; esta IgE se une a sus receptores y, durante una segunda exposición al

alérgeno, éste es reconocido por la IgE unida a sus receptores, causa un entrecruzamiento entre los complejos alérgeno-IgE-receptor, e induce la degranulación de la célula y, con ella, la secreción de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y citocinas, entre otros mediadores, lo que finalmente resulta en las manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I¹. Aunque

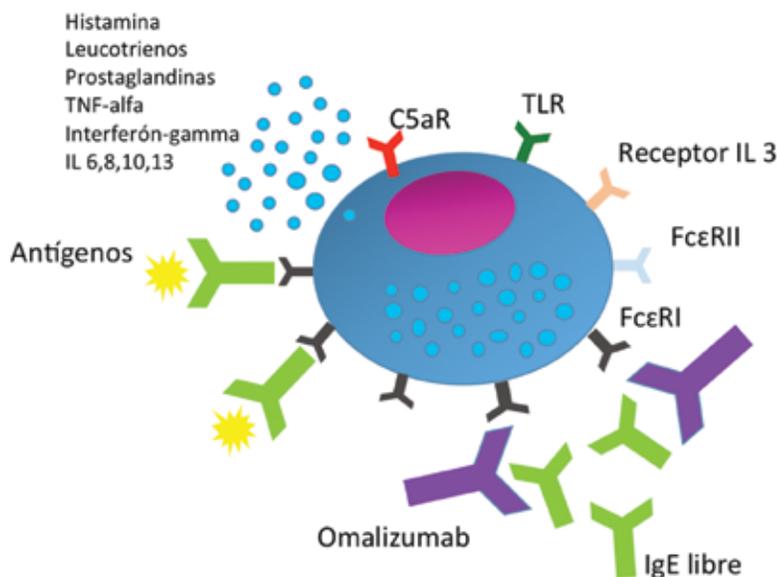


FIGURA 1. Activación del mastocito y mecanismos de acción del omalizumab. El mastocito tiene una gran cantidad de receptores, entre ellos, receptores para el complemento C5a, receptores para interleucinas como la IL-3, TLR, y receptores de gran afinidad para IgE (FcεRI) que, al ser activados, generan una respuesta con la posterior liberación de histamina. El omalizumab se une a la IgE circulante, evitando la interacción entre el FcεRI y la IgE, y por ende, inhibe el entrecruzamiento de los receptores, evitando así la activación del mastocito y su posterior degranulación. En urticaria crónica espontánea, donde los niveles de IgE son normales o ligeramente elevados, se propone que el omalizumab actúe como un agente estabilizador del mastocito, al inducir regulación negativa de la expresión del FcεRI y otros efectos inmunomoduladores en otras células del sistema inmunitario.

la mayor parte de los hallazgos demuestra que la IgE induce la reacción alérgica debido, principalmente, a la unión con el receptor de alta afinidad (FcεRI), existen pocos datos experimentales que también hayan sugerido que la unión de IgE al receptor de baja afinidad (FcεRII), localizado en diversas células como linfocitos B, macrófagos y plaquetas, pudiera tener algún papel.

La primera vez que se planteó la posibilidad de tratar enfermedades mediadas por IgE, fue en 1970, con los experimentos de Kohler y Milstein. Sin embargo, solo hasta 1993 se desarrolló el omalizumab, el cual cambió la historia del tratamiento de varias enfermedades mediadas por la IgE o su receptor².

El omalizumab es un anticuerpo monoclonal ‘humanizado’ que se une selectivamente a IgE libre o intersticial; se une al dominio Cε3 en la porción Fc, muy cerca del sitio de unión de la IgE con los receptores FcεRI en la superficie de mastocitos y basófilos, como el receptor FcεRII. La unión de omalizumab al dominio Cε3 hace que

no se una a la IgE fijada en la superficie celular, lo que minimiza los riesgos de anafilaxia y previene la degranulación celular. Al omalizumab unirse a la IgE libre, induce regulación negativa del receptor FcεRI e incrementa la estabilidad de mastocitos y basófilos. Los mecanismos de la estabilización de mastocitos y basófilos no se conocen completamente y se han relacionado con disminución del balance de proteínas activadoras tirosininasas (Lyn, Syk) frente a las proteínas inhibidoras tirosinafosfatasa SHIP-1 y SHIP-2, en la vía de señalización del receptor de alta afinidad³. También, podría modular otros tipos celulares que expresan receptores de baja afinidad para la IgE, como algunos subtipos de linfocitos B y de células dendríticas^{4,5}, entre las que se destacan las células de Langerhans que también expresan receptores de alta afinidad para la IgE.

El bloqueo de la interacción de la IgE con sus receptores, debido a su unión con el omalizumab, hace que haya una reducción de la IgE libre en el plasma y, a su

| ENFERMEDAD | USO | REFERENCIAS |
|----------------------|--|----------------------|
| Urticaria crónica | Tratamiento de tercera línea en pacientes que no mejoran con antihistamínicos no sedantes a dosis estándar y después de aumentar su dosis hasta cuatro veces la dosis estándar | 1-4,6,18,22-30,53-58 |
| Dermatitis atópica | Tratamiento de la dermatitis atópica grave resistente a otros tratamientos, de especial utilidad en los pacientes que, además, son asmáticos. | 1,2,3,8,10,32-38 |
| Penfigoide ampoloso | Tratamiento en pacientes resistentes al tratamiento con esteroides y otros inmunosupresores, y como agente ahorrador de esteroides | 40-46 |
| Mastocitosis cutánea | Tratamiento de mastocitosis sistémica y anafilaxis idiopática recurrente en pacientes resistentes a otros medicamentos | 3,8,10,47-52 |

TABLA 1. Uso potencial de omalizumab en condiciones dermatológicas.

| URTICARIA CRÓNICA ESPONTÁNEA | URTICARIAS INDUCIBLES |
|--|--|
| Presencia de habones o angioedema de más de seis semanas de duración, en ausencia de factores desencadenantes externos conocidos | Dermografismo sintomático o urticaria facticia Urticaria por frío Urticaria por presión Urticaria solar Urticaria por calor Angioedema vibratorio Urticaria colinérgica Urticaria de contacto Urticaria acuagénica |

TABLA 2. Tipos de urticaria crónica.

vez, una disminución indirecta en el número de receptores FcεRI en células diana⁶. Sin embargo, existen datos clínicos y de laboratorio que sugieren un mecanismo de acción multifactorial, que además, actúa sobre otras dianas celulares en el sistema inmunitario, llevando al control de la activación de mastocitos y basófilos por mecanismos inmunitarios, alérgicos o ambos, modulando su activación y la liberación de histamina, leucotrienos, prostaglandinas y citocinas, entre otros mediadores; por ende, disminuye los síntomas en una amplia gama de enfermedades en dermatología (**FIGURA 1**).

Actualmente, se encuentra aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento del asma grave no controlada y la urticaria crónica⁷. Sin embargo, existen otras enfermedades en las cuales se ha demostrado su efectividad, como la rinitis alérgica, la alergia a algunos alimentos –como el maní–, la alergia al látex, la poliposis nasal, la gastroenteritis eosinofílica⁸ y otras enfermedades dermatológicas como la dermatitis atópica, el penfigoide ampoloso y la mastocitosis cutánea, que

están asociadas con la liberación de estos mediadores, ya sean mediados o no por IgE^{9,10}. Diversos investigadores han evaluado si el omalizumab tiene algún efecto sobre estas enfermedades cutáneas, con resultados prometedores (**TABLA 1**).

Esta revisión se enfoca en presentar los hallazgos del papel del omalizumab en el tratamiento y en el control de enfermedades cutáneas.

URTICARIA CRÓNICA

La urticaria crónica puede afectar entre 0,8 y 1,5 % de la población general y hasta a 3 % de los pacientes dermatológicos. Se define como la presencia de habones, angioedema o ambos, de más de seis semanas de duración.

Se clasifica como urticaria espontánea, cuando no hay desencadenantes externos, e inducida, cuando los síntomas son desencadenados por estímulos físicos como la presión, el frío, el calor o la vibración, entre otros (**TABLA 2**). La urticaria crónica espontánea se divide, a

"La urticaria crónica es una enfermedad que afecta notablemente la calidad de vida de los pacientes, su trabajo por días laborales perdidos por incapacidad, su autoimagen, su calidad del sueño e, incluso, su vida social"

su vez, en autoinmunitaria, cuando la prueba de suero o de plasma autólogo es positiva, y en idiopática, en aquellos que tienen estas pruebas negativas. Algunos autores han propuesto el nombre de urticaria autorreactiva a la que se acompaña de prueba positiva de suero o plasma autólogo. Aunque existe controversia, al parecer, la urticaria crónica autoinmunitaria puede tener un curso más prolongado y resistente al tratamiento¹¹⁻¹³.

Del 45 al 50 % de los pacientes con urticaria crónica tienen un componente autoinmunitario, con anticuerpos IgG dirigidos contra la subunidad alfa del receptor FcεRI o contra la IgE^{14,15}. Incluso, se han descrito pacientes con urticaria crónica espontánea que presentan autoanticuerpos IgE contra antígenos tiroideos como la tiroperoxidasa, los cuales pueden activar mastocitos cutáneos, lo que se ha denominado autoalergia^{16,17}.

Los mecanismos inmunopatogénicos en la urticaria crónica espontánea, no están completamente entendidos. A la fecha, los principales eventos descritos son la presencia de autoanticuerpos de tipo IgG contra el receptor FcεRI y contra la IgE y otros componentes presentes en el suero y en el plasma, capaces de inducir la activación y degranulación de mastocitos y basófilos. Además de lo anterior, se ha propuesto que los mastocitos mantienen un estado de mayor activación, en el que primarían las señales activadoras de la cascada de señalización intracelular y que llevarían a estas células a un menor umbral

de activación. Otros aspectos relacionados con esta enfermedad son la activación de mastocitos por la fracción C5a del complemento y por factores de la coagulación. Aunque simula una reacción de alergia, la urticaria crónica espontánea no es una enfermedad alérgica^{18,19}.

La urticaria crónica es una enfermedad que afecta notablemente la calidad de vida de los pacientes, su trabajo por días laborales perdidos por incapacidad, su autoimagen, su calidad del sueño e, incluso, su vida social^{20,21}. Existen múltiples reportes en la literatura científica donde se evidencia la efectividad del omalizumab para el tratamiento de la urticaria crónica y otros tipos de urticaria; si bien el mecanismo fisiopatológico de estas enfermedades no es mediado directamente por la IgE, diversos investigadores han realizado estudios con omalizumab con sorprendentes resultados, como una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de los casos resistentes al tratamiento con antihistamínicos a dosis altas y otros, como los inhibidores de leucotrienos y la ciclosporina A. Está aprobado para el tratamiento de la urticaria crónica por las agencias reguladoras de Estados Unidos (FDA) y de Europa (*European Medicines Evaluation Agency*, EMEA).

El objetivo del tratamiento es la completa resolución de los síntomas. En las guías de manejo de la urticaria crónica 2013 de la *Global Allergy and Asthma European Network* (GAL2EN), el *European Dermatology Forum* (EDF) y la *World Allergy Organization* (WAO), se recomienda como primera línea el uso de antihistamínicos de segunda generación, no sedantes. Después de dos semanas, se debe aumentar la dosis hasta cuatro veces la dosis estándar. Si no se ha controlado la actividad de la urticaria, la tercera línea incluye la adición de omalizumab, ciclosporina o inhibidores de leucotrienos. Los ciclos cortos de esteroides por 7 a 10 días, solo se recomiendan como tratamiento de rescate²². La mejoría del prurito se inicia en los primeros días y, el control de los habones, hacia la primera semana. Se han observado remisiones de hasta el 65 % en los pacientes resistentes al tratamiento con antihistamínicos, y hasta el 40 % de aquellos que permanecen libres de síntomas, siempre y cuando continúen recibiendo omalizumab²³.

Kaplan, *et al.*, demostraron que los pacientes resistentes al tratamiento con antihistamínicos a quienes se les dio omalizumab, alcanzaron resolución completa de su sintomatología. Reportaron doce pacientes, de los cuales siete tuvieron remisión completa de los síntomas, en cuatro disminuyeron significativamente y sólo hubo uno en quien el tratamiento no fue efectivo²⁴.

Existen casos similares reportados. El ensayo clínico de fase III, conocido como estudio Asteria II²⁵, es un estudio multicéntrico, de distribución aleatoria, doble ciego, en

el cual se evaluaron la eficacia y la seguridad del omalizumab en pacientes con urticaria crónica espontánea moderada a grave, resistente al tratamiento con antihistamínicos; es uno de los estudios fundamentales en urticaria crónica. Se encontró que el omalizumab disminuía los signos y síntomas en pacientes que permanecían sintomáticos a pesar del uso de antihistamínicos. Se estudiaron 323 pacientes asignados a cuatro grupos de estudio, con placebo, 75 mg, 150 mg y 300 mg de omalizumab administrando tres dosis, al inicio, a las cuatro semanas y a las ocho semanas, y con seguimiento de 12 semanas. La dosis no se calculó por peso ni por niveles de IgE en sangre. Los autores midieron la actividad de la urticaria y la intensidad del prurito en los cuatro grupos de estudio, y observaron mejoría significativa en los grupos que recibieron dosis de 150 y 300 mg, en comparación con el placebo. La dosis de 300 mg fue significativamente más efectiva que las demás dosis evaluadas.

El otro estudio fundamental es el Glacial, estudio de fase III de 336 pacientes, en el que se comparó la reacción en urticaria crónica con omalizumab a dosis de 300 mg y placebo, 6 inyecciones subcutáneas con intervalo de cuatro semanas y periodo de observación de 16 semanas; se observó una significativa diferencia entre el grupo tratado y el de placebo, con un perfil de seguridad similar²⁶.

También, existen reportes de pacientes con diferentes tipos de urticaria no autoinmunitaria. Ferrer, *et al.*, reportaron un paciente con urticaria crónica no autoinmunitaria resistente a los antihistamínicos, quien tuvo una reacción dramática con el uso del omalizumab, con desaparición de los habones y el prurito a las 48 horas de iniciado el tratamiento²⁷.

En el estudio de Labrador-Horrillo, *et al.*, de 110 pacientes con urticaria crónica espontánea resistente a los antihistamínicos que recibieron omalizumab de octubre de 2009 a septiembre de 2012, se encontró que el 81,8 % de los pacientes tuvieron remisión completa o significativa de la urticaria. La remisión fue parcial en 10,9 % y sólo en 7,2 % no se obtuvo reacción. El 60 % de los pacientes pudieron suspender toda medicación adicional y permanecieron en remisión con la monoterapia con omalizumab²⁸. En otro estudio retrospectivo en la Universidad de Wisconsin, de Viswanathan, *et al.*, se demostró la eficacia del omalizumab en pacientes con urticaria crónica espontánea, el 47% con remisión completa de la sintomatología, y no hubo diferencias en cuanto a la edad, el sexo, los niveles de IgE o el esquema terapéutico utilizado, o entre urticaria inmunitaria y no inmunitaria²⁹.

Vieira *et al.* reportaron el caso de una mujer con tres tipos de urticaria crónica: por presión, dermatografismo y urticaria espontánea crónica, resistentes al tratamiento con antihistamínicos hasta cinco veces por encima de la

dosis usual y corticoesteroides sistémicos. A las 48 horas de iniciado el tratamiento con omalizumab, la paciente presentó mejoría de la sintomatología y control de la urticaria. Es importante resaltar en este caso que, mientras estaba en tratamiento con omalizumab, la paciente quedó embarazada, por lo que se suspendió el medicamento; no obstante, por recaída a los cuatro meses, bajo consentimiento informado y teniendo en cuenta que no se había aprobado ni estudiado el omalizumab en el embarazo, la paciente decidió continuar con el tratamiento y nuevamente hubo remisión completa de la enfermedad. Con el omalizumab, en este caso, no hubo complicaciones ni en el feto ni en la madre³⁰.

En la bibliografía colombiana hay un reporte de tres casos de pacientes con urticaria crónica espontánea resistente y con componente vasculítico. Uno de ellos con urticaria crónica por presión y vasculítica, otro con urticaria crónica espontánea con componente de autoinmunidad y vasculitis, y uno último con urticaria vasculítica. Todos tenían más de ocho años de evolución y no mostraron mejoría con altas dosis de antihistamínicos asociados a antileucotrienos e inmunomoduladores. Con la administración de omalizumab, se obtuvo remisión completa de la sintomatología en los tres casos³¹.

El omalizumab ha revolucionado el manejo sintomático de la urticaria crónica espontánea resistente a otros tratamientos. Ha mostrado un excelente perfil de seguridad con tasa altas de eficacia; es más seguro a corto y a largo plazo que la ciclosporina, con la que comparte la tercera línea de manejo en las guías, luego de la segunda línea que consiste en la administración de antihistamínicos en dosis cuatro veces por encima de la convencional (**TABLA 3**).

Sobre los inhibidores de leucotrienos, los datos son limitados y en el contexto clínico su efectividad es poca, por lo que es posible que en futuras versiones de las guías sean reevaluados. A la fecha, la dosis recomendada es de 300 mg subcutáneos cada cuatro semanas, sin ajustes por peso o niveles de IgE; sin embargo, en algunos centros inician con 150 mg cada cuatro semanas y evalúan la reacción del paciente para escalar hasta 300 mg. El tratamiento se mantiene mientras la enfermedad esté activa. Dado que la mitad de los pacientes muestran remisión de la urticaria en seis meses, sería racional comenzar con un ciclo de tratamiento de seis meses, incrementando el intervalo de aplicación al final de este periodo, vigilando la reaparición clínica de la urticaria para evaluar si se requiere continuar con el omalizumab por un plazo más largo.

Es un fármaco seguro y bien tolerado. Pueden presentarse reacciones anafilácticas en un muy bajo porcentaje de pacientes (0,14 %)¹, debidas a reacciones contra la

| Estudio | Tipo de urticaria y país de la población de estudio | Número de individuos | Escala usada para determinar la gravedad | Esquema de tratamiento | Eficacia de omalizumab |
|---|---|----------------------------------|--|--|--|
| Lemoli, <i>et al.</i> ⁷ | Paciente con UCI. Italia. | 1 | No descrito | 300 mg cada dos semanas por seis meses. | Remisión completa de los síntomas. |
| Maurer M, <i>et al.</i> ¹⁷ | Pacientes con UC con anticuerpos anti-tiroperoxidasa positivos. Alemania. | 49 (omalizumab 27, placebo 22) | UAS | 75-375 mg cada dos o cuatro semanas por 24 semanas. Ensayo clínico multicéntrico controlado de asignación aleatoria. | 70,4 % remisión completa. Mejoría del UAS. |
| Kaplan, <i>et al.</i> ²⁴ | Pacientes con UCA. Estados Unidos. | 12 | UAS DLQI Específica del estudio | 150 mg cada dos o cuatro semanas, según niveles de IgE. IgE<30 IU/ml 150 mg cada cuatro semanas . | Siete pacientes tuvieron remisión completa de los síntomas. |
| Maurer, <i>et al.</i> ²⁵ | Pacientes con UCI. España, Alemania, Inglaterra y Estados Unidos. | 323 (omalizumab 244, placebo 79) | UAS DLQI Puntaje de gravedad del prurito. | 75 mg, 150 mg, 300 mg cada cuatro semanas por tres dosis. Seguimiento a 16 semanas. Ensayo clínico multicéntrico controlado de asignación aleatoria. | Reducción significativa en el índice de gravedad del prurito en los grupos que recibieron dosis de 150 mg y 300 mg. |
| Kaplan, <i>et al.</i> ²⁶ | Pacientes UCE/UCI. Alemania. | 336 (omalizumab 252, placebo 84) | UAS Índice de gravedad del prurito. Habones. | 300 mg cada cuatro semanas por 16 semanas. Ensayo clínico controlado de asignación aleatoria | Mejoría significativa a las 12 semanas, persistió mejoría las 24 semanas. |
| Ferrer, <i>et al.</i> ²⁷ | Pacientes con UC no autoinmunitaria. España. | 9 | UAS | 300 mg cada mes. 300 mg cada dos meses. 300 mg cada tres meses. Independiente de niveles de IgE. | Mejoría significativa con el uso de omalizumab en pacientes que no respondieron a dosis altas de antihistamínicos, esteroides y ciclosporina. |
| Labrador- Horrillo, <i>et al.</i> ²⁸ | Pacientes con UCE. España. | 110 | UAS | 150 mg o 300 mg cada dos o cuatro semanas, independientemente del peso y de los niveles séricos de IgE total . | 81,8 % remisión completa, 10,9 % mejoría parcial, 7,2 % sin mejoría. |
| Viswanathan RK, <i>et al.</i> ²⁹ | Pacientes con UC. Estados Unidos. | 19 | Índice de urticaria crónica. | Intervalos de dos a cuatro semanas a dosis variables. | 47% remisión completa, 42% remisión parcial, 11% no respuesta. |
| Vieira Dos Santos, <i>et al.</i> ³⁰ | Paciente con UCE, urticaria por presión, dermatografismo sintomático. Alemania. | 1 | No descrito. | 150 mg cada mes por dos años. | Remisión completa de los tres tipos de urticaria, en las primeras 24 horas del inicio de omalizumab. La paciente quedó en embarazo por lo que suspende el tratamiento y recae. Por la intensidad de la urticaria, reinicia omalizumab. No hubo complicaciones ni en la madre ni en el recién nacido. |
| Díez, <i>et al.</i> ³¹ | UCE, urticaria por presión, urticaria vasculítica. Colombia. | 3 | UAS | 150 mg o 300 mg cada cuatro semanas. | Remisión completa de los síntomas en los tres casos . |
| Sussman G, <i>et al.</i> ⁵³ | Paciente con UCE, urticaria por frío, urticaria vasculítica. Canadá. | 68 | UAS 7 | 150 mg cada cuatro semanas por tres a cinco dosis. | 79 % remisión completa, 18 % mejoró, remisión parcial. |
| Song CH, <i>et al.</i> ⁵⁴ | Pacientes con UCE. Canadá. | 16 | UAS | 150 mg cada dos a cuatro semanas. | 88 % remisión de los síntomas. |
| Metz M, <i>et al.</i> ⁵⁵ | Pacientes con UCE y urticaria inducible crónica. Alemania. | 25 | UAS 7 | 150-600 mg cada mes por al menos tres meses. | Remisión completa de los síntomas en todos los pacientes. |
| Saini S, <i>et al.</i> ⁵⁶ | Pacientes con UCI. Estados Unidos y Alemania. | 90 (omalizumab 69, placebo 21) | UAS UAS 7 | 75 mg, 300 mg, 600 mg, en dosis única. | Mejoría comparada con el placebo en el grupo de 300 y 600 mg. Ensayo clínico multicéntrico controlado de distribución aleatoria. |
| Romano, <i>et al.</i> ⁵⁷ | Pacientes con UCE. Italia. | 2 | Número de habones. | 150-300 mg cada dos semanas. | Remisión en las primeras 72 horas. |
| Lefèvre, <i>et al.</i> ⁵⁸ | Pacientes con UC. Dinamarca. | 15 | UAS 7 DLQI | 150 mg o 300 mg cada cuatro semanas según el peso y los niveles de IgE. | Mejoría significativa de los síntomas y la calidad de vida. |

porción de ratón del omalizumab (<5 % de la molécula). Teniendo en cuenta esto, se recomienda obtener el consentimiento informado, educar al paciente frente a las posibles reacciones secundarias, observar durante dos horas después de las primeras tres inyecciones y 30 minutos en las siguientes, o proporcionar adrenalina autoinyectable al paciente, según las recomendaciones para evitar riesgo de anafilaxis de la *Omalizumab Joint Task Force*. Otras reacciones incluyen reacción en el sitio de inyección, fotosensibilidad, urticaria, prurito, cefalea e epigastralgia, entre otras⁶.

DERMATITIS ATÓPICA

La dermatitis atópica es una enfermedad dermatológica crónica, con gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Las opciones de tratamiento incluyen hidratantes, antihistamínicos, corticoesteroides orales y tópicos, fototerapia, inmunomoduladores tópicos, como tacrolimus, y sistémicos, como ciclosporina y azatioprina. La dermatitis atópica grave puede ser resistente al tratamiento con estos agentes. Los altos niveles de IgE y receptores FcεRI en mastocitos y células mononucleares son características inmunológicas en algunos casos de la dermatitis atópica³². El omalizumab tiene un efecto inmunomodulador: disminuye la IgE, la degranulación de mastocitos y macrófagos y muchos otros de los mediadores de la inflamación involucrados en la dermatitis atópica, como IL-13, IL-5, IL-8, TNF-alfa, leucotrienos y prostaglandinas, y bloquea la cascada de eventos Th₂³³⁻³⁴. Es por esto que se ha propuesto el omalizumab como posible alternativa terapéutica para la dermatitis atópica grave, resistente a tratamientos de primera línea.

En una revisión bibliográfica a 2010, Quist *et al.*, reportaron 75 casos de dermatitis atópica tratados con omalizumab, de los cuales 54 tuvieron una reacción clínica positiva, pero sólo 10 de ellos alcanzaron remisión completa de su sintomatología. También, reportaron el caso de un paciente con niveles del IgE por encima de 15.000 kU/L. Es llamativo en este caso que, después de iniciado el tratamiento con omalizumab, hubo una elevación ini-

cial de los niveles de IgE hasta un valor de 22.357 kU/L, debido a la formación de complejos entre el omalizumab y la IgE que tiene una menor eliminación que la IgE libre. Pero esta tendencia se revirtió y, a los tres años del tratamiento con omalizumab, se alcanzaron niveles tan bajos de IgE como 10.112 kU/L, lo cual demostró la eficacia del omalizumab para disminuir y mantener los niveles bajos de IgE en pacientes que reciben dicho medicamento³⁵.

Kim, *et al.*, reportaron similares resultados en dermatitis atópica persistente y con niveles altos de IgE, en un estudio de 10 pacientes con asma persistente y dermatitis atópica resistente. Se evaluaron los síntomas de eccema a los 2, 4 y 6 meses de tratamiento, utilizando la escala SCORAD (*SCORing Atopic Dermatitis*) y se observaron niveles significativamente bajos a los seis meses. Cinco pacientes tuvieron reducción significativa de los síntomas (25-50 %) y en tres no hubo una reducción significativa de los síntomas. Mientras permanecieron bajo el tratamiento con omalizumab, no presentaron empeoramiento de los síntomas de eccema³⁶.

Lacombe, *et al.*, reportaron su experiencia con el omalizumab en la población pediátrica. En su estudio siguieron un grupo de 7 pacientes entre los 6 y 19 años con dermatitis atópica grave y niveles altos de IgE, a quienes se les inició tratamiento con omalizumab. La media del valor de IgE al inicio del estudio fue 16.007 IU/L (7.520-35.790 IU/L); al finalizar, se evidenció una disminución de los niveles séricos de IgE en todos los pacientes, para una media de 6.610 UI/L, correspondiente a una reducción media de 60,5 % a los tres meses de seguimiento y notoria mejoría clínica. Después de 30 meses, no hubo evidencia de reacciones adversas al medicamento, ninguno de los pacientes requirió otro tipo de tratamiento sistémico y disminuyó el uso de corticosteroides e inhibidores de la calcineurina³⁷.

Sin embargo, también hay reportes de fracaso terapéutico. En uno de estos reportes, tres pacientes con dermatitis atópica crónica y altos niveles de IgE, con una media de 17.613 UI/ml, a quienes se les inició omalizumab a una dosis de 450 mg cada dos semanas por cuatro meses, no hubo mejoría del eccema, ni disminuyeron las exacerbaciones de la enfermedad. Se cree que, posiblemente, recibieron dosis

TABLA 3. (Página anterior) Estudios sobre la efectividad del omalizumab para el tratamiento de la urticaria crónica.

UC: urticaria crónica.

UCA: urticaria crónica autoinmunitaria.

UCE: urticaria crónica espontánea, anteriormente también denominada UCI: urticaria crónica idiopática.

UAS: *Urticaria Activity Severity Score*.

UAS 7: *Urticaria Activity Severity Score* en siete días.

DLQI: *Dermatology Life Quality Index*.

subterapéuticas, ya que tenían niveles muy altos de IgE³⁸.

Es necesario realizar más estudios, con mayor número de pacientes e idealmente controlados con placebo, para así tener un mayor nivel de 'evidencia' que sustente el uso de esta molécula en pacientes con dermatitis atópica.

PENFIGOIDE AMPOLLOSO

El penfigoide ampolloso es un trastorno cutáneo ampolloso autoinmunitario causado por anticuerpos dirigidos contra componentes de la membrana basal³⁹. El penfigoide ampolloso se caracteriza por niveles altos de IgE, y autoanticuerpos de tipo IgG e IgE dirigidos contra las proteínas hemidesmosómicas BP180 y BP230.

En el penfigoide ampolloso, la IgE se encuentra en la membrana basal y cubre los mastocitos en la piel lesionada^{40,41}. Además, se cree que autoanticuerpos de tipo IgE se pueden replicar en las fases tempranas del desarrollo de las lesiones en esta enfermedad. Aunque no se conoce completamente el mecanismo de acción del omalizumab en pacientes con penfigoide ampolloso, se ha usado como agente ahorrador de esteroides en la inducción y mantenimiento de la remisión de la enfermedad, en pacientes resistentes al tratamiento con esteroides y otros inmunosupresores. Existen en la literatura científica cinco reportes de tratamiento con omalizumab en pacientes con penfigoide ampolloso.

En un reporte de seis pacientes con penfigoide ampolloso a quienes se les inició tratamiento con omalizumab y se hizo seguimiento a 42 meses, Yu, *et al.*, demostraron el beneficio terapéutico del omalizumab en esta enfermedad. Cinco de los pacientes tuvieron una respuesta favorable al tratamiento, con menor uso de inmunosupresores, menor aparición de lesiones ampollas, mejoría del prurito y disminución en los recuentos de eosinófilos. En tres de ellos el omalizumab fue suficiente como monoterapia y no hubo reporte de reacciones secundarias al medicamento⁴².

Yalcin, *et al.*, reportaron el caso de un paciente con penfigoide ampolloso y altos niveles de IgE (5000 kU/l), resistente al tratamiento inmunosupresor con esteroides sistémicos y ciclofosfamida, que respondió rápidamente al omalizumab. Desde la segunda aplicación se vio mejoría, pero no fue sino hasta después de 13 aplicaciones que hubo remisión completa de las exacerbaciones de su enfermedad⁴³.

Igualmente, London, *et al.*, reportaron el caso de una paciente con penfigoide ampolloso, altos niveles de IgE (881 µg/l) y eosinófilos, resistente al tratamiento convencional con inmunosupresores, pero que reaccionó rápidamente al omalizumab; desde el primer día después de la

primera dosis de omalizumab, disminuyeron los conteos absolutos de eosinófilos en 0,8 % y, al segundo día de tratamiento, ya no hubo nueva aparición de ampollas⁴⁴.

Fairley, *et al.*, reportaron el caso de una paciente con penfigoide ampolloso a quien se le administraron 300 mg de omalizumab cada dos semanas por 16 semanas. A la semana de iniciado el tratamiento, presentó mejoría del prurito y disminuyeron las lesiones ampollas en 44 %. A las 16 semanas, la extensión de las ampollas se redujo de 50 % a solo 5 % de la superficie corporal⁴⁵.

Otro caso reportado sobre la efectividad del omalizumab para el tratamiento del penfigoide ampolloso, fue el de un lactante de cinco meses, quien después de ser tratado con esteroides persistía sintomático y con presencia de lesiones ampollas. Después de la aplicación de omalizumab, hubo remisión completa de los síntomas y las lesiones en piel. Lo llamativo de este caso es que no se encontraron anticuerpos IgE en la membrana basal, por lo que el mecanismo por el cual se obtuvo remisión es desconocido. Se cree que el omalizumab pudo intervenir en la reacción inmunitaria mediada por linfocitos T o eosinófilos⁴⁶.

El uso de omalizumab en enfermedades ampollas autoinmunitarias, como el penfigoide ampolloso, o en los pénfigos inducidos por medicamentos, podría ser una opción en el futuro. Deberán hacerse estudios para establecer su utilidad en estas indicaciones.

MASTOCITOSIS CUTÁNEA

La mastocitosis se caracteriza por la proliferación patológica de mastocitos y su acumulación en uno o más órganos⁴⁷. La localización más frecuente es la piel, que puede ser también el único órgano comprometido⁴⁸. Por su mecanismo de acción, el omalizumab se muestra como una molécula prometedora en el tratamiento de la mastocitosis, al disminuir la expresión de los receptores FcεRI en los basófilos y mastocitos circulantes, con lo cual se disminuye su potencial de acción y, consecuentemente, la liberación de histamina^{49,50}. Aunque existen pocos reportes en la literatura científica sobre esta condición, los resultados son positivos.

Matito, *et al.*, reportaron el caso de una paciente con mastocitosis cutánea, con síntomas serios de urticaria generalizada y anafilaxis secundarias a la activación de mastocitos, que no mejoró con antihistamínicos y esteroides sistémicos. Se inició omalizumab a una dosis de 450 mg cada cuatro semanas y se aplicaron tres dosis en total. A las 48 horas de la primera inyección, la paciente estaba completamente asintomática y persistió así hasta los 12 meses de seguimiento⁵¹.

Siebenhaar, *et al.*, reportaron el caso de una paciente con síndrome de Ménière y mastocitosis cutánea máculo-papular, con predominio en tronco y extremidades. Se inició manejo con 150 mg de omalizumab cada dos semanas por las primeras cuatro dosis y, luego, cada cuatro semanas. Después de completar el primer ciclo de cuatro semanas, no volvieron a aparecer nuevas lesiones ni prurito. También, hubo mejoría del vértigo⁵².

CONCLUSIÓN

El omalizumab se perfila como una molécula prometedora para el tratamiento de condiciones dermatológicas en las cuales la IgE juega un papel fundamental en su fisiopatología, como la dermatitis atópica, y en otras enfermedades, como la urticaria crónica espontánea, en las que, aunque el mecanismo no es alérgico ni mediado directamente por la IgE, al parecer el omalizumab actúa como un agente inmunomodulador y estabilizador del mastocito. Sin embargo, aún existen interrogantes que resolver, como los son las dosis apropiadas en cada enfermedad y la forma de individualizarlas, y la duración del tratamiento. Para enfermedades como dermatitis atópica, penfigoide ampolloso y mastocitosis cutánea, aún faltan estudios controlados que permitan establecer su utilidad y forma de uso.

REFERENCIAS

- Incorvaia C, Mauro M, Russello M, Formigoni C, Riario-Sforza GG, Ridolo E. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: State of the art. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:197-207.
- Incorvaia C, Mauro M, Riario-Sforza GG, Frati F, Tarantini F, Caserini M. Current and future applications of the anti-IgE antibody omalizumab. *Biologics.* 2008;2:67-73.
- Kupczyk M, Kuna P. Omalizumab in an allergology clinic: Real life experience and future developments. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014;31:32-5.
- McCormack PL. Omalizumab: A review of its use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Drugs.* 2014;74:1693-9.
- Schulman ES. Development of a monoclonal anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) for the treatment of allergic respiratory disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:S6-11.
- Frances L, Leiva-Salinas M, Silvestre JF. Omalizumab en el tratamiento de urticaria crónica. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:45-52.
- Iemoli E, Piconi S, Fusi A, Borgonovo L, Borelli M, Trabattini D. Immunological effects of omalizumab in chronic urticaria: A case report. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:252-4.
- Babu KS, Polosa R, Morjaria JB. Anti-IgE-emerging opportunities for omalizumab. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:765-77.
- Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:406-11.
- Sokolov ME, Alikhan A, Zargari O. Non-psoriatic dermatologic uses of monoclonal antibody therapy. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:319-27.
- Viegas LP, Ferreira MB, Kaplan AP. The maddening itch: An approach to chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:1-5.
- Greaves MW. Pathology and classification of urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:1-9.
- Wedi B, Wieczorek D, Raap U, Kapp A. Urticaria. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;12:997-1007.
- Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: Pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med.* 2010;5:97-101.
- Kaplan AP. Treatment of chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2012;4:326-31.
- Chang TW, Chen C, Lin CJ, Metz M, Church MK, Maurer M. The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2):337-342.
- Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried *et al.* Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE against thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jul;128(1):202-209.
- Saini SS. Chronic spontaneous urticaria: Etiology and pathogenesis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34:33-52.
- Brown MA, Hatfield JK. Mast cells are important modifiers of autoimmune diseases: With so much evidence, why there still controversy? *Front Immunol.* 2012;3:147.
- Jáuregui I, Ortiz FJ, Ferrer M, Giménez-Arnau A, Sastre J, Bartra J, *et al.* Assessment of severity and quality of life in chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:80-6.
- Yun J, Katelaris CH, Weerasinghe A, Adikari DB, Ratnayake C. Impact of chronic urticaria on the quality of life in Australian and Sri Lankan populations. *Asia Pac Allergy.* 2011;1:25-9.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, *et al.* The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: The 2013 revision and update. *Allergy.* 2014;69:868-87.
- Kaplan AP. Therapy of chronic urticaria: A simple, modern approach. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:419-25.
- Kaplan AP, Joseph K, Maykut RJ, Geba GP, Zeldin RK. Treatment of chronic autoimmune urticaria with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:569-73.
- Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, *et al.* Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368:924-35.
- Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JN, Conner E, *et al.* Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticarial despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:101-9.
- Ferrer M, Gamboa P, Sanz ML, Goikoetxea MJ, Cabrera-Freitag P, Javaloyes G, *et al.* Omalizumab is effective in non autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1300-2.
- Labrador-Horrillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, *et al.* Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: Analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13:1225-8.
- Viswanathan RK, Moss MH, Mathur SK. Retrospective analysis of the efficacy of omalizumab in chronic refractory urticaria. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34:446-52.
- Vieira Dos Santos R, Locks Bidese B, Rabello de Souza J, Maurer M. Effects of omalizumab in a patient with three types of chronic

- urticaria. *Br J Dermatol.* 2014;170:469-71.
31. Díez LS, Tamayo LM, Cardona R. Omalizumab: therapeutic option in chronic spontaneous urticaria difficult to control with associated vasculitis, report of three cases. *Biomédica.* 2013;33:503-12.
 32. Thaiwat S. Sangasapaviliya A. Omalizumab treatment in severe adult atopic dermatitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011;29:357-60.
 33. Fernández-AntónMartínez MC, Leis-Dosil V, Alfageme-Roldán F, Paravisini A, Sánchez-Ramón S, Suárez Fernández R. Omalizumab for the treatment of atopic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:624-8.
 34. Iyengar SR, Hoyte EG, Loza A, Bonaccorso S, Chiang D, Umetsu DT, *et al.* Immunologic effects of omalizumab in children with severe refractory atopic dermatitis: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162:89-93.
 35. Quist SR, Ambach A, Göppner D, Quist J, Franke I, Bonnekoh B, *et al.* Long-term treatment of severe recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab, an anti-immuno-globulin E. *Acta Derm Venereol.* 2013;27:93:206-8.
 36. Kim DH, Park KY, Kim BJ, Kim MN, Mun SK. Anti-immunoglobulin E in the treatment of refractory atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:496-500.
 37. Lacombe J, Bégin P, Paradis L, Hatami A, Paradis J, Des Roches A. Anti-IgE therapy and severe atopic dermatitis: A pediatric perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:832-4.
 38. Krathen RA, Hsu S. Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:338-40.
 39. Lo Schiavo A, Ruocco E, Brancaccio G, Caccavale S, Ruocco V, Wolf R. Bullous pemphigoid: Etiology, pathogenesis, and inducing factors: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:391-9.
 40. Messingham KN, Pietras TA, Fairley JA. Role of IgE in bullous pemphigoid: A review and rationale for IgE directed therapies. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia.* 2012;147:251-7.
 41. Messingham KA, Holahan HM, Fairley JA. Unraveling the significance of IgE autoantibodies in organ-specific autoimmunity: Lessons learned from bullous pemphigoid. *Immunol Res.* 2014;59:273-8.
 42. Yu KK, Crew AB, Messingham KA, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(3):468-74.
 43. Yalcin AD, Genc GE, Celik B, Gumuslu S. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) is effective in treating bullous pemphigoid and its effects on soluble CD200. *Clin Lab.* 2014;60:523-4.
 44. London VA, Kim GH, Fairley JA, Woodley DT. Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *Arch Dermatol.* 2012;148:1241-3.
 45. Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, Messingham KA. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:704-5.
 46. Dufour C, Souillet AL, Chaneliere C, Jouen F, Bodemer C, Jullien D, *et al.* Successful management of severe infant bullous pemphigoid with omalizumab. *Br J Dermatol.* 2012;166:1140-2.
 47. Ishida M, Iwai M, Kagotani A, Iwamoto N, Okabe H. Cutaneous mastocytosis with abundant eosinophilic infiltration: A case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:2695-7.
 48. Rueda ML, Yarza ML, Colina V, Gallego S, Pereira S, Navacchia D, *et al.* Cutaneous mastocytosis: 10-years experience review at the Dermatology Department, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. *Dermatol Argent.* 2011;17:32-39.
 49. Yalcin AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med Sci Monit.* 2014;20:1691-9.
 50. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D Jr, Togias A, Saini S. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:527-30.
 51. Matito A, Blázquez-Goñi C, Morgado JM, Álvarez-Twose I, Mollejo M, Sánchez-Muñoz L, *et al.* Short-term omalizumab treatment in an adolescent with cutaneous mastocytosis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111:425-6.
 52. Siebenhaar F, Kühn W, Zuberbier T, Maurer M. Successful treatment of cutaneous mastocytosis and Ménière disease with anti-IgE therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:213-5.
 53. Sussman G, Hébert J, Barron C, Bian J, Caron-Guay RM, Laflamme S, *et al.* Real-life experiences with omalizumab for the treatment of chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112:170-4.
 54. Song CH, Stern S, Giruparajah M, Berlin N, Sussman GL. Long-term efficacy of fixed-dose omalizumab for patients with severe chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;110:113-7.
 55. Metz M, Ohanyan T, Church MK, Maurer M. Retreatment with omalizumab results in rapid remission in chronic spontaneous and inducible urticaria. *JAMA Dermatol.* 2014;150:288-90.
 56. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong DA, Conner E, Kaplan A, *et al.* A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:567-73.
 57. Romano C, Sellitto A, De Fanis U, Esposito G, Arbo P, Giunta R, *et al.* Maintenance of remission with low-dose omalizumab in long-lasting, refractory chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:95-7.
 58. Lefèvre AC, Deleuran M, Vestergaard C. A long term case series study of the effect of omalizumab on chronic spontaneous urticaria. *Ann Dermatol.* 2013;25:242-5.

Técnicas para toma de biopsias ungulares

Nail biopsy techniques

Alvaro Acosta¹, Marian Rolón², Catalina Muñoz³

1. Coordinador Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia.
2. Dermatóloga, Patóloga Oncóloga, Instituto Nacional de Cancerología, Fundación Santa Fe de Bogotá.
3. Fellow Cirugía Plástica Oncológica, Universidad Militar - Instituto Nacional de Cancerología.

RESUMEN

La biopsia de uña constituye una herramienta invaluable para el diagnóstico de diversas enfermedades que afectan la unidad ungular; sin embargo, es infrecuente su práctica por el desconocimiento de las técnicas, la falta de experiencia de los especialistas o el miedo a las secuelas. El éxito de este procedimiento depende de la identificación precisa del área ungular de donde se debe tomar la biopsia, de la selección apropiada del tipo de biopsia para cada caso, del dominio de la técnica quirúrgica para obtener muestras representativas y aptas para estudio, y de una cautelosa remisión al dermatopatólogo quien procesará y estudiará con detenimiento el espécimen. El fracaso de este procedimiento puede significar resultados catastróficos para los pacientes.

OBJETIVO. Ilustrar la forma adecuada de tomar una biopsia ungular. En la práctica diaria, observamos que no se realiza apropiadamente, lo que retrasa el diagnóstico de condiciones tan críticas como el melanoma.

PALABRAS CLAVE: enfermedades de la uña, biopsia, técnicas.

SUMMARY

The nail biopsy is an invaluable tool for the diagnosis of different diseases that affect the nail unit, but its use is not frequent due to the ignorance of the techniques, the lack of experience by the specialists or the fear of its sequels or after-effects. The success of this procedure depends on the precise identification of the nail area that must be taken for the biopsy, the appropriate selection of the type of biopsy for each case, the accurate control of the surgical technique to obtain representative and adequate samples, and its cautious sending to the dermatopathologist who will study the specimen. The failure of this procedure can mean a catastrophic outcome for the patients.

OBJECTIVE: To illustrate the adequate way to take a nail biopsy. In the daily practice we see that it is not being done appropriately, delaying the diagnosis of critical conditions such as melanoma.

KEY WORDS: nail diseases, biopsy, techniques.

Correspondencia:

Catalina Muñoz Morales

Email:

catammm@yahoo.com

Recibido: 1 de septiembre de 2014

Aceptado: 19 de enero de 2014.

No se reportan conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

La biopsia de uña es una herramienta diagnóstica y pronóstica de gran utilidad que provee información sobre la

etiología y la patogénesis de las diferentes afecciones de la unidad ungular. El objetivo es obtener un diagnóstico certero, de forma segura, sin dolor y, en lo posible, sin secuelas para el paciente¹⁻⁴. Esto exige el conocimiento

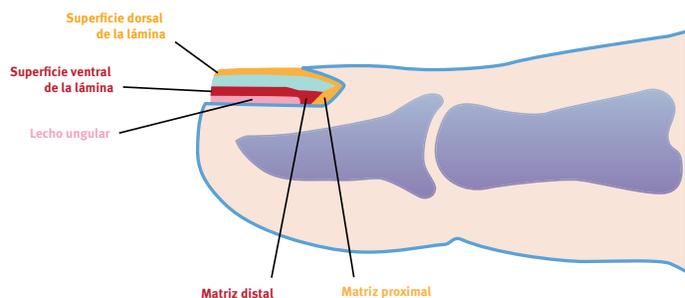


FIGURA 1. Esquema de un corte longitudinal de la punta del dedo que ilustra la relación de la matriz proximal y distal en la formación de la lámina ungular dorsal y ventral.

preciso de la anatomía, la selección apropiada de los pacientes, el manejo de las diferentes técnicas, la marcación precisa de los especímenes y una comunicación directa entre el médico tratante y el patólogo, para localizar, orientar y procesar la muestra con exactitud, además de brindar información sobre los diagnósticos diferenciales y los datos relevantes de cada caso². El desconocimiento de la técnica quirúrgica apropiada puede llevar a la obtención de malos especímenes y la pérdida de opciones diagnósticas invaluable, que se verán reflejadas en tratamientos inadecuados o secuelas cicatriciales importantes. En el caso de enfermedades malignas, como el melanoma, un error en el diagnóstico inicial puede significar la muerte para el paciente.

BASES ANATÓMICAS

La unidad ungular está compuesta por la lámina ungular y por cuatro epitelios especializados: la matriz, el lecho, el hiponiquio y los pliegues ungulares. La estructura vital más importante de la uña es la matriz, que se puede identificar como una media luna en su base. El epitelio de la matriz tiene puentes interpapilares anchos, y sus queratinocitos se dividen en la capa basal y queratinizan sin exhibir capa granulosa. La matriz presenta una distribución diferente de melanocitos porque se encuentran, incluso, en capas por encima de la capa basal. A diferencia de la epidermis, la queratinización de la matriz ocurre en un eje diagonal que está orientado distalmente; por esta razón, la matriz proximal forma la superficie dorsal de la lámina ungular, mientras que la matriz distal forma la superficie intermedia y ventral (**FIGURA 1**)^{1,2,5,6}.

La lámina ungular es una estructura completamente queratinizada, que se genera por un proceso denominado 'queratinización onicolemal' y está compuesta por células cornificadas sin núcleo que se disponen en lamelas. Esta se encuentra adherida al lecho ungular hasta la altura del hiponiquio, donde se separan. El lecho característicamente no presenta zona granular y su quera-

tinización ayuda en la formación de la superficie ventral de la lámina. La estructura anatómica del hiponiquio es similar en palmas y plantas. El pliegue proximal y los pliegues laterales, se encuentran unidos a la lámina por la cutícula. A diferencia de la piel normal, estos pliegues no tienen folículos pilosos y los puentes interpapilares están prácticamente ausentes^{1,2,5,6}.

Debajo de la unidad ungular no hay tejido celular subcutáneo, razón por la cual las biopsias de espesor total llegan hasta el periostio. En sitios más profundos a la matriz proximal, la dermis forma una especie de tendón de tejido conjuntivo muy denso, que une la matriz al periostio subyacente⁶.

ANESTESIA

Se recomienda la toma de la biopsia bajo bloqueo digital, ya que la inyección local de anestésico es sumamente dolorosa, por lo cual no se recomienda⁷. Se han descrito diversas técnicas para el bloqueo digital con anestésico local^{8,9}; algunas de las más utilizadas en la actualidad, son el bloqueo digital clásico por abordaje dorsal y los bloqueos por abordaje palmar, como el transtecal y el subcutáneo más recientemente descrito¹⁰. Aunque el abordaje transtecal permite obtener un plano anestésico comparable al de las otras dos técnicas, se ha documentado que su administración es técnicamente más difícil y es menos tolerado por los pacientes^{8,11,12}.

El bloqueo dorsal o bloqueo digital tradicional, requiere la inyección de anestésico local en el espacio interdigital de cada lado del dedo donde se va a tomar la biopsia; la aguja se debe insertar 3 a 4 mm, dirigida hacia la base del dígito⁹. Se utilizan 2 ml de lidocaína al 1 % o 1 ml de lidocaína al 2 %, con epinefrina o sin ella, en cada lado^{9,11,13}. Esta técnica tiene como desventaja que requiere dos inyecciones y mayor volumen de anestésico, lo que en teoría podría lesionar los pedículos neurovasculares del dedo por trauma directo o por aumento de la presión del compartimento; sin

embargo, en la práctica clínica estas complicaciones son muy raras^{11,13}.

El bloqueo palmar subcutáneo se hace con una única inyección en la línea media del dedo, en el pliegue de flexión proximal, donde se inyectan 2 ml de lidocaína al 1 %⁸⁻¹¹, aunque en algunas ocasiones se puede necesitar la inyección de hasta 3 ml de lidocaína al 1 %, especialmente, si se trata del primer dedo de la mano¹⁴. Se debe asegurar que la inyección se realiza en el plano subcutáneo y no intradérmico, que sería muy superficial, ni intratecal, que sería muy profundo.

Ambas técnicas brindan un plano anestésico adecuado en la falange distal del dedo, que permite la toma de una biopsia ungular. Anteriormente, se tenía el concepto de que las inyecciones dorsales eran menos dolorosas que las palmares; sin embargo, en un estudio reciente se evidenció que los pacientes preferían la inyección única palmar a la técnica dorsal con doble inyección^{8,9}.

Es importante tener en cuenta que el bloqueo se debe hacer con agujas delgadas (27 a 30) y debe evitarse la infiltración de anestésico en forma circunferencial, ya que esto puede comprometer la irrigación del dedo¹⁵⁻¹⁷. La adición de epinefrina al anestésico local es controversial; en revisiones exhaustivas de la literatura científica no se ha demostrado necrosis de los dedos secundarios a su uso en dosis bajas (1:100.000 o menos) para bloqueos digitales y diversos estudios recientes han demostrado seguridad y eficacia, ya que su efecto puede revertirse mediante la aplicación de fentolamina^{15,16,18-21}. La utilización de fentolamina es inusual y existen reportes de su uso en casos de inyección accidental de altas dosis de este vasoconstrictor¹⁸. El uso de epinefrina se recomienda porque prolonga el tiempo de acción del anestésico local y, además, su efecto vasoconstrictor permite hacer el procedimiento sin torniquete digital^{8,20}. Si se prefiere usar torniquete digital, se puede utilizar un dren de Penrose en la base del dígito, por no más de quince minutos^{2,16} o, de forma alterna, se puede utilizar un dedo de guante estéril al cual se le hace un corte pequeño en la punta y se enrolla desde la zona distal a la proximal, lo cual produce el vaciamiento vascular del dedo^{2,22}.

GENERALIDADES

El estudio histopatológico constituye el método diagnóstico de referencia para los trastornos de la uña^{23,24}. Está indicado en aquellas condiciones neoplásicas, inflamatorias o infecciosas, en las que la historia del paciente, la apariencia clínica y el examen fúngico, no permiten dar una diagnóstico exacto²⁵. Cuando hay lesiones pigmentadas, la biopsia está indicada si hay al-

teraciones patológicas en el patrón dermatoscópico o en los siguientes casos^{26,27}:

- Presencia de una banda pigmentada aislada en un solo dígito que se desarrolla entre la cuarta y la sexta década de la vida.
- Pigmentación abrupta de una lámina ungular previamente normal.
- Oscurecimiento o aumento súbito del tamaño de una zona pigmentada o difuminación de la pigmentación cerca de la matriz.
- Pigmentación adquirida del primer o segundo dedo de la mano o del primer dedo del pie.
- Pigmentación que se desarrolla después de un trauma y cuando se ha descartado un hematoma subungular.
- Cualquier lesión en pacientes con historia personal de melanoma.
- Pigmentación asociada a distrofia de la uña, incluyendo su destrucción parcial o ausencia total.
- Presencia del signo de Hutchinson, que incluye pigmentación de la cutícula o del hiponiquio.

Es fundamental seleccionar acertadamente el sitio y la técnica de biopsia para cada paciente en particular. Las más usadas son las biopsias en elipse, biopsias con sacabocados, biopsias tangenciales o por afeitado y biopsias longitudinales (**FIGURA 2**). Las biopsias en elipse se utilizan para la matriz, el lecho o los pliegues. Cuando se toman del lecho o los pliegues, se debe hacer en sentido vertical, mientras que, si son de la matriz, deben tomarse en sentido transversal y tratando de respetar el borde distal de la lúnula. El sacabocados se utiliza principalmente en el lecho, la matriz y la lámina

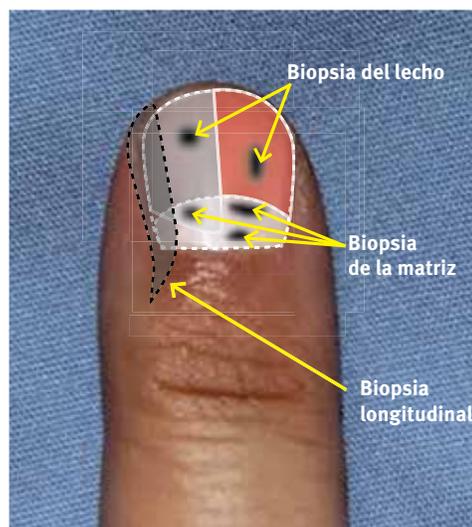


FIGURA 2. Esquema de los tipos de biopsia ungular según su localización.

ungular. Las biopsias longitudinales son las más completas, porque incluyen todos los componentes de la unidad ungular, y brindan información de cada uno de estos componentes; además, por el crecimiento lento de la uña, permiten evaluar el curso de la enfermedad en el tiempo y son de gran utilidad en el estudio de melanoni-quias longitudinales^{2,6,23,28}.

Las biopsias tangenciales o por afeitado están descritas en el estudio de lesiones superficiales de la matriz y del lecho⁶. Por ser característicamente de espesor parcial, este tipo de biopsias no generan contracción ni fibrosis importante en la matriz, lo que disminuye la incidencia de distrofia de la uña a largo plazo^{23,29}. En diversos estudios se describe la utilidad de las biopsias tangenciales en melanoni-quias longitudinales menores de 6 mm, casos en los que existe gran probabilidad de encontrar un melanoma *in situ* o microinvasor y que no requieren medición del índice de Breslow³⁰. Sin embargo, en nuestra práctica no las recomendamos porque consideramos que dificultan la obtención de un buen espécimen para estudio y, además, son difíciles de manipular y procesar en histopatología. Esto constituye la pérdida de una invaluable opción diagnóstica, especialmente, en los casos en los que se tiene una alta sospecha de melanoma invasor, en los que es ideal obtener muestras de espesor completo que permitan informar medidas de Breslow confiables y relevantes para el pronóstico y el tratamiento de los pacientes²⁹.

Para la toma de la biopsia se puede conservar la lámina ungular o se puede extirpar en forma parcial o total. La decisión de retirarla o no depende de la naturaleza y la localización de la lesión que se está estudiando y de la preferencia del médico que hace el procedimiento^{31,32}. Preferimos y recomendamos practicar la avulsión parcial o total de la lámina ungular, porque nos permite visualizar el lecho, la matriz o ambos, y observar las características de la lesión con lupa y con el dermatoscopio²⁴. Si la lámina debe ser incidida, es de utilidad dejar el dígito en

agua por 10 a 15 minutos, con el fin de ablandarla y facilitar la toma de la biopsia³³. Cuando se extirpa la lámina, se puede enviar para su estudio anatomopatológico en un frasco diferente³⁴.

Es esencial suministrar al patólogo toda la información clínica del caso, los diagnósticos diferenciales, así como la descripción detallada de la técnica quirúrgica y el sitio de la biopsia. La orientación del espécimen es crucial y debe hacerse en la sala de cirugía, donde la pieza debe ser cuidadosamente marcada por el profesional que realizó el procedimiento, y debe acompañarse de un diagrama que la oriente espacialmente, para lo cual es de utilidad adherir la pieza a un papel de filtro y dibujar sobre este las marcas correspondientes³⁴. Si es posible, se puede tomar, además, una foto digital para enviarla a la dirección electrónica del patólogo encargado del caso.

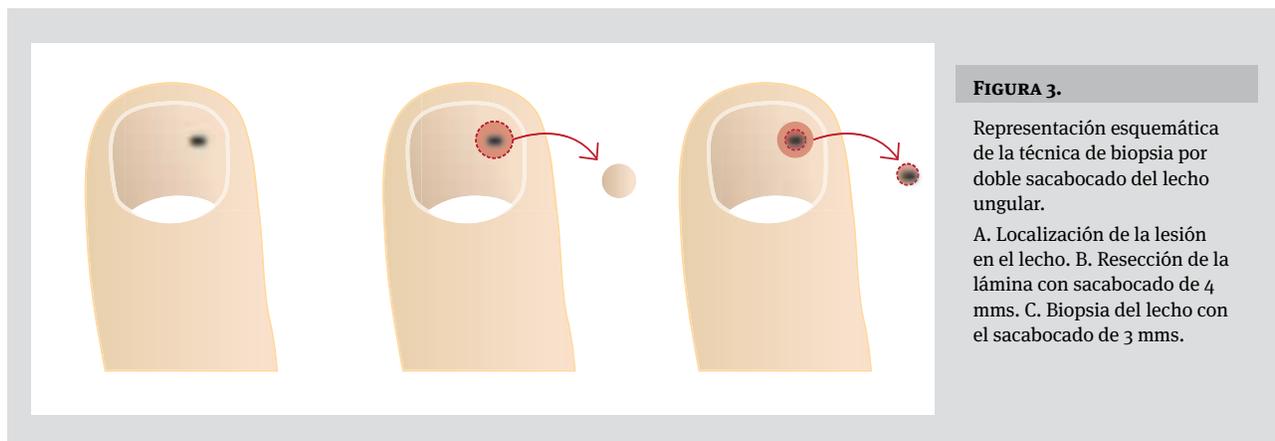
La comunicación directa con el dermatopatólogo es esencial para procesar la muestra en forma óptima y, así, obtener una buena calidad de biopsia al examinarla al microscopio³⁵.

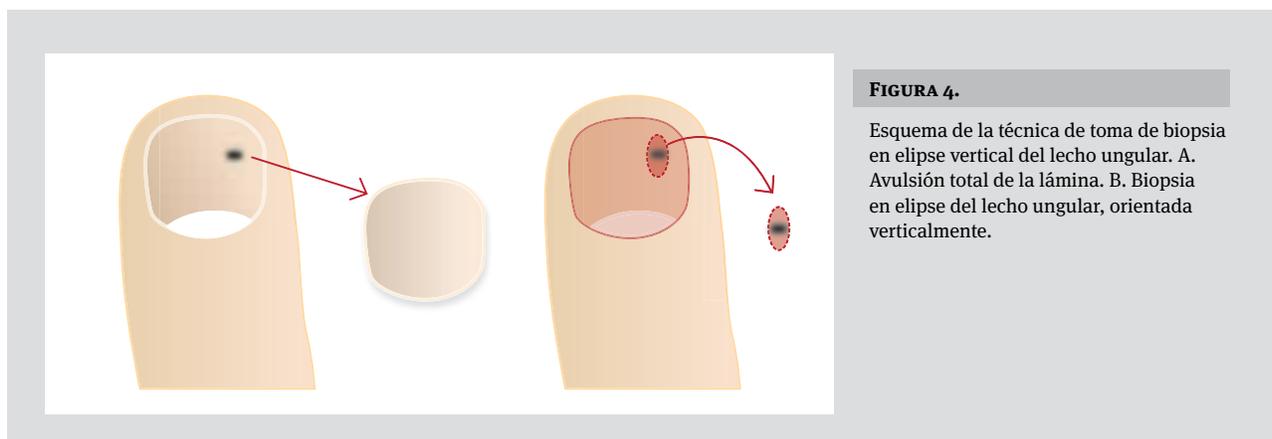
BIOPSIA DEL LECHO UNGULAR

Es de utilidad en el diagnóstico de condiciones inflamatorias, infecciosas y neoplásicas. Las biopsias del lecho se pueden practicar con doble sacabocados o en elipse vertical.

La biopsia con doble sacabocados (**FIGURA 3**) se hace con un sacabocados de 4 mm de diámetro para la lámina y uno de 3 mm de diámetro para el lecho. El sacabocados de 3 mm debe introducirse hasta sentir el hueso y el espécimen se termina de liberar del periostio con un bisturí con hoja N° 11 o con unas tijeras muy finas que se insertan perpendicular al lecho sin traumatizar la muestra. La lámina puede ablandarse previamente introduciendo el dedo en agua tibia o clorhexidina durante 10 a 15 minutos^{17,29}.

Si se necesita un fragmento mayor de lecho ungular, se



**FIGURA 4.**

Esquema de la técnica de toma de biopsia en elipse vertical del lecho ungular. A. Avulsión total de la lámina. B. Biopsia en elipse del lecho ungular, orientada verticalmente.

puede tomar una biopsia en elipse (**FIGURA 4**), que debe orientarse en sentido vertical³³. Cuando el epitelio del lecho es el foco de estudio, algunos recomiendan no desprender la lámina ungular para no dañarlo^{31,33}; sin embargo, se hace avulsión total, si es necesario para obtener una adecuada exposición quirúrgica, o se puede hacer una avulsión parcial si se considera suficiente; de cualquier forma, es importante no desechar la lámina, ya que el delgado epitelio del lecho puede quedarse adherido a su superficie ventral, por lo cual la lámina reseca también debe enviarse para el estudio anatomopatológico en frasco separado³⁴. Después de retirar la lámina, se incide el lecho ungular con bisturí hasta el hueso subyacente y, con precaución, se libera del periostio.

La biopsia obtenida no debe manipularse con pinzas; en su lugar, se puede utilizar un fino gancho de piel. El lecho ungular cicatriza de forma adecuada y la incidencia de secuelas cicatriciales u onicólisis es baja^{2,6,16}. Sin embargo, si el defecto residual es mayor de 3 mm, debe cerrar en forma primaria con sutura absorbible, asegurando con la aguja una buena cantidad de tejido a cada lado de la herida para evitar desgarros²⁶. Para asegurar un cierre sin tensión, puede ser necesario retirar el resto de lámina que se ha dejado adherida o hacer incisiones de relajación en el margen más lateral del lecho, para facilitar la aproximación de los bordes y minimizar la posibilidad de secuelas^{33,26}.

BIOPSIA DE LA MATRIZ UNGULAR

La condición más frecuente para el estudio histopatológico de la matriz ungular, es la sospecha clínica de melanoma, que usualmente se presenta como melanoniquia longitudinal (**FIGURA 5**) y puede acompañarse o no del signo de Hutchinson. La biopsia también es de utilidad en el estudio de tumores benignos, condiciones infla-

matorias o defectos adquiridos de la lámina. Además del melanoma, existen otras condiciones que pueden generar pigmentos de melanina, como son nevus, enfermedad de Bowen, carcinoma escamocelular, carcinoma basocelular y otros^{6,17}. Las lesiones pigmentadas que presenten alteraciones patológicas en el patrón dermatoscópico, deben estudiarse con biopsia²⁶.

Cuando se decide tomar una biopsia, es importante escoger adecuadamente la técnica. En la matriz se puede hacer biopsia en elipse transversa, biopsia longitudinal, biopsia por sacabocados o resección en bloque. La decisión de la técnica de la biopsia depende del origen del pigmento, y de la amplitud y la localización de la banda (**TABLA 1**).

Origen del pigmento

Se debe determinar examinando el borde libre de la lámina ungular por dermatoscopia. La matriz proximal es responsable del pigmento que se aloja en la parte dorsal de la lámina, mientras que la matriz distal genera el pigmento de la parte ventral; esto ayuda a escoger el sitio de la matriz donde se debe tomar la biopsia. La mayoría de bandas de pigmento se originan en la matriz distal. En esta localización existe menor riesgo de secuelas cicatriciales y distrofia de la uña, siempre y cuando se preserve la matriz proximal. Las biopsias de la matriz proximal tienen un altísimo riesgo de cicatriz y distrofia ungular, por lo cual se utilizan técnicas especiales para disminuirlo^{17,27,29,36}.

Amplitud y localización de la banda

Cuando el tercio lateral de la lámina ungular está afectado, se prefiere una biopsia longitudinal lateral, que permite incluir la matriz, el pliegue proximal, la cutícula,

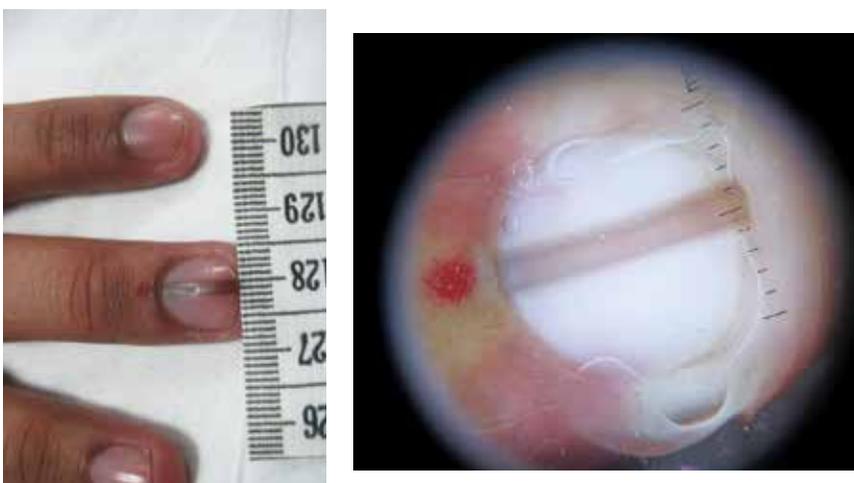


FIGURA 5. Melanoniquia longitudinal del tercer dedo de la mano. **A.** Medición de la amplitud de la banda pigmentada. **B.** Examen dermatoscópico de la misma lesión.

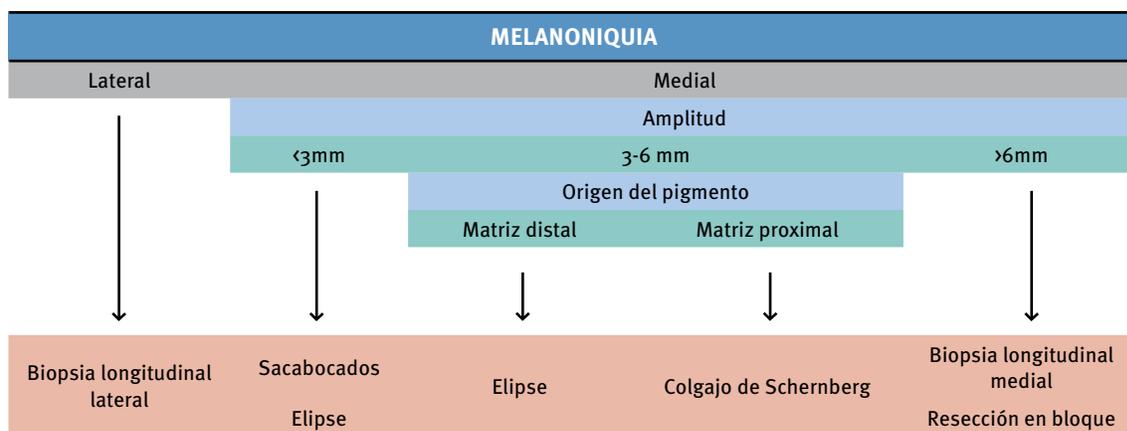


TABLA 1. Tipo de biopsia de la matriz según origen del pigmento, amplitud y localización de la melanoniquia.

el pliegue lateral, el lecho y la lámina. Aunque este tipo de biopsia disminuye el diámetro de la uña, permite un resultado posoperatorio aceptable. Cuando la banda es menor de 3 mm y se origina en la porción medial de la uña, se puede tomar biopsia con sacabocados o en elipse transversa; estas biopsias angostas son bien toleradas, especialmente si los bordes de la matriz se aproximan cuidadosamente. Cuando la banda medial mide entre 3 y 6 mm, se debe localizar el origen del pigmento; si este es de la matriz distal, se recomienda la biopsia en elipse transversa y una sutura meticulosa del defecto, pero, si es de la matriz proximal, se debe movilizar un lado de la unidad ungular utilizando técnicas más avanzadas,

como el colgajo de Schernberg (**FIGURA 6**)^{26,37}. Cuando la banda mide más de 6 mm, tiene una escasa posibilidad de ser una lesión benigna, por lo cual se prefiere resecar una generosa porción de la matriz y del tejido afectado, mediante una biopsia longitudinal medial (**FIGURA 7**) o una resección en bloque, lo que pronostica distrofia o división de la lámina, pero, permite obtener una buena muestra de tejido para estudio^{26-29,31,36}.

El signo de Hutchinson genera una fuerte sospecha de melanoma, por lo cual siempre que esté presente debe hacerse una biopsia de espesor total, incluyendo el pliegue proximal de la uña³¹.

Para la toma de una biopsia en elipse transversa de



FIGURA 7. Biopsia longitudinal medial de una melanoniquia en el dedo gordo del pie. A. Pliegue proximal doblado hacia atrás y sostenido con puntos temporales. Se evidencia en la lámina la banda pigmentada central. B. Resección del tercio medio de la lámina ungueal y exposición de la matriz y el lecho subyacente. C. Resección en bloque de la matriz y el lecho ungueal. D. Espécimen resecado con su orientación correspondiente.



FIGURA 8. Biopsia en elipse transversa de la matriz ungueal. A. Melanoniquia longitudinal segundo dedo de la mano. B. Pliegue ungueal proximal reflejado. C. Avulsión total de la lámina e identificación de la lesión pigmentada en la matriz. D. Biopsia en elipse transversa del área comprometida.

la matriz (**FIGURA 8**), se hacen incisiones tangenciales desde la unión de los pliegues laterales con el proximal, con un disector se libera y se refleja el pliegue exponiendo de esta forma la lámina ungueal proximal y la matriz subyacente. Se puede hacer avulsión total o parcial de la lámina para exponer el lecho y la matriz, permitiendo así examinarlos por dermatoscopia. La lesión se reseca, tratando de mantener la curvatura distal de la lúnula, por lo cual se prefiere hacer esta resección en forma fusiforme, con la porción convexa en el sentido del margen distal de la lúnula. La incisión debe hacerse

hasta el hueso y, en algunos casos, el defecto residual se puede suturar con puntos separados. Posteriormente, la lámina y el pliegue proximal se devuelven a su posición original y, para dar estabilidad a la lámina, se suturan las incisiones a nivel del pliegue proximal, con sutura no absorbible 4-0. También, se puede fijar la lámina al lecho ungueal con un punto con transfixión 4-0. Las incisiones se cubren con vendaje adhesivo²⁷.

Cuando se decide utilizar el sacabocados (**FIGURA 9**), se expone la lámina proximal de la forma descrita en la biopsia en elipse transversa. La lámina se inspecciona

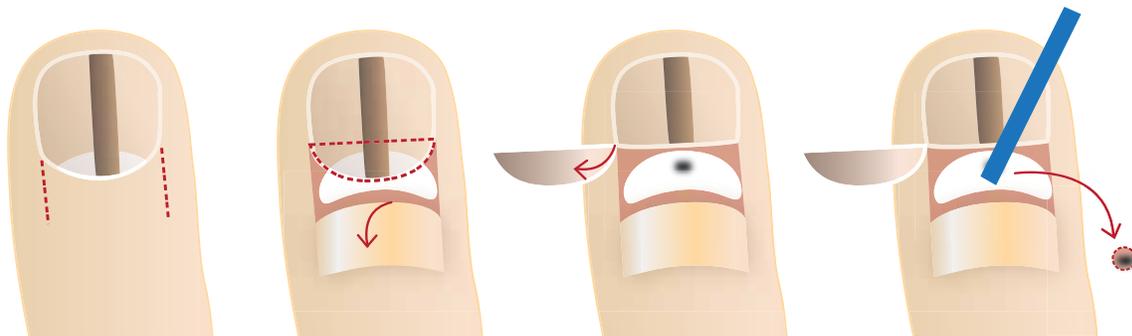


FIGURA 9. Esquema de la técnica de biopsia por sacabocado de la matriz ungular con avulsión parcial de la lámina. A. Incisiones en la unión del pliegue proximal con los pliegues laterales. B. Pliegue proximal doblado hacia atrás e incisión del tercio proximal de la lámina. C. Lámina doblada hacia atrás. D. Biopsia por sacabocado de la lesión.

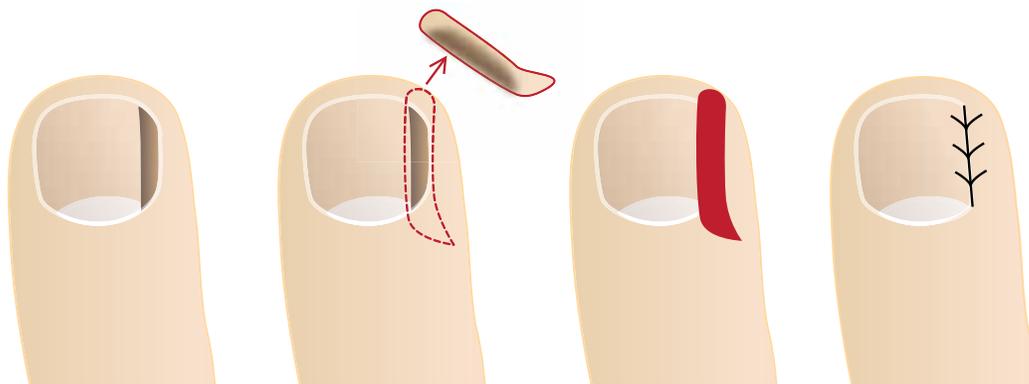


FIGURA 10. Esquema de la técnica de biopsia lateral longitudinal. A. Identificación de la lesión (melanoniquia longitudinal). B. Resección longitudinal que incluye pliegue proximal, pliegue lateral, lámina, matriz y lecho. C. Defecto residual. D. Cierre con puntos no absorbibles con sutura 4-0.

cuidadosamente para localizar el origen de la banda; para una mayor precisión es preferible utilizar el dermatoscopio. Preferimos retirar completamente la lámina y tomar la biopsia directamente con el sacabocados de 3 mm, aunque también se puede reflejar la lámina parcialmente y dejarla a un lado. De forma alternativa, se puede utilizar un sacabocados de 3 mm para incidir la lámina y la matriz en bloque o puede utilizarse la técnica de doble sacabocados descrita previamente. No es necesario cerrar el defecto si es menor de 3 mm. Por último, el pliegue proximal se vuelve a colocar en su posición^{17,27,29,38}.

Cuando la banda medial mide entre 3 y 6 mm y su origen es la matriz proximal, se puede utilizar el colgajo de Schernberg (**FIGURA 6**). En esta técnica la banda pigmentada se reseca en un bloque, que incluye la lámina, el lecho, la matriz y el pliegue ungular proximal. Se di-

seña y disecciona un colgajo del pliegue lateral adyacente, mediante una incisión curva que va desde el borde distal del bloque reseccionado al borde proximal de la matriz. La matriz y el lecho se liberan del periostio y el colgajo se avanza para cerrar el defecto y se sutura con puntos no absorbibles de sutura 5-0. El defecto del área donante lateral se deja cerrar por segunda intención y se debe tener precaución en separar la matriz del pliegue proximal para evitar adhesiones. Con esta técnica se disminuye la amplitud de la lámina ungular y se puede presentar distrofia ungular leve, pero permite una apariencia posoperatoria aceptable^{26,37}.

La biopsia longitudinal (**FIGURA 10**) incluye todas las diferentes estructuras de la unidad ungular, por lo cual brinda información invaluable sobre la lesión subyacente. La manipulación y la orientación de este espé-



FIGURA 11. Biopsia longitudinal lateral. A. Defecto secundario a la resección. B. Cierre del defecto, se evidencia disminución en la amplitud de la lámina.



FIGURA 12. Melanoniquia del quinto dedo de la mano. A. Melanoniquia del quinto dedo de la mano B. Borde ungular proximal doblado hacia atrás. C. Avulsión total de la lámina e identificación de la lesión en la matriz.

cimen se facilitan, pero su principal inconveniente es que genera cicatriz y secuelas secundarias si la melanoniquia no está localizada adyacente a los pliegues laterales. Por esta razón, se prefiere este tipo de biopsias en las porciones laterales de la unidad ungular, donde no es necesario reparar la matriz y las posibles secuelas cicatriciales son menores y mejor toleradas²⁸. Una vez se obtiene un plano anestésico adecuado, la incisión se inicia en el punto medio entre la articulación interfalángica distal y la cutícula, con un bisturí con hoja 15. La incisión avanza 1 a 2 mm en posición medial a la banda pigmentada, atravesando piel y tejido blando y avanzando por la lámina ungular hasta el hiponiquio, hasta llegar a la punta del dígito. La segunda incisión se inicia en el mismo punto de la primera, pero se hace lateralmente hasta alcanzar el punto final de la otra incisión, dejando un espécimen de 3 a 4 mm, aproximadamente. La pieza se puede terminar de liberar del periostio con unas tijeras finas. Si se ha utilizado torniquete, se prefiere liberarlo antes de suturar el defecto, para identificar puntos de sangrado y hacer

una adecuada hemostasia. El defecto se cierra con sutura 4-0 no absorbible (**FIGURA 11**) y se cubre con vendajes no compresivos^{28,29}.

En el Instituto Nacional de Cancerología en Colombia, que atiende pacientes del estrato socioeconómico I-III, el melanoma 'acral' lentiginoso tiene una frecuencia de 43,7% en relación con otros melanomas³⁹. Es habitual que a los pacientes con melanoniquias, antes de remitirlos al Instituto, se les practiquen varias biopsias pequeñas que son procesadas con pobre calidad en los diferentes laboratorios de histopatología, lo que impide hacer un diagnóstico certero. Finalmente, los pacientes son remitidos en forma tardía con medidas de Breslow gruesas y tumores ulcerados. Por este motivo, consideramos que, ante la sospecha de melanoma de la matriz ungular, se debe practicar avulsión total de la lámina (**FIGURA 12**), retracción del pliegue para exponer el lecho y la matriz, localización de la lesión pigmentada (idealmente examinando con un dermatoscopio) y biopsia por escisión amplia del sitio afectado. Es de

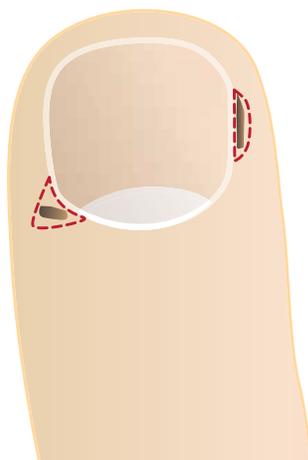


FIGURA 13. Esquema de la técnica de biopsias en el pliegue proximal y en el lateral.

anotar que este tipo de biopsias ungulares son meticulosas y deben ser practicadas por un especialista debidamente entrenado en la técnica. Este último debe tener una comunicación estrecha con el dermatopatólogo que la va a orientar, incluir y procesar; de no ser así, no se tendría un material adecuado para el diagnóstico de histopatología. Además, la fijación de la muestra y su inclusión en parafina, también tienen sus particularidades y especificaciones.

BIOPSIA DE LOS PLIEGUES UNGULARES

Las biopsias de los pliegues se manejan como biopsias de piel convencionales y se pueden practicar con sacabocados o en elipse (**FIGURA 13**). Se pueden tomar de los pliegues laterales o del pliegue proximal; en este último, cuando se utiliza el sacabocados, es importante tener en cuenta que la lámina ungular proximal es más blanda que la distal, por lo cual existe la posibilidad de perforarla y lesionar la matriz. Entonces, es importante aislar la matriz durante el procedimiento con una espátula o un disector de Freer, para no lesionarla accidentalmente^{6,17,33}.

Cuando se tome una biopsia en elipse del pliegue proximal, se debe evitar lesionar el tendón extensor subyacente, que se inserta en la base de la falange distal, especialmente si la biopsia es profunda.

BIOPSIA DE LA LÁMINA UNGULAR

La biopsia de lámina ungular es de especial utilidad en el diagnóstico de onicomiosis y de otras condiciones diferenciales, como la psoriasis. Para el diagnóstico de onico-

micosis, el comité de la *American Academy of Dermatology* propone hacer pruebas de laboratorio como complemento del criterio clínico, y sugiere la prueba micológica (KOH y cultivo de detritos) y el corte de lámina ungular y, cuando estas han sido negativas, la toma de biopsia ungular (40). Los métodos convencionales (KOH y cultivo de detritos subungulares) son limitados por las altas tasas reportadas de falsos negativos (5-50 %) y por una sensibilidad de 25 a 80 % (41-45). En estudios recientes se ha demostrado que la utilización de pruebas simultáneas en lámina ungular (KOH, cultivo y PAS) aumentan la sensibilidad a 95-100 %, por lo cual sugieren utilizar la muestra de lámina ungular con cortaúñas como complemento de la muestra de detritos subungulares, para el diagnóstico de onicomiosis o, incluso, como único método de diagnóstico^{45,46}. La toma de la muestra de lámina ungular se hace con cortaúñas estéril y debe tomarse del área de onicólisis más proximal al lecho adherido.

Tradicionalmente, en el diagnóstico de psoriasis se ha recomendado la biopsia longitudinal de espesor total, por la calidad del espécimen que se puede obtener; sin embargo, el temor a las secuelas hace que esta técnica no se utilice con frecuencia. Se han propuesto técnicas menos invasivas, como el examen citológico del raspado de la lámina ungular. Otros describen la avulsión parcial de la lámina, usualmente del tercio lateral, lo que permite el examen de toda la lámina y del epitelio del lecho que queda adherido^{33,47}.

COMPLICACIONES

La biopsia ungular es una técnica segura si se practica adecuadamente. Además de algunas complicaciones, como sangrado o infección secundaria, se puede presentar onicólisis. Las biopsias longitudinales laterales presentan mayor incidencia de secuelas permanentes, como reducción en la amplitud de la uña, hasta en 47 %⁴, mala alineación de la lámina o formación de espículas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este tipo de biopsias se toman en uñas previamente anormales, que requieren de la biopsia para su estudio y manejo. Casi invariablemente, las biopsias centrales longitudinales causan distrofia crónica, división de la uña y alteraciones del borde libre; asimismo, no es infrecuente la lesión del tendón extensor de la falange distal^{6,28,48}.

CONCLUSIONES

A pesar de su utilidad diagnóstica, la toma de biopsias ungulares es infrecuente debido a falta de experiencia del personal de salud, miedo a las secuelas y aprehen-

sión por parte de los pacientes. Sin embargo, el conocimiento anatómico e histológico de la unidad ungular normal y anormal, el conocimiento y entrenamiento en las diferentes técnicas quirúrgicas, y un claro discernimiento para indicar correctamente la toma de una biopsia ungular, permiten al médico tratante disponer de una herramienta invaluable en el diagnóstico de las múltiples entidades neoplásicas, infecciosas e inflamatorias que afectan esta unidad anatómica. La toma y el procesamiento correctos de las biopsias ungulares, permiten obtener un espécimen óptimo para el estudio anatomopatológico por parte de un dermatopatólogo experto. Por el contrario, una mala técnica disminuye las posibilidades de un diagnóstico certero, impidiendo o retrasando el tratamiento de la condición de base y conlleva un gran riesgo de generar importantes secuelas funcionales y estéticas en los pacientes. En los casos de melanoma, el diagnóstico tardío significa la muerte para el paciente.

REFERENCIAS

- Hinds H, Thomas V. Malignancy and cancer treatment-related hair and nail changes. *Dermatol Clin*. 2008;26:59-68.
- Rich P. Nail biopsy: Indications and methods. *Dermatol Surg*. 2001;27:229-34.
- Kovich O, Soldano A. Clinical pathologic correlations for diagnosis and treatment of nail disorders. *Dermatologic Therapy*. 2007;20:11-6.
- Grover C, Nanda S, Reddy BS, Chaturvedi KU. Nail biopsy: Assessment of indications and outcome. *Dermatol Surg*. 2005;31:190-4.
- Tosti A, Piraccini B. Biology of nails and nail disorders. En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, Wolff K. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th edition. New York: McGraw Hill; 2012. p. 1009-30.
- Grover C, Chaturvedi UK, Reddy BS. Role of nail biopsy as a diagnostic tool. *Indian J Dermatol Veneorol Leprol*. 2007;78:290-8.
- Zook E. Preoperative and postoperative management. En: Krull E, Zook E, Baran R, Haneke E. *Nail surgery: A text and atlas*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 29-33.
- Wong K, Huq N, Nakhoda A. Hand surgery using local anesthesia. *Clin Plast Surg*. 2013;40:567-81.
- Williams J, Lalonde D. Randomized comparison of the single-injection volar subcutaneous block and the two-injection dorsal block for digital anesthesia. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118:1195-200.
- Harbinson S. Transthecal digital block: Flexor tendon sheath used for anesthetic infusion. *J Hand Surg*. 1991;16A:957.
- Low C, Vartany A, Engstrom J, Poncelet A, Diaó E. Comparison of transthecal and subcutaneous single-injection digital block techniques. *J Hand Surg*. 1997;22A:901-5.
- Cummings A, Tisol W, Meyer L. Modified transthecal digital block versus traditional digital block for anesthesia of the finger. *J Hand Surg Am*. 2004;29:44-52.
- Keramidas E, Rodopoulou A, Tsoutsos D, Miller G, Iovannovich J. Comparison of transthecal digital block and traditional digital block for anesthesia of the finger. *Plast Reconstr Surg*. 2004;114:1131-4.
- Kollersbeck C, Walcher T, Gradi G, Genelein F. Clinical experience and dosage pattern in subcutaneous single-injection digital block technique. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2004;36:64-6.
- Chowdhry S, Seidenstricker L, Cooney D, Hazany R, Wilhelmi B. Do not use epinephrine in digital blocks: Myth or truth? Part II. A retrospective review of 1111 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126:2031-4.
- Fisher L, Gordon M. Anesthesia for hand surgery. En: Wolfe S, Hotchkiss R, Pederson W, Kozin S. *Operative hand surgery*. 6th edition. Philadelphia: Elsevier, Churchill Livingstone; 2011. p. 32-3.
- Jellinek N. Nail surgery: Practical tips and treatment options. *Dermatol Ther*. 2007;20:68-74.
- Fitzcharles-Bowe C, Denkler K, Lalonde D. Finger injection with high-dose epinephrine: Does it cause finger necrosis and should it be treated? *Hand*. 2007;2:5-11.
- Lalonde D, Bell M, Benoit P, Sparkles G, Denkler K, Chang P. A multicenter prospective study of 3,110 consecutive cases of elective epinephrine use in the fingers and hand: The Dalhousie Project clinical phase. *J Hand Surg*. 2005;30A:1061-7.
- Wilhelmi B, Blackwell S, Miller J, Mancoli J, Dardano T, Tran A, et al. Do not use epinephrine in digital blocks: Myth or truth? *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:393-400.
- Huang C. Regional anesthesia. En: Harahap M, Abadir A. *Anesthesia and analgesia in dermatologic surgery*. New York: CRC Press; 2008. p. 102-3.
- Montes A, Gómez L, Londoño A, Arias Y, Martínez E. Evaluación de una técnica quirúrgica para el tratamiento de la onicocriptosis en pacientes atendidos en la Clínica Universitaria Bolivariana y Clínica Soma, de enero de 1998 a diciembre de 2010. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2012;20:322-9.
- Haneke E. Nail surgery. *Clin Dermatol*. 2013;31:516-525.
- Di Chiacchio, Ruben B, Refkalevsky W. Longitudinal melanonychia. *Clin Dermatol*. 2013;31:594-601.
- Barrera M, Tejera A, Mendiola M, Cabra J, Herrera E. Diagnostic utility of nail biopsy: A study of 15 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:621-7.
- Baran R, Berker D, Dawber R. Nail unit tumours and surgery. En: Baran R, Berker D, Dawber R. *¿Editores? Manual of nail disease and surgery*. New Jersey:Blackwell Science Ltd.; 1997. p. 53-88. Incompleto
- Braun RP, Baran R, Le Gal FA, Dalle S, Ronger S, Pandolfi R, et al. Diagnosis and management of nail pigmentations. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:835-47.
- Berker D. Lateral longitudinal nail biopsy. *Australas J Dermatol*. 2001;42:142-4.
- Jellinek N. Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: Diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:803-10.
- Di Chiacchio N, Refkalefsky L, Schwery N, Veiga F. Tangential biopsy thickness versus depth in longitudinal melanonychia: A pilot study. *Dermat Res Pract*. 2012;35:864.
- Geisse JK. Biopsy techniques for pigmented lesions of the skin. *Pathology (Phila)*. 1994;2(2):181-93.
- Collins S, Cordova K, Jellinek N. Alternatives to complete nail plate avulsion. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:619-26.

33. Krull E. Biopsy techniques. En: Krull E, Zook E, Baran R, Haneke E. Nail surgery: A text and atlas. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 55-81.
 34. Martínez W, Restrepo R. Procesamiento de biopsias de piel en el laboratorio de patología. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2014;22:39-55.
 35. Campbell S, Rubin A. Update: Nail unit dermatopathology. *Dermatol Ther.* 2012;25:551-68.
 36. Acosta A, Fierro E, Velásquez V, Rueda X. Melanoma: patogénesis, clínica e histopatología. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2009;17:87-108.
 37. Collins S, Cordova K, Jellinek N. Midline/paramedian longitudinal matrix excision with flap reconstruction: Alternative surgical techniques for evaluation of longitudinal melanonychia. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:627-36.
 38. Silverstein D, Mariwall K. Biopsy of the pigmented lesions. *Dermatol Clin.* 2012;30:435-43.
 39. Pozzobon F, Acosta A, Carreño A, Fierro E. Características del melanoma cutáneo primario en el Instituto Nacional de Oncología, 2006-2010. *Rev Asoc Col Dermatol.* 2013;17:111-9.
 40. Drake L, Dinehart S, Farmer E, Goltz R, Graham G, Hordinsky M, *et al.* Guidelines of care for superficial mycotic infections of the skin: Onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:116-21.
 41. Weinberg J, Koestenblatt E, Tutrone W, Tshler H, Najarian I. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:193-200.
 42. Panasiti V, Borroni R, Devirgiliis V, Rossi M, Fabrizio L, Masciangelo R, *et al.* Comparison of diagnostic methods in the diagnosis of dermatomycosis and onychomycoses. *Mycoses.* 2006;49:26-35.
 43. Pierard G, Arrese J, De Doncker D, Franchimonto C. Present and potential diagnosis techniques in onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:273-80.
 44. Gianni C, Morelli V, Cerri A, Greco C, Rossini P, Guiducci A, *et al.* Usefulness of histological examination for the diagnosis of onychomycosis. *Dermatology.* 2001;202:283-92.
 45. Gómez L, Massaro M, Tabares A, Zuluaga A, Vélez J, Vélez A, *et al.* Utilidad de la muestra de la lámina ungular en el diagnóstico de onicomycosis. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2011;19:194-200.
 46. Haghani I, Shokohi T, Hajheidari Z, Khalilian A, Aghili S. Comparison of diagnostic methods in the evaluation of onychomycosis. *Mycopathologia.* 2013;175:315-21.
 47. Grammar-West N, Corvette D, Giandonis M, Fitzpatrick J. Clinical pearl: Nail plate biopsy for the diagnosis of psoriatic nails. *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:260-2.
 48. Berker D, Baran R. Acquired malalignment: A complication of lateral longitudinal nail biopsy. *Acta Derm Venereol.* 1998;78:468-70.
-
-

Aspectos de la IL-17 en la inmunopatogénesis de la psoriasis: un nuevo blanco terapéutico

Immunopathogenic aspects of IL-17 in psoriasis: a novel therapeutic target

Luis Carlos Ramírez¹, Margarita María Velásquez

1. Médico, residente de segundo año de Dermatología, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga, doctora en Ciencias Básicas Biomédicas con énfasis en Inmunología; profesora, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Centro de Investigaciones Dermatológicas, CIDERM, Medellín, Colombia.

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica multifactorial, en la que intervienen factores ambientales, inmunológicos y genéticos. En su inmunopatogénesis participan múltiples citocinas que se han convertido en blanco terapéutico. La interleucina 17 (IL-17) es necesaria en la inmunidad contra patógenos intracelulares y extracelulares, y participa en la patogénesis de la psoriasis mediando la inflamación y el reclutamiento de diversas células del sistema inmunológico. Actualmente, se llevan a cabo estudios con medicamentos que bloquean esta citocina y su receptor, con resultados promisorios.

PALABRAS CLAVE: IL-17, psoriasis, inmunopatogénesis, citocinas.

SUMMARY

Psoriasis is a multifactorial, common disease in which environmental, immunological and genetic factors are involved. Its immunopathogenesis is mediated by multiple cytokines that have turned into a therapeutic target. IL-17 is necessary in the immunity against intracellular and extracellular pathogens, but can also contribute in the pathogenesis of psoriasis, mediating inflammation and recruiting cells. There are ongoing trials with drugs that block this cytokine and its receptor, with promising results.

KEY WORDS: IL-17, psoriasis, immunopathogenesis, cytokines.

Correspondencia:

Margarita María Velásquez

Email:

mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 2 de diciembre de 2014

Aceptado: 25 de enero de 2015

Conflictos de interés:

Margarita María Velásquez ha participado como consultora o conferencista para los laboratorios Abbott, Abbvie, Frosst, Merk Sharp & Dome, Novartis y Pfizer.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica y debilitante, en la que interactúan factores genéticos, ambientales e inmunitarios. Tiene como órganos primarios la piel y las articulaciones, y se asocia simultáneamente con otras enfermedades, especialmente cardiovasculares.

El entendimiento de la inmunopatogénesis de la enfermedad ha dado como resultado el desarrollo de tra-

tamientos dirigidos que han demostrado ser efectivos a largo plazo. Esta revisión se enfoca en la relación de la interleucina 17 (IL-17) y la psoriasis, y su importancia como blanco terapéutico.

EPIDEMIOLOGÍA

La psoriasis es una enfermedad de distribución mundial, con una prevalencia promedio de 2 a 3 %, la cual varía

según el país; es más común en las latitudes norte que en el trópico^{1,2}. Afecta tanto adultos como niños y tiene un pico de incidencia entre los 20 y los 55 años, y no tiene diferencias según el sexo^{3,4}. Los pacientes con psoriasis presentan deterioro importante de la calidad de vida y menores niveles de empleo e ingresos que los que presentan otras enfermedades crónicas^{1,5}. Se clasifica en: psoriasis de tipo I, que es la más frecuente y se presenta generalmente en menores de 40 años, con características de mayor predisposición genética, mayor gravedad, recaídas más frecuentes y más asociada con artritis psoriásica; y psoriasis de tipo II, que se da en mayores de 40 años y es de curso generalmente más leve^{1,3,6}. La forma clínica más común es la psoriasis vulgar, que se presenta en 85 a 90 % de los pacientes⁷.

La enfermedad trasciende la piel, para considerarse una enfermedad con impacto multisistémico, al asociarse con enfermedades autoinmunitarias y metabólicas, entre estas, artritis reumatoide, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, obesidad, tabaquismo, enfermedad coronaria, enfermedad de Crohn y depresión^{8,9}. Hasta el 30 % de los pacientes con psoriasis en piel pueden presentar artritis psoriásica^{10,11}

GENÉTICA

Existe amplia evidencia del componente genético que influencia a la psoriasis, en modelos de estudio en gemelos y estudios de población. Se considera una enfermedad con componente poligénico complejo. La concordancia en gemelos monocigóticos es de 62 a 70 % comparado con 21 a 23 % en gemelos dicigóticos y una capacidad de heredarse de 60 a 90 %. Factores genéticos se conjugan con la exposición ambiental, para dar paso a la manifestación de la enfermedad¹².

Se han descrito múltiples regiones genéticas de propensión a desarrollar psoriasis, llamadas PSORS, de las que se han descrito 10 (PSORS1 a PSORS10); el locus PSORS1 es el más importante¹³ y se encuentra en el cromosoma 6 en la región del complejo mayor de histocompatibilidad (*Major Histocompatibility Complex*, MHC); el alelo HLA-Cw6*0602 podría estar asociado hasta con el 50 % de los casos de psoriasis^{2,12,14,15}.

Otros aspectos genéticos de interés son los polimorfismos de nucleótido único (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP). En estudios de asociación de genoma amplio (*Genome-Wide Association Studies*, GWAS), se han identificado múltiples de estos polimorfismos en genes que codifican para IL-12 (IL12B), IL-23 (IL23A), el receptor de IL-23 (IL23R) y moléculas de la vía de señalización de IL-17, en pacientes con psoriasis de diferentes poblaciones del mundo y algunos se han relacionado

con propensión o resistencia a la enfermedad, en alguna población específica^{12,16}.

HISTOPATOLOGÍA

El cambio patológico fundamental de la psoriasis implica una epidermis hiperproliferativa con retención del estrato córneo y aumento del índice mitótico basal de queratinocitos. De allí la manifestación típica de placas bien demarcadas, con escama plateada adherente sobre un fondo color salmón^{4,6}. En la histopatología se observa una epidermis acantósica, una capa granular delgada, agrupación de neutrófilos en el estrato córneo (microabscesos de Munro), importante dilatación de los vasos sanguíneos en la dermis papilar y grupos densos de células inflamatorias compuestos por linfocitos T CD4+ y células dendríticas en la dermis, linfocitos T CD8+ y neutrófilos en la epidermis^{17,18}.

FISIOPATOLOGÍA

En la inmunopatogénesis, actualmente se considera una enfermedad con alteración de la regulación de la inmunidad innata y adaptativa, influenciada por factores ambientales y genéticos.

Factores ambientales

Se reconocen factores ambientales para la exacerbación de la enfermedad, como trauma físico, estrés, tabaquismo, ingestión de alcohol, infecciones (específicamente por estreptococo en la forma de psoriasis en gotas), medicamentos como betabloqueadores, litio y antiinflamatorios no esteroideos¹¹.

Factores inmunológicos

Hasta la década de 1980, se consideraba que la fisiopatología de la psoriasis dependía únicamente de la cinética de los queratinocitos. Sin embargo, hechos como la resolución de las lesiones de psoriasis en pacientes que recibían ciclosporina para evitar el rechazo de trasplante renal y la remisión de la psoriasis en los pacientes con trasplante de médula ósea, llamaron la atención sobre el papel de las células del sistema inmunitario, en especial, de los linfocitos T^{2,6,18,19}

Actualmente, se considera que depende de las células de la inmunidad innata y adaptativa, y la interacción con las células de la piel, incluyendo fibroblastos, queratinocitos, mastocitos y células endoteliales²⁰.

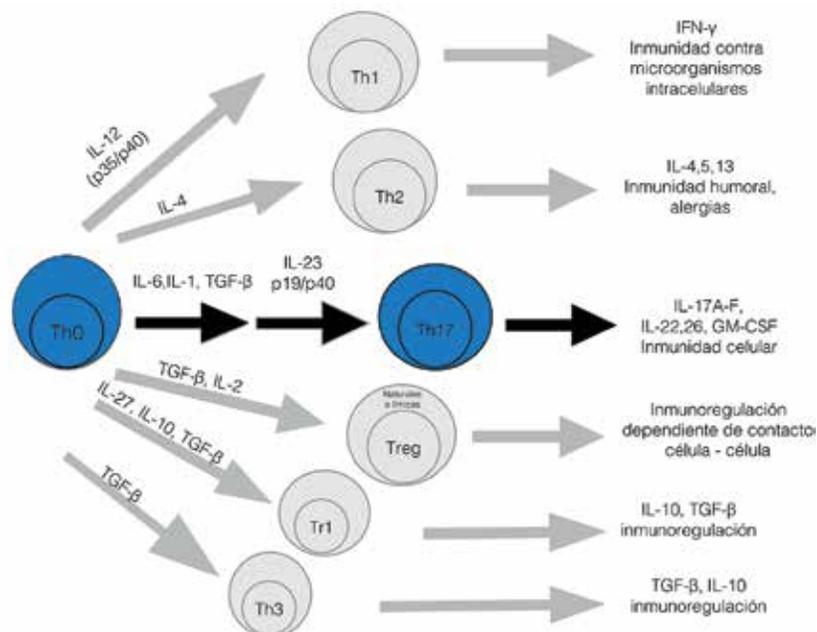


FIGURA 1. Diferenciación de las células T CD4+. Los linfocitos T CD4+ se polarizan a Th1, Th2, Th17 y T reguladores inducidos (Tr1 y Th3), según las citocinas presentes al momento de su activación por las células dendríticas. Las células Th17 son generadas por TGF- β , IL-1b, IL-6 e IL-21, la IL-23 favorece el mantenimiento de este linaje y su proliferación; estas células producen IL-17A-F, IL-22, IL-26, GM-CSF^{3,24,56,58,59}.

La fisiopatología completa de la enfermedad aún está por dilucidarse, pero se propone una reacción inmunitaria compuesta por una fase de sensibilización, una fase silente y una fase efectora⁶. La fase de sensibilización se caracteriza por la presentación de un antígeno por una célula dendrítica a un linfocito T virgen en el ganglio linfático, para su activación y diferenciación en linfocitos efectores y, posteriormente, generación de linfocitos T de memoria. La fase silente es de duración variable hasta una nueva activación que lleva a la fase efectora, con reclutamiento e infiltración de linfocitos T efectores, neutrófilos y células dendríticas en la piel, que llevan a la propagación de la respuesta inflamatoria y a su perpetuación. La respuesta inmunitaria se perpetúa por la activación celular persistente y la producción de citocinas y quimiocinas, con fallas en la regulación de la respuesta inmunitaria. Aún está por aclararse si la respuesta continua de los linfocitos T, se debe a reconocimiento permanente de autoantígenos en la placa psoriásica o a activación persistente en respuesta a las citocinas^{6,21}.

Diferenciación de linfocitos T

La diferenciación de los linfocitos T CD4+ depende del ambiente de citocinas producido por las células de la inmunidad innata (células dendríticas, macrófagos, queratinocitos, células NKT). En los linfocitos T vírgenes, este proceso es dirigido por las células dendríticas en el ganglio linfático. La diferenciación a células Th1 se da por IL-12, con la subsecuente expresión del factor de transcripción T-bet, las Th2 por IL-4, IL-5 y IL-13 con expresión del factor de transcripción GATA-3 y las Th17 por TGF- β , IL-1b, IL-6 e IL-21 con expresión del factor de transcripción ROR γ T (**FIGURA 1**)²²⁻²⁴. Inicialmente, se consideró que la IL-23 influía en la diferenciación a Th17, pero en estudios subsecuentes, se demostró que el receptor de IL-23 sólo se encuentra en linfocitos T activados, por lo que se considera que esta citocina actúa más en la estabilización del linaje, la proliferación y la supervivencia de las Th17^{25,26}.

Acciones biológicas de la IL-17

Es un mediador de la inflamación, ayuda en el control de infecciones por bacterias Gram positivas y Gram negativas como *Staphylococcus aureus*, y también, al control

| ACCIONES BIOLÓGICAS DE LA IL-17 |
|---|
| Induce respuestas proinflamatorias al aumentar la producción de : <ul style="list-style-type: none"> • Quimiocinas: CXCL1, CXCL8, CXCL10 • Citocinas: TNF-α, IL-1, IL-6, GM-CSF, G-CSF • Péptidos antimicrobianos: mucinas, β defensas, S100A7-9 • Proteínas de remodelado tisular: amiloide sérico A, MMP1, activador de ligando de NF-κB |
| Sinergismo con otras citocinas: TNF- α , IL-1, IFN- α |
| Promoción de granulopoyesis |
| Reclutamiento, movilización y activación de neutrófilos |
| Conexión de inmunidad innata y adaptativa |
| Respuesta a infecciones por bacterias Gram positivas y Gram negativas |
| Protección contra infecciones por bacterias y hongos extracelulares |

TABLA 1. Acciones biológicas de la IL-17³⁶.

de *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans* y *Toxoplasma gondii* (TABLAS 1 Y 2).

IL-17 Y PSORIASIS

La IL-17 fue descrita inicialmente en 1995 y en 1998 se ini-

ciaron los reportes de detección de IL-17 en las lesiones psoriásicas²⁷.

El descubrimiento de las células Th17 en 2005, despertó el interés de estudiarlas en enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiple y la psoriasis, las cuales se habían considerado hasta ese entonces como debidas a un perfil Th1^{22,23,28}.

Las células Th17 se caracterizan por producir IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 y IL-26^{29,30}. Aunque la producción de IL-17 por los linfocitos T es importante, la mayor proporción de esta citocina es producida por células de la inmunidad innata, como neutrófilos y mastocitos, presentes en las lesiones psoriásicas. Estas células liberan IL-17 a la vez que forman estructuras denominadas trampas extracelulares. La IL-23 y la IL-1 β inducen la formación de trampas extracelulares y la degranulación de los mastocitos. Las trampas extracelulares de los neutrófilos se forman por un proceso de muerte celular llamado netosis y pueden contener mieloperoxidasa, proteinasa 3 y péptidos antimicrobianos como LL-37 (catelicidina). La muerte por netosis puede ser inducida por bacterias extracelulares y hongos o sus componentes³¹.

Otras células productoras de IL-17 e IL-22 son los linfocitos T $\gamma\delta$ y las células linfoides de la inmunidad innata, las cuales son más frecuentes en los epitelios y reconocen patógenos mediante los receptores de inmunidad innata. Son reclutadas a la piel por las quimiocinas liberadas por los queratinocitos activados y las células

| CÉLULA BLANCO | PRODUCTOS | EFFECTOS | ENFERMEDADES ASOCIADAS |
|--------------------------------|---|--------------------------------|---|
| Macrófago Célula dendrítica | IL-1 TNF IL-6 PCR | Inflamación | Infecciones Psoriasis Rechazo de trasplante |
| Célula endotelial | IL-6 Coagulación MMP | Activación de vasos sanguíneos | Lesión por reperfusión Trombosis Aterosclerosis |
| Fibroblasto | IL-6 Quimiocinas Factores de crecimiento MMP | Destrucción de la matriz | Esclerosis múltiple Enfermedad de Crohn |
| Osteoblasto | RANKL MMP Osteoclastogénesis | Erosión ósea | Aflojamiento de prótesis Enfermedad periodontal Artritis reumatoide |
| Condrocito | MMP | Daño del cartílago | |

MMP: metaloproteinasa de matriz extracelular; RANKL: ligando de receptor activador para el factor nuclear κ B; PCR: proteína C reactiva.

TABLA 2. Acción de la IL-17 en diferentes blancos celulares, efectos y enfermedades asociadas. Tomada de Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. N Engl J Med. 2009;361:888-98. Adaptada con permiso del Dr. Pierre Miossec.

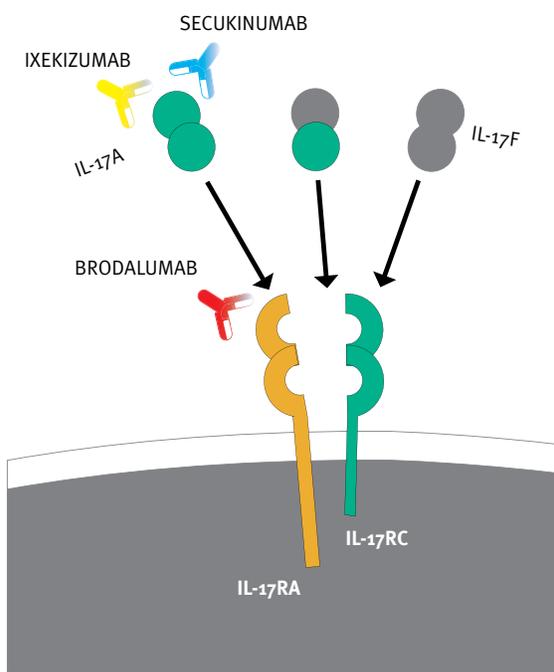


FIGURA 2. La subfamilia de citocinas IL-17 y sus receptores. Las citocinas IL-17 son seis (A-F), siendo IL-17A e F las más relacionadas con la psoriasis. Al parecer, el efecto de IL-17A es mayor. El receptor para IL-17A y F está compuesto por las subunidades IL-17RA e IL-17RC. Secukinumab e ixekizumab bloquean la IL-17A, mientras que brodalumab bloquea el receptor, IL-17RA³⁵.

dendríticas³².

Los linfocitos T CD8+ y las células NKT también producen IL-17; en los linfocitos CD8+ la producción de IL-17 parece depender de TGF-β e IL-6. Las células NKT expresan constitutivamente el receptor para IL-23 y el factor de transcripción ROR-γt, por lo que producen IL-17 de manera rápida e independiente de IL-6³³.

En general, la IL-17 producida, no solo por células de la inmunidad adaptativa, sino también por células de la inmunidad innata, juega un papel importante en la fisiopatología de la psoriasis y posiblemente en otras enfermedades mediadas por el eje de citocinas IL-17 e IL-23.

Las IL-17 son una subfamilia compuesta por seis citocinas, IL-17A a IL-17F. La IL17 A y la IL-17F son citocinas homodiméricas similares que también pueden dar lugar a heterodímeros IL-17A/IL-17F^{24,34,35}.

La IL-17A es una proteína de 15 kDa compuesta por 150 aminoácidos y es 10 a 30 veces más potente que la IL-17F en la activación de IL17RA³⁶. El receptor de IL17A es un heterodímero consistente en dos subunidades IL17RA y una subunidad IL17RC (**FIGURA 2**)^{21,25}. La interacción de IL17RA e IL17A media la activación del factor de transcripción NF-kB; sin embargo, es una activación débil, por lo que requiere la intervención de C/EBPb o C/EBPd para la codificación de ARNm y la posterior producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias^{34,35,37}.

La IL-17 ejerce su acción en células dendríticas, queratinocitos, macrófagos, fibroblastos y osteoblastos²⁵.

En psoriasis, la IL-17 ejerce su acción en los queratinocitos, en los que induce la expresión de quimiocinas y péptidos antimicrobianos, al igual que la expresión de CCL20 que, a su vez, recluta células que expresen su ligando, CCR6, específicamente células dendríticas mieloides y células Th17. Aumenta la expresión de las quimiocinas CXCL 1, 3, 5, 6 y 8, que activan el receptor CXCR2, presente en los neutrófilos^{38,39}. Además, incrementa la producción de péptidos antimicrobianos, como las β-defensinas, S100A7, S100A8, S100A9, con lo cual contribuye al estímulo proinflamatorio^{38,40}. Se ha demostrado en modelos animales que los ratones deficientes para IL17RA, son más resistentes a la inducción de psoriasis por la aplicación de imiquimod (análogo de TLR7), lo que sugiere la importancia de la vía de IL-17 en psoriasis⁴¹.

La IL-17 actúa sinérgicamente con otras citocinas, como TNF-α e IL-22, para estimular los queratinocitos, aumentando la expresión génica de otras citocinas proin-

| IL- 17A | IL-17F |
|---|--|
| Recluta neutrófilos, células dendríticas y células Th17. Angiogénesis Remodelado Inflamación vascular Arterioesclerosis Induce la expresión de IL-6, CCL20 y moléculas de adhesión. Induce la producción de péptidos antimicrobianos y TNF-α. | Induce la producción de IL-8 por queratinocitos. Quimiotaxis de neutrófilos Inhibe la apoptosis de queratinocitos. |

TABLA 3. Principales acciones de la IL-17 A e IL-17 F en psoriasis.

flamatorias y retardando la diferenciación de queratinocitos^{38,42} (TABLA 3).

IL-17 COMO BLANCO TERAPÉUTICO

Los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la psoriasis han incrementado el número de alternativas terapéuticas específicas y, a su vez, la eficacia del tratamiento^{35,43,44}.

El bloqueo del TNF- α ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave. Sin embargo, esta es una citocina que afecta procesos de inmunidad innata y adaptativa, por lo que puede afectar la capacidad del sistema inmunitario para producir respuestas protectoras contra microorganismos intracelulares y de aquellos que requieran de la integridad de los granulomas para su contención, como *M. tuberculosis*²¹. Además, se ha demostrado que la eficacia terapéutica de estos medicamentos se correlaciona con la rápida disminución de IL-23 e IL-17, con posterior disminución de los genes dependientes de Th1^{45,46}.

El bloqueo de IL12 e IL23 se ha asociado con un riesgo incrementado de efectos cardiovasculares y, por esta razón, la molécula briakinumab –un antagonista de la fracción p40 de IL-12 e IL23– debió ser retirada en la fase de investigación. Sin embargo, este efecto no se pudo demostrar con el uso de ustekinumab en un metaanálisis que recopiló los datos de 22 estudios de ustekinumab y briakinumab porque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas⁴⁷.

Por otro lado, se ha demostrado deficiencia de IL17RA en pacientes con candidiasis mucocutánea crónica⁴⁸. Se postula que el bloqueo de IL-17A debería traer menos efectos secundarios graves, en comparación con el bloqueo de TNF- α o de la subunidad p40 de IL-12 e IL-23 o la IL-23 directamente, debido a que aunque esta citocina es necesaria en la inmunidad mucocutánea contra *C. albicans*, sus efectos al parecer son redundantes en la inmunidad a otros patógenos^{21,43}.

Actualmente, se encuentran estudios en fase 3 de dos moléculas cuyo blanco terapéutico es IL-17A. Uno de ellos, ixekizumab, es un anticuerpo monoclonal ‘humanizado’ de tipo IgG4 contra la IL-17A para administración subcutánea; en un estudio de fase 2, doble ciego y de asignación aleatoria, de 142 pacientes, se demostró un PASI 75 a las 12 semanas hasta en 80 % de los pacientes que recibieron la máxima dosis, sin efectos adversos graves⁴⁹. En un estudio abierto de fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de ixekizumab a largo plazo en pacientes con psoriasis moderada a grave, se obtuvo una respuesta de

PASI 75 en 77 % de los pacientes a las 52 semanas, siendo la nasofaringitis y las infecciones del tracto respiratorio superior, los efectos secundarios más frecuentes⁵⁰.

Por otro lado, secukinumab, un anticuerpo monoclonal humano IgG1k contra la IL-17A, en un estudio de fase 2, doble ciego y de asignación aleatoria, frente a placebo, en 125 pacientes, se demostró como eficaz en psoriasis moderada a grave, con una respuesta de PASI 75 a las 12 semanas en el 82 % de los pacientes que recibieron 150 mg subcutáneos cada mes y 52 % de aquellos que obtuvieron PASI 90 a las 12 semanas⁵¹. Se han evaluado dosis mayores de secukinumab, 300 mg cada mes, y con el uso de autoinyector para la administración por el paciente, reportándose un PASI 75 a las 12 semanas en 86,7 %⁵².

En dos estudios de fase 3, se reportó la eficacia del secukinumab en el manejo de la psoriasis moderada a grave en un periodo de 52 semanas: *erasure* para evaluar eficacia y seguridad, y *fixture* que, además, lo compara con etanercept. Este último mostró superioridad de secukinumab frente a etanercept, en un periodo de 52 semanas, mejorando 50 % del PASI en las primeras tres semanas de tratamiento a dosis de 300 mg cada mes, frente a siete semanas con etanercept⁵³.

Finalmente, el brodalumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 contra el IL-17RA. En un estudio de fase 2, doble ciego y de asignación aleatoria, de 198 pacientes, se encontró un PASI 75 en el 77 % de los que recibieron brodalumab⁵⁴. En un estudio abierto de fase 3 de 144 pacientes con psoriasis moderada a grave que fueron tratados con brodalumab por 120 semanas se encontró aclaramiento completo y respuesta clínica sostenida en el 63 % de los pacientes con un perfil aceptable de efectos secundarios, entre los cuales los más frecuentes fueron nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y artralgias⁵⁵.

CONCLUSIONES

La IL-17 es una citocina proinflamatoria que influye en las células de la inmunidad innata y adaptativa, por lo que constituye un blanco terapéutico atractivo en el tratamiento de la psoriasis. Dado que no todos los pacientes tienen el mismo perfil inmunológico, la psoriasis puede tener diferentes formas clínicas en las que una vía inmunológica se active de forma diferencial y no todos los pacientes mejoran con los mismos tratamientos. La identificación de nuevos blancos terapéuticos es esperanzadora para el manejo de una enfermedad que sigue siendo un reto terapéutico y en la que, a pesar de las opciones disponibles, se siguen presentando casos resistentes al tratamiento.

Los resultados de los ensayos clínicos con medicamentos que bloquean la vía IL-17 son promisorios y se debe estar atento a nuevos estudios de eficacia y seguridad con moléculas dirigidas a la IL-17, sus receptores o moléculas de la vía de señalización.

REFERENCIAS

- Christophers E. Psoriasis -epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:314-20.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
- González C, Castro L, Londoño A, Vargas A, Velásquez M. Psoriasis: aspectos epidemiológicos, inmunológicos, clínicos y terapéuticos. En: Olmos E, editor. *Texto de dermatología. Segunda edición.* Bogotá: Servicio de Dermatología, Hospital San José; 2013. p. 655-73.
- Gudjonsson J, Elder J. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* New York: McGraw-Hill; 2007. p. 169-93.
- Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou C-F, Dann F, Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:963-71.
- Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, *et al* Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2007;16:779-98.
- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263-71.
- Wu JJ, Nguyen TU, Poon K-YT, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:924-30.
- Londoño A, González C, Castro L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Colomb Reumatol.* 2013;20:228-36.
- González S, Queiro R, Ballina J. Actualización en la patogenia de la artritis psoriásica. *Reumatol Clín.* 2012;8:1-6.
- Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Autoimmun.* 2010;34:J314-21.
- Chandran V. The genetics of psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;44:149-56.
- Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: The immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:699-711.
- Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(Suppl.2):ii37-9.
- Asumalahti K, Laitinen T, Ikonen-Vatjus R, Lokki M-L, Suomela S, Snellman E, *et al.* A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1533-42.
- Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, *et al.* Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. *Nat Genet.* 2009;41:199-204.
- Schön MP, Boehncke W-H. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352:1899-912.
- Newman MD, Weinberg JM. The pathophysiology of psoriasis. *Milestones in drug therapy: Treatment of psoriasis.* New York: Springer; 2008. p. 11-21.
- Nickoloff BJ, Qin J-Z, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33:45-56.
- Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:574-80.
- Giolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: Rationale for targeting interleukin-17: IL-17 in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167:717-24.
- Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1339-50.
- van Beelen AJ, Teunissen MB, Kapsenberg ML, de Jong EC. Interleukin-17 in inflammatory skin disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007;7:374-81.
- Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol.* 2011;23:613-9.
- Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;44:183-93.
- Stockinger B, Veldhoen M, Martin B. Th17 T cells: Linking innate and adaptive immunity. *Semin Immunol.* 2007;19:353-61.
- Teunissen MBM, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon- γ synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1998;111:645-9.
- Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, *et al.* Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207-11.
- Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. *Microbes Infect.* 2009;11:625-30.
- Pappu R, Ramírez-Carrozzi V, Sambandam A. The interleukin-17 cytokine family: Critical players in host defence and inflammatory diseases: IL-17 cytokine family. *Immunology.* 2011;134:8-16.
- Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, *et al.* Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol.* 2011;187:490-500.
- Becher B, Pantelyushin S. Hiding under the skin: Interleukin-17-producing $\gamma\delta$ T cells go under the skin? *Nat Med.* 2012;18:1748-50.
- Flores-García Y, Talamás-Rohana P. Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. *REB Revista de Educación Bioquímica.* 2012;31:3-9.
- Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: Cytokines, receptors and signalling. *Cytokine.* 2013;64:477-85.
- Martin DA, Towne JE, Kricorian G, Klekotka P, Gudjonsson JE, Krueger JG, *et al.* The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: Preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol.* 2012;133:17-26.
- Pappu R, Ramírez-Carrozzi V, Ota N, Ouyang W, Hu Y. The IL-17 family cytokines in immunity and disease. *J Clin Immunol.* 2010;30:185-95.
- Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:556-67.
- Nogralas KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Cardinale I, *et al.* Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol.* 2008;159:1092-102.
- Nogralas KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:3-9.

40. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, *et al.* IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:145-54.
41. van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, *et al.* Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol.* 2009;182:5836-45.
42. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Fariñas M, Nograles KE, Tian S, Cardinale I, *et al.* Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2011;131:677-87.
43. Kupetsky EA, Mathers AR, Ferris LK. Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis. *Cytokine.* 2013;61:704-12.
44. Crow JM. Therapeutics: Silencing psoriasis. *Nature.* 2012;492:S58-9.
45. Zaba LC, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Nograles KE, Guttman-Yassky E, Cardinale I, *et al.* Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1022-30.
46. Antiga E, Volpi W, Cardilicchia E, Maggi L, Fili L, Manuelli C, *et al.* Etanercept downregulates the Th17 pathway and decreases the IL-17+/IL-10+ cell ratio in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Immunol.* 2012;32:1221-32.
47. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, *et al.* Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2011;306:864-71.
48. Puel A, Cypowij S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK, *et al.* Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science.* 2011;332:65-8.
49. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, *et al.* Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366:1190-9.
50. Gordon KB, Leonardi CL, Lebwohl M, Blauvelt A, Cameron GS, Braun D, *et al.* A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1176-82.
51. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P, *et al.* Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol.* 2013;168:412-21.
52. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, Kreutzer K, Jazayeri S, Adams S, *et al.* Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: A randomized, controlled trial (JUNCTURE); the JUNCTURE study group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;22: doi: 10.1111/jdv.12751.
53. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich M, Griffiths CEM. Secukinumab in plaque psoriasis -results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38.
54. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne J-P, Krueger JG, Kricorian G, *et al.* Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med.* 2012;366:1181-9.
55. Papp K, Leonardi C, Menter A, Thompson EH, Milmont CE, Kricorian G, *et al.* Safety and efficacy of brodalumab for psoriasis after 120 weeks of treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:1183-90.
56. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunologia celular y molecular.* Philadelphia: Elsevier. 2011. p. 214-9.
57. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med.* 2009;361:888-98.
58. González C, Londoño A, Castro L. *Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica Asocolderma, Grupo Colombiano de Psoriasis Colpsor. Guías basadas en la evidencia para el manejo de la psoriasis en Colombia.* Bogotá: Editorial Panamericana; 2012
59. Giraldo C, Velásquez MM. Psoriasis: A review with emphasis on immunopathogenesis. *Iatreia.* 2009;22:272-83.

Psoriasis rupioide, una variante rara de psoriasis

Rupoid psoriasis, a rare variant of psoriasis

Lina Vanessa Gómez¹, Ángela María Londoño², Rodrigo Restrepo³, Ana Milena Toro⁴

1. Médica, residente de II año de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
2. Médica, dermatóloga y epidemióloga; docente, Universidad CES, Medellín, Colombia.
3. Médico; jefe, Programa de Especialización en Dermatopatología, Universidad CES; profesor de Dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
4. Médica, dermatóloga, docente, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la proliferación exagerada de queratinocitos. Se clasifica en diferentes subtipos de acuerdo con la apariencia morfológica de las lesiones, incluyendo formas en placas, gotas, pustulares y eritrodermicas; pero también, se reportan variantes raras, algunas de ellas con hiperqueratosis excesiva, como las psoriasis ostrácea, elefantina, pseudo-córnea y rupioide. Esta última recibe su nombre debido a la similitud con la rupia de la sífilis secundaria.

Con el propósito de identificar las características clínicas y la respuesta terapéutica, se presenta un caso de psoriasis rupioide en un hombre de 37 años de edad.

PALABRAS CLAVE: psoriasis, rupioide, variantes hiperqueratóticas.

SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory disease characterized by exaggerated proliferation of keratinocytes. It is classified into different subtypes according morphological appearance of the lesions, including plaque, guttate, pustular, and erythrodermic forms; but rare variants are also reported, some of them with excessively hyperkeratoticlike psoriasis ostreacea, elephantine, pseudocorneal and rupioides, this last named due to the similarity with the rupia of secondary syphilis.

For the purpose of identifying the clinical characteristics and therapeutic response, is presented a case of rupioid psoriasis in a man of 37 years old.

KEY WORDS: Psoriasis, rupioid, hyperkeratotic variants.

Correspondencia:

Lina Vanessa Gómez

Email:

lahegos@hotmail.com

Recibido: 15 de noviembre de 2014.

Aceptado: 27 de enero de 2015.

No se reportan conflictos de interés.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente de sexo masculino de 37 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial y consumo frecuente de alcohol, remitido al Servicio de Dermatología por presentar un cuadro clínico de siete meses de evolución de lesiones pruriginosas, con engro-

samiento marcado y progresivo, localizadas en miembros superiores e inferiores, espalda y genitales. Había recibido tratamiento previo con betametasona tópica, sin obtener mejoría.

En el examen físico se evidenciaron múltiples placas eritematosas de configuración oval y redonda, superficie hiperqueratósica de aspecto 'sobreelevado', con compro-



FIGURA 1. A, B, C. Placas eritematosas hiperqueratósicas 'sobrelevadas' en forma de cono, que comprometen espalda y extremidades.

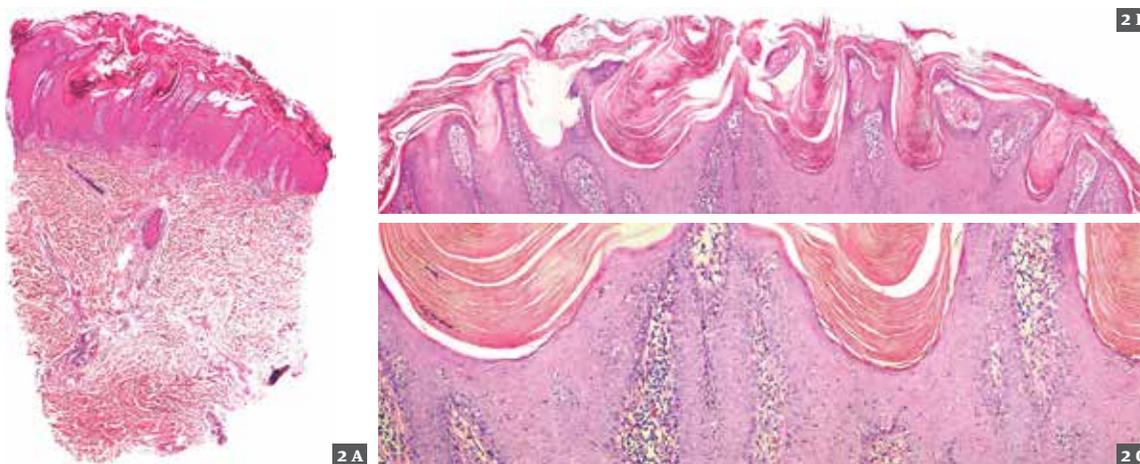


FIGURA 2. A. Hiperqueratosis marcada con acantosis irregular de la red de crestas. B. Hiperqueratosis y paraqueratosis alterantes con colecciones de neutrófilos. C. Dermis moderado infiltrado inflamatorio en las papilas.

miso de cuero cabelludo, tronco, extremidades y región interglútea; las uñas de los pies presentaban cromoniquia, hiperqueratosis subungular y onicólisis (FIGURA 1).

Se practicó una biopsia de piel en la que se observó hiperqueratosis notable con acantosis irregular de la red de crestas, zonas alternantes de hiperqueratosis y paraqueratosis, con colecciones de neutrófilos en estas últimas. En la dermis había infiltrado inflamatorio linfocitario en cantidad moderada, localizado particularmente en las papilas sin afectar la dermis más allá del componente epidérmico (FIGURA 2).

Teniendo en cuenta los hallazgos clínicos característicos y sumando los hallazgos histológicos clásicos de

una psoriasis con componente hiperqueratósico importante, se estableció el diagnóstico de psoriasis rupioide.

Al momento de la evaluación, se calculó un PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) de 24 y un DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) mayor de 10, por lo que se decidió iniciar tratamiento sistémico, considerando como mejor opción el metotrexato por su respuesta terapéutica, además de calcipotriol más betametasona, como tratamiento tópico coadyuvante.

En los exámenes paraclínicos iniciales se reportó: creatinina, 0,79 mg/dl; BUN, 10,7 mg/dl; colesterol total, 201 mg/dl y HDL, 33 mg/dl; triglicéridos, 140 mg/dl; hemoglobina, 16,2 g/dl; hematocrito, 49 %; leucocitos,



FIGURA 3. A, B, C. Seguimiento clínico a las 12 semanas de tratamiento con metotrexato.

7.590/mm³; neutrófilos, 55 %; linfocitos, 33%; plaquetas, 238.000/mm³; serologías para hepatitis B, C y VIH, negativas; ALT, 70 U/L (valor normal hasta 55) y AST U/L, 43 (valor normal hasta 34); bilirrubina total, 1,01 mg/dl y directa, 0,34 mg/dl.

Dada la elevación ligera de las transaminasas y los antecedentes del consumo de alcohol, se solicitó una ecografía de hígado y vías biliares que demostró esteatosis hepática; posteriormente, el paciente fue valorado por un hepatólogo, quien no contraindicó el uso de metotrexato, con vigilancia estrecha. Se inició a dosis de 15 mg semanales por vía oral, con seguimiento clínico y de laboratorio a la semana 4 y la 12.

En el control, el PASI fue de 4,3 y el DLQI, menor de 10, evidenciando mejoría clínica (**FIGURA 3**) y de calidad de vida significativa. Las pruebas hepáticas se mantuvieron estables. Lastimosamente, el paciente se perdió del seguimiento después de una fase exitosa de inducción de tratamiento.

DISCUSIÓN

El término ‘rupioide’ se ha usado para describir lesiones en placas, bien definidas, con forma de cono y con una costra oscura, dura, gruesa, laminada y adherente, que da el aspecto de una concha u ostra de mar. Su nombre se deriva del griego *rhus*, que significa suciedad o inmunidad. En la histopatología, esto corresponde a un exudado serohemático entre las capas engrosadas de la piel¹.

Existen varias formas raras de psoriasis con hiperqueratosis excesiva, entre las que se incluyen la rupioide, la ostrácea, la elefantina y la pseudocórnea, con diferencias

mínimas entre ellas². El primer reporte en la literatura científica data de 1902, en Northampton, Inglaterra, de un caso grave de psoriasis que requirió de baños alcalinos para su tratamiento³. Sin embargo, solo fue hasta 1948 que la dermatóloga polaca Marian Grzybowski hizo una descripción más precisa de estas variantes, agrupándolas bajo el nombre de ‘psoriasis exudativa’, por las capas costrosas exudativas que se formaban semejando la rupia de la sífilis secundaria².

Específicamente, las lesiones de psoriasis rupioide consisten en capas circulares concéntricas descamativas, una sobre otra, que configuran una forma cónica semejante a una lapa o molusco marino^{2,4}. Estas tienden a tener compromiso extenso de palmas, plantas, dedos y uñas^{1,2}. También, es común que tengan manifestaciones articulares⁵.

Entre los diagnósticos diferenciales que se deben tener en cuenta, están: la psoriasis ostrácea, cuyas lesiones tienen capas descamativas de varios colores con una superficie característicamente cóncava en forma de concha de mar; y la psoriasis elefantina, con placas extensas engrosadas y de larga duración, clásicamente localizadas en extremidades superiores, espalda y glúteos². También, deben distinguirse de otras enfermedades en las que se han descrito lesiones rupioides, como es el caso de artritis reactivas^{6,7}, histoplasmosis diseminada⁸, sarna noruega⁹ y sífilis secundaria o maligna⁷.

Para el diagnóstico es necesario hacer biopsia de piel, además de solicitar serología no treponémica para excluir casos de sífilis^{1,2}.

Se ha descrito resistencia al tratamiento tópico solo, por la pobre penetración de los medicamentos a través de las lesiones tan gruesas¹; sin embargo, el uso de agentes

queratolíticos coadyuvantes, como ácido salicílico, urea y antralina, ha producido una buena respuesta ^{2,10}; con este fin también se han utilizado esteroides tópicos o intralesionales^{1,11}. De igual forma, la fototerapia UVA con psoraleno, usada tres veces por semana, se reportó como exitosa en un paciente que tenía importante compromiso de palmas y plantas².

En lo que respecta al tratamiento sistémico, particularmente al uso del metotrexato, en la revisión de la literatura sólo se encontró el reporte de un caso tratado con dosis de 10 mg por semana, junto con esteroides tópicos, en un hombre de 28 años con lesiones generalizadas; la mejoría fue descrita como notable en las primeras semanas, pero luego requirió esteroides intralesionales, tratamiento conjunto que se mantuvo hasta la resolución clínica completa, sin recaídas tras dos años de seguimiento¹.

Otras alternativas reportadas incluyen: ciclosporina en un paciente con artropatía asociada⁵, acitretín en una mujer con importante compromiso, con un PASI inicial de 16 y que disminuyó a 5 tras tres meses de tratamiento¹⁰, y adalimumab y ustekinumab, utilizados para los casos que no mejoraron con tratamiento sistémico y tópico^{1,12}.

CONCLUSIÓN

Se presenta un caso de psoriasis rupioide, entidad con escasos reportes en la literatura médica y de gran impacto en la calidad de vida por el compromiso extenso subyacente. En este caso, el tratamiento con metotrexato fue exitoso, demostrando que, pese a considerarse una variante de difícil respuesta terapéutica, el uso de la clinimetría y la implementación de metas de tratamiento, garantizan un seguimiento adecuado y permiten una correcta transición entre las diferentes opciones terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Chung HJ, Marley-Kemp D, Keller M. rupioid psoriasis and other skin diseases with rupioid manifestations. *Cutis*. 2014;94:119-21.
2. Salamon M, Omulecki A, Sysa-Jedrzejowska A, McCauliffe DP, Wozniacka A. Psoriasis rupioides: A rare variant of a common disease. *Cutis*. 2011;88:135-7.
3. Buszard F. Northampton general infirmary. A case of psoriasis rupioides. *Lancet*. 1902;159:814-6.
4. Duque Estrada B, Mesquita Couto de Azevedo P, Regazzi Aveleira JC, Tamler C. Dermatologia comparativa: psoríase hiperce-ratósica. *An Bras Dermatol*. 2007;82:369-71.
5. Murakami T, Ohtsuki M, Nakagawa H. Rupoid psoriasis with arthropathy. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:409-12.
6. Sehgal VN, Koranne RV, Shyam AL. Unusual manifestations of Reiter's disease in a child. *Dermatologica*. 1985;170:77-9.

7. Zhu K, Zhou Q, Han R, Cheng H. Acute monoarthritis in a delayed diagnosis of syphilis patient with persistent rupioid psoriasis-like lesions. *BMC Infect Dis*. 2012;12:338.
8. Corti M, Villafañe MF, Palmieri O, Negroni R. Rupoid histoplasmosis: First case reported in an AIDS patient in Argentina. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2010;52:279-80.
9. Costa JB, Rocha de Sousa VL, da Trindade Neto PB, Paulo Filho Tde A, Cabral VC, Pinheiro PM. Norwegian scabies mimicking rupioid psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2012;87:910-3.
10. Colom C, De Andrés B, Castiglioni MG, Chiramberro S, Arroz-pide L, Cozzi S. Psoriasis rupioides: una variante inusual de psoriasis. *Arch Argent Dermatol*. 2014;64:159-61.
11. Arias-Santiago SA, Naranjo-Sintes R. Generalized ostraceous psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362:155.
12. Necas M, Vasku V. Ustekinumab in the treatment of severe rupioid psoriasis: A case report. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2010;19:23-7.

XeraCalm A.D

Pieles con tendencia ATÓPICA

Hidratación
48
horas



Disminución de la
COMEZÓN

-98% ⁽¹⁾

Reducción de la
SEQUEDAD

-89% ⁽²⁾

Bebés, niños y adultos

**COSMÉTICA
ESTÉRIL**



100% **
Piel calmada,
nutrida
y confortable

EAU THERMALE
Avène

distribuido por:
percós.com
595 8460 Btá • 018000 912 246 Nal.

(1) Asociado a resequeidad para capas superficiales de la piel. Debido al desecamiento cutáneo. Puntajes clínicos evaluados en 35 individuos de 4 meses a 8 años-2 aplicaciones al día de XeraCalm A.D Bálsamo durante 28 días (2) Reducción de la sequedad: Porcentaje de hidratación medida subjetiva evaluada por 55 sujetos tras 21 días de aplicación dos veces al día de XeraCalm A.D Bálsamo * Estudio realizado en 16 individuos que presentan un piel seca. Mantenimiento del beneficio de hidratación durante 48 horas tras su aplicación 2 veces/día durante 1 semana. XeraCalm A.D. Bálsamo 200 ml NSOC60084-14CO. * p<=0.0001 VS 0%** de satisfacción evaluado al cabo de 28 días de utilización. >1.15<-SCORAD <-Crema humectante XeraCalm A.D. XeraCalm A.D. Bálsamo 200 ml NSOC60084-14CO. XeraCalm A.D. Crema 200 ml NSOC60083-14CO. XeraCalm A.D. Aceite 400 ml NSOC59933-14CO. Para más información consulte www.percos.com.



Las especialidades dentro de la especialidad

Del 13 al 16 de noviembre

Hotel Sheraton /Bogotá -2015

Siringocistoadenoma papilífero de localización inusual

Unusual location of a syringocystadenoma papilliferum

Nathalie Quiroz¹, José H. Bravo², Ricardo Rueda³

1. Médica, residente de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Médico, residente de Anatomía Patológica y Patología Clínica, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Médico dermatopatólogo; docente, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

RESUMEN

El siringocistoadenoma papilífero es un tumor benigno de los anexos que ocurre en la infancia y la adolescencia. Tiene una presentación clínica variable con lesiones tipo pápula, placas alopécicas o nódulos. Dada la presentación inespecífica, la histopatología es necesaria para confirmar el diagnóstico de la lesión. Puede transformarse en lesiones nodulares o verrugosas en la pubertad. Más del 75 % de los casos se reportan en la cabeza y el cuello; el 40 % se asocia con nevus sebáceo.

Se reporta el caso de un paciente con un siringocistoadenoma papilífero con diferenciación apocrina, ubicado en el tobillo, localización inusual; solo hay tres casos previamente reportados en la literatura científica revisada, localizados en las piernas, sin reportes previos en Latinoamérica de este tumor en esta localización.

PALABRAS CLAVE: siringocistoadenoma papilífero, pierna, lesiones verrugosas, tobillo, tumores benignos

SUMMARY

The syringocystadenoma papilliferum is an adnexal benign tumor that occurs in childhood and adolescence. Clinical presentation is variable consisting of papules, alopecic plaques or nodules and, therefore, histopathology is required to confirm the diagnosis. The lesions may undergo nodular or verrucous transformation at puberty. Over 75% of cases occur in the head and neck, and 40% are associated with the presence of sebaceous nevi.

We report an unusual case of a syringocystadenoma papilliferum in the ankle with apocrine differentiation, with only 3 cases previously reported in the literature that were located in the leg and no prior reports in Latin America.

KEY WORDS: Syringocystadenoma papilliferum, leg, verrucous lesions, ankle, benign neoplasm

Correspondencia:

Nathalie Quiroz

Email:

nathaliequiroz@hotmail.com

Recibido: 14 de enero de 2015.

Aceptado: 16 de febrero de 2015.

No se reportan conflictos de interés.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un paciente de sexo masculino, de 18 años de edad, originario y procedente de Cali, que consultó al Servicio de Dermatología del Hospital Uni-

versitario del Valle, por un cuadro clínico de dos años de evolución de una lesión nodular en el tobillo derecho, de crecimiento progresivo, acompañada de prurito, sangrado con el trauma y dolor a la palpación. Refería en ocasiones la presencia de secreción amarillenta. No tenía



FIGURA 1. Lesión nodular elevada, de bordes definidos y regulares, con superficie costrosa, en el maléolo lateral derecho.

historia previa de trauma en el sitio de aparición de la lesión. Refería antecedentes de crisis asmáticas y herniorrafia.

En el examen físico dermatológico se encontró un paciente de fototipo VI, con una lesión nodular elevada de bordes definidos y regulares, de 1,3 x 1,7 cm, ulcerada, de superficie costrosa y dolorosa a la palpación, ubicada en el maléolo lateral derecho (**FIGURA 1**).

Dadas las características clínicas y la localización, se consideraron los diagnósticos de poroma ecrico, granu-

loma piógeno o melanoma amelanótico, por lo cual se indicó resección de la lesión.

HISTOPATOLOGÍA

Descripción macroscópica

En el Servicio de Patología se recibió una elipse de piel de 2,5 x 1,4 cm, de una lesión de aspecto cerebriforme, elevada e irregular que medía 1,2 x 1,0 x 0,9 cm, de color pardo claro y consistencia blanda. Se procesó toda la muestra en dos canastillas.

Descripción microscópica

En los cortes histológicos se observó piel de espesor total, con epidermis acantósica, asociada a una formación papilar tapizada por epitelio con una capa basal de células cúbicas que se invaginaban hacia la dermis. El estroma de estas formaciones papilares presentaba algunas estructuras vasculares y un infiltrado inflamatorio mixto de predominio crónico (**FIGURAS 2 A 5**).

DISCUSIÓN

El siringocistoadenoma papilífero es un tumor benigno de los anexos cutáneos descrito por primera vez por John Stokes en 1917, bajo el nombre de nevus siringoadenomatoso papilífero. También, se le ha denominado cistoadenoma intracanalicular¹.

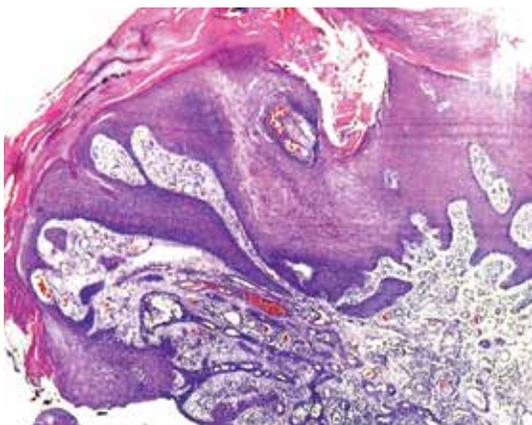


FIGURA 2. Margen de la lesión, con epitelio acantósico y centro ulcerado; de ese epitelio se desprende una proliferación epitelial que forma ductos y de algunos de ellos se emiten proyecciones papilares hacia la luz. Este componente epitelial se acompaña de un denso infiltrado inflamatorio. Hematoxilina y eosina, 10X.

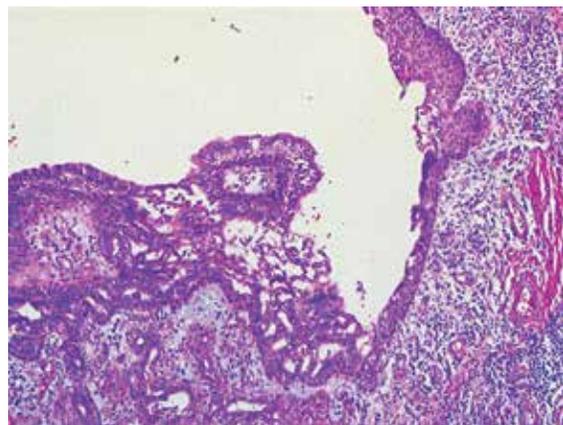
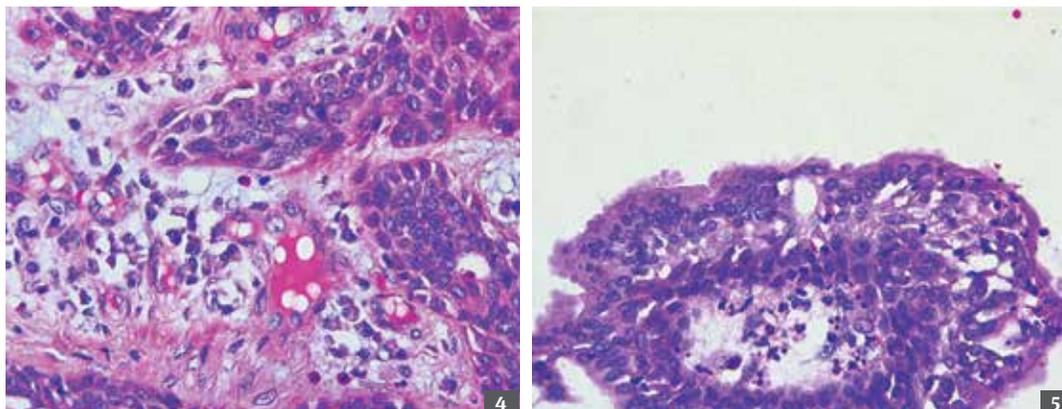


FIGURA 3. Proyecciones papilares que protruyen a la luz de las estructuras ductales. El epitelio basal es cúbico y, en las capas superiores, se observa desprendimiento citoplásmico hacia la luz. Hematoxilina y eosina, 10X.



FIGURAS 4 Y 5. Dos características histológicas propias de esta lesión. En la Figura 4 se observa un infiltrado linfoplasmocitario que acompaña al estroma de estas proyecciones papilares. En la Figura 5 se observa la secreción por decapitación, que caracteriza la diferenciación apocrina de esta lesión. Con estos hallazgos se consideró el diagnóstico de uniringocistoadenoma papilífero. Hematoxilina y eosina, 40X.

Se sugiere un origen a partir de células pluripotenciales. En su histopatología se encuentran elementos apocrinos y ecrinos; sin embargo, aún se clasifica entre los tumores con diferenciación glandular apocrina y, según los casos reportados hasta el momento, es más común encontrarlo diferenciado hacia el linaje apocrino. La mayoría de las veces se presenta en cabeza y cuello, y en 90 % de los casos, se localiza en sitios anatómicos donde normalmente hay glándulas apocrinas, lo cual está a favor de un origen apocrino²⁻⁴.

Es un tumor raro de los anexos cutáneos con apariencia clínica variable; se pueden encontrar lesiones de tipo pápula, nódulo o placas alopecicas, de tamaños variables que pueden ir de 5 a 160 mm². Ambos sexos se encuentran igualmente afectados. La mayoría de las lesiones se encuentra en niños (50 %) y adolescentes (15-30 %) ⁵⁻⁶. Las lesiones se localizan con mayor frecuencia en cabeza y cuello. Algunos de los sitios infrecuentes de ocurrencia incluyen tórax, abdomen³, senos, párpados⁷, axila, escroto, piernas, región inguinal y perineal. Los patrones lineales y las variantes segmentarias son formas raras de presentación⁸⁻¹¹.

Se ha descrito que la lesión normalmente aumenta de tamaño en la pubertad, pudiéndose volver papilomatosa y costrosa. Hasta 40 % de los casos se desarrollan sobre un nevus organoide, como un nevus sebáceo^{8,12,13,14}. Se ha reportado asociación con carcinoma basocelular hasta en 10 % de los casos, así como relación con condiloma acuminado^{15,16}. El ringocistoadenocarcinoma papilífero es la contraparte maligna, caracterizada por áreas sólidas donde proliferan células con distintos grados de displasia, pleomorfismo y mitosis, además de metástasis a ganglios linfáticos regionales^{2,17,18}.

La mayoría de los casos son esporádicos y diagnosticados con base en la histopatología, ya que la presentación clínica no es específica^{3,4,6,12,19}. En la histopatología, se encuentran múltiples invaginaciones epiteliales en un fondo de tejido fibroso. Las regiones superiores de las invaginaciones quísticas están comúnmente revestidas por un epitelio 'queratinizado' donde se pueden observar células epiteliales escamosas, mientras que la zona inferior contiene numerosas proyecciones papilares de formas y tamaños variables, que se extienden hacia la luz de las invaginaciones. Estas proyecciones papilares son el patrón más característico. El epitelio glandular está recubierto por dos capas de células: una capa de células cilíndricas con núcleos ovales y citoplasma ligeramente eosinófilo visto en la superficie de la luz y pequeñas células cúbicas con núcleos redondos y escaso citoplasma en la base¹³.

En algunas áreas, las células de la luz están dispuestas en varias capas y forman un patrón de encaje, lo que resulta en múltiples cavidades pequeñas, tubulares. La decapitación de la secreción, u 'hocicos apicales', se ve a menudo en la superficie de la luz. Otra característica de diagnóstico de esta neoplasia, es la presencia de infiltrado inflamatorio mononuclear, que consiste principalmente en células plasmáticas de IgG y de IgA, en el estroma fibroso de las proyecciones papilares, acompañado por capilares dilatados. La tinción de PAS (ácido periódico de Schiff) positiva favorece la diferenciación glandular apocrina de este tumor. La inmunohistoquímica de estas lesiones no es específica; sin embargo, puede ser positiva para el antígeno carcinoembrionario (CEA), la citoqueratina AE1 (CKAE1), el antígeno de membrana epitelial (EMA) y, en forma variable, para la proteína S100^{2,13,20-22}.

Los casos reportados hasta el momento demuestran que el siringocistoadenoma papilífero es raro en los miembros inferiores. En 1954, Pinkus reportó 87,1 % de las lesiones en cabeza y cuello, 9,7 % en tronco y 3,2% en pie²³. Helwig y Hackney, en 1955, en una revisión de 100 casos encontraron: 76 casos en cabeza y cuello (76%), 21 casos en tronco y genitales (21 %), y 2 casos en muslo (2 %) ¹⁵; asimismo, Mammino y Vidmar, en 1991, encontraron 75 % de los casos en cabeza y cuello, 20 % en el tronco y 5 % de los casos en las extremidades⁴. El primer reporte de un siringocistoadenoma papilífero en miembros inferiores lo hizo Stokes en 1917, en una lesión encontrada en el muslo¹; posteriormente, se han reportado 23 casos en miembros inferiores (desde el glúteo hasta el pie) en toda la bibliografía revisada^{1,4,8,11,13,14-17,19,22,24-27}. Sin embargo, en las publicaciones se separan las lesiones que se localizan en la pierna (desde la rodilla hasta el pie), con solo tres casos previamente reportados^{14,22,24,25,27}. No hay casos de siringocistoadenoma papilífero en miembros inferiores reportados en Colombia ni en América Latina.

El tratamiento para el siringocistoadenoma papilífero es la biopsia por escisión, la cual, a su vez, es confirmatoria del diagnóstico. Las lesiones de cabeza y cuello se pueden manejar con láser CO₂ para mejor resultado estético²⁸. Si se diagnostica un siringocistoadenocarcinoma, requiere manejo con cirugía micrográfica de Mohs¹⁸.

REFERENCIAS

1. Stokes JH. A clinic-pathologic study of an unusual cutaneous neoplasm combining a naevus syringadenomatous papilliferus and a granuloma. *J Cutan Dis.* 1917;35:411-9.
2. Yamamoto O, Doi Y, Hamada T, Hisaoka M, Sasaguri Y. An immunohistochemical and ultrastructural study of syringocystadenoma papilliferum. *Br J Dermatol.* 2002;147:936-45.
3. Xu D, Bi T, Lan H, Yu W, Wang W, Cao F, Jin K. Syringocystadenoma papilliferum in the right lower abdomen: A case report and review of literature. *Onco Targets Ther.* 2013;6:233-6.
4. Mammino JJ, Vidmar DA. Syringocystadenoma papilliferum. *Int J Dermatol.* 1991;30:763-6.
5. Böni R, Xin H, Hohl D, Panizzon R, Burg G. Syringocystadenoma papilliferum: A study of potential tumor suppressor genes. *Am J Dermatopathol.* 2001;23:87-9.
6. Karg E, Korom I, Varga E, Ban G, Turi S. Congenital syringocystadenoma papilliferum. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:132-3.
7. Rao VA, Kamath GG, Kumar A. An unusual case of syringocystadenoma papilliferum on the eyelid. *Indian J Ophthalmol.* 1996;44:168-9.
8. Rammeh-Rommani S, Fezaa B, Chelbi E, Kamoun MR, Baltagi Ben Jilani S, Zermani R. Syringocystadenoma papilliferum at an unusual site. *Ann Dermatol Venereol.* 2006;133:301-2.
9. Arias D, Castellano V, Córdoba S, Miñano R, Martínez D, Borbujoa J. Siringocistoadenoma papilífero de presentación atípica. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:647-9.
10. De Blik JP, Starink TM. Multiple linear syringocystadenoma papilliferum. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;12:74-6.
11. Patterson JW, Straka BF, Wick MR. Linear syringocystadenoma papilliferum of the thigh. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:139-41.
12. Arai Y, Kusakabe H, Kiyokane K. A case of syringocystadenocarcinoma papilliferum in situ occurring partially in syringocystadenoma papilliferum. *J Dermatol.* 2003;30:146-50.
13. Malhotra P, Singh A, Ramesh V. Syringocystadenoma papilliferum on the thigh: An unusual location. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:170-2.
14. Khurana V, Mehta R, Chaudhary D, Pant L. A case of syringocystadenoma papilliferum on the lower leg: A rare location. *Indian J Dermatol.* 2013;58:405.
15. Helwig EB, Hackney VC. Syringadenoma papilliferum, lesions with and without naevus sebaceous and basal cell carcinoma. *AMA Arch Derm.* 1955;71:361-72.
16. Skelton HG 3rd, Smith KJ, Young D, Lupton GP. Condyloma acuminatum associated with syringocystadenoma papilliferum. *Am J Dermatopathol.* 1994;16:628-30.
17. Premalatha S, Rao NR, Yesudian P, Razack A, Zahra A. Segmental syringocystadenoma papilliferum in an unusual location. *Int J Dermatol* 1985;24:520-1.
18. Bondi R, Urso C. Syringocystadenocarcinoma papilliferum. *Histopathology.* 1996;28:475-7.
19. Rammeh-Rommani S, Fezaa B, Chelbi E, Kammoun M, Ben Zilani S, Zermani R. Syringocystadenoma papilliferum: Report of 8 cases. *Pathologica.* 2006;98:178-80.
20. Penneys NS, Nadji M, Morales A. Carcinoembryonic antigen in benign sweat gland tumors. *Arch Dermatol.* 1982;118:225-7.
21. Maiorana A, Nigrisoli E, Papotti M. Immunohistochemical markers of sweat gland tumors. *J Cutan Pathol.* 1986;13:187-96.
22. Nizuma K. Syringocystadenoma papilliferum developed from giant comedo: A case report. *Tokai J Exp Clin Med* 1986;11:47-50.
23. Pinkus H. Life history of naevus syringocystadenoma papilliferum. *Arch Dermatol Syph.* 1954;69:305-22.
24. Ndiaye B, Kane A, Develoux M, Dieng MT, Saccharin C. Syringocystadenoma papilliferum. A case located on the knee. *Ann Dermatol Venereol.* 1994;121:323-4.
25. Townsend TC, Bowen AR, Nobuhara KK. Syringocystadenoma papilliferum: An unusual cutaneous lesion in a pediatric patient. *J Pediatr.* 2004;145:131-3.
26. Yamamoto T, Mamada A. Syringocystadenoma papilliferum arising on the thigh without connection to the overlying epidermis. *Am J Dermatopathol.* 2008;30:84-5.
27. Yoshii N, Kanekura T, Setoyama M, Kanzaki T. Syringocystadenoma papilliferum: Report of the first case on the lower leg. *J Dermatol.* 2004;31:939-42.
28. Jordan JA, Brown OE, Biavati MJ, Manning SC. Congenital syringocystadenoma papilliferum of the ear and neck treated with the CO₂ laser. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996;38:81-7.

Tumor exofítico en antebrazo

Make your own diagnosis

Miguel Gaitán¹, María Cristina Trujillo², Ana Milena Toro², Rodrigo Restrepo³

1. Médico dermatólogo, residente de Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga, instructora de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.
3. Médico dermatopatólogo; jefe, Programa de Especialización en Dermatopatología, Universidad CES, Medellín, Colombia; profesor de Dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

DIAGNÓSTICO: CARCINOMA SEBÁCEO

DIAGNOSIS: SEBACEOUS CARCINOMA

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 77 años con un tumor en la piel del antebrazo derecho en el que el estudio histológico de la lesión pudo establecer el diagnóstico como un carcinoma sebáceo con una localización poco usual.

PALABRAS CLAVE: carcinoma sebáceo, extraocular, diagnóstico temprano, estudio histológico.

SUMMARY

We present an unusual case of a 77 year old woman with a rapidly-growing tumor in the skin of the right forearm. The histological examination of the lesion could establish the diagnosis of sebaceous carcinoma.

KEYWORDS: Sebaceous carcinoma, extraocular, early diagnosis, histological study.

Correspondencia:

Miguel Gaitán

Email:

miguegaitan79@gmail.com

Recibido: 11 de noviembre de 2014.

Aceptado: 15 de enero de 2015.

No se reportan conflictos de interés.

CARCINOMA SEBÁCEO

Se discute el caso de una paciente con un carcinoma sebáceo de presentación clínica inespecífica y ubicación poco usual, que representó un reto diagnóstico imposible de esclarecer sin la ayuda del estudio histopatológico de la lesión.

El carcinoma sebáceo extraocular es un tumor de los anexos que corresponde al 25 % de los carcinomas sebáceos y se ubica con mayor frecuencia en la cabeza y el cuello, aunque se ha reportado en otros sitios como el tronco y las extremidades, como en este paciente. Contrario a lo que anteriormente se pensaba, su pronóstico no está relacionado con la localización; presenta siempre un comportamiento agresivo con gran destrucción local,

recurrencias en más de un tercio de los casos y posibilidad de metástasis ganglionares y a distancia hasta en el 25 % de los casos.

A pesar de que siempre se pensó que su origen provenía exclusivamente de las glándulas sebáceas, recientemente se ha postulado que puede originarse en glándulas pluripotenciales con capacidad para diferenciarse hacia cualquier estirpe celular, incluida la sebácea¹. El carcinoma sebáceo extraocular tiene una relación estrecha con el síndrome de Muir-Torre y es por esto que los pacientes deben ser cuidadosamente valorados, con una rigurosa historia oncológica personal y familiar, exploración física completa y posterior remisión a medicina interna para estudios iniciales y seguimiento adecuado, que debe incluir vigilancia por el resto de

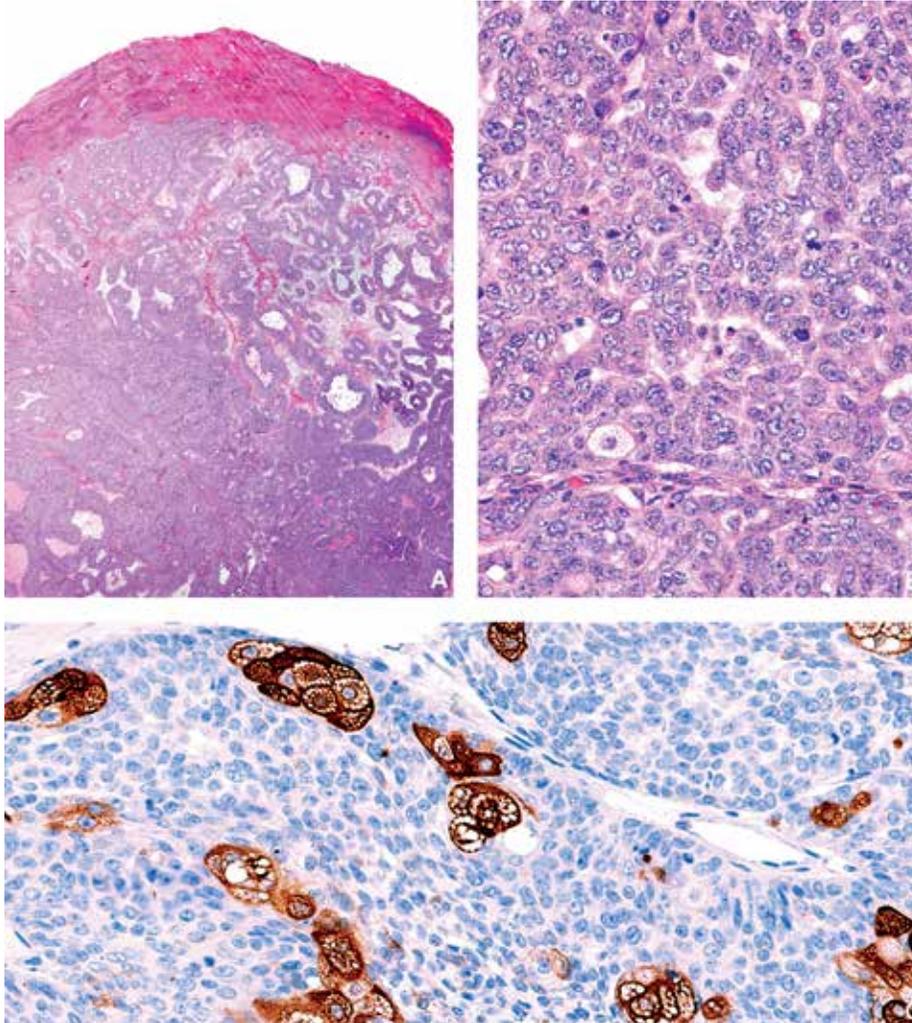


FIGURA 2. A. Se observa en el panel superior una visión panorámica de la lesión tumoral con superficie ulcerada recubierta de fibrina y, en toda la extensión de la biopsia, una proliferación de células basaloideas que en la parte superficial asumen un patrón glandular y, en la profunda, uno sólido. Hematoxilina y eosina, 20X. B. A mayor aumento es evidente el gran número de mitosis y la diferenciación sebácea en células individuales. Hematoxilina y eosina, 200X. C. Esta última es más aparente con la inmunohistoquímica para el antígeno epitelial de membrana en el panel inferior, que colorea los lóbulos sebáceos de color pardo oscuro. Epithelial Membrane Antigen (EMA), 200X.

la vida para un proceso maligno gastrointestinal o genitourinario^{2,3}. En el caso descrito, no se documentó asociación con el síndrome.

Sin importar la ubicación del carcinoma sebáceo, la presentación clínica es con frecuencia inespecífica y la escasa correlación clínico-patológica conduce a un retraso en el diagnóstico y a tratamientos inapropiados e incremento de la morbimortalidad. Al igual que lo ocurrido con este paciente, los reportes descritos en la literatura científica mencionan nódulos generalmente solitarios,

con tamaños que varían entre 1 y 20 cm de diámetro, de consistencia firme, coloración amarillento-anaranjada y tendencia a ulcerarse o a sangrar espontáneamente.

El examen histopatológico es el único método de diagnóstico definitivo para el carcinoma sebáceo. Histológicamente puede ser bien, moderada o pobremente diferenciado. En esta paciente se trataba de una lesión bien diferenciada, ulcerada, compuesta por lóbulos y láminas de células tumorales de aspecto basaloide con forma y tamaño variable, núcleo grande e hiper cromático y gran

actividad mitótica, con infiltración profunda de la dermis (**FIGURA 2A**). Las células menos diferenciadas contienen un citoplasma eosinófilo rico en lípidos que le dan una apariencia espumosa (**FIGURA 2B**).

Aunque en este caso la tinción con hematoxilina y eosina fue suficiente para hacer el diagnóstico, este se confirmó mediante tinción inmunohistoquímica con antígeno epitelial de membrana (*Epithelial Membrane Antigen*, EMA) (**FIGURA 2C**). Otros estudios que pueden resultar útiles para establecer una adecuada diferenciación, son las tinciones histoquímicas con rojo-O al aceite y Sudán IV, o el marcador inmunohistoquímico Leu-M1^{4,5}.

El tratamiento de elección del carcinoma sebáceo es la resección quirúrgica con márgenes amplios, con tasas de recurrencia local en 32 % de los casos. Cada vez son más los casos tratados mediante cirugía micrográfica de Mohs, con tasas reportadas de recurrencia local de menos de 12 %. En esta paciente el tratamiento incluyó cirugía con ampliación del margen de resección hasta 4,0 cm.

El principal factor pronóstico es el momento del diagnóstico. Cuando este se hace en los primeros seis meses, la tasa de mortalidad es de 14 %, aproximadamente. Después del sexto mes, las tasas de mortalidad se elevan al 38 %. La supervivencia a cinco años para el carcinoma sebáceo extraocular, es del 68 %. Los factores asociados con mal pronóstico son compromiso vascular, compromiso linfático, pobre diferenciación, origen multicéntrico, diámetro del tumor mayor de 10 mm, un patrón muy infiltrante y metástasis al momento del diagnóstico^{6,7}.

REFERENCIAS

1. Cieza-Díaz DE, Cano-Martínez N, Barchino-Ortiz L, Longo-Imedio I. Carcinoma sebáceo extraocular: presentación de 2 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103:919-22.
2. Reina R, Parry E. Aggressive extraocular sebaceous carcinoma in a 52-year old man. *Dermatol Surg.* 2006;32:1283-6.
3. Gavriilidis P, Barbanis S, Theodorou V, Christoforidou B. Extraocular sebaceous carcinoma mimicking benign sebaceous cyst. *BMJ Case Rep.* 2013. 013: bcr2012008176. Published online 2013 January 29. doi: 10.1136/bcr-2012-008176. [PMC free article](#)
4. Seo BF, Jung HW, Choi IK, Rhie JW. Sebaceous carcinoma of the suprapubic area in a liver transplant recipient. *Ann Dermatol.* 2014;26:395-8.
5. Ansai SI, Takeichi H, Arase S, Kawana S, Kimura T. Sebaceous carcinoma: An immunohistochemical reappraisal. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:579-87.
6. Raghuvver MN, Diwakar SR, Vasudevaiah T, Shenoy KM. Extraocular sebaceous carcinoma on the chest wall – A case report. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:5-7.
7. Buitrago W, Joseph AK. Sebaceous carcinoma: The great masquerader. *Dermatol Ther.* 2008;21:459-66.

Nódulo verrugoso de la pierna de un hombre de 55 años

Verrucous nodule on the leg of a 55 year old man

Andrea García¹, Gerzain Rodríguez²

1. Médica, residente de tercer año de Dermatología, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, D.C.; Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médico dermatopatólogo, consultor, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, D.C.; profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia.

DIAGNÓSTICO: CARCINOMA ESCAMOCELULAR VERRUGOSO

RESUMEN

El liquen plano se acepta como eventual precursor de cáncer cuando afecta la mucosa oral. La variedad hipertrófica, que se localiza con frecuencia en los miembros inferiores, también puede ser precursora de carcinoma escamocelular. Se presenta el caso de un hombre de 55 años de edad, con antecedentes de leishmaniasis cutánea y liquen plano hipertrófico de la pierna, que desarrolló un carcinoma escamocelular verrugoso sobre la lesión de liquen plano, de cinco años de evolución. Se recomienda vigilar con cuidado estas lesiones de las piernas, especialmente cuando son de evolución crónica, teniendo en cuenta que ocasionalmente originan carcinoma escamocelular verrugoso, con inflamación lique-noide, de difícil diferenciación clínica e histológica del liquen plano hipertrófico.

PALABRAS CLAVES: liquen plano hipertrófico, carcinoma escamocelular verrugoso, precáncer.

SUMMARY

Lichen planus is accepted as a possible precursor of cancer when it affects the oral mucosa. The hypertrophic variety, often located in the lower limbs, can also be a precursor of squamous cell carcinoma.

We present a 55-year-old man with a history of cutaneous leishmaniasis and hypertrophic lichen planus of the leg, which developed a verrucous squamous cell carcinoma on the lichen planus lesion, with 5 years of evolution. We recommend carefully monitoring of these leg injuries, especially when they have a chronic evolution, taking into account that occasionally verrucous squamous cell carcinoma may develop, with lichenoid inflammation, and difficult clinical and histological differentiation of hypertrophic lichen planus.

KEY WORDS: Lichen planus, verrucous carcinoma, squamous cell carcinoma.

Correspondencia:

Gerzain Rodríguez

Email:

gerzainrodriguez@gmail.com

Recibido: 7 de julio de 2014.

Aceptado: 20 de noviembre de 2014.

No se reportan conflictos de interés.

RESULTADOS

La clínica sugirió leishmaniasis nodular persistente (**FIGURA 1**). El examen directo no demostró amastigotes. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la identificación del gen miniexón de *Leishmania* spp. fue negativa. La biopsia reveló una lesión verrugosa, irregular, festoneada, papilomatosa, con acantosis, hipergranulosis, hiperqueratosis paraqueratósica, con ocasionales disqueratosis y vacuolización basal, sin atipia, que se extendía a la dermis superior y reticular. Era evidente un notorio infiltrado liquenoide linfocitocitario con melanófagos (**FIGURAS 2 Y 3**). Se hizo el diagnóstico de carcinoma escamocelular verrugoso superficial.

DISCUSIÓN

El antecedente de leishmaniasis cutánea en este paciente induce a considerar que el nódulo que persistía en la pierna era por leishmaniasis, hecho favorecido por su aspecto clínico. En su contra estaba el resultado de la biopsia tomada tres años antes, que mostró cambios de liquen plano hipertrófico. La leishmaniasis se puede descartar porque no hay cambios histopatológicos que sugieran esta entidad en la biopsia actual. El examen directo para buscar amastigotes se espera que sea negativo en una leishmaniasis con esa cronicidad, y la PCR de la muestra fue negativa para la identificación de ADN de *Leishmania* spp.

Los cambios histológicos demuestran un carcinoma escamocelular verrugoso. El diagnóstico diferencial con liquen plano hipertrófico es difícil, pero los cambios que favorecen carcinoma escamocelular verrugoso incluyen la irregularidad papilomatosa del epitelio, las invaginaciones córneas y las proyecciones de la lesión hacia la dermis papilar y reticular. El carcinoma escamocelular verrugoso no presenta atipia y sin la debida correlación clínico-patológica, los cambios histológicos de este tumor pueden interpretarse como benignos¹. El infiltrado liquenoide es común tanto en liquen plano hipertrófico como en carcinoma escamocelular verrugoso. Con inmunohistoquímica se pueden demostrar acúmulos de linfocitos CD123 positivos subepidérmicos, en más del 80 % de los casos de liquen plano hipertrófico y solo en 40 % de los de carcinoma escamocelular, con menor abundancia de células positivas²; está técnica no se encuentra disponible en nuestra institución. Los datos de la biopsia tomada dos años antes, permiten considerar que el carcinoma escamocelular verrugoso se desarrolló sobre un liquen plano hipertrófico.

El carcinoma escamocelular verrugoso es de bajo grado de malignidad, infiltra localmente y no da metástasis³. Ocurre principalmente en la orofaringe, los genitales y en las superficies plantares, aunque puede afectar cualquier parte del cuerpo¹. Se ha descrito sobre procesos inflamatorios crónicos, como úlceras varicosas o de decúbito, úlceras crónicas de pacientes con lepra, senos de drenaje de osteomielitis crónica, lupus vulgar, heridas por arma de fuego, cicatrices por quemadura o en quistes crónicamente inflamados en los glúteos^{1,3-5}.

El liquen plano hipertrófico se localiza usualmente en las extremidades, como placas verrugosas firmes, muy pruriginosas, engrosadas y elevadas, violáceas o de color rojo-café, hiperqueratósicas, que persisten por varios años³. El 70 % de los pacientes presenta remisión espontánea de las lesiones en 15 meses, que dejan áreas de pigmentación y cicatriz, frecuentemente atrófica, y de 12 a 20 % presentan recurrencias³.

La asociación entre liquen plano y carcinoma escamocelular es infrecuente. En el liquen plano oral erosivo o atrófico, entre 0,3 y 3 % de los pacientes desarrollan un carcinoma escamocelular sobre las lesiones del liquen plano^{3,6,7}; es aceptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una condición con riesgo de transformación maligna^{5,8-11}. No hay acuerdo sobre la asociación entre liquen plano cutáneo y carcinoma escamocelular^{9,10}; algunos aceptan su papel como factor de riesgo importante para el desarrollo de carcinoma escamocelular, sobre todo cuando se trata de lesiones crónicas, erosionadas, ulceradas o hipertróficas, como la de nuestro paciente^{3,7,12}.

El primer caso de carcinoma escamocelular originado sobre un liquen plano cutáneo se informó en 1903¹³ y, desde entonces, se han reportado 91 casos, siete de los cuales corresponden a carcinoma escamocelular verrugoso^{3,8,12}. En el 56 % de los casos de liquen plano complicado por un carcinoma escamocelular, las lesiones han sido hipertróficas y localizadas por debajo de las rodillas^{3,5,7,9}, como en nuestro paciente.

El intervalo entre la primera lesión de liquen plano y la aparición de carcinoma escamocelular varía entre meses y 12 años^{5,12}. En nuestro caso, fue de cinco años.

El médico debe saber que, en general, el liquen plano involuciona en menos de un año, con tratamiento o sin él, en la mayoría de los casos⁹. Si una o varias lesiones se hacen crónicas y persisten por muchos años, existe la posibilidad de evolución a carcinoma escamocelular, eventualidad que requiere vigilancia estricta, tanto clínica como histológica^{5,12,14}.

La asociación de liquen plano con carcinoma escamocelular podría atribuirse a la inflamación crónica persistente, que lesiona los queratinocitos basales y la unión

dermo-epidérmica, y al trauma persistente por el rascado. Las lesiones de la unión dermo-epidérmica conducen a fibrosis papilar y, eventualmente, a carcinoma escamocelular, como sucede en las quemaduras, el liquen escleroso, el lupus vulgar y las úlceras crónicas, causas bien establecidas como factores de riesgo de carcinogénesis^{5,9}.

En conclusión, se presenta el caso de un paciente con carcinoma escamocelular verrugoso que se originó sobre un liquen plano hipertrófico de la pierna, que clínicamente sugería leishmaniasis, enfermedad que el paciente al parecer había tenido cinco años antes en otras zonas del cuerpo. La transformación neoplásica del liquen plano es infrecuente, pero se han reportado 91 casos de asociación con el carcinoma escamocelular, siete de ellos de tipo verrugoso.

La diferenciación histológica entre un carcinoma escamocelular verrugoso y un liquen plano hipertrófico puede ser difícil, especialmente en biopsias pequeñas. El liquen plano hipertrófico cutáneo y el carcinoma escamocelular verrugoso son diagnósticos diferenciales de las lesiones verrugosas de larga evolución en los miembros inferiores. El liquen plano hipertrófico es una entidad con riesgo de evolucionar a carcinoma escamocelular, posibilidad que debe vigilarse en pacientes con liquen plano de varios años de evolución.

REFERENCIAS

1. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:1-21.
2. Mohor M, Shulman K. Analysis of CD123 staining patterns in hypertrophic lichen planus versus squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2013;40:101.
3. Castaño E, López-Ríos F, Álvarez-Fernández JG, Rodríguez-Peralto JL, Iglesias L. Verrucous carcinoma in association with hypertrophic lichen planus. *Clin Exp Dermatol.* 1997;22:23-5.
4. Warshaw EM, Templeton SF, Washington CV. Verrucous carcinoma occurring in a lesion of oral lichen planus. *Cutis.* 2000;65:219-22.
5. Campanati A, Marconi B, Penna L, Giangiacomi M, Offidani A. A case of hypertrophic lichen ruber planus of the leg complicated by a squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 2003;42:415-6.
6. Álvarez C, Meijide F, Rodríguez L, Antón I, Zungri E, Ortiz-Rey A. Verrucous carcinoma of the penis arising from a lichen planus. A true preneoplastic lesion? *Actas Urol Esp.* 2006;30:90-2.
7. Ardabili M, Gambichler T, Rotterdam S, Altmeyer P, Hoffmann K, Stücker M. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma arising from a previous area of chronic hypertrophic lichen planus. *Dermatol Online J.* 2003;9:10.
8. Friedl TK, Flaig MJ, Ruzicka T, Rupec RA. Verrucous squamous cell carcinoma complicating hypertrophic lichen planus. Three case reports and review of the literature. *Hautarzt.* 2011;62:40-5.
9. Sigurgeirsson B, Lindelof B. Lichen planus and malignancy. An epidemiologic study of 2071 patients and a review of the literature. *Arch Dermatol.* 1991;127:1864-7.
10. Barnard NA, Scully C, Eveson JW, Cunningham S, Porter SR. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 1993;22:421-4.
11. Eisen D. The clinical features, malignant potential and systemic associations of oral lichen planus: A study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:207-14.
12. Patel GK, Turner RJ, Marks R. Cutaneous lichen planus and squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:98-100.
13. Du Castell M. Lichen come: epitheliome. *Ann Derm Syphilis.* 1903;4:412-3.
14. Singh SK, Saikia UN, Ajith C, Kumar B. Squamous cell carcinoma arising from hypertrophic lichen planus. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:745-6.

La revolución en el cuidado de la piel

El concepto actual del peeling ha cambiado. No solo se emplea en la búsqueda exclusiva del rejuvenecimiento de la piel sino también en la búsqueda de una piel sana y saludable.

Mediderma introdujo en Colombia la primera línea de productos con ácido glicólico de uso profesional (peelings químicos).

A partir de ese momento, Mediderma inició un desarrollo de líneas clásicas de peelings que incluyen el ácido láctico (Lactipeel), ácido mandélico (Mandelac), ácido azelaico (Azelac Peel) además del ácido salicílico (Salipeel) y retinol (Retises CT Yellow Peel). Innovadoras fueron también las combinaciones de diferentes Alfa-hidroxiácidos (AHAs), que gracias a sus efectos sinérgicos son capaces de potenciar los resultados y mejorar las expectativas. Así conseguimos mejorar las soluciones de Jessner y sus modificaciones (línea Melaspeel) y recientemente los peelings de fenol (Nomelan fenol), cafeico (Nomelan cafeico). El último paso ha sido la aparición de los peelings liposomados que aprovechan los beneficios de la nanotecnología. Es precisamente gracias a la nanotecnología que los peelings liposomados multiplican los resultados de las soluciones tradicionales.



Peelings como Target Nano Peel, DNA Recovery System y Ferulac Peel System no solo son más eficaces por ser capaces de hacer llegar los activos al lugar donde queremos, también lo son por actuar de dentro afuera. Los liposomas reducen los efectos adversos y actúan desde el interior, completando la acción tradicional del peeling y convirtiéndola en bidireccional. Son, en definitiva, los peelings de última generación.

PROFESSIONAL USE

MEDICAL PEELINGS

25 años innovando
al servicio de los profesionales de la piel



Mediderma le ofrece soluciones profesionales para tratamientos dermatológicos y estéticos. Nuestra apuesta en H+D nos permite proporcionarle las últimas tecnologías con la máxima eficacia y garantía de seguridad. Gracias a la confianza que miles de profesionales depositan diariamente en Mediderma, nuestros peelings químicos se han convertido en líderes del mercado.

