

ISSN 1657 - 0448



REVISTA

Asociación Colombiana de

DERMATOLOGÍA & CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Educación
Médica
Continuada

*Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos
de la dermatitis atópica*

Revisión de
Temas

Sarcoma de Kaposi

Ciencias
Básicas

Biología de la cicatrización

Casos
Clínicos

Calcifilaxis



Volumen 11, Número 1, Febrero - 2003



Volumen 11, Número 1, Febrero 2003

R E V I S T A



Asociación Colombiana de

DERMATOLOGÍA
& CIRUGÍA DERMATOLÓGICA



Asociación Colombiana de

DERMATOLOGÍA
& CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Directivas:

PRESIDENTA

Evelyne Halpert
Bogotá, D.C.

PRESIDENTA HONORARIA

Stella Prada de Castañeda
Medellín

VICEPRESIDENTA

Esperanza Meléndez
Barranquilla

SECRETARIO

Elkin Peñaranda
Bogotá, D.C.

TESORERA

Clara Inés Ortiz
Bogotá, D.C.

VOCALES

Adriana Arrunátegui - Cali
Héctor Castellanos - Bogotá, D.C.
Verónica Molina - Medellín
Germán Santacoloma - Manizales
Mariela Tavera - Bogotá
Armando Vásquez - Bucaramanga

Editor en Jefe
Luis Fernando Balcázar Romero

Comité Asesor
María Isabel Barona Cabal
Lucy García Rodríguez

Armenia

Carlos H. González
Ángela Seidel

Barranquilla

Álvaro Julio Correa
Jairo Fuentes
Esperanza Meléndez
Adelita Vargas

Bogotá D.C.

Álvaro Acosta de Hart
Antonio Barrera
Héctor Castellanos
Juan Guillermo Chalela
Gaby Flórez
Evelyne Halpert
Mariano López
Gerzaín Rodríguez
María Claudia Torres

Bucaramanga

Luz Stella Montoya
Miguel Zárate

Cali

Alberto Alzate
Adriana Arrunátegui
Jaime Betancourt
Martha H. Campo
Doralda Castro
Claudia Covelli
Rafael Falabella
Ricardo Rueda
Luis Hernando Moreno
Ricardo Rueda
Pablo Tróchez

César Iván Varela
Jairo Victoria

Cartagena

Gonzalo Marrugo

Manizales

Felipe Jaramillo
Lucía van den Enden

Medellín

Ángela Zuluaga de Cadena
Stella Prada de Castañeda
Alonso Cortés
José Ignacio Gómez
Flavio Gómez
Luz Marina Gómez
Diego Jaramillo
Walter León
Ángela Restrepo
Gloria Sanclemente
Fernando Vallejo
Juan Pedro Velásquez

Montería

Víctor Otero

Pasto

César Arroyo

Pereira

Adolfo Hormaza
Hernán Duque

Popayán

Edgar Altuzarra

Santa Marta

Teresita Díazgranados

EDITORIAL 7

CARTA DE LA PRESIDENTA 8

SEMBLANZA DEL DOCTOR ENRIQUE SUÁREZ 9

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUADA

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica 13

Liliana María Tamayo Quijano
Carlos Julio Montoya Guarín
Helí Salgado Vélez
Ricardo Cardona Villa
Universidad de Antioquia
Medellín

REVISIÓN DE TEMAS

Sarcoma de Kaposi 31

Gerzaín Rodríguez
Adriana Motta
Instituto Nacional de Salud
Universidad El Bosque
Bogotá D.C.

CIENCIAS BÁSICAS

Biología de la cicatrización 45

Adriana Cruz A.
Universidad del Valle
Cali

CASOS CLÍNICOS

***Calcifilaxis* 65**

Lucy García R.
Andrés Alexis Andrade A.
Martha Lucía González T.
Universidad del Valle
Cali

***Condiloma acuminado gigante vulvar* 71**

Lina María Arango Álvarez
Gustavo Pérez Ruiz
Elkín Peñaranda Contreras
Xavier Rueda Cadena
Álvaro Acosta de Hart
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, D.C.

MINICASOS

***Manifestaciones cutáneas de la colitis ulcerativa* 77**

Lina María Arango Álvarez

Beatriz Orozco Mora
Rodrigo Restrepo Molina
Universidad Pontificia Bolivariana
Medellín

***Micosis fungoide folicular* 83**

Clara Soto Abi-Saab
Felipe Jaramillo Ayerbe
Universidad de Caldas
Manizales

***Carcinoma basocelular gigante de vulva* 89**

Lina María Arango Álvarez
Gustavo Pérez Ruiz
Elkín Peñaranda Contreras
Xavier Rueda Cadena
Álvaro Acosta de Hart
Mariam Rolón Cadena
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, D.C.

***Enfermedad de Darier localizada* 93**

Lina María Arango Álvarez

Mónica Alejandra Gaviria Muñoz
Gustavo Matute Torizo
Universidad Pontificia Bolivariana
Medellín

RESÚMENES DE LA LITERATURA 95

Guillermo González R.
Universidad Libre
Universidad del Valle
Cali

CALENDARIO DE EVENTOS Y ACTIVIDADES CIENTÍFICAS DERMATOLÓGICAS REGIONALES, NACIONALES E INTERNACIONALES AÑO 2003 100

FE DE ERRATAS 100

INFORMACIÓN GENERAL

Los Editores y la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica no asumen ninguna responsabilidad sobre cualquier daño o injuria a personas u objetos resultantes de la utilización o aplicación de cualquier producto, procedimiento, cirugías, instrucciones o ideas contenidas en el material publicado en esta revista. Ningún procedimiento, prueba o terapia deben llevarse a cabo a menos que, a juicio del lector, se justifique el riesgo.

Debido a los frecuentes 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 son responsabilidad de los autores.

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son propias de ellos y no necesariamente compartidas por los Editores o la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, quienes declinan toda responsabilidad por dicho 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 servicios.

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 o de los Editores, a la calidad de cualquier producto anunciado.

Copyright 1991

Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
Todos los derechos reservados.

Depósito legal: 2377 S

Versión electrónica: www.asocolderma.org/revista/actual.htm

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES



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

Luis Fernando Balcázar R., **editor en Jefe**
Revista Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica

Clínica Materno-Infantil Los Farallones, Cali

Calle 9C No. 50-25, cons. 1101

Teléfono: PBX 518 2000 extensión 4311, directo: 680 8937,
fax: 558 5412 - 680 8937

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

1. PROFESOR INVITADO

Tema y extensión libres.

2. REVISIÓN DE TEMAS (MONOGRAFÍAS)

Hasta 6.000 palabras; serán trabajos didácticos, de actualización sobre un campo particular de la dermatología. Son de revisión, pero con una extensión bibliográfica no mayor de 70 referencias. Incluirán: introducción, material y métodos, comentarios y conclusiones según los trabajos revisados y los propios del autor. El resumen, en español y en inglés, no será mayor de 250 palabras. (Deben indicarse 2-3 "palabras clave").

3. ARTÍCULO ORIGINAL

Debe tener una extensión máxima de 5.000 palabras. Incluir: Introducción, material y métodos o informe de casos, resultados, comentarios y referencias. Requiere un resumen de máximo 150 palabras, en español e inglés. (Deben indicarse 2-3 "palabras clave").

4. INVESTIGACIÓN CLÍNICO-TERAPÉUTICA

Con una extensión máxima de 2.500 palabras sobre evaluaciones de drogas. Puede añadirse un máximo de 4 gráficos o cuadros y 2 fotografías clínicas a color. Su metodología, similar a la de los artículos originales.

5. INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Debe tener una extensión máxima de 2.500 palabras. Incluir: introducción, material y métodos o informe de casos, resultados, comentarios y referencias. Requiere un resumen de mínimo 150 palabras, en español o inglés. (Deben indicarse 2-3 "palabras clave").

6. CIENCIAS BÁSICAS

No mayores de 6.000 palabras; serán trabajos didácticos, de actualización sobre un campo particular de la dermatología. Son de revisión, pero con una extensión bibliográfica no mayor de 70 referencias. Incluirán: introducción, material y métodos, comentarios y conclusiones según los trabajos revisados y los propios del autor. El resumen, en español y en inglés, no será mayor de 250 palabras. (Deben indicarse 2-3 "palabras clave").

7. EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUADA

Es un artículo de revisión completa sobre algún tema. Extensión máxima de 5.000 palabras.

8. TRABAJOS DEL CONCURSO DE RESIDENTES

Presentación de las investigaciones llevadas a cabo por los Residentes de las diferentes escuelas, ya expuestas en los Congresos Colombianos de Dermatología. Su formato será similar al numeral 3.

9. MINICASOS

Sección de comunicación de experiencias clínico-terapéuticas o histopatológicas. Tienen un resumen de no más de 50 palabras y el desarrollo del caso: minuciosa historia clínica, descripción de la terapia, resultados, un comentario corto y conclusión final. Sólo 5 referencias relacionadas con el tema. Extensión máxima: 1.000 palabras. Se incluirán 3 fotografías clínicas o histológicas.

10. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Resúmenes cortos de artículos de importancia publicados en revistas internacionales. Su extensión máxima, excluida la referencia bibliográfica, será de 100 palabras.

11. CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Artículos con la misma categoría de los numerales 1-3, pero especialmente dirigidos a los cirujanos dermatólogos.

12. DERMATOLOGÍA EN INTERNET

Página dedicada a ofrecer a los lectores información sobre el uso y la utilidad del Internet para apoyar su actividad diaria, asistencial y académica. Extensión máxima: 1.500 palabras.

13. NOTICIAS Y EVENTOS

Comunicación de informes, obituarios, reuniones de la Asociación o eventos nacionales o extranjeros de importancia para el Dermatólogo. Extensión máxima: 250 palabras.

14. ¿CONOCE USTED EL DIAGNÓSTICO?

Presentación de un caso, común o infrecuente, para ejercicio mental del lector. Deberá mostrarse la confirmación histológica o de laboratorio y seguir el patrón de presentación de un minicaso.

15. REMANSO DERMATOLÓGICO

Espacio para las manifestaciones artísticas y creativas de los colaboradores dermatólogos. Cuando se trate de fotografías se exigirán las mismas disposiciones usadas para el material gráfico de la revista. Si se trata de texto, no deberá ser mayor de 1.000 palabras o 100 líneas.

16. CORRESPONDENCIA

Cartas al Editor con comentarios, opiniones o informaciones relacionadas con publicaciones previas e inquietudes acerca de la Revista o la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Para ser aceptado un trabajo se sobreentiende que su contenido, en todo o en parte, no ha sido publicado previamente. Habrá excepciones, previo permiso de la publicación que posea el Copyright, en casos de interés particular y a juicio del Comité Editorial. El autor deberá realizar los trámites para dicho permiso.

El Editor se reserva el derecho de aceptar los artículos o de sugerir modificaciones antes de su publicación. Serán publicados a medida que lo permita el espacio disponible en la Revista, con un riguroso orden de antigüedad en relación con la fecha de su recepción por el Editor, quien enviará inmediatamente una nota de recibo al autor, la cual no es un compromiso de su publicación.

Todo trabajo será enviado en disquete e impreso en hojas tamaño carta, original y 2 copias, a doble espacio, por un solo lado, con márgenes laterales de 4 cm y numeradas consecutivamente. La Revista tendrá como idioma oficial el español, pero podrá aceptar colaboraciones en inglés.

La primera página incluye:

Título del trabajo

Subtítulo (si lo amerita)

Apellidos y nombres completos de los autores

Cargo y categoría académica de los mismos

Nombre de la institución donde se realizó el trabajo

Nombre, dirección y teléfono del autor a quien se le enviará la correspondencia.

Título abreviado para encabezamientos de página.

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

Se deben incluir **2-3 Palabras clave** referentes al tema central del trabajo.

Sólo debe utilizarse un mínimo de abreviaturas, las cuales serán indicadas luego de su empleo por primera vez. Siempre usar nombres genéricos de drogas. Si se incluye una marca registrada, sólo se podrá mencionar una vez, citada entre paréntesis luego de su primera citación.

Toda **medida** será indicada en **sistema métrico decimal**.

Las **referencias** se identificarán en el texto con números arábigos sobreellevados, en su orden de aparición.

La **lista de referencias** secuencial irá a doble espacio, en hojas aparte de las del trabajo. Deberá seguir los requerimientos internacionales (ver ejemplos). Las comunicaciones personales no se deben incluir en esta lista, pero serán citadas entre paréntesis en el texto.

Ilustraciones y cuadros: Son suplementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo podrá llevar un número razonable de fotos en blanco y negro y 4 fotos en color (minicasos: 3). El número de fotos a color podrá ser aumentado a 6 cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del Comité Editorial. Para éstas deben enviarse la diapositiva original y dos copias en papel brillante (liso) del tamaño "doble postal". Para las fotos en blanco y negro se requieren igualmente copias de este tipo. Los cuadros, gráficos en línea o diagramas deberán ser enviados en forma de fotografía de alto contraste, similar a las fotos en blanco y negro. No enviar obras de arte, radiografías u otro tipo de material original. Deben numerarse con cifras arábigas, tener un título breve y ser auto-explicativas. Todo el texto deberá ser enviado aparte en un disquete de 3 1/ 2, transcrito en un procesador de texto común. Las ilustraciones se numeran con cifras, de acuerdo con su mención en el texto. Las leyendas correspondientes deberán ser escritas a doble espacio y en hojas diferentes a las del texto del trabajo. No deben ser repetitivas de lo indicado en éste, sino complementarias. Si han sido publicadas previamente, deberá darse el crédito completo en dicha leyenda y acompañarse de un **permiso escrito** del propietario de los derechos de autor (Copyright). Además, si la fotografía permite reconocer la identidad del sujeto, se requiere un **consentimiento escrito del paciente** para su publicación. Los enfermos se identificarán mediante números y letras, pero no con nombres, iniciales o números de historias clínicas.

Ejemplos de referencia

En síntesis, artículos con 3 autores o menos, nombrarlos todos; con 4 o más, nombrar los 3 primeros y añadir *et al.*

Publicaciones de Revista:

Liu SC, Sanfilippo B, Perroteau, et al. Expression of transforming growth factor-alfa (TGFA) in differentiated rat mamary tumors: estrogen induction of TGFA production. *Mol Endocrinol* 1987; 32:683-692.

Libros:

Dahl MV. *Clinical Immunodermatology*. Chicago; Year Book, 1988.

Capítulos de libros:

Paller AS. Disorders of the immune system. En: Schachner IA, Hansen RC, *et al.* *Pediatric Dermatology*. New York, Churchill Livingstone, 1988:93-137.

Diagramación electrónica e Impresión:



IMPRENTA DEPARTAMENTAL DEL VALLE DEL CAUCA

Cali, Colombia - 2003

Editorial

Se inicia un nuevo período en la gestión editorial de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, y me corresponde el honor y privilegio de reemplazar a la doctora María Isabel Barona, quien adelantó una diligente y esmerada labor durante el tiempo que estuvo a su cargo. Durante estos años la Revista ha cumplido un proceso de crecimiento continuo, que le ha dado características e identidad propias, construyendo un espacio de calidad científica que le permite con regularidad y estabilidad desarrollar su tarea de divulgar y resaltar, no sólo el avance en el conocimiento que nos llega de fuentes foráneas, sino también la difusión de los trabajos de investigación y de nuestra propia experiencia.

Podríamos preguntarnos entonces ¿qué sigue para la revista? El curso no puede ser otro que hacerla crecer en visibilidad y relevancia. Para esto es necesario, además de mantener lo hasta ahora logrado, aumentar a cuatro el número de ediciones anuales, requisito clave para lograr su indexación. Sólo así se podrá formar un círculo de crecimiento positivo, en el que cada autor que aporte su trabajo, construye también la base para que pueda ser leído en ámbitos más amplios. Se busca también que la revista sea pieza clave en el proceso de educación médica continuada. Para cumplir estos cometidos se necesita una diligente labor nuestra y del comité editorial, y el compromiso y apoyo de todos los dermatólogos de la asociación, en especial con el envío de artículos. Escribir un artículo

demanda tiempo y esfuerzo, pero, ¿cuánto de esto se pierde cuando se prepara una conferencia, se revisa un tema o se presentan casos de interés en reuniones académicas, y se dejan únicamente al recuerdo de los que pudieron asistir, pasando por alto la oportunidad de publicarlos?

Ya se dieron los primeros pasos y se participó en la convocatoria de Colciencias para el programa de INDEXACIÓN DE PUBLICACIONES SERIADAS CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS COLOMBIANAS, que se encuentra en fase de evaluación; así lograríamos quedar incluidos en el Index nacional, e ingresar a la base de datos bibliográfica latinoamericana LATINDEX. Insisto, éste debe ser tan sólo el primero de varios objetivos por lograr.

Quisiera finalmente dar mis profundos agradecimientos a la doctora María Isabel Barona, por la confianza que ha depositado en mí al proponerme como nuevo editor, a la nueva junta directiva y a su presidenta, doctora Evelyne Halpert, por aceptar mi nombramiento. Así mismo al doctor Carlos Horacio González, por aportar toda su experiencia para el manejo del área comercial, y a todos aquellos que han manifestado su interés en colaborar con la revista. Reflexionemos y ahora sí preguntémosnos: ¿cómo queremos nuestra revista? Usted, estimado colega, tiene la respuesta.

Luis Fernando Balcázar R., MD
Editor en Jefe

Carta de la Presidenta

Al iniciar mi gestión como presidenta de la Asociación Colombiana de Dermatología, deseo expresar a todos los asociados y a los lectores de nuestra Revista un saludo lleno de optimismo. Con el trabajo de todos seguramente seguiremos logrando el avance de la dermatología, la consolidación de la Asociación y sus mejores aportes a la salud de la población. Aprovecho la ocasión para renovar el reconocimiento a quienes depositaron su confianza en mí, al elegirme para presidir la Asociación en el período actual, y agradecer a la Junta anterior por la seriedad de su trabajo y la importancia de sus logros. En definitiva, la vida de la Asociación va siendo el acumulado permanente del trabajo silencioso y eficiente de todas y todos nosotros en la atención de los pacientes, la investigación, la docencia y la actividad gremial. Mi compromiso es contribuir a hacer cada vez más viva y socialmente útil a nuestra Asociación.

Quiero referirme a algunas de las tareas propuestas para este período: uno de los logros más importantes que tenemos es nuestra Revista; es justo reconocer que ello se debe en buena parte al esfuerzo de la doctora María Isabel Barona durante los años en que estuvo al frente de ella. Tenemos la seguridad de que a partir de ahora el doctor Luis Fernando Balcázar, con el apoyo efectivo de todos, continuará mejorando el nivel académico-científico de la Revista, y que logrará tanto indexarla como ampliar su divulgación y reconocimiento nacional e internacional. Se ha designado igualmente al doctor Carlos Horacio González como director comercial de la Revista. Por todos es conocido el trabajo que ha desarrollado el doctor González en este campo y en el mantenimiento de vínculos de cooperación con la industria farmacéutica, cuyo apoyo continúa siendo esencial para el funcionamiento adecuado de la Revista.

Sin duda la página web de la Asociación, www.asocolderma.org, cumplirá un papel muy importante durante estos dos años. De hecho, la Revista se encuentra

ya en la página web y trataremos de tener a través de ella un intercambio activo con otras revistas latinoamericanas. Además, esta página será un medio de comunicación entre la Junta y los asociados, permitirá divulgar las diferentes oportunidades para la participación en eventos, cursos y programas académicos, e informar también sobre la programación de los diferentes congresos nacionales e internacionales; a partir del primero de marzo se tendrá por esta vía un concurso de diagnóstico de minicomas; se llevarán a cabo clubes de revistas y se divulgará información al público acerca de diferentes patologías. Como coordinador de la página web se nombró al doctor Jairo Mesa, con la colaboración de los doctores Jaime Soto y Elkin Peñaranda. Merecen nuestro reconocimiento los laboratorios Aldoquín Ltda, cuyo respaldo a través del señor Gabriel Peña ha hecho posible abrir y manejar nuestra página web. Quiero invitar a todos los asociados a vincularse a la página y a consultarla frecuentemente.

Nuestro próximo Congreso nacional se llevará a cabo los días 14, 15, 16 y 17 de octubre del año 2004. Ya iniciamos la conformación de los respectivos grupos de trabajo, de acuerdo con los resultados de las encuestas que se repartieron en todo el país. El componente académico es el más importante del Congreso, y debemos conservar y tratar de superar la calidad académica de los anteriores. Invito a todos los dermatólogos y dermatólogas para que nos hagan llegar sus sugerencias y los nombres de profesores internacionales que consideren importante invitar.

Reciban mi saludo amistoso y mis mejores deseos por su éxito y avance profesional.

Evelyne Halpert Z.

Presidenta
Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica

Semblanza del doctor Enrique Suárez Peláez

Enrique Suárez Peláez, 1946 - 2002

Destacado y cálido miembro de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, el doctor Enrique Suárez Peláez, miembro fundador y primer presidente de la Asociación Colombiana de Dermatología Pediátrica, miembro fundador de la Sociedad Latinoamericana de Dermatología Pediátrica, falleció en la ciudad de Bogotá el 22 de septiembre de 2002.

Con un horizonte despejado, amplio y promisorio, en entereza, plenitud y madurez de sus distintas condiciones, el doctor Suárez cumple muy temprano su travesía y deja un abierto paréntesis en suspenso.

La dermatología colombiana y la dermatología pediátrica específicamente acaban de perder a un distinguido asociado, que en todo su recorrido le dio lustre a las especialidades y como persona, calidad, frescura y jovialidad a su entorno.

Nacido en Bogotá, inició estudios de primaria y secundaria, obteniendo con calidad académica el título de bachiller en el colegio José Max León.

Con firme determinación decidió estudiar medicina y con privilegio particular ingresó a la Pontificia Universidad Javeriana, donde alcanzó el título de Médico Cirujano en 1974. Una vez cumplido el año rural, eligió claramente la dermatología como su futuro y preferido campo de especialización médica. Al superar la competencia de selección, ingresó con derecho al Centro Dermatológico "Federico Lleras Acosta" de Bogotá, donde estudiaría durante 3 años con interés y aprovechamiento la dermatología en sus diferentes dimensiones. El centro dermatológico, bajo la sabia y afortunada dirección de su ilustre fundador, el



profesor Fabio Londoño G., moldeaba e imprimía caracteres propios e indelebles, fundamentados en el hábito al estudio e investigación de la dermatología, en la inflexible ética de su ejercicio, en una auténtica calidad humana y en una urgente sensibilidad social. Estos sagrados postulados permitían formar verdaderos protagonistas de la dermatología colombiana para los diferentes rincones de la patria.

El doctor Suárez, producto de esta privilegiada generación, de ninguna manera fue inferior al compromiso y al momento histórico, constituyéndose en uno de los recientes protagonistas del progreso y evolución de la dermatología colombiana. Compartió, sin ostentación, sus conocimientos y experiencias en diferentes campos, tanto en su práctica médica como en la cátedra, desempeñándose en ésta como docente de la Pontificia Universidad Javeriana en la Clínica Infantil Colsubsidio, y de la Universidad de la Sabana en la Fundación Santa María y como expositor en distintos foros, en los congresos nacionales de dermatología y algunos internacionales.

Su vinculación por más de 20 años a la Clínica Infantil Colsubsidio lo indujo y determinó a profundizar en el estudio y la enseñanza de las enfermedades cutáneas del niño, erigiéndose así en uno de los pioneros de la dermatología pediátrica en nuestro país. Al nacer la Asociación Colombiana de Dermatología Pediátrica, el 12 de diciembre de 1992, se constituyó por derecho propio como uno de los miembros fundadores y en su primer presidente, 1992 – 1994, y organizador del primer Congreso Colombiano de Dermatología Pediátrica. En octubre de 1997 se creó en Bogotá la Sociedad Latinoamericana de Dermatología Pediátrica durante la realización de su primer congreso con presencia de representantes de los diferentes

Semblanza del doctor Enrique Suárez Peláez

países; el doctor Suárez participó como miembro fundador.

La dermatología le permitió practicar y disfrutar de otras libres y nobles actividades que hacían parte de su idiosincrasia, y nunca fue ajeno a ellas. Después de la medicina, su mayor obsesión fue la disciplina marcial, específicamente la Armada Nacional. Allí, apenas tuvo oportunidad ingresó al contingente de los profesionales de la reserva; realizó cursos, practicó la medicina, participó en brigadas y logró obtener el grado de Capitán de Corbeta de la Naval. Melómano nato, especialmente del ritmo tropical, se mostraba como un adicto y hábil bailarín. La raqueta y la bicicleta fueron sus favoritas.

Conformó un auténtico hogar de amor, alegría y armonía durante su matrimonio de 32 años con María Helena. Heredó en María Victoria la dermatología con los postulados de moral, ética y ciencia por él practicados. Y en Martha Helena, quien es experta en la investigación de la educación, la alegría, la sensibilidad social y el deporte.

La calidad profesional, la constante tranquilidad, la expresiva sonrisa y la carcajada sonora hacían del doctor Suárez una persona amistosa, jovial, directa y difícil de olvidar entre sus compañeros y amigos.

Antonio Barrera Arenales, M.D.

ADVANTAN[®]

SCHERING
making medicine work

Emulsión

La **Emulsión**
que hace posible tratar
la **Piel** con un sólo
Medicamento



¡Nuevo!



Eficacia Dermatológica
Para Áreas Extensas

Reg San No. INVIMA 2002M-0000950

Schering Colombiana S.A.
www.schering.com.co Línea 01-800 0910858 E-mail : servicioalcliente@schering.com.co



AERIUS®

Desloratadina Original Schering-Plough



LA NUEVA GENERACIÓN ANTIALÉRGICA

- Amplia y potente inhibición de la respuesta alérgica inflamatoria^{2,3,4}
- Acción descongestionante⁵
- Excelente perfil de seguridad^{1,6}



Desloratadina
LA ORIGINAL

• Rinitis alérgica • Rinitis alérgica asociada a asma • Alergias de piel

Educación Médica Continuada

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

Liliana María Tamayo Quijano
 Carlos Julio Montoya Guarín
 Helí Salgado Vélez
 Ricardo Cardona Villa

RESUMEN

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, que con frecuencia antecede a la aparición de la rinitis alérgica y el asma. Esta enfermedad genera una alta morbilidad y costos significativos para su atención, puesto que puede afectar hasta el 20% de los niños; se ha observado un aumento en su prevalencia en las dos últimas décadas. Estudios recientes han demostrado la compleja interrelación de factores genéticos, ambientales, farmacológicos e inmunológicos que contribuyen al desarrollo y severidad de la DA. En esta revisión se examinan los mecanismos celulares, moleculares e inmunológicos involucrados en la patogénesis de la DA, así como las diferentes posibilidades terapéuticas para esta enfermedad.

Palabras clave: dermatitis atópica, alergia, genética, fisiopatología, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La dermatitis atópica (DA) es un trastorno inflamatorio crónico y recurrente de la piel, intensamente pruriginoso, que se presenta con mayor frecuencia en individuos con antecedentes personales y familiares de otras enfermedades atópicas, en especial las alergias respiratorias. Por la predisposición genética inherente a la atopia, alrededor del 50% de los pacientes con DA desarrollan asma o rinitis alérgicas, por lo que la DA constituye un marcador temprano de la diátesis atópica.¹⁻⁶

Esta reacción inflamatoria induce una erupción cutánea de distribución simétrica, con predilección por algunos sitios anatómicos y períodos recurrentes de exacerbación e

involución. Si bien esta enfermedad no pone en riesgo la vida del paciente, sí es causa de angustia para el enfermo y su familia, genera aislamiento y ausentismo escolar, además de costos elevados para el manejo de las exacerbaciones agudas y el tratamiento a largo plazo. En el año de 1992 el costo de atención de la DA en Estados Unidos fue de 364 millones de dólares.⁷

La DA es la enfermedad crónica más frecuente en lactantes y niños^{1,3}; se estima que la han padecido entre el 9 al 14% de todos los nacidos después de 1970, afectando hasta el 20% de los niños de los países desarrollados.⁷⁻⁹ En contraste, hace más de 40 años la prevalencia de la DA en infantes era del 2 al 5% en esos países. Las causas de este aumento en la frecuencia de la DA se desconocen, pero se cree que obedece a los cambios en las costumbres alimentarias, así como al incremento en la exposición a contaminantes ambientales.

Liliana María Tamayo Quijano, Dermatóloga, Profesora Unidad de Alergias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Carlos Julio Montoya Guarín, Profesor Centro de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Helí Salgado Vélez, Pediatra, Inmunólogo, Profesor Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Ricardo Cardona Villa, Alergólogo, Profesor Unidad de Alergias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Correspondencia: Liliana M. Tamayo, Laboratorio de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, carrera 51D No. 62-29, oficina 206, teléfono: 510 6057, fax: 263 3509, Medellín, Colombia.

E-mail: ajvv@epm.net.co

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

De otro lado, esta enfermedad se observa con mayor frecuencia en las clases socioeconómicas elevadas, y en niños de grupos familiares pequeños.⁷

BASES GENÉTICAS DE LA DA

El origen genético de la DA se fundamenta en las estadísticas de los casos familiares: un 42 a un 56% de los pacientes con DA tienen algún familiar en primer grado afectado por la misma enfermedad^{1,3,8}, y un 28% tienen alergia respiratoria. Cuando los dos padres sufren de DA, el 81% de sus hijos también la padecerán, siendo de mayor importancia el antecedente de atopia materna. Cuando uno de los gemelos monocigóticos presenta DA, esta enfermedad afecta al otro en el 86% de los casos, lo que contrasta con el 21% de coincidencia entre los gemelos dicigóticos o hermanos no gemelos.

Existen evidencias de la importancia de la herencia en la génesis de la DA y, como en el caso de otras enfermedades alérgicas, se considera que obedece a un mecanismo de herencia compleja (multifactorial, sin un patrón mendeliano). No se ha logrado establecer relación con un HLA específico, diferente a lo reportado para el asma alérgica.^{3,5}

Se ha propuesto que polimorfismos en varios genes están relacionados con la patogénesis de la DA; los más importantes están en los genes que codifican para la cadena beta del receptor de alta afinidad de la IgE, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), la interleuquina 4 (IL-4) y el receptor de los linfocitos T (TCR). Recientemente se ha informado que existe asociación de la DA con un polimorfismo en el gen para la quimasa de los mastocitos, relación que no existe con el asma y la rinitis alérgica; lo anterior plantea la posibilidad que una variante de la quimasa tenga un efecto específico en la piel y contribuya al riesgo genético de desarrollar DA.^{1,3,4}

Los genes que estarían regulando la respuesta atópica se pueden clasificar en varios grupos:

A. Clase I, con los genes que predisponen a la atopia y a la respuesta generalizada mediada por IgE: la subunidad beta del receptor de alta afinidad de la IgE

(Fc ϵ RI-b, cromosoma 11q12-13), la IL-4 (cromosoma 5) y el receptor de la IL4 (cromosoma 16).

- B. Clase II, con los genes que influyen en la respuesta específica de la IgE: TCR (cromosomas 7 y 14) y el MHC (cromosoma 6).
- C. Clase III, de los genes encargados de las respuestas alérgicas no inflamatorias (como la hiperreactividad bronquial).
- D. Clase IV, de los genes que median las respuestas inflamatorias no mediadas por IgE: el TNF- α (cromosoma 6) y la quimasa de los mastocitos (cromosoma 14).

PATOGÉNESIS DE LA DA

No existe una causa única que explique el origen de la DA, puesto que se han encontrado varios factores relacionados con su desarrollo: genéticos, ambientales, bioquímicos, inmunológicos, metabólicos, farmacológicos y psicosomáticos. Los primeros fueron discutidos previamente.

Factores ambientales

Durante el embarazo, la exposición materna a los alérgenos puede ocasionar la sensibilización alérgica del feto y la aparición de DA en el recién nacido. La nutrición fetal y la prematuridad también se han relacionado con la aparición de la DA.⁷

Otros aspectos como el exceso de jabón, la poca humedad y la polución ambiental pueden empeorar la enfermedad o aumentar la propensión a la sensibilización. De los alérgenos ambientales, los contenidos en el polvo casero parecen ser los de mayor importancia en la exacerbación de los síntomas.^{1,7}

La piel seca de los pacientes con DA favorece la colonización por el *Staphylococcus aureus*, microorganismo implicado en el mantenimiento de la inflamación cutánea. Algunos estudios han sugerido que hongos como el *Pityrosporum* podrían inducir exacerbaciones.⁷ Faltan más estudios que puedan revelar el verdadero papel que pueden tener otros factores en el desarrollo o desencadenamiento de la DA, como la polución ambiental, el humo del cigarrillo, el endurecimiento de las aguas, el uso de pesticidas, la vacuna de la tosferina, el aumento de la edad materna, la lactancia materna, los cambios dietéticos y el uso de los anticonceptivos orales.⁷

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

Factores bioquímicos y farmacológicos

La piel característicamente seca del paciente con DA, con frecuencia asociada con diferentes grados de iciosis y queratosis pilaris, podría deberse a un aumento en la pérdida de agua transepidérmica y a cambios en la composición de lípidos de la barrera epidérmica. Lo anterior hace la piel más sensible a los irritantes, sustancias que llevarían a un aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias por los queratinocitos epidérmicos.^{6,11} Igualmente, en esta enfermedad se ha encontrado deficiencia en la actividad de la enzima delta-desaturasa, con disminución en los metabolitos del ácido linoléico y linolénico, ácidos grasos esenciales implicados en la estructura y función normal de la barrera epidérmica.

Se ha evidenciado en la DA una alteración en el sistema nervioso autónomo que explica la palidez facial, el dermografismo blanco, la falta de sudoración ante el estímulo con acetilcolina, mayor piloerección por estimulación α -adrenérgica, pronunciada vasoconstricción en

respuesta al frío y manifestaciones paradójicas ante la estimulación con ácido nicotínico e histamina.² Estas anomalías, al igual que el prurito y la inflamación, están asociados con un aumento en la secreción de algunos mediadores vasoactivos como la histamina y los leucotrienos.¹² Además, en los leucocitos de los pacientes con atopía se observa una actividad incrementada de la fosfodiesterasa, con disminución en los niveles celulares de AMP cíclico, aumento en la síntesis de IgE y liberación de histamina por los basófilos.³

Se ha observado que los pacientes con DA tienen una respuesta anormal a los factores irritativos (hiperreactividad cutánea) en comparación con los pacientes no atópicos. Entre los provocadores más comunes de prurito en el paciente atópico tenemos (Cuadro 1): calor y sudoración (96%), humedad (91%), estrés emocional (81%), alimentos vasodilatadores (49%), alcohol (44%), infecciones respiratorias comunes (36%) y polvo casero (35%).

Cuadro 1. Factores desencadenantes de prurito en el paciente con DA

Xerosis cutánea	
Irritantes	Solventes lipídicos (jabones, detergentes, etc.) Desinfectantes (cloro de piscinas) Irritantes ocupacionales Alimentos caseros (jugos de frutas, algunas carnes, etc.)
Alergenos por contacto y aeroalergenos	Polvo casero Lana Animales Pólenes Mohos Descamación humana
Agentes microbianos	Infecciones virales (especialmente del tracto respiratorio superior) <i>Staphylococcus aureus</i> (como patógeno o por superantígenos) Levaduras de <i>Pityrosporum</i> <i>Candida spp</i> (raramente) Dermatofitos (raramente)
Otros	Alimentos – alcohol Tensión emocional Calor y sudor Frío Cambios hormonales

Modificado de: Beltrani VS. J Allergy Clin Immunol 1999; 104:S87-98.

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

Papel de los alérgenos en la DA

Cerca del 80% de los pacientes con DA tienen aumentada la concentración sérica de IgE y pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata positivas para una variedad de alérgenos inhalados y alimentarios; sin embargo, la alta reactividad de la piel de los sujetos con DA hace que con frecuencia se obtengan resultados falsos positivos con las pruebas cutáneas.^{4,5,13}

En estudios doble ciego controlados con placebo se demostró que entre un 10 al 40% de los niños con DA moderada a severa presentan alergia a alimentos, y su eliminación de la dieta mejora los síntomas de la enfermedad. Los alimentos más frecuentemente implicados son el huevo, leche, soya, trigo, pescado y cacahuets.^{1,3,14,15} Otros estudios evidenciaron que los niños alimentados exclusivamente con leche materna presentaban una incidencia más baja de enfermedades atópicas.^{4, 16-18}

En los niños mayores y en los adultos no son tan importantes los alérgenos alimentarios, mientras sí lo son los alérgenos inhalados y los de contacto; al respecto, se ha demostrado la presencia de IgE contra alérgenos inhalados y células T CD4+ productoras de IL-4 específicas para alérgenos, casos en los que la prueba de parche para aeroalérgenos es útil en el diagnóstico.¹⁹ Un estudio demostró que el 95% de los pacientes con DA tenía anticuerpos IgE contra antígenos del polvo casero, comparado con un 42% de los pacientes con asma, y el grado de sensibilización estaba directamente relacionado con la severidad de la DA, mientras que había mejoría clínica luego del control de los aeroalérgenos.^{1, 3-5, 16}

Alteración en la inmunidad celular y en los patrones Th1 y Th2

Hay evidencias de que la DA no se debe a un defecto primario de la piel sino más bien a alteraciones en una célula derivada de la médula ósea, pues se ha transmitido la enfermedad con el trasplante de este órgano. Además, en la piel de los pacientes con trastornos graves de la inmunidad celular se observan manifestaciones muy similares a la DA.²⁰

Los resultados de las investigaciones realizadas en pacientes con DA sugieren que existe una inmunorregulación anormal subyacente, que trae como consecuencia una respuesta cutánea polarizada hacia un patrón de citoquinas tipo Th2 en la fase aguda de la enfermedad, que sería la responsable de la elevada producción de IgE,

la eosinofilia y la inflamación cutánea persistente. Esto se ha hecho evidente por la presencia en la piel de linfocitos T CD4+ específicos para alérgenos que secretan grandes cantidades de IL-4 e IL-13, pero que producen bajas concentraciones de interferón gamma (IFN- γ). En contraste, en la fase crónica de la DA hay expresión de citoquinas tipo Th1 como IL-12, IFN- γ y GM-CSF, encargadas de perpetuar el proceso inflamatorio.^{1,5,6,13,16,21-23}

Se están empezando a dilucidar los mecanismos potenciales por los cuales la respuesta de las células T se dirige a la piel. Los linfocitos T de memoria son heterogéneos en su capacidad de migrar y localizarse en los tejidos, diferencia que depende de la expresión en su superficie de ligandos que puedan reconocer distintos receptores vasculares de los tejidos. El ejemplo más claro es el de las células de memoria que migran a la piel, las cuales tienen una buena expresión del CLA (*antígeno del linfocito cutáneo*), ligando para la E-selectina expresada por el endotelio activado de los vasos de la dermis; sin embargo, las células T de memoria de los pacientes asmáticos no expresan este marcador. Sólo con el trauma cutáneo que ocurre durante el rascado se estimula la liberación por los queratinocitos de diferentes citoquinas como la IL-1, el TNF α y la IL-4, que inducen la expresión en el endotelio local de moléculas de adhesión como E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1 suficientes para el reclutamiento de linfocitos, macrófagos y eosinófilos.⁵

De otro lado, en las biopsias de piel de pacientes con DA se ha encontrado expresión de RNA mensajero para algunas quimioquinas que pueden ser responsables del infiltrado de eosinófilos, entre las cuales se destacan las eotaxinas 1, 2 y 3, las proteínas quimiotácticas de los monocitos (MCP) 2, 3 y 4, el RANTES, la quimioquina derivada de los macrófagos y la proteína 1 inflamatoria del macrófago (MIP-1); algunas de ellas activan también los basófilos.^{4,24}

La IgE específica para los alérgenos, cuya síntesis es favorecida por las citoquinas IL-4 e IL-13, juega un papel importante en la inducción de la inflamación en la DA. Las células de Langerhans expresan receptores de alta afinidad para la IgE que sirven para capturar los alérgenos, cuyos péptidos son presentados a las células Th2, estimulando su expansión local y una mayor infiltración de células Th2 específicas de alérgenos.²⁵ Además, algunos trabajos han informado que en el suero de pacientes con DA se encuentran autoalérgenos y anticuerpos IgE contra

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

proteínas intracelulares humanas, lo que explicaría la perpetuación del proceso inflamatorio especialmente en pacientes con cuadros severos de DA.¹

En la DA la mayoría de las alteraciones inmunológicas descritas se localizan exclusivamente en la piel y no originan inmunodeficiencias sistémicas. Otros marcadores de alteración inmunológica encontrados en la DA incluyen:

- Concentración sérica elevada de IgE en cerca del 80% de los afectados.
- Expresión aumentada de L-selectina en los leucocitos, un marcador de activación que se relaciona con la actividad de la enfermedad.²⁶
- Eosinofilia.
- Aumento de la liberación espontánea de histamina por los basófilos.
- Incremento en la expresión de CD23 en las células mononucleares.
- Activación crónica de los macrófagos con aumento en la secreción de GM-CSF, PGE2 e IL-10.
- Incremento en la proporción de los linfocitos Th2.
- Aumento del receptor soluble para IL-2.
- Concentraciones séricas elevadas de las proteínas secretadas por los eosinófilos: proteína catiónica, neurotoxina y proteína básica mayor.
- Respuesta anormal a las pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada.
- Disminución de la respuesta linfoproliferativa a los mitógenos.
- Defecto en la generación de linfocitos T citotóxicos, con disminución de las células T CD8+.
- Disminución de la capacidad fagocítica y quimiotáctica de los neutrófilos y monocitos.
- Aumento de la susceptibilidad a las infecciones cutáneas por virus y bacterias, además de infecciones crónicas por dermatofitos.

HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS

Los hallazgos histopatológicos dependen de la cronicidad de las lesiones. En los cuadros agudos se encuentra gran espongiosis de la epidermis (edema intercelular) y balonamiento de los queratinocitos; también es frecuente un infiltrado mononuclear en la dermis, especialmente con linfocitos T activados del fenotipo CD3+/CD4+/HLA-DR+ que expresan el receptor CLA, y con escasos monocitos y macrófagos. En las lesiones crónicas la epidermis está hiperqueratósica con aumento de la red

de crestas y mínima espongiosis; hay aumento de las células de Langerhans en la epidermis, y en la dermis predomina el infiltrado de macrófagos con fibrosis de la dermis superior.^{4,16,20,24}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La DA tiene una evolución crónica con períodos de remisión y exacerbación. El prurito intenso y la hiperreactividad cutánea son las características cardinales de la enfermedad. El prurito usualmente se intensifica en la noche, y los pacientes tienen un umbral de rascado disminuido para los irritantes, alérgenos y factores ambientales (como la temperatura y la humedad). La gran mayoría de los pacientes tiene una piel seca (73-98%) y es controvertido si esto corresponde a una manifestación subclínica de inflamación o a una ictiosis vulgar.^{4,6,16,27-29}

Por lo general las manifestaciones clínicas se inician en la lactancia, luego de los dos meses de vida; 65% de los casos de DA son evidentes en el primer año de vida y un 80% antes de los siete años de edad.^{18,28} El cuadro clínico varía mucho según la edad del paciente, el grupo étnico, la cronicidad de la enfermedad y la aparición de factores agravantes como la sobreinfección. Los pacientes que desde la lactancia presentan formas severas pueden tener manifestaciones clínicas hasta la edad adulta, aunque, de aquellos que padecen formas moderadas o leves de DA, un 40% está libre de síntomas a los 5 años y un 90% a los 10 años. Los factores que indican mal pronóstico son: comienzo temprano, enfermedad severa en la infancia, historia personal o familiar de asma y rinitis alérgica, y la localización atípica de las lesiones según la edad.^{2,3,9,20,30}

Los rasgos clínicos de la enfermedad varían con el tiempo para un mismo individuo (Figuras 1-4) y se caracterizan por presentar tres tipos de lesiones:

- Agudas o eczematosas: lesiones muy pruriginosas con eritema, pápulas y vesículas confluentes que al romperse forman costras mieliséricas y exudan una secreción serosa.
- Subagudas: con eritema, pápulas descamativas y escoriaciones, sin humedad.
- Crónicas: engrosamiento de la piel o liquenificación secundaria al rascado, con costras hemáticas; la piel es generalmente xerótica en las áreas no comprometidas.

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica



Figura 1. Placas de eczema subagudo en pliegues poplíteos de un paciente en edad escolar.



Figura 2. Múltiples placas liquenificadas (eczema crónico) con descamación y xerosis en la cara interna de los muslos.

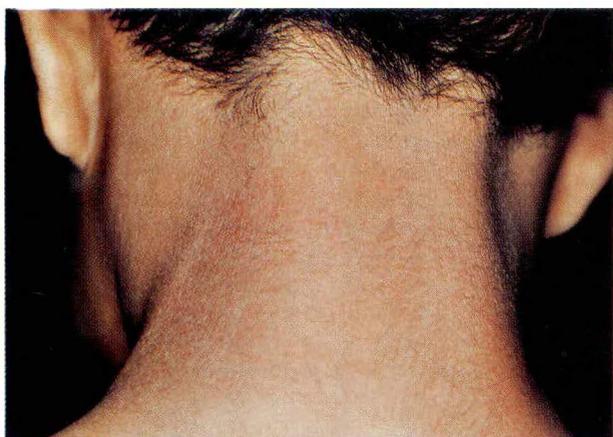


Figura 3. Xerosis, hiperlinealidad y prominencia folicular en el área posterior del cuello.

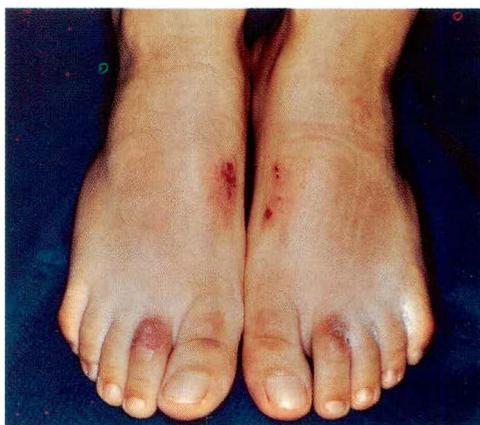


Figura 4. Placas de eczema agudo en el dorso del pie y artejos, bilaterales y simétricas, en paciente con una DA; se debe descartar una dermatitis de contacto.

En los pacientes con DA de larga evolución pueden observarse lesiones de los tres estadios (Figuras 1, 2, 4); se han definido los sitios anatómicos más comprometidos de acuerdo con la edad de presentación:

- Período infantil (0-2 años): es el clásico eczema infantil que se inicia en los primeros 6 meses de vida; las lesiones son de tipo agudo (piel llorosa), aunque pueden

existir algunas de carácter crónico. Se localizan preferentemente en cuero cabelludo y la cara (mejillas, frente, mentón), respetando el triángulo central de ella y la zona del pañal; también suelen encontrarse lesiones en los pliegues del cuello, codos y fosas poplíteas. La impetiginización secundaria es frecuente. Hay formas clínicas raras para la edad con compromiso de palmas y plantas con liquenificación, que no deben

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

confundirse con una tiña pedis. La forma eritrodérmica es poco frecuente pero muy molesta y pruriginosa.

- Período pre-escolar y escolar (2-12 años): con compromiso de las áreas de flexión de los grandes pliegues del cuello, codos y fosas poplíteas; con frecuencia se encuentran afectadas las muñecas y tobillos, así como también los párpados y el área peribucal. En general, las lesiones son bilaterales, simétricas y crónicas, y toda la piel es seca, con pápulas foliculares. En esta etapa el prurito es más intenso y conduce a un círculo vicioso de rascado-liquenificación-prurito-rascado.
- Período del adolescente y adulto: con una distribución un poco similar al escolar, pero predomina el eczema liquenificado flexural; hay compromiso de párpados, muñecas, tobillos, cuello y superficies flexoras. Las lesiones generalmente son de carácter crónico con diverso grado de liquenificación.

En algunos pacientes pueden encontrarse manifestaciones clínicas especiales como el eczema del borde palpebral, fisuras infra y retroauriculares, fisuras nasales, dactilitis y dermatosis plantares. En el último caso se debe descartar una dermatitis de contacto cuando hay compromiso del dorso del pie, se inicia en el talón o empeora al usar calzado nuevo (Figura 4); esta dermatitis puede asociarse con queilitis y eczema del pezón y de la región vulvar.

Variantes morfológicas de la DA

- Pityriasis alba: se ha encontrado en un 35 a 44% de los pacientes con DA, con una incidencia máxima entre los 6 y 12 años; afecta más frecuentemente la cara, cuello y tronco superior. Usualmente se presenta luego de una exposición excesiva al sol, por lo que se ha denominado pseudoleucoderma atópica.
- Variante folicular: más frecuente en japoneses y negros, caracterizada por pápulas foliculares color piel agregadas o dispersas, localizadas principalmente en la zona lateral del tronco, el cuello y la superficie extensora de las rodillas.
- Variante papular liquenoide: erupción simétrica que afecta el dorso de las manos, los codos y las rodillas; consiste en pápulas planas, redondas o poligonales de diferente tamaño con descamación escasa.
- Tipo prurigo: pápulas eritematosas con excoriación superficial, cubiertas por costras hemorrágicas, localizadas en la superficie extensora de extremidades y asociadas con lesiones maculares hipo o hiperpigmentadas residuales.
- Patrón numular o discoide: placas en forma de moneda, bien definidas, con frecuencia infiltradas y secas, localizadas especialmente en el tronco y la superficie extensora de las extremidades.
- Eczema dishidrótico: observado entre el 7-35% de los pacientes con DA, con lesiones consistentes en vesículas pequeñas y claras que afectan palmas, plantas y la zona lateral de los dedos; con mayor frecuencia se afectan las plantas que las palmas.
- Eritrodermia: <1% de los casos de DA se presentan como una eritrodermia; en los lactantes menores debe descartarse una inmunodeficiencia.
- Estigmas del atópico: son signos físicos menores característicos, aun cuando no específicos, de la DA: piel seca, hiperlinealidad palmoplantar, pliegue infraorbitario (Dennie-Morgan), dermatografismo blanco, palidez facial, queilitis, pigmentación periorbitaria, signo de Hertoghe (pérdida de las cejas por rascado), queratosis pilaris, baja implantación del cabello, signo de la mariposa (por incapacidad para rascarse la espalda), disfunción emocional y retardo del crecimiento.^{30,31}

Factores agravantes de la DA

- Clima: por lo general los síntomas empeoran durante el invierno, posiblemente por disminución de la humedad; en una menor proporción puede encontrarse una DA fotoagravada (12-15%).
- Sudoración: causa exacerbación del eczema en la mayoría de los pacientes.
- Textiles: es frecuente la intolerancia a la lana en los pacientes con DA, asociada con prurito en un 68-78% de ellos.
- Irritantes: jabones, detergentes, exposición prolongada al agua, saliva, pañales, humo de cigarrillo y desca-mación de las mascotas.
- Aeroalergenos: hasta el 43% de los pacientes presenta exacerbaciones de los síntomas al contacto con el polvo casero, y un 23% puede presentar urticaria de contacto o reacciones eczematosas al contacto con la epidermis de animales.^{6,19}
- Alimentos: entre los más implicados están la leche, huevo, soya, trigo, maní y pescados.^{14,18}
- Se han encontrado exacerbaciones durante la primavera o el verano, posiblemente por el contacto con pólenes.
- Entre 22-80% de los pacientes presentan empeoramiento de las lesiones cutáneas por tensión emocional, nerviosismo o conflictos intrafamiliares (Cuadro 1).

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

Manifestaciones infecciosas

Los individuos con DA están propensos al desarrollo de infecciones recurrentes de la piel ocasionadas por bacterias, virus y hongos. Las infecciones virales generalmente se localizan sólo en la piel e incluyen verrugas vulgares, molusco contagioso y herpes simple. Las afecciones micóticas también son superficiales y debidas principalmente a *Trichophyton rubrum* y *Pityrosporum ovale* (se han encontrado anticuerpos IgE específicos para este hongo hasta en 2/3 de los pacientes con DA); se observan con mayor frecuencia en la dermatitis de la cara, cabeza y cuello, con reducción de la severidad del cuadro clínico luego del tratamiento con antifúngicos tipo azoles.^{1,3,16,32}

En la DA son muy frecuentes las infecciones por *Staphylococcus aureus*, germen que se encuentra colonizando la piel de estos pacientes hasta en el 90% de los casos, cifra muy alta comparada con sólo un 5% de los pacientes sanos; además, se ha demostrado que hay una correlación directa entre la actividad de la enfermedad y el grado de colonización por *S. aureus*.^{3,6,13,27,32,33} En un mismo paciente se pueden encontrar distintos tipos de *S. aureus*, siendo más frecuentes los tipos 1 y 3 y más escaso el tipo 2 que se ha relacionado con el síndrome de piel escaldada estafilocócica. En los pacientes con DA se encuentran valores séricos altos de anticuerpos IgE contra esta bacteria, moléculas que pueden inducir la liberación de histamina por las células cebadas. En consecuencia, se ha considerado la infección por *S. aureus* como un factor importante exacerbador de la DA. El mecanismo mejor fundamentado para explicar esta acción es la producción de exotoxinas (TSST-1, SEB y SEA) con actividad de superantígenos, proteínas que llevan a una activación exagerada de la respuesta inmune con inflamación crónica de la piel. También se ha comprobado la presencia de anticuerpos tipo IgE específicos para estas exotoxinas, que pueden inducir la degranulación de mastocitos y basófilos para iniciar una respuesta inflamatoria.

Los pacientes con DA también pueden ser portadores del *Streptococcus* β -hemolítico (grupos A, C y G); en algunos estudios se han aislado de la piel *Streptococcus* del grupo A hasta en el 60% de los niños con un cuadro agudo de la enfermedad.³⁴

Complicaciones de la DA

Las complicaciones de la DA pueden ser cutáneas o afectar otros sistemas; entre las más comunes están: impétigo e infecciones de tejidos blandos por *S. aureus*;

infecciones virales diseminadas (verrugas vulgares, molusco contagioso, herpes simple y herpes zoster), dermatitis de contacto tanto alérgica como irritativa (dermatitis del pañal, dermatitis perioral por saliva) o secundaria al contacto de la piel con diferentes sustancias (níquel, antibióticos, antisépticos, antihistamínicos, esteroides, preservativos y perfumes); eritrodermia por uso inadecuado de esteroides locales y sistémicos; alteraciones oculares (queratoconjuntivitis alérgica, blefaritis, cataratas, uveítis, queratocono, desprendimiento de retina).^{35,36}

Relación entre la DA y la alergia respiratoria

Se encuentra una relación importante entre la DA y las alergias respiratorias. Desde las primeras descripciones la DA se ha incluido en la tríada de enfermedades atópicas, junto al asma y la rinitis. El asma se desarrolla en el 50% de los pacientes con DA, mientras que la rinitis alérgica se encuentra en el 75% de ellos. Así, se considera a la DA del lactante como el aviso de alto riesgo de desarrollar asma en los próximos dos años, indicando la necesidad de tomar medidas urgentes de control de alérgenos e irritantes inespecíficos.^{5,6,37} Además, los niños con DA severa están más predispuestos a desarrollar asma, mientras que la presencia de asma en un niño con DA empeora el pronóstico en cuanto a la mejoría de la enfermedad.³⁰

Debido a que las primeras evidencias mostraban mecanismos comunes en la patogenia de las dos entidades (sensibilización a alérgenos inhalados y alimentarios, un patrón Th2 de producción de citoquinas, eosinofilia en sangre y tejidos, y células T infiltrantes específicas para alérgenos), se llegó a postular que representaban la continuidad en la expresión fenotípica de individuos genéticamente predispuestos, fenómeno denominado marcha alérgica; sin embargo, estudios recientes muestran en las dos entidades poblaciones diferentes de linfocitos T, según su capacidad de residenciarse en tejidos selectivos como la piel o la mucosa bronquial.

DIAGNÓSTICO DE LA DA

Pese a los avances en la comprensión de la patogénesis de la DA, no existen pruebas objetivas de laboratorio, y el diagnóstico de esta enfermedad se fundamenta en un conjunto de signos clínicos, la historia personal y familiar de alergia y los estudios de alergia

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

(eosinofilia tisular y sanguínea más pruebas encaminadas a determinar la reactividad específica de la IgE ante un antígeno utilizando las pruebas epicutáneas o el RAST); en casos especiales puede ser necesaria la correlación con los hallazgos histopatológicos. Hanifin y Rajka fueron los primeros en proponer criterios diagnósticos para la dermatitis atópica (Cuadro 2). Utilizando 4 criterios mayores y 33 menores, el diagnóstico de DA podría hacerse si estaban presentes en el paciente 3 criterios mayores y 3 menores,

sistema que hasta la fecha se considera el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, algunos autores opinan que, además de los signos y síntomas de atopia, debería incluirse para el diagnóstico la sensibilización mediada por la IgE. Para otros, basados en criterios hechos para estudios epidemiológicos poblacionales, se puede hacer el diagnóstico si se presentan tres criterios esenciales: historia personal o familiar de atopia, prurito y eczema (Cuadro 3).²

Cuadro 2. Criterios de Hanifin y Rajka (1980) para el diagnóstico de la DA

CRITERIOS MAYORES (tres o más)	CRITERIOS MENORES (tres o más)
<p>Prurito Distribución y morfología típicas - compromiso flexural en adultos - superficies extensoras y cara en niños Dermatitis crónica y recurrente Antecedentes familiares de atopia (asma, rinitis, conjuntivitis, dermatitis atópica)</p>	<p>Inicio de los síntomas a edad temprana Xerosis cutánea Ictiosis - queratosis pilaris - hiperlinealidad palmar Eritrodermia Pitiriasis alba - Dermografismo blanco Acentuación perifolicular Hipersensibilidad a alimentos Intolerancia a lana, solventes lipídicos y alimentos Pliegue infraorbitario (Dennie-Morgan) Conjuntivitis recurrente - cataratas - queratocono Ojeras Susceptibilidad a infecciones cutáneas Alteraciones en la inmunidad celular Pruebas cutáneas inmediatas positivas (tipo I o por IgE) IgE sérica elevada Evolución influida por factores emocionales y ambientales Lengua geográfica Eczema de manos y pies Palidez facial Prurito secundario a sudoración Queilitis Eczema del pezón</p>

Modificado de: Sosa M, Orea M, Florez G. Revista Alergia México 2001; 48:15-24.

Cuadro 3. Criterios del Reino Unido (UK Working Party, 1994) para el diagnóstico de la DA*

- Debe tener una condición pruriginosa de la piel en el último año, \pm 3 de los siguientes:
 - Historia de dermatitis flexural
 - Antecedente personal de rinitis o asma (o historia de un familiar en primer grado con enfermedad atópica para los menores de 4 años)
 - Xerosis generalizada en el último año
 - Inicio de los síntomas antes de los 2 años (no para los menores de 4 años)
 - Signos de dermatitis flexural (o compromiso de cara o cuero cabelludo en menores de 2 años)
- * Estos criterios tienen una sensibilidad del 80% y una especificidad del 97%

Modificado de: Williams HC. Textbook of Pediatric Dermatology, Oxford, Blackwell Science 2000:161-168.

En un estudio reciente se evaluaron 221 pacientes menores de 2 años con DA, para conocer cuáles de los criterios menores de Hanifin y Rajka eran los más frecuentes. Los resultados mostraron que la xerosis (100%), la evolución de la enfermedad según los cambios del medio ambiente (87%) y el eritema facial (54%) se presentaron en más del 50% de los pacientes, mientras que otros 29 criterios menores se encontraron con una frecuencia \leq 3 %, siendo por lo tanto de poca ayuda para el clínico.³⁸

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la DA incluye otros procesos eczematosos como la dermatitis de contacto, la dermatitis seborreica y las erupciones debidas a medicamentos. En la infancia se deben descartar enfermedades como psoriasis, escabiosis, inmunodeficiencias primarias, síndrome hipereosinofílico y los trastornos metabólicos y nutricionales. En los pacientes adultos se debe diferenciar la DA del linfoma cutáneo de células T o la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Cuadro 4).^{1,3,30,31}

TRATAMIENTO

Anteriormente, debido a la escasa comprensión de la fisiopatología de la DA, el tratamiento estaba fundamen-

talmente dirigido a cortar el ciclo prurito-rascado-lesión-prurito y al control antigénico y de los irritantes disparadores de las fases agudas. Ahora, cuando se reconoce en la DA la presencia de un trastorno en la regulación de la respuesta inmune, están empezando a ganar terreno diferentes estrategias de inmunomodulación, que dan una luz de esperanza para un mejor control, a largo término, de esta compleja dermatitis.

El manejo de la DA requiere de un programa multifacético dirigido a reducir la sequedad e inflamación de la piel, a eliminar los factores desencadenantes, controlar los factores irritativos inespecíficos y tratar la inflamación aguda y/o crónica (ver Flujograma).³⁹⁻⁴¹

Medidas generales

- Educación al paciente y la familia sobre la evolución de la enfermedad, pronóstico y necesidad de adhesión al tratamiento.
- Evitar factores que desencadenan o exacerbaban los síntomas: alimentos relacionados con cada paciente en particular, evaluados por pruebas cutáneas y de provocación o por antecedentes de relación con el agravamiento (huevo, leche, trigo, soya, mariscos, etc.); control de alérgenos inhalados, factores emocionales, exposición prolongada a la luz solar, humo de cigarrillo y sudoración.

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

- Eliminar factores irritantes: baño con agua caliente y jabones (u otros detergentes o cepillos para estregarse); lana, nylon, ropa oclusiva o sofocante; polvo casero; ambientes cálidos o secos; cubiertas de plástico en colchones o almohadas.
 - El baño debe hacerse sin jabón o utilizando sustitutos de los mismos (cremas acuosas o aceites emulsificados); se pueden utilizar antisépticos con el ánimo de disminuir la población de *Staphylococcus*. Luego del baño, se debe aplicar una crema hidratante en los primeros minutos y no frotar la piel durante el secado porque aumenta el prurito.
 - Lavar la ropa con detergentes suaves y enjuagar muy bien para evitar residuos.
 - Mantener las uñas cortas y limpias.⁴²
- Terapia básica**
- Lubricación, teniendo en cuenta el vehículo apropiado; en las formas inflamatorias agudas se recomiendan preparaciones hidrofílicas, y luego de la mejoría se pasa a preparados lipofílicos que pueden aplicarse en la noche para mejor tolerancia.⁴²
 - Esteroides tópicos: son críticos para reducir la inflamación cutánea al inhibir las diferentes subpoblaciones de linfocitos T ayudadores. La potencia, concentración y el vehículo se deciden de acuerdo con la localización y el tipo de las lesiones. En los brotes agudos de la DA se recomiendan los esteroides tópicos de mediana o alta potencia, aplicados por 7 a 10 días, remplazándolos luego por un esteroide tópico de media o baja potencia, utilizado por 2-3 semanas. Se debe tener en cuenta que la aplicación difusa y prolongada de esteroides tópicos potentes en los niños puede llevar a la supresión del eje hipófisis-adrenal.^{40,43,44} Se debe emplear el esteroide de más baja potencia que pueda controlar el eczema; los ungüentos son las presentaciones más efectivas por su efecto oclusivo y emoliente. En el cuero cabelludo o en sitios pilosos se usan presentaciones en gel o lociones.^{40,42,45}
 - Los antihistamínicos son útiles por su acción sedante y anticolinérgica (por eso se prefieren los de primera generación), y se recomienda utilizarlos por largo tiempo cuando hay mucho prurito. Algunos antihistamínicos tópicos como la doxepina pueden ser útiles para el

Cuadro 4. Diagnóstico diferencial de los trastornos eczematosos

Enfermedades inflamatorias

Dermatitis atópica
Dermatitis seborreica
Psoriasis
Dermatitis de contacto irritativa
Eczema numular

Trastornos endocrinos y metabólicos

Deficiencia de biotina e histidina
Fibrosis quística
Síndrome de Netherton
Acrodermatitis enteropática
Deficiencia de ácidos grasos esenciales

Enfermedades proliferativas

Histiocitosis de células de Langerhans
Linfomas

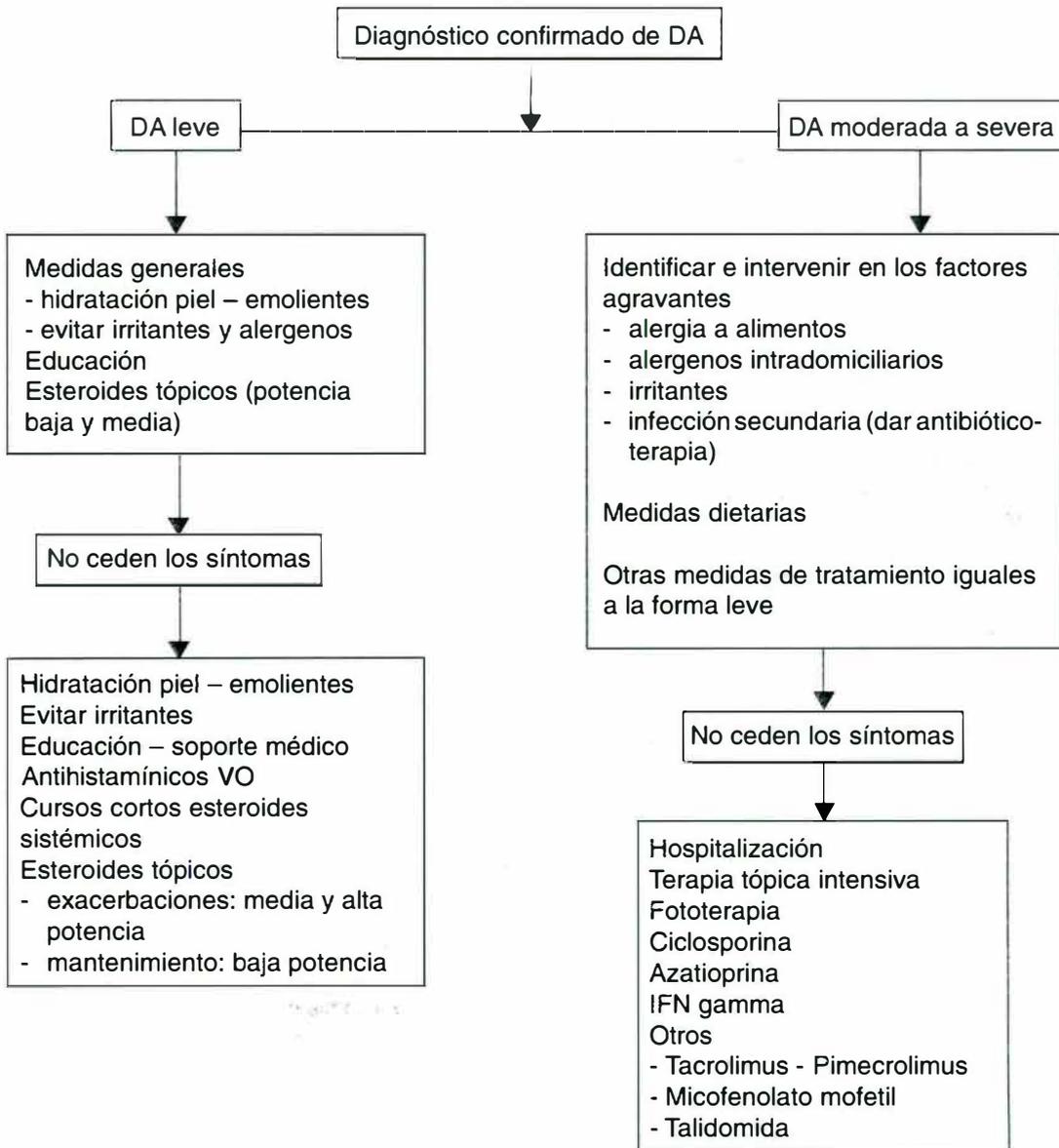
Enfermedades infecciosas

Escabiosis
Tiña corporis
Infección por el VIH

Inmunodeficiencias primarias

Síndrome de Wiskott-Aldrich
Deficiencia selectiva de IgA
Síndrome de Hiper-IgE
Deficiencia selectiva de IgM
Agamaglobulinemia congénita
Inmunodeficiencia ligada al X con hiper-IgM
Ataxia telangiectasia
Enfermedad granulomatosa crónica
Síndrome de Schwachmann

Flujograma para el tratamiento de la dermatitis atópica (DA)



Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

manejo del prurito en áreas localizadas de la piel^{41,46,47}, no obstante hay algunos reportes sobre el riesgo de desencadenar una dermatitis de contacto con su uso.

- Tratamiento de las infecciones: en las causadas por *S. aureus* y *Streptococcus* β -hemolítico, el manejo con antibióticos tópicos o sistémicos se hará de acuerdo con la extensión y severidad del cuadro a tratar; eventualmente es de utilidad cultivar las secreciones para conocer si hay coinfección y sensibilidad a los antibióticos, puesto que la resistencia a éstos es creciente. No se recomienda emplear antibióticos profilácticos en la DA; en cambio, se aconseja usar soluciones antisépticas que disminuyan la colonización por *S. Aureus*, pero que no sean irritantes o sensibilizantes.⁴⁶ El aciclovir se recomienda para el tratamiento de la infección por el virus del *herpes simplex* y de casos diseminados de eczema herpético. Los derivados imidazólicos son los recomendados para el tratamiento de las dermatomicosis.

Recursos para pacientes de difícil manejo

- En pacientes de difícil control se debe pensar en hospitalización; el sólo cambio de hábitat muchas veces mejora el enfermo. Se debe evitar el prurito usando emolientes, compresas húmedas, esteroides tópicos y antihistamínicos vía oral. Los apósitos oclusivos con esteroides o sólo con emolientes deberán utilizarse inicialmente 2 veces al día y luego 1 vez en la noche.⁴⁸ También se indica la hospitalización de los pacientes con eritrodermia, con apariencia tóxica o con enfermedad diseminada severa que no hayan respondido al tratamiento adecuado.¹
- Esteroides sistémicos: en lo posible deben evitarse; si se requieren, se usan por poco tiempo, a dosis adecuadas y haciendo un desmonte progresivo hacia el tratamiento tópico para evitar los efectos de rebote.³³
- Terapia con luz ultravioleta, tanto A (UVA: 320-400 nm) como B (UVB: 290-320 nm) y de banda corta (UVB: 311-313 nm), o la fotoquimioterapia con psoralenos. Todos han mostrado buenos resultados por sus efectos inmunomoduladores, pero se recomiendan sólo en pacientes con mala respuesta al manejo clásico; su uso se limita por los riesgos de carcinoma y las recaídas al suspender el tratamiento. Los psoralenos tópicos más UVA pueden ser igualmente efectivos, sin los riesgos de la terapia sistémica, y especialmente útiles en los pacientes con eczema crónico de manos refractario a otras terapias.^{1,43,46,49,50}

- Fotoféresis: se ha empleado en pacientes con DA crónica que no han respondido a las terapias inmunosupresoras convencionales; producen tanto mejoría clínica como reducción de los valores sanguíneos de eosinófilos, proteína catiónica e IgE total; incluso se ha empleado con éxito como monoterapia en algunos pacientes con enfermedad intratable.⁵¹
- Ciclosporina A: es un agente inmunosupresor que actúa inhibiendo la calcineurina, una enzima dependiente de calcio indispensable para iniciar la transcripción génica, impidiendo en este caso la transcripción de genes para citoquinas como la IL-2. Su uso se restringe a casos refractarios por su potente capacidad inmunosupresora y la toxicidad renal. En los niños se utiliza en forma intermitente para el manejo de las crisis por períodos máximos de dos meses.^{1,43}
- Azatioprina: se ha empleado como agente único para el manejo de la dermatitis atópica refractaria; sin embargo, se requieren más estudios controlados.⁴²
- Talidomida: es un derivado del ácido glutámico, inhibidor del TNF α al degradar su RNA mensajero; además, tiene una acción inmunorreguladora sobre los tipos de linfocitos T ayudadores. Se utiliza en los casos de DA moderada a severa, dando buenos resultados en el control del prurito y las lesiones en piel. La dosis es de 200 mg al día durante 3 meses, con mantenimiento de 50-100 mg/día.²⁶
- Timopentina: aumenta la producción de IL-2 e IFN- γ , disminuyendo la acción de las células Th2 y la producción de IgE; las dosis altas son inmunosupresoras, pero las dosis bajas subcutáneas estimulan el sistema inmune. Siempre debe emplearse como tratamiento concomitante a los esteroides tópicos y/o los antihistamínicos; el mayor inconveniente es su elevado costo.⁴²
- Tacrolimus (FK506): es un macrólido inmunosupresor con actividad similar a la ciclosporina A; múltiples células involucradas en la patogénesis de la DA tienen receptores intracelulares para esta molécula, entre ellas: mastocitos, basófilos, eosinófilos, queratinocitos y células de Langerhans. Varios estudios han mostrado resultados promisorios con su uso tópico.^{1,52,53}
- Pimecrolimus (SDZ ASM981): este derivado del macrolactam ascomycin es un medicamento antiinflamatorio que también actúa inhibiendo la calcineurina, pero sin los efectos secundarios de la ciclosporina y los esteroides. Se ha empleado por la vía tópica en la DA leve a moderada de adultos y niños desde los tres meses de edad, por períodos de 3-12 meses,

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

produciendo concentraciones bajas en sangre, independiente de la superficie corporal tratada (hasta el 90%). Como efecto adverso más importante se ha encontrado sensación de quemadura y calor en el sitio de aplicación. El pimecrolimus al 1% ha sido aprobado para el manejo de la DA en los pacientes no inmunocomprometidos >2 años que no respondieron al tratamiento convencional.^{1, 54-56}

- Interferón gamma: inhibe la proliferación de las células Th2, la síntesis de IgE y la eosinofilia, produciendo mejoría de la DA en los pacientes tratados; sin embargo, por su elevado costo continúa en evaluación.²⁷
- Micofenolatomofetil: este inhibidor de la síntesis de purinas se ha utilizado en pacientes con DA resistentes a otras terapias, pero se requieren más estudios para avalar su uso rutinario.
- Gamaglobulina intravenosa: puede tener efectos inmunomoduladores, puesto que interactúa directamente con los antígenos de los agentes infecciosos o con las toxinas producidas por ellos; además, reduce la expresión de IL-4 en la DA. Sin embargo, los estudios se han hecho con grupos muy pequeños de pacientes y sin controles, por lo que se requieren trabajos controlados para definir el beneficio real de esta terapia.⁵⁷
- Las terapias futuras deberán dirigirse hacia citoquinas específicas, como los anticuerpos monoclonales bloqueadores de la IL-5 o el uso del receptor soluble

de IL-4; en el momento se han hecho estudios en el asma, encontrándose resultados seguros y efectivos.^{1,27}

- Entre las terapias experimentales y no probadas encontramos: inmunoterapia para desensibilización alérgica, hierbas chinas, ácidos grasos esenciales, modificadores de leucotrienos (zafirlukast, montelukast y zileuton), cromolin tópico e hipnoterapia.^{1,18,58,59}

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease that frequently predates the development of allergic rhinitis and asthma. It is an important skin condition with significant cost and morbidity. Its prevalence has been rising in the last two decades, and it can affect as many as 20% of children. Recent studies have demonstrated the complex relationship among genetic, environmental, pharmacological, and immunologic factors that contribute to the development and severity of AD. The current review will examine the cellular and molecular mechanisms that contribute to AD, as well as the immunologic triggers involved in its pathogenesis. These insights provide new opportunities for therapeutic intervention of this common skin disease.

Key words: atopic dermatitis, allergy, genetics, pathophysiology, treatment.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leung DYM, Boguniewics M. Atopic dermatitis. En: Austen KF, Frank MM, Atkinson JP, et al. *Samter's Immunologic Diseases*. Fidadelfia: Lippincott Williams and Wilkins 2001:877-889.
2. Beltrani VS. The clinical spectrum of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S87-98.
3. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic dermatitis. En: Middleton E. *Allergy. Principles and Practice* 2000:1123-1134.
4. Leung DYM. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:860-876.
5. Leung DYM. Allergic and immunologic skin disorders. *JAMA* 1997; 278:1914-1923.
6. Nicol NH. Managing atopic dermatitis in children and adults. *The Nurse Practitioner* 2000; 25:59-69.
7. Williams HC. Epidemiology of atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:161-168.
8. Kristal L, Klein PA. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47:877-895.
9. Hanifin J, Chan S. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *Dermatologic Therapy* 1996; 1:9-18.
10. Cox H, Cookson WOM, Harper J. Genetics of atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:169-177.
11. Archer CB. Pharmacological mechanisms in atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science; 2000:186-193.

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

12. Bos JD. Immunology of atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:178-185.
13. Leung DYM. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S99-108.
14. Sicherer SH, Sampson HA. Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S114-122.
15. David TJ, Patel L, Ewing TI, et al. The role of diet in atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:231-236.
16. Leung DYM. Atopic dermatitis: the skin as a window into the pathogenesis of chronic allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:302-318.
17. Borkowski T, Sampson HA. A combined dermatology and allergy approach to the management of suspected food allergy. *Dermatologic Therapy* 1996; 1:38-50.
18. Sampson HA, Sicherer SH. Eczema and food hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999; 19:495-517.
19. Ring J, Darsow U, Abeck D. The atopy patch test as a method of studying aeroallergens as triggering factors of atopic eczema. *Dermatologic Therapy* 1996; 1:51-60.
20. Charlesworth EN. Atopic eczema and the allergist. *Allergy Asthma Proc* 1999; 20:305-310.
21. Nakagawa S, Aiba S, Tagami H. Decreased frequency of interferon- γ -producing CD4+ cells in the peripheral blood of patients with atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 1998; 7:112-118.
22. Nakazawa M, Sugi N, Kawaguchi H, et al. Predominance of type 2 cytokine-producing CD4+ and CD8+ cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:673-682.
23. Kimura M, Tsuruta S, Yoshida T. Unique profile of IL-4 and IFN- γ production by peripheral blood mononuclear cells in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:238-244.
24. Parnia S. Chemokines and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:892-894.
25. Poulsen LK. Differential IgE regulation in atopic dermatitis and inhalant allergy. *Allergy Clin Immunol Intern* 1998; 10:12-15.
26. Sosa M, Orea M, Florez G. Nuevos conceptos en dermatitis atópica. *Revista Alergia México* 2001; 48:15-24.
27. Leung DYM. Atopic dermatitis: immunobiology and treatment with immune modulators. *Clin Exp Immunol* 1997; 107:25-30.
28. Hebert A, Mays S. Atopic dermatitis of infancy. *Dermatol Ther* 1996; 1:61-64.
29. Klobenzer CS. Itching and the atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S109-113.
30. Kunz B, Ring J. Clinical features and diagnostic criteria of atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:199-214.
31. Vásquez LA. *Dermatitis Atópica*. Medicina UPB 2002; 19:59-72.
32. Lever R. Infection in atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 1996; 1:32-37.
33. Harrigan E, Rabinowitz LG. Atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin NA* 1999; 19:383-396.
34. Lever R. Microbiology of atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:194-198.
35. Goodyear H. Eczema herpeticum. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:242-246.
36. Uehara M, Omoto M, Sugiura H. Diagnosis and management of the red face syndrome. *Dermatologic Therapy* 1996; 1:19-23.
37. Warner JO. Environmental allergens in atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:238-241.
38. Bohme M, Svensson A, Kull I, et al. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: Which do 2-year-old exhibit? *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:785-790.
39. Nicol NH. Atopic dermatitis: the itch continues. En: *Atopic Dermatitis; New Orleans: 57th AAA Annual Meeting* 2001.
40. Ringel M. Un enfoque práctico para tratar las dermatitis. *Patient Care* 1999:14-27.
41. Cerio R. Therapy of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 8:S6-10.
42. Bingham EA. Guidelines to management of atopic dermatitis. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, Oxford, Blackwell Science 2000:215-230.
43. Bigby M. A thorough systematic review of treatment for atopic eczema. *Arch Dermatol* 2001; 137:1635-1636.
44. Williams REA. The antibacterial-corticosteroid combination: what is its role in atopic dermatitis? *Am J Clin Dermatol* 2000; 1:211-215.

Conceptos básicos, clínicos y terapéuticos de la dermatitis atópica

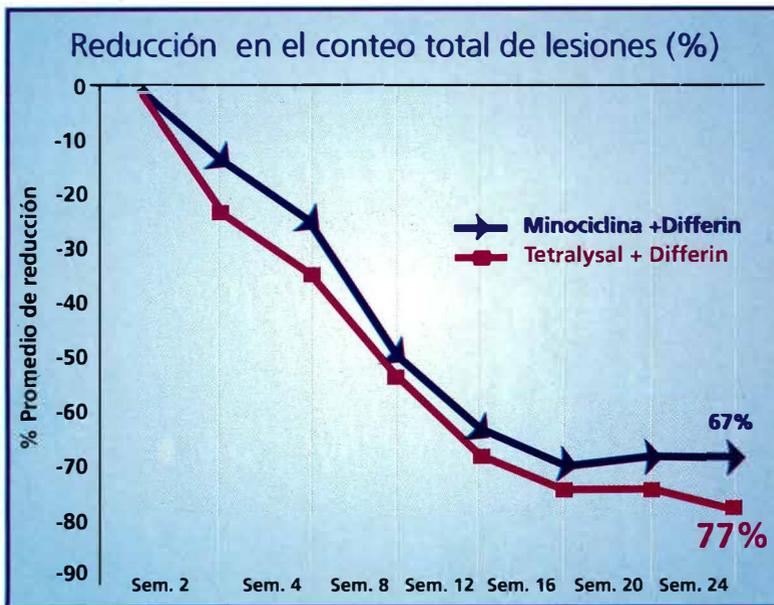
45. Lane AT. Efficacy and safety of topical steroids in paediatric atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 8:S24-27.
46. Abeck D, Strom K. Optimal management of atopic dermatitis. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1:41-46.
47. Drake LA, Fallon JD, Sober A. Relief of pruritus in patients with atopic dermatitis after treatment with topical doxepin cream. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:613-616.
48. Tang WYM, Chan HHL, Lam VMF, et al. Outpatient, short term, once daily, diluted, 0.1% mometasone furoate wet wraps for childhood atopic eczema. *J Dermatol Treatm* 1999; 10:157-163.
49. Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, et al. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:589-593.
50. Krutmann J. Phototherapy for atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 1996; 1:24-31.
51. Richter HI, Billmann-Eberwein P, Grewe M, et al. Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:585-588.
52. Nghien P. Immunomodulators: introducing old friends. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:111-113.
53. Fleischer A. Treatment of atopic dermatitis: role of tacrolimus ointment as a topical noncorticosteroidal therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S126-130.
54. Raewyn P. Pimecrolimus: an effective long-term therapy for atopic dermatitis. *Inpharma Weekly* 2002; 1329:15-17.
55. Ranaweera A. Pimecrolimus long-term management of inflammatory skin diseases. *Inpharma Weekly* 2001;1281:11-12.
56. Wellington K, Blair J. Topical pimecrolimus: a review of its clinical potential in the management of atopic dermatitis. *Drugs* 2002; 62:817-840.
57. Jolles S, Hughes J, Rustin M. The treatment of atopic dermatitis with adjunctive high-dose intravenous immunoglobulin: a report of three patients and review of the literature. *Br J Dermatol* 2002; 142:551-554.
58. Wedi B, Kapp A. Pathophysiological role of leukotrienes in dermatological diseases: potential therapeutic implications. *BioDrugs* 2001; 15:729-743.
59. Rustin M, Poulter L. Chinese herbal therapy in atopic dermatitis. *Dermatol Ther* 1996; 1:83-93.

Tetralysal[®]

l i m e c i c l i n a



**Mejores y más rápidos resultados
en la terapia combinada ^{4,5}**



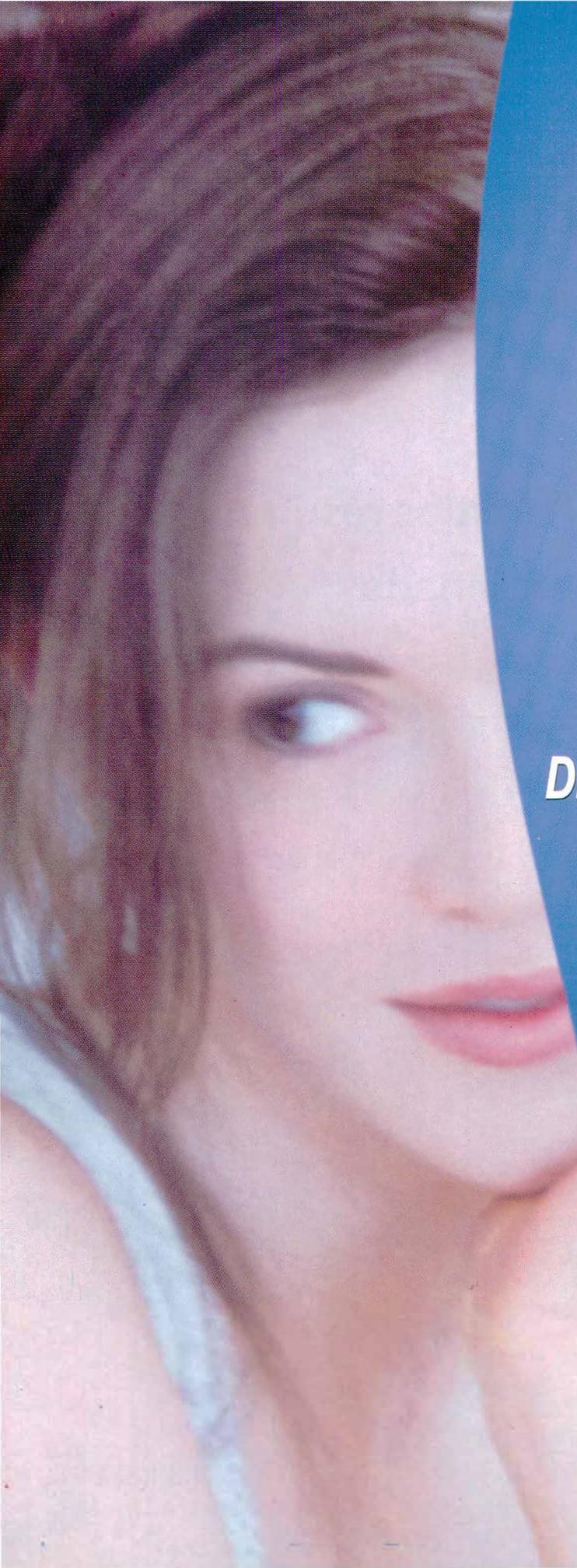
- Mejor respuesta a las 2 semanas de tratamiento
- **77%** de reducción en el conteo total de lesiones **Tetralysal + Differin**

Estudio COLOMBIANO de eficacia y seguridad comparando Limeciclina + Adapalene y Minociclina + Adapalene en el tratamiento de Acné vulgaris. Campo M. H, Zuluaga A., Escobar P, Motta A, Argote A, Jaramillo C., Rueda M. J.

Presentaciones:

- 300 mg Caja x 16 caps. Reg. INVIMA No. 2001M-0000813
- 150 mg Caja x 8 caps. Reg. INVIMA No. M-006071

Nuevo



**LA SOLUCION
INTELIGENTE
DE LA
DERMATITIS SEBORREICA
DEL CUERO CABELLUDO**

- **ANTIFUNGICO**
- **ANTIINFLAMATORIO**
- **ANTIMICROBIANO**
- **ANTIPRURIGINOSO**

STIEFEL®

INVESTIGACION EN DERMATOLOGIA

TELS 612 8001 - A.A. 91492

BOGOTÁ - COLOMBIA

Revisión de Temas

Sarcoma de Kaposi

Gerzaín Rodríguez
Adriana Motta

RESUMEN

El sarcoma de Kaposi (SK) es una proliferación multicéntrica de células fusiformes, endoteliales linfáticas, que afecta la piel y las vísceras, inicialmente hiperplásica, reversible y policlonal; en su progresión se hace agresivo, aneuploide, poliploide y letal. Hay 5 variedades epidemiológicas: 1. Clásico: afecta hombres >60 años; 2. Endémico o africano, 3. Por inmunosupresión, en transplantados renales; 4. Epidémico, asociado con el sida y 5. Epidémico, en homosexuales HIV(-).

En Colombia la variedad clásica predominó en hombres (8:1) en 79 pacientes, en un período de 50 años, y representó el 1 x 1000 de los tumores malignos. Cursó con placas y nódulos simétricos que afectaron los pies y las piernas. No conocemos casos colombianos en transplantados; hemos observado dos casos en homosexuales HIV (-) y más de un centenar en pacientes con sida, en el curso de 10 años, 70 de ellos en los últimos cinco años; sólo dos fueron mujeres y ningún caso ocurrió en niños.

El SK en pacientes HIV+ comienza por manchas eritematosas en cualquier sitio. La afección de la cara, los párpados, el tronco y los genitales es común. En la boca se ven placas eritematovioláceas del paladar, encías y la úvula.

El virus herpes 8, la inmunosupresión y el desbalance en la producción de interleuquinas son los factores etiopatogénicos. El HHV-8 está presente en las lesiones de todas las variedades de SK.

La histopatología varía según la lesión clínica: máculas placas o nódulos. Éstos muestran la imagen florida y clásica, consistente en proliferación de células fusiformes con hendiduras entre ellas que contienen eritrocitos.

Los diagnósticos diferenciales son clínicos e histológicos: angiomas, angiodermatitis ocre, angiosarcomas,

melanomas fusiformes, carcinomas de células fusiformes, leiomiomas y angiomatosis bacilar (AB).

El tratamiento tiene muchas posibilidades y avances. Con vinblastina, bleomicina, doxirrubicina o radioterapia, las opciones en nuestro hospital, hemos obtenido resultados aceptables, unidos al tratamiento antirretroviral.

Palabras clave: sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi en Colombia.

DEFINICIÓN

El sarcoma de Kaposi (SK) es una enfermedad proliferativa multifocal, de aspecto tumoral, originada en células mesenquimatosas con diferenciación endotelial linfática, que afecta la piel y las vísceras, más frecuente en los hombres, con cinco variedades epidemiológicas, en todas las cuales hay un patrón proliferativo semejante, vascular y de células fusiformes.

La lesión es una proliferación de células fusiformes de origen endotelial, con mayor probabilidad de estirpe linfática, porque expresan marcadores histoquímicos propios de estas células como el receptor del factor de crecimiento del endotelio linfático (VEGFR-3) y la podoplanina y no expresan marcadores hematopoyéticos y del endotelio vascular como CD45, CD68 y PAL-E.¹ Inicialmente

Gerzaín Rodríguez, Jefe Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud; Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Adriana Motta, Hospital Simón Bolívar, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque.

Correspondencia: Gerzaín Rodríguez, Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud, Avenida Eldorado, carrera 50, Bogotá, Colombia, teléfono 220 7700, fax: 220 0901. E-mail: grodriguez@hemagogus.ins.gov.co

Sarcoma de Kaposi

no es un tumor, sino una hiperplasia endotelial²⁻⁴ porque las lesiones son reversibles, multicéntricas, simétricas y no dan metástasis, lo cual es opuesto a la noción de sarcoma. Además, las células que forman la lesión son diploides y policlonales; histológicamente no hay atipia, necrosis ni mitosis numerosas, lo cual crea una situación *sui generis* que se encuadraría mejor dentro del concepto de "enfermedad" que en el de "sarcoma". El nombre de SK tiene el peso invulnerable de la tradición. Sólo en las fases terminales o en algunas variedades agresivas el tumor toma comportamiento de sarcoma, tornándose aneuploide, poliploide e inestable.⁵

Otras investigaciones muestran que las células fusiformes del SK son monoclonales en sus diferentes localizaciones⁶ y que de la sangre se pueden cultivar células semejantes con infección por herpesvirus humano 8 (HHV-8).⁷ Estas células no sólo son CD19+ sino también células T y monocitos CD34+, posibles reservorios del virus⁸ que podrían colonizar e inducir la aparición de lesiones en múltiples sitios. Por otra parte, la monoclonalidad no es equivalente a malignidad, porque algunas enfermedades como la amiloidosis sistémica y la de Mucha-Haberman son monoclonales sin ser tumorales.⁴

EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

Existen cinco variedades epidemiológicas del tumor: 1. Clásico. 2. Endémico o africano. 3. Iatrogénico, por inmunosupresión o post-transplante. 4. Epidémico, asociado con el sida, y 5. Epidémico en hombres homosexuales VIH negativos.⁵

Sarcoma de Kaposi clásico: descrito por Moritz Kaposi en 1872⁹ en hombres >60 años de Europa del Este y del Mediterráneo, de origen judío, con placas y nódulos crónicos, simétricos, de poca agresividad, que afectaban los pies, las piernas, y luego las manos (Figura 1). En la autopsia se encontró compromiso ulcerativo y hemorrágico intestinal, que cursó clínicamente asintomático. Entre 1935-1985 se trataron 79 pacientes con SK clásico en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, que representaron el 1x1000 de todos los tumores malignos en esta institución.¹⁰ La relación hombre mujer fue de 8:1, los pacientes tenían edad promedio de 65 años y en todos los casos las lesiones fueron bilaterales, simétricas y comenzaron por los pies y las piernas¹⁰ (Figura 1). En el mundo se ha visto que la relación hombre:mujer en esta variedad epidemio-

lógica, que llegó a ser de 15:1, ha cambiado, llegando a ser 3:1, hecho atribuido a mayor frecuencia actual de infección de la mujer por el HHV-8.¹¹

Sarcoma de Kaposi endémico: es la variedad informada en Africa desde comienzos del siglo XX, principalmente de Zaire, Ruanda, Uganda, Malawi y Tanzania, en donde representaba entre el 4 al 17% de los tumores malignos en los hombres^{5, 12-16}, cifra que ha pasado hoy al 50%.¹¹ Comprende algunas variedades más agresivas, nodulares e infiltrativas locales y una forma infantil que afecta los ganglios linfáticos cervicales, sin compromiso cutáneo, que se presta a diagnóstico diferencial con el linfoma de Burkitt y que es agresiva y de mal pronóstico.^{5, 12}



Figura 1. SK clásico. Placas y nódulos simétricos, edematosos, hiperqueratósicos, violáceos.

Sarcoma de Kaposi

Sarcoma de Kaposi asociado con inmunosupresión.

Desde 1969 se demostró que pacientes sometidos a transplante renal o de otros órganos, o a tratamientos inmunosupresores con corticoides, pueden desarrollar SK progresivo, cutáneo y visceral, cuya gravedad se correlaciona con el grado de inmunosupresión inducido.¹⁷⁻¹⁹ En general, las lesiones se presentan luego de 20 meses de inmunosupresión por el transplante. El control de la inmunosupresión por suspensión del tratamiento puede hacer involucionar el tumor¹⁷, pero el pronóstico es pobre por el compromiso visceral que llega al 40%, gastrointestinal y pulmonar.⁵ La inmunosupresión por el uso de ciclosporina A es un importante inductor de esta variedad del SK.²⁰ No conocemos casos colombianos publicados con esta variedad de la enfermedad.

Sarcoma de Kaposi asociado con el sida. Constituyó una de las fuentes de aviso de esta epidemia en 1981, presentándose inicialmente hasta en un 30 a 40% de hombres homosexuales con el síndrome^{5, 21-23}, cifra que ha descendido al 10 ó 15% con la mejor protección sexual de las personas en riesgo y por el tratamiento antirretroviral.²³ Su presencia en el sida llevó a un primer plano la importancia de esta neoplasia, que en las formas epidemiológicas anteriores no tenía mayor frecuencia. El 94% de los SK del sida se presentan en hombres homosexuales, mientras que en otros grupos de riesgo su frecuencia es

<5%.^{23,24} También ocurre en bisexuales y en mujeres que adquieren el sida por transmisión heterosexual. La frecuencia general del SK en mujeres es <2%.²⁴

En Colombia el SK de hombres homosexuales promiscuos con sida es frecuente. En nuestro centro de referencia para estos enfermos se han documentado cerca de un centenar de pacientes con lesiones múltiples, entre 1800 enfermos de sida observados en el curso de 10 años. Esta es una incidencia baja, pero no se trata de un estudio riguroso sino de la revisión de las estadísticas del servicio de Dermatología, que no maneja todos los pacientes con SK que acuden a nuestro hospital. Sólo se ha presentado en dos mujeres y no lo hemos visto en los niños.

El SK epidémico es una forma más agresiva de la enfermedad. Es propio de hombres entre 19 y 52 años de edad. Por eso, un criterio clínico de sida es el SK en <60 años. La piel es el sitio más común de presentación, pero el compromiso cutáneo puede estar ausente o estar precedido por compromiso visceral y oral. Se caracteriza por la aparición gradual de máculas, parches, pápulas, placas, nódulos y tumores, que reflejan el desarrollo y progresión escalonados de la enfermedad. El color de las lesiones varía entre rosado, rojo, violeta y café. Son únicas o múltiples, con tamaños desde pocos milímetros hasta tumores de varios centímetros (Figuras 2, 3). Hemos



Figura 2. SK y sida. Pápulas diminutas eritematovioláceas que siguen las líneas de flexión.

Sarcoma de Kaposi



Figura 3. SK y sida. Aumento del número y tamaño de las lesiones, con la evolución de la enfermedad.



Figura 4. SK y sida. Edema palpebral notorio que impide la visión y fue la causa de consulta. Varias placas violáceas tumorales acompañan el edema.

observado pacientes con SK cuyas lesiones iniciales simularon equimosis, y otros pocos en los que la enfermedad comenzó con nódulos subcutáneos. La distribución regular del sarcoma clásico no existe. Las lesiones comienzan en cualquier sitio como máculas rosadas, elípticas, con el eje longitudinal paralelo a las líneas naturales de clivaje de la piel, que se tornan en placas, a veces confluentes, que pueden ulcerarse cuando se encuentran en sitios expuestos a trauma o a roce permanente como los pies. Afectan la cara, los genitales, las orejas, la nariz y el tronco (Figuras 3-5). Es menos frecuente el compromiso de los miembros inferiores; la mucosa oral se afecta en un tercio de los casos y puede ser el lugar en donde primero se presenten las lesiones^{5,23}; este compromiso es más frecuente en el paladar duro, manifestándose como una mácula roja purpúrica y ocasionalmente como nódulos que pueden ser exofíticos, ulcerarse o sangrar. (Figura 6). El SK oral puede extenderse a las encías, la lengua, las amígdalas y la tráquea; es de mal pronóstico; la sobrevivencia de pacientes con sida y sarcoma de Kaposi oral no pasa de 48 meses.¹¹

Las lesiones de las piernas y de los párpados se acompañan de edema severo, que a veces es la causa de consulta (Figura 4). El edema refleja el compromiso obstructivo de la circulación de drenaje linfático. Cuando es muy severo puede resultar en ulceración, infección bacteriana secundaria e incapacidad funcional.

Sarcoma de Kaposi



Figura 5. Mujer con sida: edema y pápulas de sarcoma de Kaposi de los labios mayores.

El compromiso visceral más común es gastrointestinal, pulmonar y ganglionar.^{5,23}

Estos pacientes están sometidos a aislamiento social por la apariencia clínica de las lesiones, a veces grotesca y dramática, en sitios expuestos.

Sarcoma de Kaposi en homosexuales VIH (-). Es ocasional, localizado, poco agresivo^{5,25,26} y representa un apoyo para la etiología infecciosa de la enfermedad, no ligada al VIH. Los pacientes presentan una o pocas lesiones cutáneas que permanecen sin progresión en número y tamaño durante varios años. No hay inmunosupresión ni



Figura 6. SK y sida. Pápulas y placas eritematovioláceas del paladar blando y del duro. El paciente tiene además vesículas periorales herpéticas.

compromiso visceral. En seguimientos durante varios años no se ha demostrado que tengan infección por VIH.^{5,25,26} Hemos observado sólo 2 pacientes con esta variedad, ambos hombres <40 años, sin inmunosupresión, con lesiones eritemato-violáceas maculares del pene y del muslo. En la mayoría de estudios no se menciona esta variedad epidemiológica del sarcoma de Kaposi.

ETIOPATOGENIA

Todas las numerosas hipótesis sobre el origen del SK se centran hoy en el HHV-8, sobre el cual se ha reunido evidencia razonable para catalogarlo como el agente

Sarcoma de Kaposi

etiológico necesario, pero no suficiente, de todas las variedades de SK.

La epidemiología del SK epidémico, más frecuente en homosexuales y raro en mujeres o en pacientes VIH + por drogadicción o transfusiones, sugirió que podría ser causado por un agente infeccioso de transmisión sexual.^{24,27} El HHV-8 se demostró en 1994 en las lesiones de un paciente con sida y SK²⁸ y luego en todas las variedades epidemiológicas del SK, estudiadas con la técnica de PCR.²⁹ Su papel etiopatogénico se basa en²⁸⁻³⁴:

1. Presencia en todas las variedades de SK por aislamiento o seroprevalencia.
2. La seroconversión contra el HHV-8 precede la aparición del SK.
3. Los pacientes HIV+ que seroconvierten para el HHV-8 tienen mayor riesgo de desarrollar SK.³⁴
4. Se aísla de las lesiones, produce efecto citopático en el cultivo y se ven partículas de tipo herpes al microscopio electrónico.
5. En el endotelio y en las células fusiformes del SK se ven partículas virales semejantes, que producen efecto citopático, en pocas de ellas.
6. En poblaciones en las cuales el SK es más frecuente, como en el sur de Italia, Sicilia y Sardinia, la seroprevalencia positiva para el HHV-8 es alta (25-30%), comparada con el norte de Italia, donde el SK es raro y la seroprevalencia es del 1-8%.³³ En un estudio realizado en un área africana endémica para el SK, 58% de las personas entre 14-84 años de edad tenían anticuerpos contra el HHV-8, el porcentaje más alto registrado hasta ahora.³⁵

No obstante, el virus HHV-8 podría ser sólo un "espectador", un coagente etiológico o estar haciendo una infección latente; es decir, su papel etiológico fundamental no estaría demostrado porque:

Está presente en otras lesiones no tumorales y tumorales, como algunos pénfigos, sarcoidosis, hemangiomas, angiosarcomas^{31,32}, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia³⁶, así como en monocucleares de la sangre periférica

de pacientes sanos.^{30,31} Estudios subsiguientes no han confirmado la presencia constante del virus HHV-8 en estas lesiones, y en cambio sí se confirma su presencia regular en el SK, el linfoma primario de efusión de las cavidades serosas y en la enfermedad difusa de Castleman, por lo cual sólo tres entidades se consideran producidas por HHV-8.^{32,36}

La participación del HHV-8 en la génesis del SK es convincente y, por lo tanto, accesible a control y tratamiento antiviral, dos áreas de moda en las investigaciones sobre el sarcoma de Kaposi. El uso de Foscarnet en pacientes con sida, una droga contra algunos herpesvirus, así como de otros agentes antirretrovirales como Cidofovir, Ganciclovir e inhibidores de proteasa, produjo menor incidencia de SK en ellos.^{4,24,37,38}

El HHV-8 está diseminado en la comunidad y afecta niños y adultos. En los primeros, 2-8% tienen anticuerpos contra el virus en USA y Zambia; 25% de los adultos tienen anticuerpos contra el virus en USA³¹ y hasta 58% en Zambia.³⁵ No hay estudios sobre su frecuencia en Colombia.

El HHV-8 está presente en múltiples células como en los linfocitos B, monocitos, macrófagos, células endoteliales, células fusiformes del SK, tejido prostático y varias células más.³³ Si bien se ha sugerido que su principal manera de transmisión es sexual^{30-32,35}, la saliva es el fluido en el que el virus está presente con mayor frecuencia, en mayor concentración y durante tiempo prolongado, tanto en pacientes VIH+ como VIH (-).³³ Se postula que el virus está presente en los linfocitos B de los nódulos linfoides amigdalinos y que desde allí se extiende al epitelio de las criptas amigdalinas y al epitelio lingual. Su paso a la saliva es obvio y su presencia ahí permite su transmisión con o sin prácticas sexuales, pero con mayor probabilidad durante éstas.³³ La presencia del virus en el semen, la próstata, la materia fecal y en las secreciones uretrales es ocasional e inconstante.³³

El aumento de la prevalencia de anticuerpos contra el HHV-8 desde la adolescencia, aumento que se torna lineal con la edad, no sólo sugiere la transmisión sexual del virus, sino que otros modos de infección están incriminados, puesto que un aumento lineal con la edad indica una diseminación continua del virus en la población, así como su carácter endémico.³⁵ Estos hallazgos podrían explicarse

Sarcoma de Kaposi

también por transmisión del virus a través de la saliva. Es posible que los niños lo adquieran del canal vaginal materno o por la alimentación al seno materno o por saliva de la madre: el estudio de 100 niños en Uganda, VIH+ y con SK mostró que el sarcoma tenía predilección por localizaciones oronasales, inguinales y genitales, sitios probables de la transmisión del HHV-8 a partir de la madre portadora del virus.³⁹

Por otra parte, el riesgo de transmisión transfusional del HHV-8 curiosamente es bajo^{11,33}, mientras que los trasplantes representan en Europa un porcentaje global de infección con el HHV-8 del 2%.¹¹

El mecanismo por el cual el HHV-8 induce la lesión es complejo y de múltiples pasos. Es posible que no sea este virus el único factor, sino que las interleuquinas liberadas como respuesta a la infección viral y la intervención de otros virus, como el de la enfermedad de inclusión citomegálica, el Epstein-Barr e inclusive genes del VIH, tengan importancia patogénica. Se postulan los siguientes mecanismos^{5,24,32,39,40}:

Las células endoteliales infectadas por el HHV-8 producen factor de crecimiento básico de fibroblastos, interleuquina 6, oncostatina M, factor de crecimiento endotelial vascular, factor activador de plaquetas, ciclina D y la molécula inhibidora de la apoptosis Bcl 2; todas estas interleuquinas estimulan la multiplicación y el crecimiento celular, o la transformación de las células endoteliales a células fusiformes, la unión de células fusiformes entre sí y al endotelio por medio de la expresión de integrinas de adhesión, o ayudan a inactivar el gene P53 o su producto, inhibiendo la apoptosis. El gene tat del VIH actúa también promoviendo la formación de factores de crecimiento que mantienen y extienden el tumor. El factor promotor proviene de linfocitos presentes en el tumor y es posible también que actúe a distancia, desde las células de Langerhans epidérmicas, que albergan el virus VIH.^{31,40}

HISTOPATOLOGÍA

Varía según el estadio clínico de la lesión. Las imágenes más conocidas son las de los nódulos o tumores, que no se parecen a las lesiones iniciales de máculas, parches, pápulas y placas, lesiones clínicas que sólo se

examinaron al microscopio cuando apareció el sarcoma en los enfermos con sida.

Las máculas muestran un número variable de células ovoides, pequeñas, situadas en la parte superior de la dermis reticular, que tratan de formar hendiduras o espacios, semejando un endotelio. A medida que la mácula es de mayor tamaño, se observan vasos de pared tenue y endotelio delgado que rodean vénulas normales del plejo vascular superficial. La vénula normal sobresale y protruye en el centro de los vasos neoformados, conformando el "signo del promontorio".^{40,41} Las placas muestran un mayor número de vasos irregulares alrededor de las vénulas normales, y aumento del número de las células ovoides entre los haces colágenos, a los cuales parecen disecar y separar, formando hendiduras características.⁴¹ En todas estas lesiones hay púrpura, siderófagos, linfocitos y plasmocitos, por lo cual no es raro que se confundan con procesos inflamatorios.

Los nódulos y tumores muestran grandes fascículos de células fusiformes con hendiduras entre ellas que contienen eritrocitos; algunas presentan inclusiones citoplasmáticas eosinófilas, que representan grados en la destrucción de estos eritrocitos fagocitados y que siempre se encuentran en el SK desde las fases de placa y pápula.¹⁰

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales son⁴¹: angiomas, acroangiodermatitis, equimosis, granuloma telangiectásico, dermatitis de estasis, angiomatosis bacilar y tumores de células fusiformes como algunos melanomas, carcinomas escamocelulares y leiomiomas.

Los tumores vasculares benignos tienden a ser de vasos grandes, dilatados o de pared gruesa, a afectar la dermis papilar, lo cual no hace el SK, y a no presentar infiltrados linfocitarios y plasmocitarios que sí tiene el SK. Los angiosarcomas microscópicamente presentan atipia nuclear notoria y mitosis frecuentes, lo cual no es propio del SK. Los tumores fusiformes pueden requerir inmunohistoquímica para queratinas para los carcinomas escamocelulares, y actina muscular lisa para los musculares; el melanoma de células fusiformes no es positivo con los marcadores usuales para los melanomas, tiene invasión perineural, algún infiltrado inflamatorio y muestra compromiso tumoral de la unión dermoepidérmica.

Algunos SK presentan focos fibrinoides intersticiales y mucinosos que sugieren granuloma anular o necrobiosis lipóidica.⁴¹

El principal diagnóstico diferencial del SK, macro y microscópicamente, es la angiomatosis bacilar, que clínicamente se presenta como pápulas o nódulos angiomatosos violáceos, cutáneos o subcutáneos, únicos o múltiples, y que microscópicamente muestra neoformación de vasos venocapilares de endotelio prominente, sin presencia de células fusiformes y con abundantes polimorfonucleares en el intersticio, en donde también pueden verse macrófagos voluminosos.⁴³ De manera característica, es frecuente ver colecciones eosinófilas irregulares, intersticiales, vecinas o no a los polimorfonucleares, que representan conglomerados de *Bartonella henselae*, el agente causal de la angiomatosis bacilar.⁴³ Este diagnóstico diferencial es muy importante porque la angiomatosis bacilar se cura con antibióticos. Los tres casos de angiomatosis bacilar que hemos observado tenían diagnóstico histopatológico de SK.⁴³

TRATAMIENTO

Se debe tener en cuenta la extensión tumoral, el estado inmune del individuo y la presencia de otras enfermedades asociadas con el sida. La extensión de la enfermedad se evalúa con examen físico completo, incluyendo la cavidad oral y tacto rectal. Los RX de tórax están indicados. Sólo cuando hay síntomas gastrointestinales y respiratorios, o adenopatías, es necesario ampliar la solicitud de exámenes.

El SK es una enfermedad temida por la discriminación social que puede generar; sólo conduce a la muerte por sangrado gastrointestinal o pulmonar, situación poco frecuente.

Durante los primeros años de la aparición del SK epidérmico se empleó el tratamiento local con crioterapia, la inyección local de quimioterápicos como bleomicina o nustrina o la extirpación de las lesiones; sin embargo, después del descubrimiento del HHV-8 y de saberse que el SK es otra enfermedad sistémica en un paciente inmunosuprimido, la decisión de hacer tratamiento local es cuestionable.

No existe un tratamiento único que sea mejor para el SK. Cuando se toma la decisión de cuál terapia instaurar,

se deben tener en cuenta factores tales como el estadio tumoral, el número de lesiones, los síntomas, el sitio de la enfermedad, la progresión rápida del tumor, el estado inmunológico del paciente y las enfermedades concomitantes, características que pueden hacer necesario un tratamiento agresivo y probablemente citotóxico. Cuando el compromiso es más localizado, sin enfermedad visceral, pueden instaurarse tratamientos locales o drogas en investigación. Las manchas o placas del SK clásico en ancianos, crónicas y discretas, pueden dejarse sin tratamiento específico.

Cuando la expectativa de vida es extremadamente corta debido a la presencia de otras enfermedades propias de la inmunosupresión inducida por el VIH, se debe intentar únicamente paliación. El solo conteo bajo de linfocitos T CD4+ no es un criterio suficiente para no instaurar el tratamiento sistémico, pues no disminuye mientras el paciente reciba antirretrovirales y profilaxis para infecciones oportunistas.^{24,44,45}

Los tratamientos incluyen: crioterapia, inyección intralesional de vinblastina, interferón alfa, agentes esclerosantes, factor recombinante de plaquetas, hormona gonadotrofina coriónica, aplicaciones tópicas de retinoides sintéticos, terapia fotodinámica y radiación. Los tratamientos más usados son crioterapia, vinblastina intralesional y radioterapia.^{24,44-49}

La quimioterapia sistémica da resultados buenos, con aplanamiento de las lesiones elevadas, aclaramiento central y disminución de su volumen. El etopósido, a la dosis de 25 mg/m², 2 veces al día, produce buenos resultados en el 14% de los casos.^{24,44} La vinblastina a dosis iniciales de 4 mg por semana IV, con incrementos de 2 mg por semana, produce mejoría en el 30% de los pacientes.⁴⁶ La vincristina a la dosis de 2 mg/semana por 2 a 5 semanas y luego cada 2 semanas produce mejoría en el 61% de los pacientes.^{44,46} La tretinoína oral a la dosis de 2 mg/kg/día produce respuesta aceptable en la mitad de los casos⁴⁴; hay una tasa importante de recidivas al suspender el tratamiento.^{24,44} La talidomida es una posible opción terapéutica para el SK por su capacidad anti-angiogénica y por la inhibición de la síntesis del factor de necrosis tumoral alfa.⁴⁷ Dos antraciclinas encapsuladas en liposomas, la doxorubicina y daunorrubicina alcanzan mayor vida media y mayores concentraciones en el tumor y menos toxicidad en órganos no blanco. Presentan una curación de más del 90%.^{46,48,49}

Sarcoma de Kaposi

El interferón alfa induce regresión de las lesiones en monoterapia o en régimen combinado. Las dosis usadas deben ser altas, 30 millones de unidades por m², 3 veces por semana; la duración de la respuesta varía desde 6 meses hasta 3 años.⁴⁷ Con la instauración de los inhibidores de la transcriptasa reversa, análogos de los nucleósidos, se observó que se podía usar el interferón alfa a dosis menores, con iguales resultados.⁴⁷ El interferón alfa inhibe la producción de citoquinas promotoras de angiogénesis en los pacientes con SK. También actúa directamente contra el HHV-8.^{24,25}

La tendencia hoy es a incluir al paciente en un tratamiento antirretroviral, donde se incluya un inhibidor de la proteasa. La quimioterapia es otra alternativa en el manejo del SK empleando interferon γ , medicamento con baja efectividad si el estado inmunológico está muy alterado; medicamentos como etopósido, vinblastina, vincristina, tretinoína oral, doxorubicina y daunorrubicina se administran como mono o poli quimioterapia, con resultados de remisión entre el 50-70% de las lesiones.

El empleo de inhibidores de la proteasa para el VIH-1 reduce de manera marcada la carga viral, mejora la función inmune y previene varias complicaciones asociadas con el VIH. Luego de la instauración del Indinavir se logra una regresión total del SK.^{24,25} A las 4 semanas se inicia la mejoría de las lesiones y a las 12 semanas se logra remisión total de las mismas, lo cual coincide con disminución en la carga viral y aumento del recuento de linfocitos CD4, es decir, con disminución de la inmunosupresión.^{24,25}

Las hipótesis por las que la terapia antirretroviral produce regresión del SK hasta en un 35%²⁴ incluyen: primero, la posibilidad del efecto antiviral directo contra el HHV-8; segundo, se reduce o impide la replicación del VIH, lo cual disminuye o suprime la expresión del gene tat, y por lo tanto de las citoquinas que induce, responsables de la angiogénesis y de la proliferación de las células endoteliales; tercero, el uso de agentes antirretrovirales propicia una mejor respuesta inmune, la cual ayuda a controlar la progresión del tumor.⁵⁰

Conociendo la etiología viral del sarcoma de Kaposi, se ha intentado el uso de múltiples agentes antivirales, habiéndose obtenido mejoría con Foscarnet a la dosis de 60 mg/kg por vía IV cada 8 horas durante 5 días, la cual al parecer es bastante duradera.^{37,38,44} Otros medicamentos antivirales también han sido útiles.^{37,38,44,51}

La gonadotropina coriónica^{52,53} actúa induciendo apoptosis en las células del sarcoma de Kaposi; se ha usado por inyección *in situ* o sistémica, obteniéndose resultados mejores con el tratamiento sistémico a la dosis de 150.000 a 700.000 U IM, 3 veces por semana, con regresión de las lesiones cutáneas y viscerales.⁵³

Todos estos tratamientos son costosos y en su mayoría no están disponibles en nuestro medio. Los pacientes de nuestro centro de referencia han sido tratados con resultados aceptables mediante la aplicación local o sistémica de vinblastina y bleomicina o con radioterapia.

En el Hospital Simón Bolívar de Bogotá, cuando las lesiones son únicas o escasas en número, hemos practicado excisión de las mismas o aplicación de bleomicina intralesional. Si las lesiones son múltiples, aplicamos monoterapia con bleomicina hasta 30 U IM quincenales durante 6 ó 7 meses, obteniendo remisiones parciales o totales en el 60% de los pacientes. En algunos utilizamos interferon alfa a las dosis habituales, sin que hayamos obtenido una buena respuesta; es posible que esto se deba a que no hemos tenido en cuenta el perfil inmunológico del enfermo.

Con el uso reciente de los antirretrovirales únicamente utilizamos la bleomicina al inicio del tratamiento del SK, cuando la enfermedad los limita socialmente, hasta que se observa la remisión de las lesiones, lo que sucede 1-2 meses después del inicio de la terapia para el VIH.

En los pacientes con lesiones exuberantes de la boca utilizamos radioterapia, consiguiendo su remisión; todos los enfermos han presentado mucositis severas.

SUMMARY

Kaposi's sarcoma (KS) is a multicentric proliferation of endothelial lymphatic cells, that affects skin and internal organs. It is a reversible polyclonal hyperplasia, but as it progresses it becomes an aggressive, aneuploid, polyploid and potentially lethal disease. There are five epidemiological varieties: 1) Classic, in men older than 60 years, 2) Endemic or African, 3) By immunosuppression in renal transplanted patients, 4) Epidemic, associated with AIDS and 5) Epidemic, in HIV(-) homosexuals.

Sarcoma de Kaposi

In Colombia, the classic variety studied in 79 patients in a 50 years period was more frequent in men than in women (8:1); it represented 1/1000 of the malignant tumors in a cancer institute, and its course was characterized by symmetric plaques and nodules of the feet and legs that responded well to radiotherapy. We have no knowledge of Colombian KS cases in transplanted patients. We have studied two young homosexuals HIV(-) men with KS, and have seen about a 100 patients with KS among 1800 patients with AIDS in a 10-year period, 70 of them in the last 5 years; only two of them were women and no cases were seen in children.

KS in HIV+ patients starts with erythematous macules and patches located in any place of the skin, commonly involving the face, eyelids, trunk and genital area. In the mouth, erythematous plaques of the palate, uvula and gums are seen.

Human herpes virus 8 (HHV-8), immunosuppression and altered interleukin production are the main etiopathogenic factors. HHV-8 is present in the lesions of any variety of KS.

Histopathology varies according to the clinical lesion: macules, plaques or nodules. These show the known exuberant proliferation of fusiform cells with tiny slits between them, which contains red blood cells.

Differential diagnosis are clinical and histopathologic, and include entities such as angiomas, angiodermatitis, angiosarcomas, spindle cell melanoma and carcinoma, leiomyosarcomas and bacillary angiomatosis.

There are many therapeutic advances and treatment options. Vinblastine, bleomycin, doxorubicin and radiotherapy are the therapeutic resources in our hospital, which together with the antiretroviral therapy have produced acceptable results.

Key words: Kaposi's sarcoma, Kaposi's sarcoma in Colombia.

AGRADECIMIENTOS: Gracias por la Figura 1 y al doctor Carlos Horacio González por la Figura 4.

BIBLIOGRAFÍA

- sarcoma. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 1S188.
- Costa J, Rabson A. Generalised Kaposi's sarcoma is not a neoplasm. *Lancet* 1983; 1:58.
- Brooks JJ. Kaposi's sarcoma: A reversible hyperplasia. *Lancet* 1986; 2:1309-1311.
- Mahmood A, Ackerman AB. Kaposi's sarcoma: the evidence for hyperplasia. *Dermatopathol Pract Concept* 2000; 6:122-127.
- Buchbinder A, Huang YQ, Cockerell CJ, et al. Clinical manifestations and histopathologic features of classic, endemic African, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. En: Friedman-Kien AE, Cockerell CJ. *Color Atlas of AIDS*. WB Saunders Co, PA, 1996.
- Rabkin CS, Janz S, Lash A, et al. Monoclonal origin of multicentric Kaposi's sarcoma lesions. *N Eng J Med* 1997; 336: 988-993.
- Browning PJ, Sechler JM, Kaplan M, et al. Identification and culture of Kaposi's sarcoma-like spindle deficiency virus-1-infected individuals and normal controls. *Blood* 1994; 84:2711-2720.
- Urthman A, Henry M, Cesau A, et al. Infection of circulating CD34+ cells by HHV-8 in patients with Kaposi's sarcoma. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:1S189.
- Kaposi M. Idiopathic multiples pigment Sarcom der Haut. *Arch Dermatol Syphil* 1872; 4: 265-272.
- García A, Olivella F, Valderrama S, et al. Kaposi's sarcoma in Colombia. *Cancer* 1989; 64:2393-2398.
- Lebbe C. Clínico-epidemiological features of Kaposi. *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129: 1S188.
- Ackerman L, Murray J. Symposium on Kaposi's sarcoma. Monograph number two of the African Cancer Committee of the International Union against Cancer. Basilea, Suiza, S Karger AG 1963:1-205.
- Slavin G, Cameron H, Singh H. Kaposi's sarcoma in mainland Tanzania: A report of 117 cases. *Br J Cancer* 1969; 23: 319-357.

Sarcoma de Kaposi

14. Taylor J, Templeton A, Vogel C, et al. Kaposi's sarcoma in Uganda: A clinico-pathological study. *Int J Cancer* 1971; 8:122-135.
15. Gomez JJ, Oliveira F. Kaposi's sarcoma in the Bantu of Mozambique. *Cancer* 1972; 30:553-561.
16. O'Connell KM. Kaposi's sarcoma: histopathological study of 159 cases from Malawi. *J Clin Path* 1977; 30:687-695.
17. Harwood AR, Osoba D, Hofstader SL. Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. *Am J Med* 1979; 67: 759-765.
18. Gange RW, Wilson-Jones EW. Kaposi's sarcoma and immunosuppressive therapy: An appraisal. *Clin Exp Dermatol* 1978; 3:135-146.
19. Klein MB, Pereira FA, Kantor I. Kaposi's sarcoma complicating systemic lupus erythematosus treated with immunosuppression. *Arch Dermatol* 1974; 110: 602.
20. Penn I. The changing pattern of post-transplant malignancies. *Transplant Proc* 1991; 23:1101-1103.
21. Friedman-Kien A, Laubenstein LJ, Rubinstein P, et al. Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men. *Ann Intern Med* 1982; 96:693-699.
22. Gottlieb GJ, Ackerman AB. Kaposi's sarcoma: An extensively disseminated form in young homosexual men. *Human Pathol* 1982; 13:882-892.
23. Roth WK, Brandstetter H, Sturzl M. Cellular and molecular features of HIV-associated Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1992; 6:895-913.
24. Lee FC, Mitsuyasu RT, Miles SA. Kaposi's sarcoma: relationship to a novel herpesvirus and advances in therapy. *AIDS* 1996; 10:S173-179.
25. Friedman-Kien A, Saltzman B, Cao Y, et al. Kaposi's sarcoma in HIV-negative homosexual men. *Lancet* 1990; 335:168-169.
26. Huang YQ, Buchbinder A, Li JJ, et al. Absence of Tat sequences in tissues of HIV negative patients with epidemic Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1992; 6:1139-1142.
27. Beral V, Peterman TA, Berketman RL, et al. Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet* 1990; 335:123-128.
28. Chang Y, Cesarman F, Pessin MS, et al. Identification of new human herpes virus-like DNA sequences in AIDS associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266:1865-1869.
29. Moore PS, Chang Y. Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma in patients with and without HIV infection. *N Engl J Med* 1995; 332:1181-1185.
30. Pellet PE. Viral infections by human herpesvirus 6, 7 and 8. En: Connor DH, Chandler FW et al. *Pathology of Infectious Disease*. Appleton & Lange, Stanford Conn 1997:329-346.
31. Drago F, Rebora A. The new herpesviruses. Emerging pathogens of dermatological interest. *Arch Dermatol* 1999; 135:71-75.
32. Blauvelt A. The role of human herpesvirus 8 in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Adv Dermatol* 1999; 14:167-207.
33. Corey L, Brodie S, Huang ML, et al. HHV-8 infection: a model for reactivation and transmission. *Rev Med Virol* 2002; 12:47-63.
34. Renwick N, Halaby T, Weverling GJ, et al. Seroconversion of herpesvirus 8 during HIV infection is highly predictive of Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12:2481-2488.
35. Olsen SJ, Chang Y, Moore PS, et al. Increasing Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus seroprevalence with age in a highly Kaposi's sarcoma endemic region, Zambia in 1985. *AIDS* 1998; 12:1921-1925.
36. Blauvelt A, Cobb MW, Turner ML. Widespread cutaneous vascular papules associated with peripheral blood eosinophilia and prominent inguinal lymphadenopathy. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 698-700.
37. Mocroft A, Youle M, Gazard B, et al. Antiherpesvirus treatment and risk of Kaposi's sarcoma in HIV infection. Royal Free/Chelsea and Westminster Hospitals, Collaborative Group. *AIDS cohort study*. *AIDS* 1996; 10:1101-105.
38. Glesby MJ, Hoover DR, Weng S, et al. Use of antiherpes drugs and the risk of Kaposi's sarcoma. Data from the multicenter AIDS cohort study. *J. Infect Dis* 1996; 174:1332-1336.
39. Ziegler JL, Katongole-Mbidde E. Kaposi's sarcoma in childhood: an analysis of 100 cases from Uganda and relationship to HIV infection. *Int J Cancer* 1996; 65:200-203.
40. Levy J. *HIV and the pathogenesis of AIDS*. ASM Press, Washington DC. 1998.
41. Glottlieb G, Ackerman AB. *Kaposi's sarcoma. A test and Atlas*. Lea Febiger 1988 Philadelphia.
42. Ackerman AB, Jacobson M, Vitale P. *Clues to diagnosis in dermatopathology*. ASCP Press Chicago 1991:257, 290.
43. Rodríguez G, Torres B, Motta A. *Angiomatosis bacilar*. *Biomédica* 2002; 22:141-145.

Sarcoma de Kaposi

44. Nàjera MR, Gonzalez LJM. Neoplasias asociadas al VIH. Reuniones de consenso sobre la infección por VIH. Soc Esp Interdisciplinaria del SIDA. Eurocolor. Madrid 1995.
45. Levine AM, Tulpule A. Clinical aspects and management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37:1288-1295.
46. Whelan P, Scadden DT. New developments in the etiopathogenesis and treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Clin Dermatol* 2000; 18:469-477.
47. Krown SE. Management to Kaposi sarcoma: the role of interferon and thalidomide. *Curr Opin Oncol* 2001; 13:374-381.
48. Núñez M, Saballs P, Valencia ME, et al. Response to liposomal doxorubicin and clinical outcome of HIV-1-infected patients with Kaposi's sarcoma receiving highly active antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2001; 2:429-437.
49. Hengge UR, Esser S, Rudel HP, et al. Long-term chemotherapy of HIV-associated Kaposi's sarcoma with liposomal doxorubicin. *Eur J Cancer* 2001; 37:878-883.
50. Ives NJ, Gazzard DC, Easterbrook PJ. The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic. *J Infect* 2001; 42: 134-139.
51. De Clercq E, Naesens L, De Bolle L, et al. Antiviral agents active against human herpesviruses HHV-6, HHV-7 and HHV-8. *Rev Med Virol* 2001; 11: 381-395.
52. Gill PS, McLaughkin T, Espina BM, et al. Phase I study of human chorionic gonadotropin given subcutaneously to patients with acquired immunodeficiency syndrome-related mucocutaneous Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1797-1802.
53. Hermans P, Clumeck N, Picard O, et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma patients with visceral manifestations. Response to human chorionic gonadotropin preparations. *J Hum Virol* 1998; 1:82-89.



DERMACARE

Ciencia y juventud para la piel

Exoline

**Gel contorno
de ojos y labios**

**Asc III
y ácido
hialurónico**



**Primer y único amplificador
de la síntesis de colágeno III**

**Remueve la matriz extra celular de la
dermis por el aumento en los resultados
de la síntesis del colágeno III, que
beneficia la morfología de la epidermis**

**Mejora las propiedades bioquímicas
de la piel**

**Proporciona hidratación fisiológica
profunda por el efecto reparador
del Acido hialurónico, sin dejar
sensación grasosa**

Como Sebas Barrios hay muchos jóvenes con acné

Por eso Productos Roche S.A. trabaja para que
día a día, más pacientes busquen su ayuda,
porque en sus manos está la solución.

www.sinacne-roche.com.co

Roaccutan es el único tratamiento original
que actúa sobre los cuatro principales
factores fisiopatológicos del acné.(1)

Roaccutan, la isotretinoína de Roche, es
la única producida e importada
exclusivamente de Basilea, Suiza.

Presentaciones:

Caja con 30 cápsulas de 10 mg, Reg. San. Invima No. M-008122 R-1
Caja con 20 y 30 cápsulas de 20 mg, Reg. San. Invima No. 008120 R-1



Líder en el tratamiento del acné

Referencias: 1. Datos en los archivos de F. Hoffmann La-Roche, Basilea, Suiza.

COMPOSICIÓN: 1 cápsula contiene 10 y/o 20 mg de isotretinoína. **PROPIEDADES:** El mecanismo de acción de ROACCUTAN está asociado con la supresión de la actividad y la reducción del tamaño de las glándulas sebáceas, lo cual ha sido demostrado histológicamente, dependiendo de la posología. **INDICACIONES:** ROACCUTAN está indicado en las formas graves de acné, rebelde a otros tratamientos. Acné quístico y conglobata. **PRECAUCIONES:** En cada caso en particular debe darse especial atención a la eficacia del método contraceptivo asociado. **Embarazo:** ROACCUTAN es muy teratogénico. Su uso está contraindicado durante el embarazo o en cualquier mujer con probabilidad de quedar embarazada. Existe alto riesgo de malformación del feto si llegara a presentarse un embarazo mientras se sigue tratamiento con cualquier dosis de ROACCUTAN aun durante periodos cortos. Potencialmente todo bebé expuesto puede resultar afectado. Se ha reportado depresión, síntomas psicóticos y rara vez intentos de suicidio y suicidio en pacientes tratados con ROACCUTAN; por lo tanto todos los pacientes bajo tratamiento con ROACCUTAN deben ser vigilados por sí se presentan signos de depresión y referirse a una terapia apropiada. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:** Hipersensibilidad al medicamento, embarazo, lactancia, insuficiencia hepática o renal, hipervitaminosis A, pacientes con hiperlipidemia. Debe controlarse la función hepática periódicamente. **ESENCIAL:** La tolerancia del medicamento es aceptable, teniendo en cuenta la severidad de la enfermedad. Los síntomas más frecuentemente observados son aquellos asociados con la hipervitaminosis A, tales como: Resecamiento de las mucosas, lo cual puede aliviarse con la aplicación de un ungüento sobre los labios; resecamiento de la mucosa nasal que puede producir epistaxis y resecamiento de la mucosa faríngea. El resecamiento de los ojos puede causar conjuntivitis, la cual puede tratarse con gotas oftálmicas o con un ungüento oftálmico. Se han reportado casos aislados de trastornos de adaptación a la oscuridad y catarata lenticular. En lo posible evitar los lentes de contacto. Igualmente puede producirse dermatitis facial, prurito, sudor y eritema acrecentado de tejido granular en las erupciones de acné. Ocasionalmente se han observado adelgazamiento irreversible del cabello (entraticamiento), alopecia reversible con dosis altas y por periodos largos, o dolor en los músculos y articulaciones y muy raramente inflamación del intestino (colitis, ileitis, hemorragias), hiperuricemia y trastornos psíquicos o del SNC (ej: trastornos de la conducta, crisis convulsivas y depresión). En niños se han observado alteraciones en el sistema óseo e hiperostosis (cierre precoz de la epífisis), así como en adultos. Particularmente, a dosis altas, se han observado incrementos transitorios y reversibles en las transaminasas, al igual que hepatitis probablemente causada por el fármaco. En ocasiones se han observado incrementos en los niveles séricos triglicéridos + colesterol y disminución del HDL. Ver información completa vademecum. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** Debe evitarse el tratamiento concomitante con ROACCUTAN y vitamina A. Los casos accidentales de sobredosis pueden aparecer signos de hipervitaminosis A. Sin embargo, puede indicarse lavado gástrico en las primeras horas después de la sobredosis. **POSOLOGIA:** Posología estándar: La terapia debe iniciarse con 20 mg/Kg al día. El acné suele agravarse por un periodo corto al inicio del tratamiento. La eficacia y efectos secundarios varían en cada caso en particular. Después de un tratamiento de cerca de 4 semanas, la posología para el tratamiento de mantenimiento debe ajustarse a las necesidades individuales entre 0.1 - 1 mg/Kg/día. Por lo general, el tratamiento tiene una duración de 16 semanas, pero puede prolongarse hasta por 1 año si es necesario. Cuando se evalúen los resultados de la terapia, debe tenerse en cuenta que generalmente se observa mejoría aun después de suspender el tratamiento. Por tanto, se recomienda dejar un intervalo de 8 semanas antes de reiniciar el tratamiento. Las cápsulas deben tomarse con las comidas, dando una dosis baja durante el día y una dosis única más alta en la noche, o en varias dosis repartidas durante el día. Sin embargo, si el paciente deja de tomarse una dosis no debe tomarse la siguiente. **Tratamiento tóxico concomitante:** No se recomienda la administración concomitante de otros quimioterápicos o agentes exfoliativos contra el acné. Debe, igualmente, evitarse la terapia de radiación concomitante con la luz ultravioleta y la exposición al sol. **PRESENTACIONES:** Caja de 10 mg con 30 cápsulas - Reg. San. No. Invima No. M-008122 R-1 y Caja de 20mg con 20 y 30 cápsulas - Reg. San. No. Invima M-008120 R-1 **Nota:** Productos Roche S.A., informa que ROACCUTAN es de formulación exclusiva de especialistas

Mayor información PRODUCTOS ROCHE S.A. Carrera 44 No. 17 - 21 Tel. (571) 417 8860 A.A. 80372. Correo-e: jorge.blanco@roche.com Bogotá, D.C. Colombia.

Biología de la cicatrización

Adriana Cruz A.

RESUMEN

Las heridas se clasifican, según el tiempo de evolución en agudas y crónicas, y según su extensión en heridas de espesor parcial y total. El proceso de cicatrización se divide en cuatro fases: I. Hemostasia, donde las plaquetas, y la cascada de coagulación, además de cumplir funciones hemostáticas, aportan una matriz y una serie de moléculas proinflamatorias necesarias para iniciar la reparación. II. Inflamación, donde polimorfonucleares, monocitos y linfocitos se encargan de debridar y liberar factores de crecimiento y citoquinas para estimular los procesos siguientes. III. Proliferación, se reemplazan todos los tejidos perdidos en la herida por medio del proceso de re-epitelización, fibroplasia y angiogénesis, y IV. Remodelación, donde se remodela la cicatriz y recupera la fuerza tensil. Para que todos estos procesos puedan ser llevados a cabo exitosamente, se requiere de factores de crecimiento y citoquinas producidos por una gran variedad de células, cada uno con receptores específicos y funciones determinadas que regulan la proliferación, migración y diferenciación celular.

Palabras clave: cicatrización, factores de crecimiento, citoquinas, colágeno.

INTRODUCCIÓN

La cicatrización es una integración de procesos interactivos y dinámicos que involucran mediadores solubles, elementos sanguíneos, matriz extracelular y células parenquimales. Ha generado un gran interés especialmente en las últimas tres décadas, cuando se han incrementado las investigaciones y se han logrado avances valiosos para su mejor entendimiento.

Se describirán todos los procesos involucrados en el proceso cicatrizal, desde el momento de la injuria hasta el fortalecimiento de la cicatriz. Así mismo, se analizarán las

diferentes fases de la cicatrización y se realizará una breve revisión de las integrinas involucradas en este proceso. Los factores de crecimiento, sustancias básicas para el normal desarrollo del evento y moléculas que en un futuro no lejano serán probablemente la piedra angular en la cicatrización, merecen atención especial.

CLASIFICACIÓN DE LAS HERIDAS

Tradicionalmente las heridas se han clasificado según el tiempo que demoran en sanar y en su extensión.

Según el tiempo:

Heridas agudas

Cicatrizan sin mayor problema en el tiempo previsto según las observaciones clínicas, aproximadamente 5-7 días en cara y 10-14 días en las extremidades. En este grupo se encuentra la:

a) Cicatrización por primera intención: Por aproximación de los bordes mediante suturas o adhesivos. Disminuye el tiempo de cicatrización al mínimo puesto que las células no necesitarán migrar trayectos largos. También se disminuye el riesgo de colonización bacteriana, hay una mejor hemostasia y menor cantidad de tejido necrótico.

b) Cicatrización por segunda intención: No hay aproximación de bordes. El tiempo de cierre dependerá de la profundidad de la herida (más superficial cicatriza más rápido), del sitio anatómico donde se encuentre (en cara menos tiempo que en extremidades) y en su forma geométrica (heridas cuadradas cicatrizan primero).¹⁻³

Adriana Cruz, Residente II Dermatología, Universidad del Valle, Cali.

Correspondencia: Hospital Universitario del Valle, Dermatología 4º. piso, teléf: 556 0233 fax: 558 5412, Cali, Colombia. E-mail: adri_cruz@hotmail.com

Biología de la cicatrización

Heridas crónicas

No cicatrizan en el tiempo previsto debido a agentes externos (ej: infección) o a agentes internos (ej: diabetes, enfermedad vascular).^{1,3}

Según la extensión:

Heridas de espesor parcial

Son superficiales, conservan parte de los anexos. La epitelización ocurre a partir de los bordes de la herida y de los anexos. No hay mucha contracción.

Heridas de espesor total

Son más profundas, hay compromiso en diferente grado de los anexos. La epitelización ocurre solamente a partir de los bordes de la herida, y la contracción contribuye al 40% de la reducción de su tamaño.⁴

FASES DE LA CICATRIZACIÓN

Para un mejor entendimiento, se ha dividido el proceso de cicatrización en cuatro etapas: hemostasia, inflamación, proliferación de tejido y remodelación, las cuales se superponen. (Figura 1).

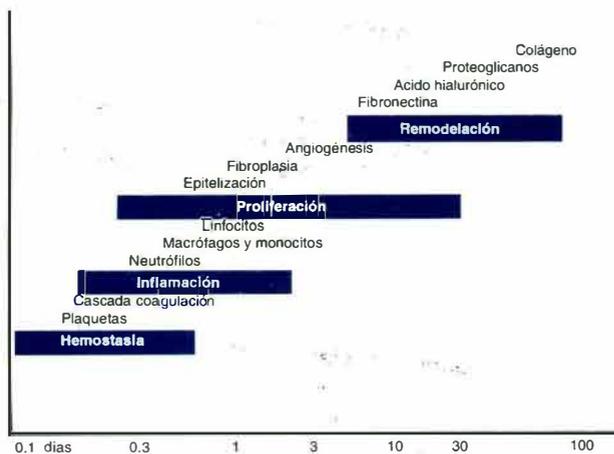


Figura 1. Fases de la cicatrización.

I. HEMOSTASIA

Se inicia inmediatamente ocurre la injuria. La disrupción de los vasos sanguíneos conlleva a la extravasación de células sanguíneas y factores que activarán la cascada de coagulación para la formación del coágulo, el cual servirá para conservar la hemostasia, como matriz provisional para la migración celular y como fuente de una serie de mediadores que serán necesarios para la inflamación.

Plaquetas

Una hemostasia eficiente depende de la adhesión y agregación plaquetaria. Las plaquetas son las primeras células que intervienen en el proceso de reparación. La trombina y el colágeno fibrilar son los principales activadores de éstas al ocurrir la injuria y, al ser activadas, liberan una serie de mediadores que intervienen en diferentes niveles del proceso, facilitando la coagulación, retroalimentando positivamente la activación de más plaquetas, y generando factores quimiotácticos para leucocitos y factores de crecimiento que promueven la generación de más tejido (Cuadro 1).⁵

La agregación plaquetaria consiste en la unión de las plaquetas por medio de puentes de fibrinógeno unidos a los receptores GpIIb-IIIa (integrina α IIb β 3). La adhesión se logra cuando el factor de von Willebrand actúa como puente de unión entre el colágeno subendotelial y el receptor plaquetario GpIb (Figura 2).

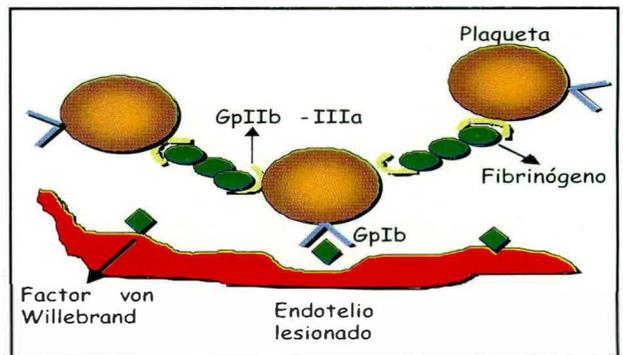


Figura 2. Adhesión y agregación plaquetaria.

Cuadro 1**Mediadores liberados por las plaquetas durante la fase de inflamación.⁴**

Mediador	Función
ADP	Agregación plaquetaria
FGF (factor de crecimiento de los fibroblastos)	Proliferación de queratinocitos y fibroblastos
Factor Va	Receptor para Xa (vía extrínseca)
Fibrinógeno*	Ligando para la agregación y locomoción celular
Fibronectina*	Ligando para la agregación y locomoción celular
PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)	Estimula la quimiotaxis, proliferación y contracción de los fibroblastos
TGF α (factor transformante α)	Reepitelización
TGF β (factor transformante β)	Quimiotáctico para los fibroblastos, estimula la producción de matriz extracelular, inhibe las proteasas
Trombospondina*	Ligando para la agregación y locomoción celular
Tromboxano A2	Vasoconstrictor, estimula la agregación plaquetaria
Factor von Willebrand	Estimula la adhesión plaquetaria al colágeno fibrilar

*Se encuentran en los gránulos α .

Cascada de coagulación

La extravasación del plasma y otros componentes de la sangre iniciará la activación de las dos vías de la coagulación: la extrínseca y la intrínseca. El evento crítico es la exposición de un área de superficie que sea capaz de absorber y permitir la activación de las proenzimas de la cascada, desatando una avalancha de eventos hasta obtener una respuesta biológicamente significativa (Figura 3).

Matriz de fibrina y fibronectina

Además de cumplir funciones hemostáticas, el coágulo actúa como matriz, donde la red de fibrina y fibronectina permiten el paso de monocitos, fibroblastos y vasos en proceso de reparación. Las células en migración lo hacen por intermedio de receptores de integrina que reconocen la fibrina, fibronectina y vitronectina. Como las moléculas de la matriz extracelular a través de estos receptores pueden generar señales capaces de influir la expresión

de genes, es posible provocar cambios en el fenotipo y función celular. Por ejemplo, una matriz rica en fibronectina puede controlar la expresión de colagenasa (matrix metalloproteinase I o MMP-1) y cambiar la respuesta del fibroblasto a las citoquinas.⁶⁻⁹

Inflamación

La cascada de coagulación también hace parte del proceso inflamatorio. Por ejemplo, la activación del factor de Hageman, aparte de generar sus fragmentos, induce la liberación de bradiquinina (factor vasoactivo potente) y facilita la activación de la vía clásica y alterna del complemento que conducirán a la producción de las anafilotoxinas C5a y C3a. Éstas últimas aumentan la permeabilidad vascular y atraen neutrófilos y monocitos al sitio de lesión tisular. Además, estimulan la liberación de otros factores como histamina y leucotrienos C4 y D4, y productos de oxígeno biológicamente activos de neutrófilos y macrófagos.

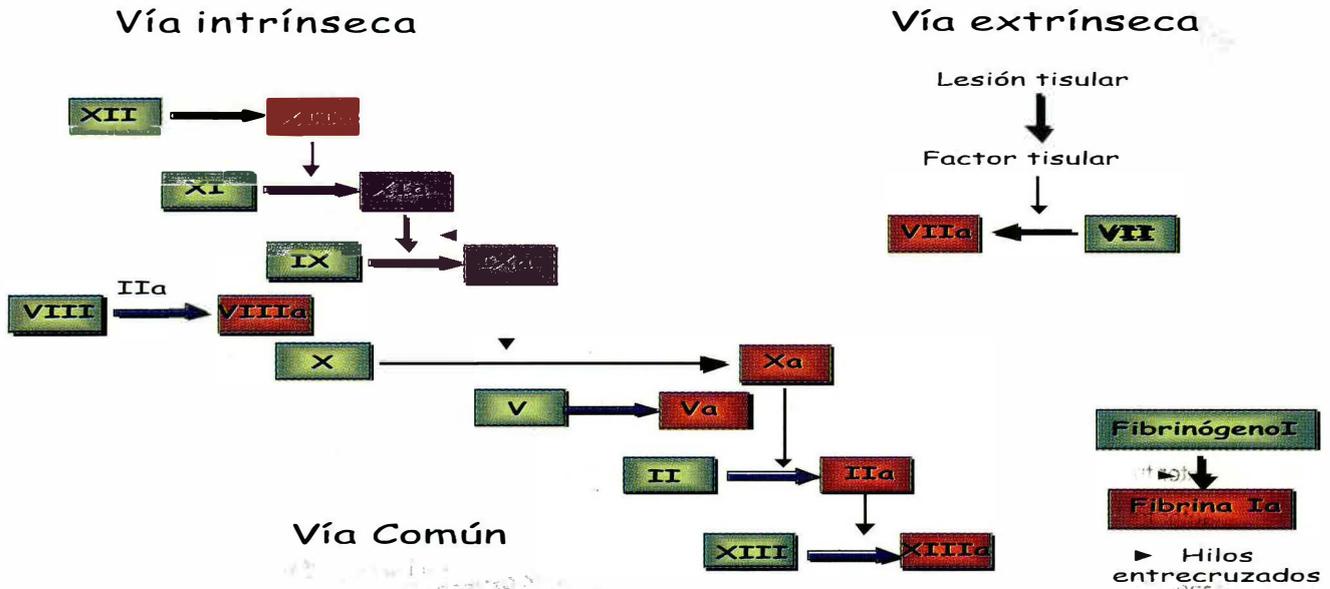


Figura 3. Cascada de la coagulación

Mecanismos anticoagulantes

Existen una serie de mecanismos que conservan el equilibrio, mantienen la fluidez de la sangre y hacen que el coágulo quede localizado en el punto de la lesión, evitando que se perpetúe la reacción en cadena, lo cual ocasionaría un daño en todo el sistema cardiovascular. Estos mecanismos son: 1) la depleción de los factores de la coagulación, 2) la eliminación de los factores activados, 3) la inhibición por proteasas activadas y 4) la fibrinólisis.¹⁰

1. La depleción de los factores de la coagulación se efectúa mediante la dilución cuando existe un flujo sanguíneo activo, o mediante el mecanismo de consumo de éstos mismos.
2. Los factores activados se eliminan a través del hígado y del sistema mononuclear fagocítico, si el flujo sanguíneo está conservado.
3. Existen una serie de proteasas inhibitorias donde se destacan la antitrombina III, la cual, en presencia de heparina, inactiva la trombina y los factores XIIa, XIa, Xa y IXa. La proteína C, activada por la trombina, es capaz de inhibir los factores Va y VIIIa.
4. Las principales enzimas capaces de digerir la fibrina son las derivadas de leucocitos y la plasmina. Ésta

última es el resultado de la proteólisis del plasminógeno, proteína plasmática. Esta proteólisis es realizada a través de activadores del plasminógeno (AP), por ejemplo el AP tisular, el cual es sintetizado en la célula endotelial y liberado cuando ésta última hace contacto con la fibrina. Las células endoteliales, a su vez, elaboran un inhibidor del AP tisular (APt-1), el cual limita la degradación del microambiente alrededor de las superficies celulares. La remoción inadecuada de la matriz provisional conlleva a la fibrosis. Ejemplos: ratones transgénicos que sobreexpresan APt-1 y acumulan más colágeno en sus pulmones luego de la aplicación de bleomicina que los ratones control. Estas alteraciones en el sistema fibrinolítico pueden también existir en otros trastornos como las cicatrices hipertróficas o escleroderma.^{11,12}

II. INFLAMACIÓN

Durante las fases tempranas de la cicatrización hay un continuo reclutamiento de células y moléculas inflamatorias, todas con funciones necesarias para la formación de tejido nuevo y remoción de detritus. Los neutrófilos y monocitos llegan al sitio de la herida al mismo

Biología de la cicatrización

tiempo, pero al principio se observa un mayor número de neutrófilos, puesto que son más abundantes en la sangre.

Neutrófilos

Quimiotaxis

Son atraídos al sitio afectado por una serie de factores quimiotácticos. Estos factores tienen, además, la función de aumentar la expresión del CD11/CD18 en la superficie celular de los neutrófilos, favoreciendo así la adhesión de éstos al endotelio y facilitando la diapédesis.^{4,5} (Cuadro 2).

La acción de los neutrófilos está facilitada por las integrinas, receptores de superficie celular que facilitan las interacciones célula-célula y célula-matriz.¹³

Funciones

1. Debridar tejido necrótico.
2. Destruir las bacterias contaminantes por medio de la fagocitosis, producción de radicales libres y liberación de moléculas activadoras del complemento. Si no hay mucha contaminación, la inflamación por neutrófilos durará pocos días, en cambio, si hay gran contaminación, el infiltrado inflamatorio agudo se tornará persistente, y se continuará activando la cascada del complemento con mayor reclutamiento de neutrófilos.

3. Liberación de citoquinas, moléculas similares al PDGF, como el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF).⁴

Remoción

Los neutrófilos quedan atrapados en el coágulo y se disecan con éste. Los que permanecen en el tejido viable mueren por apoptosis y luego son removidos por los macrófagos tisulares.

Aparentemente, los neutrófilos no son células críticas en la cicatrización, como se observa en la neutropenia, donde no se afecta este proceso.¹⁴

Monocitos y macrófagos

A medida que evoluciona el proceso inflamatorio, los monocitos remplazan a los neutrófilos y se convierten en la célula predominante. La unión del monocito a proteínas de la matriz, además de promover la fagocitosis, hace que inicie su proceso de metamorfosis y se convierta en un macrófago.

Quimiotaxis

Los monocitos comparten algunos de los factores quimiotácticos con los neutrófilos y otros son específicos para éstos. Estos factores incluyen fragmentos de colágeno, elastina, fibronectina, trombina activada, TGF β , kaliceína y productos de la degradación de la fibrina.

Cuadro 2

Factores quimiotácticos para los neutrófilos

Factor quimiotáctico	Lugar de origen
Fibrinopéptidos	Producto de la acción de la trombina sobre el fibrinógeno
C5a	Cascada del complemento
Leucotrieno B4	Neutrófilos activados
Factor activador plaquetario (PAF)	Células endoteliales o neutrófilos activados
Péptidos formyl-metionyl	Proteínas bacterianas
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y factor 4 plaquetario	Plaquetas
Factor quimiotáctico CXC, IL-8	Leucocitos

Funciones

1. Destruir bacterias y fagocitarlas. La unión de los macrófagos, a través de receptores de integrina a proteínas de la matriz extracelular, hace que se estimule la fagocitosis mediada por Fc y C3b. En heridas contaminadas los macrófagos se superactivan por la fagocitosis de las bacterias, endotoxinas e IL-1. Esto estimula la liberación de más IL-8, que atraerá más neutrófilos causando destrucción mayor.
2. Facilitar el debridamiento. Los macrófagos debridarán tejido a través de la fagocitosis y la digestión de organismos patógenos, detritus y polimorfonucleares muertos. Liberan colagenasa facilitando el debridamiento autolítico.
3. Liberar factores de crecimiento y citoquinas. Los macrófagos liberan productos necesarios para la iniciación y propagación de la formación de tejido nuevo, como IL-1, TGF α y β , PDGF, FGF. Los macrófagos, a diferencia de los neutrófilos, sí son indispensables para la buena evolución de la herida. Se ha visto que animales sin macrófagos tienen una reparación defectuosa.¹⁵

Mastocitos

En estudios recientes se ha demostrado cómo los mastocitos, células dérmicas provenientes de la médula ósea, son claves en la regulación de la fase inflamatoria en estadios tempranos.¹⁶ La degranulación de los mastocitos libera factores quimiotácticos que atraen más células inflamatorias, y mediadores que contribuyen a la reparación y remodelación del tejido dérmico. El TNF α derivado del mastocito y la histamina pueden favorecer la proliferación de los fibroblastos y la regeneración del colágeno; la histamina y heparina pueden promover la angiogénesis, y las proteasas de serina contribuyen a la remodelación de la matriz extracelular.¹⁷

III. PROLIFERACIÓN

En esta etapa, el proceso de cicatrización se encargará de reemplazar los tejidos lesionados, mediante la reepitelización, la formación del tejido de granulación, la reconstitución de la matriz dérmica y la neovascularización.

Los protagonistas de esta etapa serán los queratinocitos, los fibroblastos, las células endoteliales y la matriz extracelular, que cada vez reclama más importancia con sus proteínas, enzimas y factores de crecimiento.

Epitelización

El proceso de reepitelización se inicia algunas horas luego de la injuria, siendo la migración de los queratinocitos la mayor responsable de ello.

Migración

Los queratinocitos sufren un cambio en su fenotipo, que le provee la habilidad para migrar desde el borde de la herida o de los remanentes de anexos. Este cambio consiste en la retracción de los tonofilamentos, la disolución de los desmosomas, la formación de filamentos de actina en el citoplasma de la periferia celular¹⁸, la proyección de pseudópodos hacia la herida y la expresión de queratinas K6 y K16, marcadores del estado activo.¹⁹

En la activación de los queratinocitos intervienen factores de crecimiento, e interleuquinas liberadas por los mismos queratinocitos u otras células cutáneas. Al parecer, existe un ciclo de activación del queratinocito, donde la célula se activa primero por la IL-1, y luego ésta lo transforma en una célula hiperproliferativa y migratoria. También hace que deposite una matriz provisional para la membrana basal rica en fibronectina, que exprese K6 y K16 y libere factores de crecimiento y citoquinas como TNF α , y EGF. Éstos dos últimos retroalimentan el ciclo y mantienen el queratinocito en estado activado.¹⁹

Otros factores que promueven la migración son la fibronectina, el colágeno IV, I, y el TGF β .

En la piel intacta los queratinocitos no están en contacto directo con colágenos de la membrana basal (IV y VII) o de la dermis (I, III, VI), los cuales son activadores de la migración. Además, los queratinocitos basales están en estrecha relación con la laminina de la lámina lúcida, la cual inhibe la migración de éstos; por eso, cuando hay una lesión, se altera la barrera de laminina y se activa la migración.

La fuerza necesaria para que los queratinocitos se movilicen hacia el defecto es generada por la acción coordinada de los queratinocitos basales en el margen de

Biología de la cicatrización

la herida. La acción de la lamelopodia y la creación de un cable de actina que actúa como cuerda que hala y guía, también son piezas importantes en la migración. La movilización a través de la matriz de colágeno se realiza por medio de receptores de integrina. Los queratinocitos igualmente sintetizan y liberan colagenasas tipo I y IV, que ayudan a la movilización y remodelación.

En estudios *in vitro* se observó que la migración y la proliferación son independientes; si a un cultivo de queratinocitos se le agrega laminina, se estimula la proliferación y se inhibe la migración.²⁰ El TGF β inhibe la proliferación del queratinocito, pero puede facilitar su migración.²¹

Regeneración de la membrana basal

Desde el primer día de la injuria los queratinocitos, al migrar a través de la herida, depositan kalinina, un componente de las fibras de anclaje. Cuando éstos han completado la fase migratoria, continúan proliferando y produciendo todos los componentes necesarios para la reconstitución de la membrana basal, entre ellos el colágeno tipo IV, VII y la laminina.²²

Finalización del proceso de migración

Para que el queratinocito sepa cuándo terminar su proceso de migración y proliferación, existen varias señales: el IFN γ producido por las células inflamatorias estimula al queratinocito a expresar queratina K17, que lo convierte en contráctil y facilita la reorganización de la matriz de la membrana basal provisional. El TGF β estimula la producción de queratinas K5 y K14, lo que convierte al queratinocito en una célula basal que iniciará nuevamente su proceso de diferenciación.¹⁹ La reparación de la membrana basal, con el nuevo depósito de laminina, es una señal para el queratinocito que indica que la herida ya está reparada y no hay necesidad de migrar.²¹

Fibroplasia

La fibroplasia se refiere a la formación de tejido de granulación y a la reconstitución de la matriz dérmica. La célula principal de esta fase es el fibroblasto.⁴ La mayoría de autores creen que, así como los queratinocitos, los fibroblastos sufren un cambio fenotípico que modifica sus interacciones con la matriz extracelular para permitirle desarrollar sus funciones.²³ Otros autores piensan que deben existir subpoblaciones de fibroblastos, y que cada

una debe tener funciones específicas en el proceso de cicatrización.²⁴

Proliferación de fibroblastos

Inmediatamente sucede la herida, hay un descenso en la tensión tisular de oxígeno al lesionarse los vasos sanguíneos. La hipoxia favorece la liberación de TGF β 1, PDGF y VEGF, factores de crecimiento estimulantes de la proliferación de los fibroblastos.²⁵ Las citoquinas liberadas por las plaquetas inicialmente, luego los macrófagos y los mismos fibroblastos son necesarios también para la inducción de la proliferación (Cuadro 3).

Migración de fibroblastos

El coágulo de fibrina y fibronectina actúa como matriz provisional apta para la migración de los fibroblastos. Hay una relación importante entre esta matriz, los fibroblastos y el PDGF. En tejido intacto los fibroblastos se encuentran rodeados de una matriz rica en colágeno, son biológicamente inactivos y expresan receptores de integrina α 2. Cuando la matriz es de fibrina/fibronectina, el PDGF hace que el fibroblasto exprese receptores de integrina α 1 y α 5; así se hará posible la migración del fibroblasto al lecho de la herida, donde interactuará con el resto de los factores de crecimiento y citoquinas. Cuando cicatriza la lesión, nuevamente aparece la matriz de colágeno, cesa la expresión de los receptores de integrina α 1 y α 5, aparece otra vez el α 2 y el fibroblasto retorna a su estado de reposo.²⁶

Cuadro 3	
Factores estimuladores de la proliferación de fibroblastos	
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)	
Factor de crecimiento del endotelio (EGF)	
Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)	
Interleuquina 1 (IL-1)	
Factor de necrosis tumoral α (TNF α)	
Factor transformante del crecimiento β 1 (TGF β 1)	
Factor de crecimiento endotelial-vascular (VEGF)	

Además del PDGF, existen otros factores que estimulan la migración de los fibroblastos como el TGFβ y otros. (Cuadro 4).

Cuadro 4 Factores estimuladores del movimiento de los fibroblastos	
Fragmentos del factor 5 del complemento	
Péptidos derivados del colágeno tipo I, II, III	
Fragmentos de fibronectina	
Péptidos derivados de la elastina	
Interleuquina-4	
Tenascina	

Para movilizarse a través del coágulo de fibrina se requiere un sistema proteolítico que está compuesto por enzimas derivadas de los fibroblastos, plasmina y plasminógeno del suero, activador del plasminógeno, colagenasa intersticial (MMP-1, metaloproteinasa de la matriz-1), gelatinasa (MMP-2) y stromelisin (MMP-3). El PDGF estimula la liberación de estas proteínas de los fibroblastos, mientras que el TGFβ induce la secreción de inhibidores de proteinasa. Esto sugiere que hay un estricto control de la degradación de la matriz durante la migración de los fibroblastos.^{27,28} Los fibroblastos, macrófagos y vasos en formación lisan el coágulo de fibrina a medida que migran al sitio de la herida, y al mismo tiempo los fibroblastos van depositando una nueva matriz provisional de fibronectina y ácido hialurónico.

Los fibroblastos entonces afectan la matriz extracelular degradándola, sintetizándola y remodelándola; a su vez, la matriz extracelular afecta a los fibroblastos, regulando su función, incluyendo la habilidad para sintetizar, depositar y remodelarla. Esto se llama "reciprocidad dinámica".

Síntesis de colágeno

La síntesis de colágeno por los fibroblastos se inicia desde el tercer al quinto día y se mantiene durante varias semanas, según sea el tamaño de la herida. Una vez los fibroblastos han migrado a la herida, cambian su función para dedicarse a la síntesis de proteínas. El retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi, que al principio

están dispersos en el citoplasma y fabrican grandes cantidades de fibronectina, se tornan abundantes e inician la fabricación de proteína colágena. Varios de los factores de crecimiento y citoquinas están involucrados en la estimulación de la síntesis de colágeno como TGFβ, PDGF, TNF, FGF, IL-1 e IL-4.

Luego que se ha depositado abundante cantidad de colágeno tipo I, III y VI, los fibroblastos cesan la producción de éste. Parece que el IFNγ y la matriz de colágeno en sí misma pueden inhibir la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno.²⁹ La matriz de fibrina o fibronectina parece que no influye en la inhibición de la producción de matriz por los fibroblastos.

Contracción

Una vez la matriz de colágeno se ha formado, los fibroblastos la remodelan para la contracción de la herida; antes se creía que era el colágeno que la contraía. En 1956 se vio que las heridas contraían en animales con déficit de vitamina C, donde la síntesis de colágeno es defectuosa.³⁰ En 1971 se demostró cómo los fibroblastos asumían funciones y características de células de músculo liso a los cuales llamaron "miofibroblastos", responsables de la contracción.^{31,32}

En la segunda semana de cicatrización los fibroblastos adquieren un fenotipo de miofibroblasto, el cual posee grandes cantidades de microfilamentos de actina en el lado citoplásmico de la membrana, y establece uniones célula-célula y célula-matriz. Los fibroblastos, a través del receptor de integrina α5β1 y otros receptores, se unen a la matriz de fibronectina a través de receptores α1β1 y α2β1 a la matriz de colágeno y mediante uniones directas a otros fibroblastos.

El colágeno que se va formando une sus cabos en el borde de la herida realizando enlaces covalentes, y luego se une al colágeno perilesional. Estas uniones crean una red a través de la herida, y así la tracción que realizan los fibroblastos a la matriz pericelular se puede transmitir, dando como resultado final la contracción.

Los factores que estimulan la contracción de los fibroblastos son el TGFβ, que da la señal para que se inicie ésta; asimismo intervienen la angiotensina, las prostaglandinas, las bradiquinas y las endotelinas.

En el décimo día de la cicatrización los fibroblastos inician su proceso de apoptosis, y hay una transición de una cicatriz rica en fibroblastos y tejido de granulación a una cicatriz acelular.

Angiogénesis

Es importante recordar la diferencia que existe entre la *vásculogénesis*, proceso en donde los precursores de las células endoteliales, llamados angioblastos, forman la red vascular primitiva durante el desarrollo embrionario, y la *angiogénesis* o neovascularización, que es el proceso donde los vasos preformados generan brotes o retoños capaces de formar nuevos vasos.³³

No tendría sentido la formación de tejido nuevo (fibroplasia) si no hubiera vasos sanguíneos formándose al mismo tiempo; por eso, la angiogénesis se inicia al mismo tiempo que la fibroplasia.

Para que se desarrollen los vasos nuevos durante el proceso de la angiogénesis es necesario atravesar una serie de etapas¹⁰:

1. Degradación proteolítica de la membrana basal del vaso progenitor, para que pueda formarse un retoño capilar y la consecutiva migración celular. En esta degradación intervienen colagenasas liberadas como respuesta al estímulo de SPARC (proteína ácida y rica en cisteína de la matriz celular), FGF y plasmina.⁴
2. Migración de las células endoteliales hacia el estímulo angiogénico. Estas células, al segundo día del proceso de cicatrización, al igual que los queratinocitos, sufren un cambio fenotípico que les permite proyectar pseudópodos a través de las membranas basales fragmentadas.
3. Proliferación de células endoteliales inmediatamente por detrás del borde de avance de las células migratorias. Las células endoteliales que quedan en el vaso progenitor proliferan al segundo o tercer día, proveyendo una fuente continua de células endoteliales listas para la angiogénesis.^{5,10}
4. Maduración de las células endoteliales que incluye la formación de la luz vascular, la remodelación de los tubos capilares y la inhibición del crecimiento. La

formación de capilares da origen a ramas que se pueden unir y formar asas, y se van extendiendo hasta formar plexos. Luego, en 1 ó 2 días de remover el estímulo angiogénico, los capilares regresan y se activa la muerte celular programada de la célula endotelial. Las células necróticas son removidas por macrófagos.^{5,10}

5. Reclutamiento de las células periendotheliales (pericitos, fibras musculares) para consolidar los vasos recién formados.

Para que todas estas etapas puedan llevarse a cabo es estrictamente necesaria la intervención de factores de crecimiento, citoquinas, matriz extracelular y receptores especializados. La baja tensión de oxígeno puede también potenciar la angiogénesis al estimular a los macrófagos a liberar factores angiogénicos.

- a. Factores de crecimiento: el estímulo para la proliferación endotelial durante la angiogénesis incluye una disrupción física del vaso sanguíneo, además de una liberación de factores quimiotácticos y mitogénos en el microambiente. Ha habido una gran dificultad en encontrar todos los factores involucrados, y en especial en asignarles una función específica (Cuadro 5).

La mayoría de los estudios en embriones indican que el VEGF y las angiopoyetinas (Ang) juegan un papel especial en la angiogénesis. La Ang-2 interactúa con un receptor de las células endoteliales llamado Tie2, volviéndolas más laxas y disminuyendo el contacto de éstas con la matriz. Esto favorece la acción de factores de crecimiento estimuladores como el VEGF. En cambio, la unión de la Ang-1 al receptor Tie2 favorece el reclutamiento de una serie de células periendotheliales como los pericitos y células de músculo liso, que sirven para estabilizar los vasos recién formados.³⁴

- b. Proteínas de la matriz extracelular: se requiere de una matriz apropiada para facilitar la migración de los vasos en formación.
 - i) Componentes de la matriz provisional como el SPARC, liberado por fibroblastos y macrófagos, junto con la trombospondina y la tenascina, son considerados como proteínas antiadhesivas que

Cuadro 5

Factores de crecimiento estimuladores de la angiogénesis

Factor de crecimiento
VEGF (factor de crecimiento vascular-endotelial)
abFGF (factor de crecimiento de los fibroblastos ácido y básico)
TGF $\alpha\beta$ (factor transformante del crecimiento $\alpha\beta$)
TNF α (factor de necrosis tumoral α)
PD-ECGF (factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas)
PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas)
Angiopoyetinas
IL-8

desestabilizan las interacciones célula-matriz favoreciendo así la angiogénesis.^{35,36}

- ii) Proteasas como los activadores del plasminógeno y las metaloproteinasas (colagenasa, estromelina, gelatinasa) intervienen en la remodelación que ocurre durante la invasión endotelial. Además, estas proteínas escinden a las proteínas extracelulares, produciendo otros fragmentos que regulan la angiogénesis. Por ejemplo, la endostatina es un pequeño fragmento que inhibe la proliferación endotelial y la angiogénesis.^{37,38}
 - iii) Otros, como la heparina y la fibronectina, estimulan a las células endoteliales a proyectar pseudópodos a través de los defectos de la membrana basal del área lesionada.⁵
- c. Receptores celulares: intervienen los receptores de integrina, en especial el $\alpha v\beta 3$, esencial para la formación y mantenimiento de los vasos sanguíneos recién formados. Éste es receptor para el factor de von Willebrand, fibrinógeno/fibrina y fibronectina. En modelos experimentales, si se bloquea por intermedio de anticuerpos el receptor $\alpha v\beta 3$, se bloquea la

angiogénesis.³⁹ En un futuro, este conocimiento podría contribuir al manejo de enfermedades donde la neovascularización juega el papel primordial como el granuloma piógeno, otros tumores vasculares o retinopatía diabética, entre otros.

IV. REMODELACIÓN

Es la última etapa de la cicatrización. Empieza al mismo tiempo que la fibroplasia y continúa por meses después. Es un proceso dinámico que puede variar según las características de la herida y de su entorno. La meta de esta fase es restaurar la barrera cutánea y aumentar la fuerza tensil de la cicatriz.

Las células crecen, se desplazan y se diferencian manteniendo un íntimo contacto con la matriz extracelular y, como se había mencionado anteriormente, la matriz influye decisivamente en estas funciones celulares. La primera matriz que se forma es el coágulo de fibrina, el cual contiene fibronectina, vitronectina, factor von Willebrand, trombospondina y factores de crecimiento. Las fibrillas de fibrina se entrecruzan para formar el coágulo, el cual interactúa con las plaquetas y hacen que éste se integre a la herida, permitiendo la migración y proliferación celular. Además, esta matriz es un reservorio de factores de crecimiento, proteasas y otros reguladores.

Al igual que en la fibroplasia, la célula principal es el fibroblasto, que produce fibronectina, ácido hialurónico, proteoglicanos y colágeno, cada uno con funciones vitales para la buena evolución de la cicatriz. Con el tiempo, la fibronectina y el ácido hialurónico van desapareciendo, los haces de colágeno crecen y aumenta la fuerza tensil. Simultáneamente se van depositando proteoglicanos, los cuales darán elasticidad a la cicatriz.

Fibronectina

Es producida por los fibroblastos bajo el estímulo del TGF β y por otras células como monocitos y células endoteliales. Es un dímero de 250-350 kD unidos por puentes disulfuro; tiene varios sitios de unión a la matriz extracelular y una región de unión a las células que contiene la secuencia de arginina-glicina-ácido aspártico (RGD).

La fibronectina, al quinto día de la cicatrización (durante la formación del tejido de granulación), provee un sustrato provisional, apto para la migración de las células. También,

posee un fragmento quimiotáctico para los fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos; además, puede opsonizar los detritus y activar macrófagos. Se va depositando en la misma dirección del eje de movimiento de los fibroblastos y, posteriormente, sobre este mismo eje se depositará el colágeno. Los miofibroblastos se unen a la fibronectina y la utilizan para contraer la herida. Todavía no se sabe cómo los fibroblastos modifican sus mecanismos de adhesión para poder migrar a través de la matriz. Es posible que se liberen proteinasas que actúen en sitios específicos para modular el ensamblaje de los fibroblastos con el citoesqueleto de actina.⁴⁰ Otra propuesta es la liberación de otras moléculas como SPARC, trombospondina, dermatán sulfato o tenascina, que favorecen la expresión de las metaloproteininas y además tienen propiedades adhesivas y antiadhesivas.⁴⁰

La matriz inicial de fibronectina se va degradando lentamente por proteasas, y poco a poco se va reemplazando por la matriz colágena.

Ácido hialurónico (AH)

Es un glucosaminoglicano compuesto por disacáridos de N-acetil glucosamina y ácido glucurónico, sintetizado en la membrana plasmática; su característica más importante es la capacidad de captar moléculas de agua. Es uno de los componentes principales del tejido de granulación inicial. Aparece tempranamente, disminuye en los días 5 al 10 y luego se mantiene constante, y facilita la adhesión-despegamiento entre la membrana celular y la matriz durante la migración. También hidrata y aumenta el espacio intersticial, facilitando la reclusión y proliferación celular. Se han identificado receptores de membrana específicos para el AH, los cuales están implicados en el movimiento celular; por ejemplo, el receptor CD44 y el RHAMM (movilidad mediada por AH), éste último estimulado por el TGF β .³⁰

A medida que madura el tejido de granulación, el AH disminuye por la acción de la hialuronidasa para ser reemplazado por los proteoglicanos y colágeno.

Proteoglicanos (PG)

Son moléculas conformadas por una proteína central unida a uno o más polisacáridos llamados glucosaminoglicanos. Se designan de acuerdo con la estructura del principal disacárido que se repite. Entre los más frecuentes

están el heparán sulfato, el condroitín sulfato y el dermatán sulfato, los cuales regulan la estructura y la permeabilidad del tejido conectivo. Forman parte de las proteínas de la membrana y pueden modular el crecimiento y la diferenciación celular. Por ejemplo, el sindecán, un proteoglicano de superficie celular, puede favorecer la unión del FGF a su receptor. También actúan como reguladores de los factores de coagulación y de la degranulación de los mastocitos y plaquetas. Por ejemplo, la heparina y el heparán sulfato pueden interactuar con la antitrombina III y formar complejos que inhiben el factor Xa y la trombina. El versicán puede promover la migración disminuyendo la adhesión.⁴¹

La matriz extracelular rica en PG aumenta durante la 2ª semana de la herida. Hay evidencia que los PG tienen la capacidad de regular la fibrillogénesis. Por ejemplo, el condroitín 4 sulfato acelera la polimerización de los monómeros de colágeno *in vitro*.⁴² En resumen, la matriz de proteoglicanos tiene efectos directos en la función celular, modula la producción del colágeno y contribuye a la elasticidad de la cicatriz.

Colágeno

Son glicoproteínas de la matriz extracelular compuestas por 3 cadenas que forman triple hélices. Hay 18 tipos de colágeno conocidos, del I al XVIII, en orden cronológico según su descubrimiento. Los de mayor interés en el tema son: el colágeno fibrilar I, III, V, el de la membrana basal y otros del intersticio como el VI y VIII (Cuadro 6).

Luego del quinto día se comienza a depositar el colágeno tipo I. El pico de la producción del tipo I y III está entre el día 7 y 14. El depósito del colágeno tipo V se inicia paralelo a la formación de vasos, mostrando cómo estas dos estructuras contienen alto contenido de éste.⁴³ La producción del tipo VI por parte de las células endoteliales y fibroblastos tiene su pico entre la 1ª y 2ª semana, y es fundamental para el anclaje de los vasos nuevos.⁴⁴

Funciones del colágeno

1. Proporcionar la fuerza tensil.
2. Los péptidos derivados del colágeno actúan como factores quimiotácticos para fibroblastos *in vitro* y pueden tener una actividad similar *in vivo*.⁴⁵

Cuadro 6.
Principales tipos de colágeno. (Modificado de Cotran RS, Kumar V, Collins T. Pathologic Basis of disease 1999; 89:111)

Tipo	Características	Distribución
I	Haces de fibra agrupadas de gran resistencia elástica	Piel (80%), hueso (90%), tendones, la mayoría de otros órganos
II	Fibrillas delgadas: proteína estructural	Cartilago (50%), humor vítreo
III	Fibrillas delgadas: plegables	Vasos sanguíneos, útero, piel (10%)
IV	Amorfo	Todas las membranas basales
V	Amorfo/fibrillas finas	2-5% de tejidos intersticiales, vasos sanguíneos
VI	Amorfo/fibrillas finas	Tejidos intersticiales
VII	Filamento de anclaje	Unión dermoepidérmica
VIII	Amorfo probablemente	Endotelio-membrana de Descemet
IX	Posiblemente involucrado en el desarrollo del cartilago	Cartilago

3. Puede alterar el fenotipo y función de varias células a través de receptores de integrina para el colágeno como $\alpha 1\beta 1$ y $\alpha 2\beta 1$.

Por ejemplo, las matrices de colágeno reducen la proliferación celular, y la síntesis de más colágeno induce la procologenasa. Tal vez la matriz de colágeno en el tejido de granulación maduro reduzca la habilidad de los fibroblastos para producir más colágeno, pero promueva su habilidad para remodelarlo. Esta reciprocidad dinámica entre células y matriz extracelular continúa hasta que se establezca de nuevo un equilibrio entre las células y la matriz.

Remodelación tisular-metaloproteinasas

En un año el colágeno tipo III es reemplazado por el tipo I para aumentar la fuerza tensil de la cicatriz. Para esto, es necesario sintetizar colágeno nuevo y destruir el viejo, dando como resultado final la remodelación del armazón o trama del tejido conjuntivo.

La degradación del colágeno y de otras proteínas de la matriz se consigue gracias a una familia de metaloproteinasas de la matriz, cuya actividad depende de los iones de zinc. Éstas deben diferenciarse de las proteinasas de serina como la elastasa, las cininas, plasmina y otras

enzimas proteolíticas importantes que también pueden degradar los componentes de la matriz.

Se han identificado diez metaloproteinasas y se han dividido en tres grupos⁴:

1. Colagenasas:

a) Colagenasa intersticial (MMP-1): prototipo de las metaloproteinasas, la cual actúa sobre el colágeno tipo I, II, III, VII y X.

b) Colagenasa de neutrófilo (MMP-8): degrada el colágeno tipo II, III, pero es más activa contra el tipo I.

2. Gelatinasas: pueden degradar colágeno denaturalizado o amorfo (gelatin) y fibronectina. En este grupo se destacan:

a) Gelatinasa A (MMP-2): degrada gelatinas, colágeno tipo IV y elastina.

b) Gelatinasa B (MMP-9): producida por macrófagos, polimorfonucleares y queratinocitos.

3. Estromelisin: actúan sobre diversos componentes de la matriz. Se encuentran en este grupo:

Biología de la cicatrización

- a) Estromelisinina 1 (MMP-3) y estromelisinina 2 (MMP-10): actúan sobre los proteoglicanos, fibronectina, laminina, gelatinas y colágenos III, IV y IX.
- b) Matrilisina (MMP-7): degrada principalmente la fibronectina, gelatinas y elastina.

Son sintetizadas por los fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y queratinocitos. Son proteínas de una sola cadena con un átomo de zinc en el centro de la molécula, que descomponen el colágeno, cortando la triple espiral en dos fragmentos desiguales que quedan expuestos a la digestión por otras proteasas.

Las MMPs son estimuladas por factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular. Se estabilizan con el calcio y se activan en la presencia de plasmina. Su síntesis se inhibe por el TGFβ, los esteroides y su acción se bloquea por varios quelantes como el inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP) o por la α2-macroglobulina (Figura 4).

La remodelación no es solamente la remoción del exceso de macromoléculas producidas durante la fase proliferativa, sino que, igualmente, las células retornan a un fenotipo estable, el colágeno más abundante nuevamente es el tipo I y el tejido de granulación exuberante desaparece.

Las heridas ganan un 20% de su fuerza tensil para la tercera semana, luego ésta se incrementa lentamente hasta un 70% de la fuerza tensil pre-lesional.

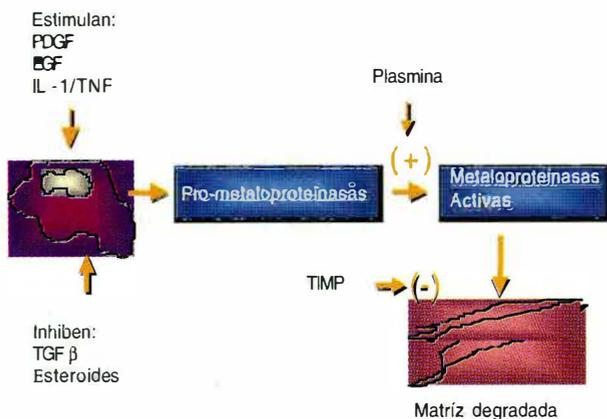


Figura 4. Regulación de las metaloproteinasas.

INTEGRINAS

Las integrinas son la familia principal de receptores de la superficie celular que actúan mediando la unión de las células a la matriz extracelular, y son vitales para la comunicación célula-matriz y célula-célula. Su papel en la adhesión las convierte en unos elementos esenciales para la extravasación leucocitaria, la agregación plaquetaria y la cicatrización de heridas.¹⁰

Son glucoproteínas con dos subunidades (α y β), tienen un dominio intracelular, uno transmembrana y otro extracelular.^{21,46} Existen 14 clases de subunidades α y 8 clases de subunidades β, que al combinarse crean al menos 20 heterodímeros de integrinas. La combinación específica determina el tipo de molécula a ligar (Cuadro 7). El dominio intracelular es el que determina la función específica de la integrina⁴, mientras que la porción extracelular se encarga de unirse a los diferentes componentes de la matriz como la fibronectina, laminina y algunos colágenos gracias al reconocimiento de la secuencia RGD antes descrita.

Dos hipótesis, no mutuamente excluyentes, pueden explicar el sistema de transducción de señales ocasionado por la unión del ligando al receptor de integrina:

1. Los receptores de las integrinas reorganizan el citoesqueleto de actina, alteran la arquitectura del citoplasma y, de esta manera, inducen la generación de señales bioquímicas intracelulares que producirán una acción determinada.⁴⁷
2. La unión del ligando al receptor de integrina induce la formación de adhesiones locales, donde se conectan los complejos del citoesqueleto intracelular. Proteínas como la talina, vinculina, α-actinina, tensina y paxilina se fijan a estas adhesiones. Estos complejos de integrina-citoesqueleto funcionan igual que los receptores activados, y reclutan a los componentes de los sistemas de señalización intracelular.¹⁰

FACTORES DE CRECIMIENTO

El proceso de cicatrización normal requiere de la coordinación de una gran variedad de actividades celulares como la fagocitosis, quimiotaxis, mitogénesis, síntesis de colágeno, o de otros componentes de la matriz, la

Cuadro 7.

Principales tipos de integrinas (Modificado de Falabella AF, Valencia IC. Med Cutan Iben Lat Am 2000; 28:144-161).

Integrina	Función y receptor
$\alpha 1\beta 1$	Se une al colágeno, laminina
$\alpha 2\beta 1$	Se une al colágeno, laminina. Favorece la migración de queratinocitos. Regula el EGF.
$\alpha 3\beta 1$	Se une al colágeno, RGD de laminina y fibronectina. Inhibe la migración de queratinocitos. Regula el PDGF.
$\alpha 4\beta 1$	Se une a fibronectina. Facilita la migración de fibroblastos.
$\alpha 5\beta 1$	Se une a RGD de fibronectina. Favorece la migración de queratinocitos y fibroblastos. Regula el PDGF y TGF
$\alpha 6\beta 1$	Se une a laminina.
$\alpha 7\beta 1$	Se une a laminina.
$\alpha v\beta 3$	Se une a laminina, músculo liso, vasos, fibrinógeno, fibrina, fibronectina.
$\alpha v\beta 4$	Se une a laminina, epiligrina, kalinina.
$\alpha v\beta 5$	Se une a vitronectina. Favorece la migración de queratinocitos.
$\alpha v\beta 6$	Se une a fibronectina, tenascina.

contracción o la remodelación. Para todas estas funciones se requiere de la presencia de reguladores, promotores o inhibidores, dentro de los cuales los más importantes son los factores de crecimiento (GF, growth factor).

Los GF son proteínas de 4.000 a 60.000 D que afectan la actividad celular en concentraciones pequeñas, de manera endocrina, paracrina o autocrina (Cuadro 8). Los GF activan la célula vía tirosina-quinasa. Cada célula tiene diferente número de receptores para diversos tipos de GF. Según la concentración del GF y del número de receptores, será la intensidad de la respuesta. La matriz extracelular

es una influencia importante sobre la acción de los GF, puesto que puede afectar la solubilidad de los factores y así regular la cantidad de factor disponible; puede actuar como un reservorio de factores, atrapándolos para luego liberarlos de una manera controlada, e influenciar el tipo de respuesta que una célula da a un factor determinado.

Los nombres adjudicados a los factores de crecimiento no son los mejores. Fueron asignados según la célula que los produce o por la primera acción que les fue descubierta. Ahora se sabe que los GF pueden provenir de varios tipos celulares y tener varias acciones.

Cuadro 8
Principales tipos de factores de crecimiento¹⁰

Factor de Crecimiento	Fuente de origen	Célula blanco	Comentarios
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	plaquetas saliva, orina, leche, plasma	Endotelio fibroblastos epitelio	-Estimula la proliferación de los queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales. ^{4,48} -Estimula las células a continuar el ciclo celular G1→S→G2→M. ⁴⁸
Factor de crecimiento de fibroblastos ácido y básico (α FGF y β FGF)	Monocitos macrófagos endotelio cerebro	Endotelio fibroblastos queratinocitos	-Estimula la proliferación de fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales. Estimula la iniciación del ciclo celular: G0→G1 ⁴⁸ . -Promueve el depósito de la matriz y la contracción de la herida. -El β FGF es 10 veces más angiogénico ⁴⁸ .
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)	Plaquetas endotelio monocitos macrófagos músculo liso	Fibroblastos músculo liso	-Estimula la proliferación de fibroblastos y células de músculo liso. ⁴ Estimula la iniciación del ciclo celular: G0→G1 -Estimula el depósito de fibronectina y a. hialurónico. ⁴⁹ -Activa la expresión del TGF β -Quimiotáctico para neutrófilos, macrófagos y fibroblastos. ⁴⁸
Factor transformante del crecimiento α (TGF α)	Macrófagos plaquetas epitelio		-Similar al EGF (30% de homología estructural). -Puede estimular receptores del EGF. -Estimula el crecimiento de células mesenquimales, endoteliales y queratinocitos. -Quimiotáctico para células endoteliales. -Cofactor necesario para la estimulación del fibroblasto por parte del TGF β .
Factor transformante del crecimiento β (TGF β)	Plaquetas neutrófilos linfocitos macrófagos mastocitos hueso	Endotelio fibroblasto epitelio monocitos linfocitos	-Induce la liberación de FGF, PDGF, IL-1 y TNF α por parte de los macrófagos. -Quimiotáctico para monocitos, neutrófilos, fibroblastos. -Estimula la proliferación de fibroblastos y la producción de colágenos tipo I y III. -Participa en la contracción y remodelación de la cicatriz. -Angiogénico en la presencia de un cofactor ⁴⁸ .
Factor de necrosis tumoral α (TNF α)	Macrófagos mastocitos linfocitos T	Neutrófilos fibroblastos	-Estimula la producción de proteasas en los macrófagos -Incrementa la permeabilidad vascular. -Mitógeno para fibroblastos. -Estimula la angiogénesis. ⁴⁸ -Inhibe la síntesis de colágeno. ⁴

Biología de la cicatrización

Factor de Crecimiento	Fuente de origen	Célula blanco	Comentarios
Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)	Fibroblastos hígado	Fibroblastos queratinocitos	-Estimula la proliferación de los fibroblastos y células endoteliales. ⁴ -Quimiotáctico -Estimula la síntesis de proteoglicanos y colágeno. ⁴⁸ -Efectos similares a la hormona del crecimiento.
Interleuquina-1 (IL-1)	Linfocitos queratinocitos macrófagos	Monocitos queratinocitos fibroblastos neutrófilos	-Estimula la producción de proteoglicanos, colágeno y colagenasa (MMP-1). -Estimula la producción de proteasas en los macrófagos. -Quimiotáctico para los neutrófilos.
Otras interleuquinas	Macrófagos queratinocitos linfocitos otros	Queratinocitos fibroblastos endotelio	-Quimiotáctico para los fibroblastos (IL-4) -Angiogénico (IL-8) -Síntesis de TIMP (IL-6)
Factor de crecimiento de los queratinocitos (KFK)	Fibroblastos	Queratinocitos	-Estimula la migración, proliferación y diferenciación de los queratinocitos ⁵⁰
Factor de crecimiento de células endoteliales y vasculares (VEGF)	Queratinocitos	Endotelio	-Incrementa la permeabilidad vascular -Mitógeno para células endoteliales ⁵⁰
Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF)	Endotelio fibroblastos	Células del tejido conectivo	-Quimiotáctico y mitógeno para las células del tejido conectivo ⁵⁰
Factor de crecimiento derivado de los leucocitos (LDGF)	Macrófagos neutrófilos linfocitos T	Células del tejido conectivo	-Quimiotáctico y mitógeno para las células del tejido conectivo ⁵⁰
Interferón α	Linfocitos fibroblastos	Fibroblastos	-Inhibe la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno ⁴⁸ -Activa macrófagos -Regula otras citocinas
Factor de crecimiento placentario (PLGF)	Queratinocitos	Endotelio	-Factor de crecimiento de la familia del VEGF. -Contribuye en el desarrollo endotelial y linfático ⁵¹
Factor estimulador de colonias de granulocitos derivado del queratinocito (KDGm-CSF)	Queratinocitos macrófagos linfocitos fibroblastos endotelio células dendríticas	Queratinocitos macrófagos linfocitos fibroblastos endotelio células dendríticas	-Regula la proliferación de los queratinocitos luego de la injuria -Es pleiotrópico -Favorece la liberación de citoquinas (IFN γ e IL-6) y de factores quimiotácticos para leucocitos -Regula los fibroblastos -Es angiogénico (estimula TGF β) ⁵²

Biología de la cicatrización**SUMMARY**

Wounds are classified as acute or chronic according to time of onset, and as deep or superficial according to their extension. The healing process is divided in four phases which are not mutually exclusive but rather overlapping in time. I. Hemostasis, where the platelet is the most important cell, coupled with the coagulation cascade, which besides completing hemostasis, provides a matrix scaffold and produces other inflammatory molecules necessary for the recruitment of cells to the injured site. II. Inflammation, where neutrophils, monocytes and lymphocytes debride

unwanted material and release growth factors and cytokines that stimulate the following process. III. Tissue proliferation, where all the lost tissues are replaced by means of the reepithelialization, fibroplasias and neovascularization. IV. Tissue remodeling, where the transition from a provisional matrix to a collagenous scar occurs. Growth factors and cytokines are required so that all these processes can be carried out successfully, each one requiring specific receptors and performing functions that regulate proliferation, migration and cellular differentiation.

Key words: wound healing, growth factors, cytokines, collagen.

BIBLIOGRAFÍA

- Falabella AF, Valencia IC. Aspectos básicos en la cicatrización de las heridas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2000; 28:144-161.
- Mertz PM. Experimental animal wound models. *Wounds* 2001;13:9-23.
- Kirsner R, Eaglstein W. The wound healing process. *Dermatol Clin* 1993; 11:629-640.
- Falabella AF, Falanga V. Wound Healing. *Biology of the Skin* 2001;19:281-297.
- Clark RA. Mechanisms of cutaneous wound repair. En: Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K, Freedberg I, Austen K. *Dermatology in General Medicine*, New York, McGraw-Hill 1999:326-341.
- Damsky CH, Werb Z. Signal transduction by integrin receptors for extracellular matrix: Cooperative processing of extracellular information. *Curr Opin Cell Biol* 1992; 4:772-781.
- Huhtala P, Humphries MJ, McCarthy JB, et al. Cooperative signaling by $\alpha 5\beta 1$ and $\alpha 4\beta 1$ integrins regulates metalloproteinase gene expression in fibroblasts adhering to fibronectin. *J Cell Biol* 1995; 129:867-879.
- Tremble P, Damsky CH, Werb Z. Components of the nuclear signaling cascade that regulate collagenase gene expression in response to integrin-derived signals. *J Cell Biol* 1995; 129:1707-1720.
- Xu J, Clark RA. Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. *J Cell Biol* 1996; 132:239-249.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Tissue repair: cellular growth, fibrosis and wound healing. En: Robbins. *Pathologic Basis of Disease*. WB Saunders, Filadelfia 1999; 89:111.
- Olman MA, Mackman N, Gladson CL, et al. Changes in procoagulant and fibrinolytic gene expression during bleomycin-induced lung injury in the mouse. *J Clin Invest* 1995; 96:1621-1630.
- Eltzman DT, McCoy RD, Zheng X, et al. Bleomycin-induced fibrosis in transgenic mice that either lack or overexpress the murine plasminogen activator inhibitor 1-gene. *J Clin Invest* 1996; 97:232-237.
- Gresham HD, Goodwin JL, Allen PM, et al. A novel member of the integrin receptor family mediates Arg-Gly-Asp stimulated neutrophil phagocytosis. *J Cell Biol* 1989; 108:1935-1943.
- Simpson DM, Ross R. The neutrophilic leukocyte in wound repair. A study with antineutrophil serum. *J Clin Invest* 1972; 51:2009-2023.
- Clark RA. Wound repair, overview and general considerations. En: *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. RA Clark, New York, Plenum, 1996:3-50.
- Weller K, Knop J, Maurer M. Mast cells promote wound healing by initiating inflammation. *J Clin Invest* 2001; 117:764-820.
- Hebda PA, Collins MA, Tharp MD. Mast cell and myofibroblast in wound healing. *Dermatol Clin* 1993; 11:685-696.
- Gabbiani G, Chapponnier C, Huttner I. Cytoplasmic filaments and gap junctions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing. *J Cell Biol* 1978; 76:561-568.
- Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, et al. Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J Clin Invest* 2001; 116:633-640.
- Woodley DT, Bachmann PM, O'Keefe EJ. Laminin inhibits human keratinocyte migration. *J Cell Physiol* 1988; 136:140-146.

21. Woodley DT, Chen JD, Kim JP, et al. Re-epithelialization, human keratinocyte locomotion. *Dermatol Clin* 1993; 11:641-646.
22. Larjava H, Salo T, Haapassaimi K, et al. Expression of integrins and basement membrane components by wound keratinocytes. *J Clin Invest* 1993; 92:1425-1435.
23. Clark RA. Biology of dermal wound repair. *Dermatol Clin* 1993; 11:647-666.
24. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatol Clin* 1993; 11:629-640.
25. Falanga V, Martín TA, Tagaki H, et al. Low oxygen tension increases mRNA levels of $\alpha 1$ procollagen in human dermal fibroblasts. *J Cell Physiol* 1993; 157:408-412.
26. Xu J, Clark RA. Extracellular matrix alters PDGF regulation of fibroblast integrins. *J Cell Biol* 1996; 132:239-249.
27. Laiho M, Saksela O, Keski-Oja J. Transforming growth factor β induction of type-1 plasminogen activator inhibitor *J Biol Chem* 1987; 262:17467-17474.
28. Overall CM. Independent regulation of collagenase, 72kD progelatinase, and metalloendoproteinase inhibitor expression in human fibroblasts by transforming growth factor β . *J Biol Chem* 1989; 264:1860-1869.
29. Clark RA, Nielsen LD, Welch MP, et al. Collagen matrices attenuate the collagen synthetic response of cultured fibroblasts to TGF β . *J Cell Sci* 1995; 108:1251-1261.
30. Abercrombie M. Wound contraction in relation to collagen formation in scorbutic guinea pigs. *J Embryol Exp Morphol* 1956; 4:167-175.
31. Majno G, Gabbiani G. Contraction of granulation tissue in vitro: Similarity to smooth muscle. *Science* 1971; 173:548-550.
32. Gabbiani G, Hirschel BJ, Ryan GB, et al. Granulation tissue as a contractile organ: a study of structure and function. *J Exp Med* 1972; 135:719-734.
33. Risau W. Mechanism of angiogenesis. *Nature* 1997; 386:671-674.
34. Maisonpiere PC, Suri C, Jons P, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997; 277:55-60.
35. Gailit J, Clark RA. Wound repair in the context of the extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* 1994; 6:717-725.
36. Bornstein P. Diversity of functions is inherent in matricellular proteins: an appraisal of thrombospondin 1. *J Cell Biol* 1995; 130:503-506.
37. Sage EH. Pieces of eight: bioactive fragments of extracellular proteins as regulators of angiogenesis. *Trends Cell Biol* 1997; 7:182-186.
38. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin, an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997; 88:277-285.
39. Brooks PC, Clark RA, Chersesh DA. Requirement of vascular integrin $\alpha\beta 3$ for angiogenesis. *Science* 1994; 264:569-571.
40. Tremble PM, Lane TF, Sage EH, et al. SPARC, a secreted protein associated with morphogenesis and tissue remodeling, induces expression of metalloproteinases in fibroblasts through a novel extracellular matrix-dependent pathway. *J Cell Biol* 1993; 121:1433-1434.
41. Scott FE. Proteoglycan-fibrillar collagen interactions in tissues: Dermatan sulfate proteoglycans a tissue organizer. En: JE Scott. *Dermatan Sulfate Proteoglycans: Chemistry, Biology, Chemical Pathology*, Londres 1993:165-181.
42. Yamagata M, Saga S, Kato M. Selective distributions of proteoglycans and their ligands in pericellular matrix of cultured fibroblasts: Implications for their roles in cell-substratum adhesion. *J Cell Sci* 1993; 106:55-65.
43. Hering TM, Marchant RE, Andeson JM. Type V collagen during granulation tissue development. *Exp Mol Pathol* 1983; 39:219-229.
44. Keene DR, Engvall E, Glanville RW. Ultrastructure of type VI collagen in human skin and cartilage suggests an anchoring function for this filamentous net-work. *J Cell Biol* 1988; 107:1995-2006.
45. Postlewaite AE, Seyer JM, Kang AH. Chemotactic attraction of human fibroblast to type I, II, and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75:871-875.
46. Hynes RO. Integrins: Versatility, modulation and signalling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69:11-25.
47. Clark EA, Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: The road taken. *Science* 1995; 268:233-239.
48. Lawrence WT, Diegelmann RF. Growth Factors in Wound Healing. *Clin Dermat* 1994; 12:157-169.
49. Beer HD, Longaker MT, Werner S. Reduced expression of PDGF and PDGF receptors during impaired wound healing. *J Clin Invest* 1997; 109:132-138.
50. Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, et al. Cuidado y cicatrización de las heridas. En: Cohen IK, Diegelmann RF, Crossland MC. *Principios de Cirugía* 1994:287-312.
51. Failla CM, Odoriso T, Cianfarani F. Placental growth factor is induced in human queratinocytes during wound healing. *J Clin Invest* 2000; 115:388-395.
52. Mann AA, Breuhahn K, Schirmacher P, et al. Keratinocyte-derived G-Mac CSF accelerates wound healing. *J Clin Invest* 2001; 117:1382-1390.



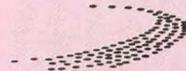
Ya no existe una sola razón
para usar jabón, déle a la piel
la naturalidad de su pH...

Lipiel® Syndet

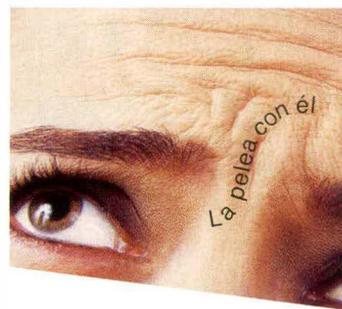
Sustituto del jabón
El pH de la Piel



NSC: 2002 C06786


NovaDerma
LABORATORIOS

Momentos que marcan a su paciente



BOTOX[®] —Cosmética

Permita que su paciente se exprese con tranquilidad

- *Primera Toxina Botulínica Tipo A aprobada por el INVIMA en líneas hiperfuncionales.*
- *La Toxina Botulínica Tipo A con el mejor perfil de seguridad.*
- *Mínima difusión del sitio de inyección.*
- *La mejor relación costo-beneficio para su paciente.*
- *Procedimiento mínimamente invasivo, sin cicatrices*
- *Sin cirugías, ni post-operatorio*
- *Resultados visibles luego de 72 horas*

Eficacia comprobada
En líneas periorbitales, frontales
glabelares, peribucales y cuello, también
en hiperhidrosis axilar y palmar.

ALLERGAN
ofrece programas de
educación continuada

Composición: Cada vial contiene Clostridium botulinum tipo A, 4.8 mg (100 U), cloruro de sodio, 0.9 mg, y albúmina sérica humana, 0.5 mg. **Indicaciones:** Tratamiento de la hiperactividad muscular en las patologías abajo relacionadas por su acción como inhibidor de la liberación de la acetilcolina presináptica. Oftalmología: blefarospasmo esencial benigno o asociado a distonias, estrabismo y distonía focal. Neurología: parálisis cerebral, temor, espasticidad distónica, mioclonías, espasmo hemifacial, cefalea tensional, tortícolis espasmódica. Urología: hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. Otorrinolaringología: temblor palatino esencial, distonia espasmódica. Dermatología: hiperhidrosis refractaria o tratamientos convencionales. Traumatología / ortopedia: parestimias espásticas, espasmos en espalda cuello y espalda dorsal asociados a contracturas patológicas. Brucismo temporomaxilar. Proctología: fissura anal. Gastroenterología: acalasia. Tratamiento de líneas faciales hiperfuncionales. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Cuando se estén administrando antibióticos, aminoglicósidos, estreptomicina o cualquier otro producto que interfiera en la transmisión neuromuscular. Cuando existan trastornos generalizados de la actividad muscular. En caso de inflamación o infección en el punto de inyección. Embarazo. Lactancia. Miastenia gravis. **Advertencias:** Solo administración por especialistas. **Precauciones:** No exceder la dosis y frecuencia de la administración recomendada. La eficacia del producto depende de su adecuada administración. **Dosis:** La dosis y frecuencia de administración depende de la indicación y la edad del paciente a tratar. Para estrabismo la dosis máxima recomendada no debe exceder de 25 U y para blefarospasmo no debe exceder de 200 U. **Efectos colaterales:** Píasis, diplopía. **Condiciones de almacenamiento:** Mantener congelada a -5°C. Debe reconstituirse en solución salina no preservada. Después de reconstituido debe refrigerarse y usarse en su totalidad antes de 4 horas. **Presentación comercial:** Vial de 100 U, polvo seco al vacío (Reg. San. No.: M-014172 M.S.)

1. M. Nazarian, H. Hamm, L. Kline, K. Reims. Botulinum toxin type A in the treatment of focal, axillary and palmar hyperhidrosis and other hyperhidrotic conditions. European Journal of Neurology 1998; Vol. 6 (suppl 4).
2. H. Nawar, C. Swearing, S. Aquilino. Treatment of focal hyperhidrosis with botulinum toxin type A. Brief overview of methodology and 2 years experience. European Journal of Neurology 1999; Vol. 6 (suppl 6).
3. A. Conrath, F. Conrath. Clinical indications and injection technique for the cosmetic use of Botulinum A Toxin. Published by Elsevier Science Inc. 1998.
4. A. Conrath, F. Conrath. History of Cosmetic Use of Botulinum A Toxin. Published by Elsevier Science Inc. 1998.
5. F.S. Brandt, B. Belman. Cosmetic Use of Botulinum A Toxin for the Aging Neck. Published by Elsevier Science Inc. 1998.

Casos Clínicos

Calcifilaxis

Lucy García R.
Andrés Alexis Andrade A.
Martha Lucía González T.

RESUMEN

La calcifilaxis es un síndrome caracterizado por lesiones cutáneas dolorosas, nódulos subcutáneos, isquemia tisular y necrosis de piel, debido a calcificación metastásica de arterias de pequeño y mediano calibre en dermis y tejido celular subcutáneo, asociado con falla renal crónica. Reportamos un paciente de sexo masculino de 44 años de edad, con aparición de úlceras dolorosas en miembros inferiores y compromiso de la función renal. La histopatología muestra depósito de calcio en vasos sanguíneos de dermis y tejido celular subcutáneo con necrosis y trombosis.

Palabras clave: calcifilaxis, insuficiencia renal, paratohormona.

CASO CLÍNICO

Hombre de 44 años con historia de 4 meses de evolución de aparición de dolor en ambos talones, dificultad para caminar; 2 semanas previas a la consulta, aparición de placas purpúricas, induradas, seguidas por ulceraciones de bordes irregulares, con costra necrótica adherente en su superficie, intensamente dolorosas, rodeadas de induración eritematoviolácea, localizadas en cara lateral de piernas (Figura 1).

Los exámenes de laboratorio revelan anemia con una hemoglobina de 6.8 g/dl, hematocrito 22%, leucocitos 10.600/ml, neutrófilos 77%, linfocitos 23%, creatinina 17 mg/100 ml, calcio 9 mg/100 ml, y fósforo 8.4 mg/100 ml. Uroanálisis, VDRL y HIV negativos. Con estos hallazgos se hace impresión diagnóstica de insuficiencia renal crónica y calcifilaxis.



Figura 1. Úlceras con escara necrótica en tercio distal de pierna.

Lucy García R, Docente Dermatología Universidad del Valle, Cali.

Andrés Alexis Andrade A, RIII Dermatología Universidad del Valle, Cali.

Martha Lucía González T, Dermatóloga Universidad del Valle, Cali.

Correspondencia: Lucy García Rodríguez, calle 31 No. 31-63 consultorio 205, Clínica Nuestra Señora del Palmar, teléfono: 2-2728318, fax: 2-2756132, Palmira, Valle, Colombia. E-mail: lucyga@latinmail.com

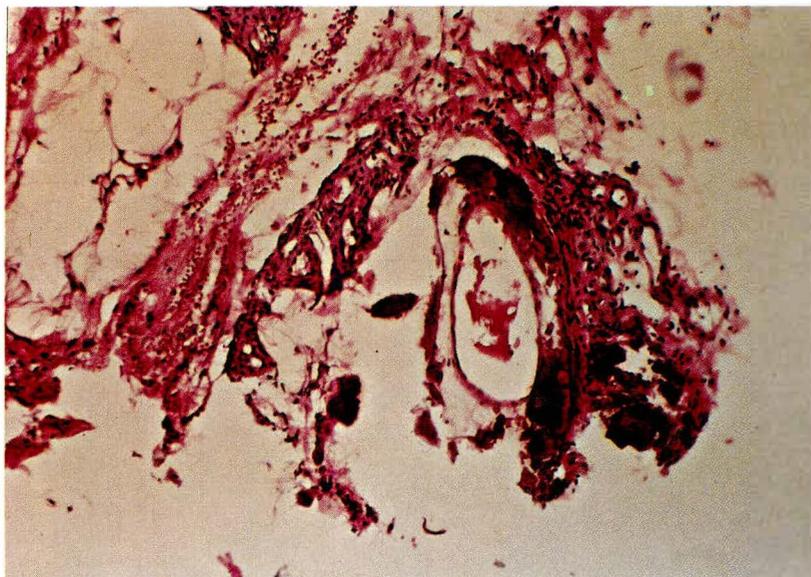


Figura 2. Depósito de calcio en la pared de una arteria de mediano calibre en tejido celular subcutáneo, característico de calcifilaxis.

Se realiza biopsia de lesiones de miembros inferiores, en la que se observa depósito de calcio en capa media de vasos del tejido celular subcutáneo, con hiperplasia de la íntima y trombosis de algunas arterias, confirmando el diagnóstico (Figura 2).

Se inicia manejo con hemodiálisis 3 veces por semana, hidróxido de aluminio, medidas locales y apósitos hidrocoloides en úlceras.

DISCUSIÓN

Calcifilaxis es un fenómeno inusual, generalmente fatal, caracterizado por ulceraciones cutáneas progresivas asociado con compromiso renal crónico y calcificación metastásica de la media de arterias de pequeño y mediano calibre.¹

La calcifilaxis ocurre casi exclusivamente en pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en menos del 1%, y en el 4.1% de pacientes en hemodiálisis.² Afecta más a mujeres que a hombres en una relación de 3:1. El rango de edad es de 6 meses a 83 años con un promedio de 48 años. Se han postulado como factores de riesgo diabetes,

deficiencia de proteína S y proteína C, hiperlipidemia, el hábito de fumar e inmunosupresión.^{3,4} Según su localización se definen dos variantes clínicas: distal y proximal. Las lesiones distales se presentan generalmente sobre la región pótero-lateral de piernas, pueden comprometer los dedos de manos y pies, y el glande. La variedad proximal compromete tronco⁵, abdomen, glúteos y extremidades. Dos tercios de los pacientes presentan compromiso proximal, que se acompaña de un peor pronóstico con una mortalidad hasta del 72%.⁶ La clínica se caracteriza por parches y placas purpúricas en patrón reticulado con necrosis central, que evolucionan a úlceras irregulares cubiertas por costras gruesas y adherentes. La piel perilesional es de color violáceo, con induración leñosa y dolor intenso a la palpación. El examen histopatológico se caracteriza por depósito de calcio en la pared de los vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre de la dermis y tejido celular subcutáneo, con fibrosis, hiperplasia de la íntima y ocasionalmente trombosis, seguido por necrosis de todo el espesor de la piel.

Selye y colaboradores en 1962 introdujeron el término calcifilaxis para describir calcificaciones de tejido blando facilitado por agentes como paratohormona (PTH) y vitamina D en ratas. Se utilizó el nombre para una forma

Calcifilaxis

inusual de calcificación de vasos sanguíneos y tejidos blandos en seres humanos con enfermedad renal; sin embargo, una de las diferencias con el modelo animal de Selye lo constituye la ausencia de calcificación en los vasos sanguíneos, mientras que el depósito de calcio en la túnica media de las arterias es la característica fundamental de la calcificación vascular urémica; por lo tanto, el término arteriopatía urémica calcificante (AUC) ha sido sugerido como una alternativa a calcifilaxis.

La AUC distal se presenta con una mortalidad hasta del 42% y muy pocos tratamientos son efectivos. Mazhar y colaboradores⁷ apoyan algunas de las primeras observaciones que asocian al hiperparatiroidismo o ciertos cambios biológicos con la AUC.

En un estudio de casos y controles de 19 pacientes con AUC durante un intervalo de 10 años, se asociaron concentraciones elevadas de fósforo sérico con un riesgo sustancialmente mayor de UAC. El riesgo de sufrir calcifilaxis aumentaba 3.5 veces por cada 1.0 mg/dl (ó 0.31 mmol/l) sobre el nivel normal en la concentración de fósforo sérico. El producto de la relación calcio/fósforo sérico tiende a ser mayor en los casos con calcifilaxis. Las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina suelen ser más altas en los pacientes con el síndrome; la paratohormona no fue consistentemente más alta en los casos que en los controles. Tales hallazgos sugieren que los disturbios en el metabolismo del calcio, fósforo o ambos, debido a falla renal, son más importantes que los niveles de PTH en plasma.⁸ Algunos autores postulan la aparición de la enfermedad como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad a agentes como la hormona paratiroidea, la vitamina D, sales de calcio, hiperfosfatemia, hipercalcemia, hipomagnesemia y policitemia.

También se ha relacionado con un estado preexistente de hipercoagulabilidad como predisponente, debido a anomalías en proteínas C y S reportadas en algunos pacientes con calcifilaxis.

La distribución de la enfermedad es un factor pronóstico importante. Pacientes con lesiones de localización distal presentan una mortalidad del 42%, comparado con una mortalidad hasta del 72% si las lesiones son proximales.⁹

Las modalidades de tratamiento de pacientes con calcifilaxis pueden dividirse en médicas y quirúrgicas. La terapia médica puede consistir en: quelantes de calcio, dieta baja en fósforo, reducción de calcio en la diálisis¹⁰, antibióticos y difosfonatos; evitar o remover desencadenantes potenciales. Otros intentos lo constituyen el oxígeno hiperbárico, cimetidina y la ciclosporina. Las opciones quirúrgicas son: desbridamiento, amputación, trasplante renal, e incluso paratiroidectomía.

SUMMARY

Calciphylaxis is a syndrome characterized by painful skin lesions and ischaemic ulcerations of skin, due to metastatic calcification of small and medium arteries in subcutaneous tissue, associated with renal failure. We report the case of a 44-year-old man, with purpuric plaques and necrotic, painful ulcers with eschars in the lower limbs and compromise of renal function. The histopathology shows calcium deposits in dermal and subcutaneous fat blood vessel walls.

Key words: calciphylaxis, renal failure, parathyroid hormone (PTH).

BIBLIOGRAFÍA

1. Mathurt RV, Shortland JR, El Nahas AM. Calciphylaxis. *Postgrad Med* 2001; 77: 557-561.
2. Budisavljevic NIN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 978-982.
3. Oh DH, Ealau D, Tokigawa DA, et al. Five cases of calciphylaxis and a review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 979-987.
4. Mehta RL, Scott G, Sloand JA, et al. Skin necrosis associated with acquired protein C deficiency in

patients with renal failure and calciphylaxis. *Am J Med* 1990; 88:252-257.

5. Goodman GW. Vascular calcification in chronic renal failure. *Lancet* 2001; 358:1114 –1116.
6. Trent JT, Kirsner RS. Calciphylaxis: Diagnosis and treatment. *Adv Skin Wound Care* 2001; 4: 309-312.
7. Mazhar MT, Johnson U, Gillen D, et al . Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60:324-332.
8. Hafner J, Keusch G, Wahl C, et al. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:954 – 962.
9. Whittam LR, McGibbon DH, MacDonald DM. Proximal cutaneous necrosis in association with chronic renal failure. *Brit J Dermatol* 1996; 135:778-781.
10. Lipsker D, Chosidow O, Martinez F, et al. Low-calcium dialysis in calciphylaxis. *Arch Dermatol* 1997; 133:798-799.

En Corticoterapia Tópica

**Potencia, Seguridad¹ y Confianza
llevadas al extremo**

 **Psoriasis**

 **Dermatitis Atópica**



 **Dermatitis Seborreica**

 **Dermatitis por Contacto**

Monovel[®]

Furoato de Mometasona

Differin

adapalene



**Eficaz tanto en comedones
como en lesiones inflamatorias^{1,2}**



**Fotoestable y químicamente
compatible con el peróxido
de benzoilo³**



**Disfrute
con su sonrisa**

1. Shalita et al. J. Am. Acad Dermatol 1996; 34: 482-5

2. Rizova et al. Cutis 2001; 68 (suppl. 45): 25-33

3. Martin et al. Poster presentado en el AAD Meeting, 2002

4. Kaplan et al. Poster presentado en EADV Munique 2001

5. Cunliffe et al. Poster presentado en Dermatology Update, Quebec City Canadá, octubre 2001

Condiloma acuminado gigante vulvar

Condiloma acuminado gigante vulvar

Lina María Arango Álvarez
Gustavo Pérez Ruiz
Elkin Peñaranda Contreras
Xavier Rueda Cadena
Álvaro Acosta de Hart

RESUMEN

Se reporta el caso de un tumor vulvar gigante en una mujer de 30 años que presenta una lesión verrucosa extensa, comprometiendo el área genital, perineal y perianal y es diagnosticado como un condiloma acuminado gigante (tumor de Buschke – Lowenstein). La serología para VIH fue negativa; los hallazgos histológicos confirmaron el diagnóstico de condiloma acuminado con evidencia de degeneración carcinoma verrucoso. Se le realizó criocirugía.

Palabras clave: carcinoma verrucoso, condiloma acuminado gigante, Buschke – Lowenstein.

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 30 años de edad, quien se presenta con tumor extenso y exofítico de aspecto verrucoso en área genital, perineal y perianal, con crecimiento lento y progresivo de 10 años de evolución, que le produce incontinencia fecal y salida de heces por múltiples trayectos fistulosos.

ANTECEDENTES PERSONALES

Farmacodependencia, prostitución, serología para VIH y hepatitis B negativa, VDRL no reactivo.

EXAMEN FÍSICO

Paciente en malas condiciones generales, febril, con palidez mucocutánea. En el área genital presenta un gran tumor de 20 x 30 cm conformado por múltiples lesiones

confluentes de aspecto verrucoso que se extienden desde el monte de Venus hasta el área inferior de sus glúteos, comprometiendo clítoris, labios mayores y menores, ocluyendo totalmente el vestíbulo vaginal y el ano; presenta salida de materia fecal por varias fístulas perianales (Figura 1). Se practica TAC abdomino-pélvico que muestra compromiso tumoral de vulva, periné y ano, además de la porción lateral y posterior del recto, descartando extensión hacia ganglios linfáticos pélvicos y otras estructuras profundas. La biopsia de piel reporta un carcinoma escamocelular verrucoso con extensos cambios por infección por papilomavirus humano (PVH) (Figura 2). Presenta adenopatías inguinales bilaterales, con BACAF negativa para células tumorales. En junta multidisciplinaria se decide realizar manejo secuencial, realizando inicialmente una colostomía desfuncionalizante tipo Hartman IV, seguido de disminución del volumen tumoral con carácter paliativo mediante manejo combinado consistente en radiocirugía y criocirugía por método cerrado, con tiempos de descongelación de 10 minutos bajo

Lina María Arango Álvarez, RIII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Gustavo Pérez Ruiz, Instructor Dermatología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C.

Elkin Peñaranda Contreras, Instructor Dermatología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C.

Xavier Rueda Cadena, Dermatólogo Oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C.

Álvaro Acosta de Hart, Dermatólogo Oncólogo, Jefe Dermatología Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C.

Correspondencia: Lina María Arango, carrera 74D No. 75-A-83, edificio Los Naranjos, apto. 201, teléfono 422 3321, Medellín, Colombia.

Condiloma acuminado gigante vulvar

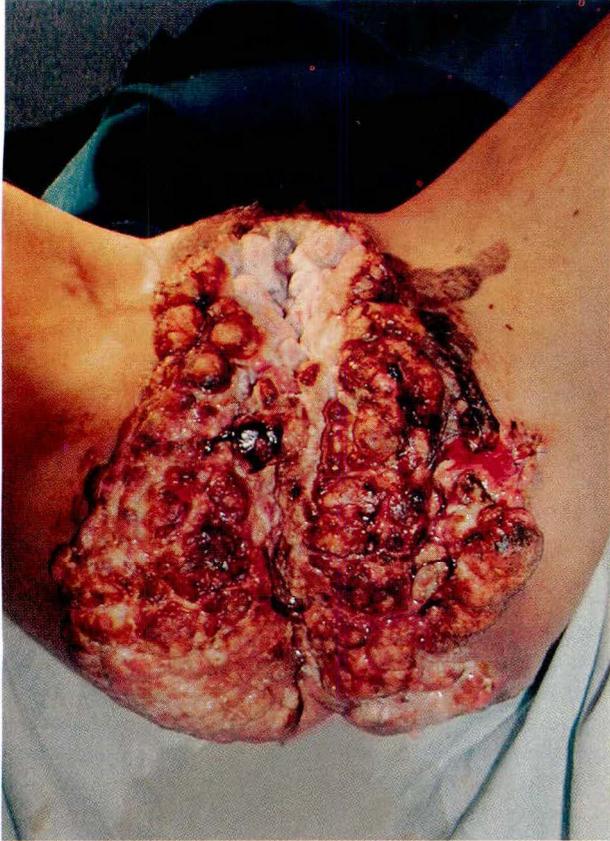


Figura 1. Extensa lesión verrucosa que compromete genitales, área perineal y glúteos.

anestesia general, obteniendo grandes áreas de necrosis (Figura 3).

DISCUSIÓN

El condiloma acuminado, también conocido como verruga venérea, es una enfermedad de transmisión sexual cada vez más común, con una incidencia anual de aproximadamente 1%. El incremento en la incidencia, atribuido al aumento en la promiscuidad sexual particularmente entre gente joven, es apoyado por un pico en la prevalencia en personas entre los 17 y 33 años y un pico en la incidencia en personas entre los 20 y 24 años. Se afectan tanto hombres como mujeres, con una posible

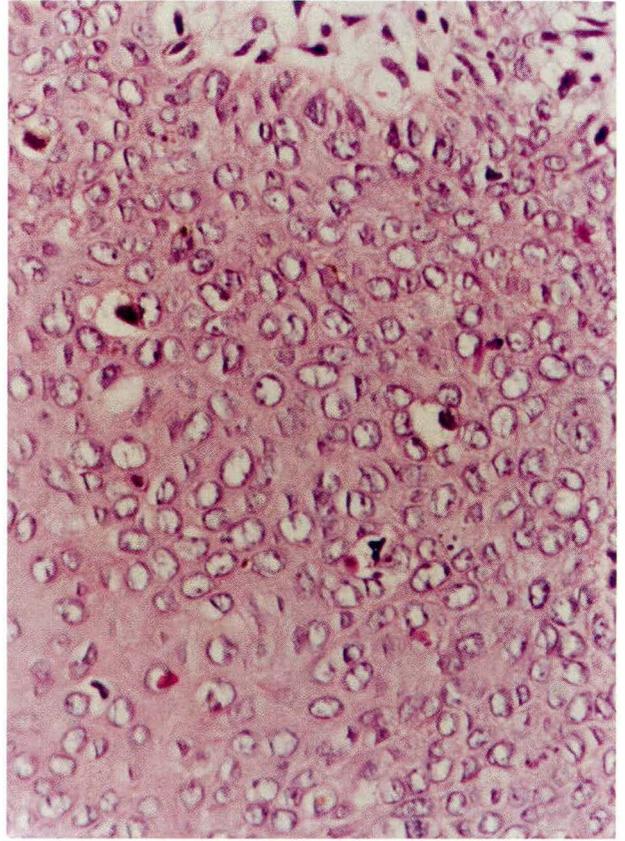


Figura 2. Cambios histopatológicos de carcinoma escamocelular verrucoso y de infección por PVH, con proliferación de queratinocitos neoplásicos en diferentes alturas del epitelio.

mayor prevalencia en mujeres; el período de incubación es variable, aproximadamente 1-6 meses, siendo en algunos casos hasta de 2 años.¹

Las lesiones se pueden presentar como pápulas o nódulos, como lesiones filiformes, condilomas planos y/o como una variante maligna llamada condiloma acuminado gigante o tumor de Buschke-Lowenstein, ahora considerado como carcinoma verrucoso de la región ano-genital. Se han asociado con este tumor el PVH6 y 11. Este raro, pero dramático tumor tiene muchas similitudes con la papilomatosis oral florida y el epiteloma *cuniculatum*, en los cuales la apariencia citológica es de una condición benigna, pero localmente son muy agresivos y tienden a presentar recurrencias múltiples y extensas, aún después

Condiloma acuminado gigante vulvar

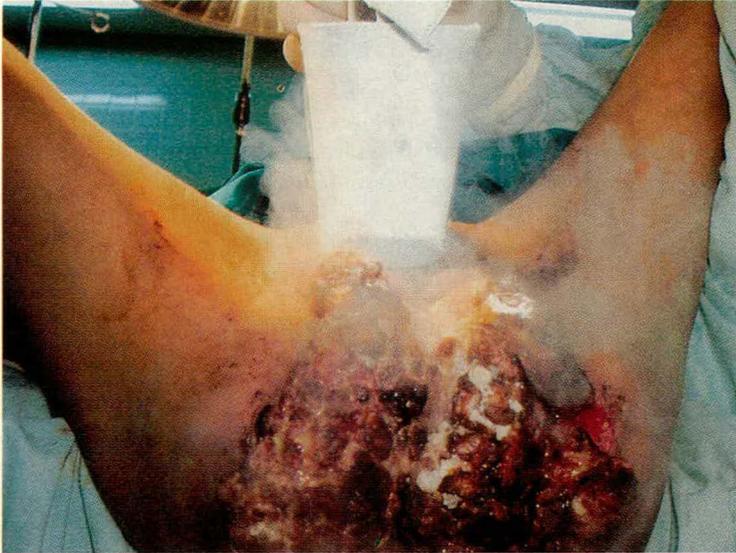


Figura 3. Tratamiento paliativo con criocirugía.

de una cirugía adecuada.² Puede comenzar como un conglomerado de verrugas genitales, con expansión rápida, causando destrucción local agresiva; este tumor infiltra los tejidos subyacentes y generalmente carece de potencial metastásico. Su mecanismo de transformación maligna no está claro, aunque han sido reportados casos aislados de cambios en el ADN viral con transcripción genética temprana o de sus funciones reguladoras, que pueden afectar la expresión de los genes E6 y E7 y el potencial oncogénico depende de su transcripción.³

El carcinoma verrucoso de vulva es de gran interés debido a su baja frecuencia, su morfología especial y los problemas que ofrece para su diagnóstico diferencial⁴, por lo cual son necesarias múltiples biopsias para establecer un diagnóstico correcto.

El tumor de Buschke-Lowenstein presenta vacuolización ligera de los queratinocitos, acompañada de marcada papilomatosis de la epidermis y extensiones profundas de epitelio escamoso, bien diferenciado, dentro de la dermis profunda. La lesión no demuestra hallazgos obvios de malignidad, hay una acantosis extrema de la epidermis, pero muy pocas o ninguna mitosis o atipia.

El método más sensible para la detección del ADN viral es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); esta técnica, que puede identificar áreas de infección

latente pero tiene poco beneficio en el diagnóstico de rutina, es usada principalmente como herramienta de investigación.⁵

Son de elección para el manejo de este tumor la resección quirúrgica radical y la crioterapia²; otras alternativas incluyen láser de CO₂, electrofulguración y curetaje, y el interferón α por vía intramuscular.⁶

Se ha reportado transformación anaplásica con el uso de radioterapia; además, ésta puede generar crecimiento invasivo con desarrollo de metástasis, por lo cual está contraindicada.

SUMMARY

We report the case of a giant vulvar tumor in a 30-year-old woman who presents a large warty lesion located in the genital, perineal and perianal area. It was diagnosed as a giant condyloma acuminatum (Buschke-Lowenstein tumor). The HIV serology was negative; the histological findings confirmed the diagnosis of condyloma acuminatum with evidence of degenerative development into a verrucous carcinoma. Cryosurgery was performed.

Key words: verrucous carcinoma, condyloma acuminatum, Buschke - Lowenstein.

Condiloma acuminado gigante vulvar

BIBLIOGRAFÍA

1. Fazel N, Willczynski S, Lowe L. Clinical, histopathologic, and molecular aspects of cutaneous human papillomavirus infections. *Dermatol Clin* 1999; 17:521-524.
2. Ive FA. The umbilical, perianal and genital regions. En: Champion RH, Burton JL, et al. *Textbook of Dermatology*. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1994:2822.
3. Magewski S, Jablonska S. Human papillomavirus associated tumors of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:659-688.
4. Paphitis K. Human papillomavirus in verrucous carcinoma of the vulva: an immunopathological study of three cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998; 19:319-320.
5. Brown TJ, Moore Y, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:250-256.
6. Preciado MM. Giant inguinal condyloma (Buschke-Lowenstein tumor) with a clinical aspect of squamous carcinoma. *Rev Cubana Med Trop* 2000; 52:70-72.

LIBRE DE CORTICOSTEROIDES

Nuevo

ELIDEL[®]
(pimecrolimus) crema 1%

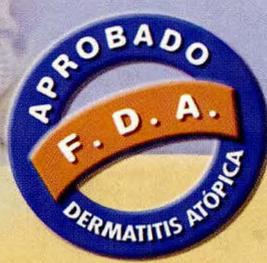
EL CONTROL DEL ECZEMA ESTÁ AQUÍ

ELIDEL es efectivo y confiable en pacientes con **Dermatitis Atópica** desde los 3 meses de edad.²

Los corticosteroides actúan sobre diversos tipos de células y se asocian con una amplia variedad de efectos adversos locales y sistémicos.^{3,4}

ELIDEL Reducción significativa de prurito, escoriación y liquenificación¹

ELIDEL reduce de manera significativa el número de recidivas^{1,5}



Elidel[®] Crema 1% Crema dérmica antiinflamatoria no esteroide para uso tópico. **Composición:** Un gramo de crema contiene 10 mg de pimecrolimus. **Indicaciones:** Dermatitis atópica (eczema) (DA). Elidel[®] crema 1% está indicado para el tratamiento a corto plazo (agudo) y a largo plazo de los síntomas y signos de la dermatitis atópica (eczema) en lactantes (3-23 meses), niños (2-11 años), adolescentes (12-17 años) y adultos. **Farmacología y Administración:** Aplique una capa delgada de Elidel[®] crema 1% en la zona afectada dos veces por día y friccionela suavemente hasta su completa absorción. Elidel[®] crema 1% puede utilizarse en todas las zonas de la piel, incluso en la cabeza, rostro, cuello y zonas intertriginosas (entre los pliegues de la piel o dedos). En el tratamiento a largo plazo de la dermatitis atópica (eczema), el tratamiento con Elidel[®] crema 1% debe comenzar ante la primera aparición de signos y síntomas de la dermatitis atópica para prevenir los brotes de la enfermedad. Elidel[®] crema 1% debe usarse dos veces por día mientras los signos y síntomas persistan. Si se interrumpe el tratamiento, éste debe reanudarse no bien reaparezcan los signos y síntomas para prevenir los brotes de la enfermedad. Se pueden aplicar emolientes inmediatamente después de utilizar Elidel[®] crema 1%. No obstante, tras el baño o la ducha, los emolientes deben aplicarse antes de utilizar Elidel[®] crema 1%. Debido al bajo grado de absorción sistémica, no existe restricción en la dosis diaria total aplicada ni en la extensión de la superficie del cuerpo tratada o duración del tratamiento. **Uso en pacientes pediátricos:** La posología recomendada para los lactantes (3-23 meses), los niños (2-11 años) y los adolescentes (12-17 años) es idéntica a la de los adultos. La utilización en lactantes de menos de tres meses de edad no ha sido estudiada. **Uso en ancianos:** La dermatitis atópica (eczema) se observa raramente en los pacientes de 65 años o más. En los estudios clínicos con Elidel[®] crema 1% no se incluyó el suficiente número de pacientes de esas edades para determinar si responden de forma distinta de los pacientes más jóvenes. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al pimecrolimus o a cualquiera de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Elidel[®] crema 1% no debe aplicarse sobre superficies afectadas por virus agudas de la piel. En presencia de micosis o bacteriosis dérmicas, se debe instaurar el uso de algún agente antimicrobiano apropiado. Si la infección no sana, Elidel[®] crema 1% debe interrumpirse hasta que la infección se haya controlado adecuadamente. La utilización de Elidel[®] crema 1% puede causar reacciones leves y pasajeras en la zona de aplicación, por ejemplo, sensaciones de calor o ardor. Si la reacción es intensa, los pacientes deben acudir al médico. **Interacciones:** Las posibles interacciones entre Elidel[®] crema 1% y otros fármacos no se han evaluado de forma sistemática. Habida cuenta de su mínimo grado de absorción, es poco probable que ocurran interacciones entre Elidel[®] crema 1% y los fármacos de administración sistémica. Sobre la base de las propiedades farmacodinámicas de Elidel[®] crema 1% y del grado mínimo de absorción del pimecrolimus, no caben esperar efectos sobre la respuesta de vacunación. La aplicación de Elidel[®] crema 1% en las zonas de aplicación de vacunas, mientras persisten las reacciones locales, no fue estudiada y, por lo tanto, no se aconseja. **Embarazo y Lactancia.** **Embarazo:** Los datos sobre el uso de Elidel[®] crema 1% en mujeres embarazadas son insuficientes. Los estudios de aplicación dérmica animal no evidenciaron efectos nocivos directos ni indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. Se ejercerá cautela cuando se prescriba Elidel[®] crema 1% a mujeres embarazadas. No obstante, teniendo en cuenta el grado mínimo de absorción del pimecrolimus tras la aplicación tópica de Elidel[®] crema 1%, el posible riesgo para los seres humanos se considera reducido. **Lactancia.** No se realizaron estudios de excreción de lactante en animales tras la aplicación tópica. No se sabe si el pimecrolimus se excreta en la leche en estas circunstancias. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, debe ejercerse cautela al administrar Elidel[®] crema 1% a madres lactantes. No obstante, teniendo en cuenta el grado mínimo de absorción del pimecrolimus tras la aplicación tópica de Elidel[®] crema 1%, el posible riesgo para los seres humanos se considera reducido. Las madres lactantes no deben aplicar Elidel[®] crema 1% sobre los senos. **Reacciones adversas:** Se ha determinado el perfil de inocuidad de Elidel[®] crema 1% en más de 2.000 pacientes, entre ellos, lactantes (> 3 meses), niños, adolescentes, y en los adultos reclutados en los estudios de fase II y III. Más de 1.500 de estos pacientes fueron tratados con Elidel[®] crema 1% y más de 500 con un tratamiento de referencia, por ejemplo, el vehículo de Elidel[®] crema 1% o corticosteroides tópicos. Los acontecimientos adversos más comunes fueron las reacciones en la zona de aplicación comunicadas aproximadamente por el 19% de los pacientes tratados con Elidel[®] crema 1% y el 16% de los pacientes del grupo testigo. Estas reacciones ocurrieron por lo general al comienzo del tratamiento y eran de intensidad leve a moderada y de corta duración. Frecuencia estimada: muy frecuentes 10%, frecuentes 1% a < 10%; infrecuentes 0,1% a < 1%; raras 0,01% a < 0,1%; muy raras < 0,01% (incluidos los informes aislados). Muy frecuentes: ardor en la zona de aplicación. Frecuentes: reacciones en la zona de aplicación (irritación, prurito y eritema), infecciones cutáneas (foliculitis). Infrecuentes: impétigo, infección agravada, herpes simple, dermatitis por herpes simple (eczema herpético), molusco contagioso, trastornos en la zona de aplicación, a saber, exantema, dolor, parestesia, descamación, sequedad, edema, papiloma cutáneo, forúnculo. No se tienen antecedentes de sobredosis de Elidel[®] crema 1%. No se han registrado incidentes de ingestión accidental. © Marca registrada Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza. Registro San. INVIMA 2002 M-0001261.

Referencias: 1. Wellington K, Jarvis B. Topical Pimecrolimus, A Review of its Clinical Potential in the Management of Atopic Dermatitis. *Drugs* 2002; 62(5): 817-840. 2. Luger T, EJM Van Leent, Graeber M et al. SDZ ASM 981: an emerging safe and effective treatment for atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology* 2001; 144: 788-794. 3. Flórez J, Armijo JA, Medlavilla A. Esteroides corticales y antiinflamatorios esteroides. En: *Farmacología humana*. Ed. Masson S.A. Barcelona 1997. Pp 908-909. 4. Paller AS. Use of nonsteroidal topical immunomodulators for the treatment of atopic dermatitis in the pediatric population. *The Journal of Pediatrics* 2001; 138: 163-168. 5. De Prost J, Wahn U. Pimecrolimus cream 1% reduces the need for topical corticosteroids to treat atopic eczema in children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2001; 15: 110-111.





Un automóvil tiene ahora la mitad de los años que tenía Juan cuando el coche era nuevo. (Juan tiene ahora 15 años)
 ¿Cuántos años tiene el auto?

No se rompa el coco, continúe prescribiendo Clarityne.



Clarityne®

P Plough Farmacéutica
 DIVISION DE SCHERING-PLOUGH S. A.

CLARITYNE Tabletas, jarabe. Antihistamínico no sedante, de dosis única diaria (Loratadina). **DESCRIPCION:** Cada TABLETA de CLARITYNE contiene: 10 mg. de loratadina micronizada. **JARABE:** Cada 5 ml. contienen: 5 mg. de loratadina micronizada. **ACCIONES:** CLARITYNE es un potente antihistamínico no sedante tricíclico de acción prolongada, con actividad selectiva, antagonista sobre los receptores H1 periféricos y de un rápido inicio de acción. **INDICACIONES Y USO:** CLARITYNE está indicado en el control rápido y efectivo de los síntomas asociados con rinitis alérgica, tales como: estornudos, rinorrea y prurito nasal; adicionalmente, ardor y prurito ocular. CLARITYNE también está indicado en el control de los síntomas y signos de la urticaria crónica y otras dermatitis alérgicas. **DOSIS Y ADMINISTRACION:** Adultos y niños mayores de 12 años de edad: 1 tableta (10 mg.) o 2 cucharaditas (10 ml.) una vez al día. Niños de 2 a 12 años de edad, según peso corporal: **Mayor de 30 kg:** 2 cucharaditas (10 ml.) una vez al día. **Menor de 30 kg:** 1 cucharadita (5 ml.) una vez al día. **INTERACCIONES FARMACOLOGICAS:** Cuando se administra concomitantemente con alcohol, loratadina no ejerce efectos de potenciación, como lo demuestran las mediciones realizadas en estudios de desempeño psicomotor. Incrementos en las concentraciones plasmáticas de loratadina han sido observados con el uso concomitante con ketoconazol, eritromicina o cimetidina, pero sin significancia clínica (incluyendo electrocardiográfica). Otros medicamentos que inhiben el metabolismo hepático, deben ser administrados con precaución hasta que se completen los estudios definitivos de interacciones medicamentosas. Pruebas de laboratorio: Los antihistamínicos deben suspenderse aproximadamente 48 horas antes de practicar pruebas cutáneas, ya que estos fármacos pueden impedir o disminuir por otro lado reacciones positivas a los indicadores de reactividad dérmica. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** CLARITYNE no posee efectos sedantes clínicamente significativos con la dosis diaria recomendada (10 mg.). Los efectos secundarios más frecuentemente referidos incluyen: Fatiga, cefalea, somnolencia, resequedad oral, síntomas gastrointestinales tales como náuseas y gastritis y también síntomas alérgicos como rash. En raras ocasiones, durante la comercialización de CLARITYNE, se han informado casos de alopecia, anafilaxia y función hepática anormal. Igualmente, la incidencia de efectos secundarios asociados con CLARITYNE Jarabe fue comparable a placebo. En estudios clínicos controlados en pediatría, la incidencia de cefalea, sedación y nerviosismo relacionados con el tratamiento fueron reportados muy rara vez y en forma similar a placebo. **CONTRAINDICACIONES:** CLARITYNE está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad o idiosincrasia a sus componentes. **PRECAUCIONES:** En pacientes con insuficiencia hepática severa, se debe administrar una dosis menor a la recomendada: 5 mg. o 5 ml. una vez al día, o 10 mg. o 10 ml. en días alternos. La eficacia de CLARITYNE no ha sido bien establecida en niños menores de 2 años de edad. No obstante, el perfil farmacocinético de loratadina en niños de 1 a 2 años, después de la administración de 2,5 mg. de CLARITYNE jarabe, es similar al observado en niños mayores de 2 años y en adultos. **Uso durante el embarazo y madres en periodo de lactancia:** No se ha establecido la seguridad de CLARITYNE durante el embarazo. Por lo tanto, el producto debe ser utilizado solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto. Se ha establecido que loratadina se excreta en la leche materna y debido al riesgo potencial de los antihistamínicos para los lactantes, particularmente recién nacidos y bebés prematuros, se debe tomar una decisión acerca de suspender la lactancia o suspender la administración del fármaco. Aún no se ha establecido la eficacia y seguridad de CLARITYNE en niños menores de 2 años. **SOBREDOSIS:** Se ha informado somnolencia, taquicardia y cefalea con sobredosis. Una sola ingestión de 160 mg no produjo efectos adversos. En el evento de una sobredosis, el tratamiento que debe iniciarse inmediatamente es sintomático y de soporte. **PRESENTACIONES:** tabletas: Caja por 10 tabletas y Frasco por 30 tabletas (Reg. INVIMA No. M-010404 R-11). Jarabe: Frasco por 100 ml. (Reg. INVIMA No. M-010803 R-11). **ALMACENAMIENTO:** Almacénese entre 2° y 30 °C. Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico. En Bogotá, Tel. 4175466 Ext. 255. **PLOUGH FARMACEUTICA** División: SCHERING-PLOUGH S. A. Apartado Aéreo: 4597 Santafé de Bogotá, Colombia

Manifestaciones cutáneas de la colitis ulcerativa

Lina María Arango Álvarez
Beatriz Orozco Mora
Rodrigo Restrepo Molina

RESUMEN

Se reporta el caso de un hombre de 22 años de edad con presencia de aftas orales asociadas con pápulas y pústulas en miembros inferiores; ha sido hospitalizado por cuadros de fiebre y diarrea. La biopsia de colon confirmó el diagnóstico de colitis ulcerativa.

Palabras clave: colitis ulcerativa, aftas orales.

HISTORIA CLÍNICA

Hombre de 22 años de edad, con presencia de pápulas y pústulas puntiformes levemente pruriginosas, localizadas en miembros inferiores (Figura 1), que evolucionan a costras y resuelven dejando hiperpigmentación postinflamatoria, asociada con presencia de aftas orales (Figura 2).

El paciente ha estado hospitalizado en dos ocasiones por ileítis terminal, acompañada de fiebre, artritis y diarrea, con cuadros de remisión y exacerbación.

En las pruebas de laboratorio presenta aumento de la velocidad de sedimentación eritrocitaria y de la proteína C reactiva; serología para hepatitis B, C y para VIH negativas, y VDRL no reactivo.

Se realizaron biopsias de piel de las lesiones de miembros inferiores que mostraron la presencia de abscesos dérmicos perifoliculares (Figura 3); así mismo, biopsias de mucosa gástrica y colon que reportaron gastritis crónica moderada y hallazgos compatibles con colitis ulcerativa con inflamación moderada, respectivamente; coloraciones para hongos y bacilos ácido-alcohol resistentes negativas.



Figura 1. Pápulas y pústulas foliculares en miembros inferiores.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA COLITIS ULCERATIVA IDIOPÁTICA (CUI)

Muchos trastornos del tracto gastrointestinal tienen manifestaciones cutáneas, por lo que un examen cuidadoso de la piel puede desenmascarar aspectos importantes de enfermedades subyacentes del hígado, tracto gastrointestinal y páncreas.

Lina María Arango Álvarez, RIII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Beatriz Orozco Mora, Docente Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Rodrigo Restrepo Molina, Docente Patología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Lina María Arango Álvarez, carrera 74D No. 75-A-83, Edificio Los Naranjos, apto. 201, teléfono 422 3321, Medellín, Colombia.

Manifestaciones cutáneas de la colitis ulcerativa

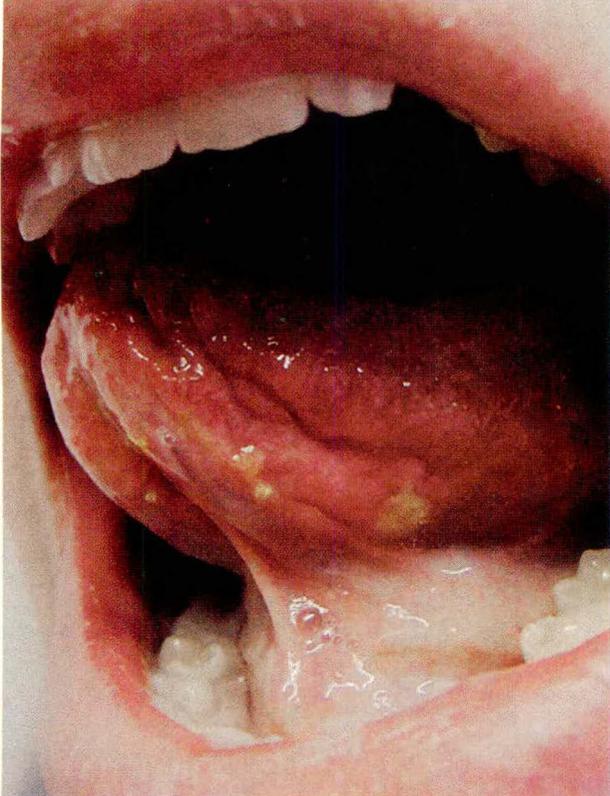


Figura 2. Aftas orales: úlceras de fondo amarillento localizadas en cara ventral de la lengua.

La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria, crónica y recurrente del colon o de la mucosa rectal; es relativamente poco frecuente y afecta más a mujeres de raza blanca. Los picos de incidencia se encuentran entre los 15-25 años y 55-65 años, aunque se puede presentar a cualquier edad.

En grandes series de pacientes se han reportado lesiones cutáneas en el 10% de quienes padecen CUI. En esta entidad se pueden observar erupciones poco específicas como urticaria, angioedema, eritema y púrpura; pueden presentarse también síntomas relacionados con la deficiencia de zinc y otros cambios cutáneos relacionados con malabsorción.¹

Se pueden encontrar fisuras y fístulas como manifestación cutánea de la CUI, aunque no son muy específicas,

siendo éstas más frecuentes en la enfermedad de Crohn; predominan en la región perianal, pero también ocurren en áreas de estomas o sobre la pared abdominal; las fisuras perianales son usualmente múltiples y pueden producir úlceras o abscesos.²

Las lesiones cutáneas más características de la CUI son¹:

- Pioderma gangrenoso.
- Úlceras orales.
- Eritema nodoso.

Pioderma gangrenoso: ocurre entre en 1-10% de los pacientes y se caracteriza por úlceras cutáneas necróticas rodeadas por bordes mal definidos.¹ Usualmente comienza como una pápula o pústula hemorrágica secundaria a un trauma mínimo, que rápidamente evoluciona hacia una úlcera necrótica, purulenta y dolorosa.³ Las lesiones son estériles y sanan dejando cicatriz.

El pioderma gangrenoso puede ocurrir sin la presencia de una enfermedad subyacente, o estar asociado con varias enfermedades sistémicas, entre ellas enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, o trastornos hematológicos. Se estima que el 50% de los pacientes con pioderma gangrenoso tienen CUI.³

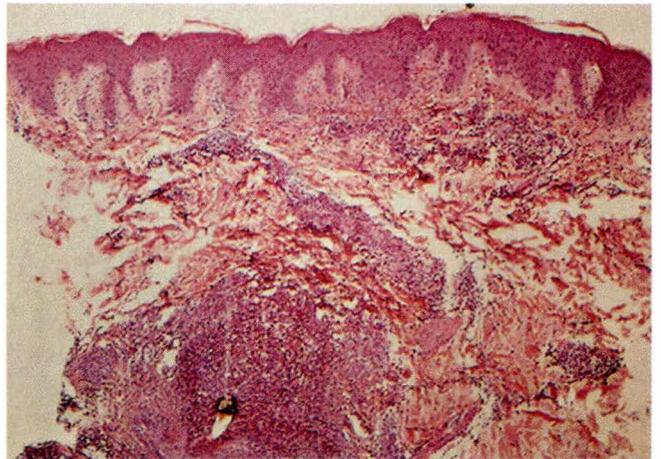


Figura 3. Denso infiltrado inflamatorio con formación de absceso dérmico alrededor de la unidad folicular. H&E 10X.

Manifestaciones cutáneas de la colitis ulcerativa

La actividad del pioderma gangrenoso parece estar relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal subyacente; sin embargo, el curso de ambas entidades puede ser independiente. El tratamiento debe estar dirigido a controlar, no sólo el pioderma gangrenoso sino también la enfermedad inflamatoria intestinal. El tratamiento del pioderma gangrenoso incluye terapia tópica (usualmente inútil), córticoesteroides sistémicos, dapsona, minociclina, sulfapiridina, sulfasalazina, ciclosporina, clofazimine y talidomida.³

Úlceras orales: las úlceras aftosas orales han sido reconocidas en asociación con enfermedad inflamatoria intestinal y reflejan la actividad de ésta. Estas lesiones no son específicas y por esto no pueden ser diferenciadas clínica o histológicamente de las úlceras aftosas comunes.³

Se observan pústulas, erosiones y placas con hiperqueratosis, acantosis e hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Las lesiones orales más frecuentemente reportadas en CUI incluyen aftas, úlceras crónicas y lesiones de pioestomatitis vegetante. En el pioderma gangrenoso es infrecuente encontrar lesiones orales, y si éstas se presentan se manifiestan como úlceras típicamente dolorosas, con bordes acordonados e irregulares, sobre una base grisácea.

Las lesiones llamadas pioestomatitis vegetante son fisuras profundas, pústulas y proyecciones papilares; se han reportado menos de 30 casos en la literatura y la mayoría de estos pacientes presentan CUI o enfermedad de Crohn.¹ Se puede comprometer cualquier área de la boca, aunque usualmente se respeta el piso y la lengua.

Las lesiones orales mejoran a menudo luego del control de los síntomas intestinales; los córticoesteroides sistémicos a dosis altas y la dapsona parecen ser los únicos medios para el control de esta enfermedad. La remisión puede ocurrir luego de practicar una colectomía.¹

Eritema nodoso: se presenta con la aparición de nódulos eritematosos, dolorosos, localizados en la región

anterior de las piernas, aunque ocasionalmente se pueden observar en otras regiones. Ocurre en >10% de los pacientes con CUI.¹ La erupción de nuevas lesiones generalmente se acompaña de fiebre, malestar general, artralgias y edema; los nódulos se pueden ulcerar y formar lesiones persistentes de pioderma. La erupción está relacionada con el curso y severidad de la inflamación intestinal; las recurrencias son comunes.

El tratamiento consiste en controlar la enfermedad intestinal, reposo en cama, antiinflamatorios no esteroideos, córticoesteroides sistémicos, yoduro de potasio, dapsona o colchicina.³

Otras lesiones, aunque muy poco frecuentes, son las erupciones pápulo-pustulares durante las exacerbaciones de la enfermedad; el primero en reportarlas fue Kelly⁴ y desde entonces se han reportado casos similares.⁵ La erupción pustular asociada con CUI coincide con la exacerbación de los síntomas intestinales, acompañado de fiebre, escalofríos y artralgias. La erupción cutánea se manifiesta como una pústula dolorosa sobre una base eritematosa que no produce ulceración; en la mayoría de los casos los cultivos son estériles. Los hallazgos histopatológicos incluyen ampolla subcórnea, absceso intraepidérmico y foliculitis supurativa; se ha reportado también vasculitis leucocitoclástica en algunos casos.

Algunas entidades dermatológicas aún menos frecuentemente relacionadas con CUI son eritema multiforme y síndrome de Sweet.¹

SUMMARY

We present the case of a 22 year-old man, with oral aphthae associated with papules and pustules in the lower extremities; he has been hospitalized because of fever and diarrhea. Colonic biopsy made the diagnosis of ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis, oral aphthae.

Manifestaciones cutáneas de la colitis ulcerativa

BIBLIOGRAFÍA

1. Weismann K, Graham RM. Systemic Disease and the Skin. En: Champion RH, Burton JL, et al. Textbook of Dermatology. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1994:2425-2426.
2. Kats SK, Gordon KB, Roenigk HH. The Cutaneous manifestations of the gastrointestinal disease. Gastroenterol Clin 1998; 27:455-467.
3. Ward SF, Roenigk HH, Gordon KB. Dermatologic manifestations of gastrointestinal disorders. Gastroenterol Clin 1998; 27:615-636.
4. Kelly ML. Skin lesions associated with chronic ulcerative colitis. Am J Dig Dis 1962; 7:255-272.
5. Hara H, Wakui F, Fujitsuka A. Subcutaneous abscesses in a patient with ulcerative colitis. J Am Acad Dermatol 2000; 42:363-365.

MANTENGA UN ADECUADO EQUILIBRIO ENTRE POTENCIA Y SEGURIDAD

UNA VEZ AL DIA

ELOCOM[®]

Furoato de Mometasona 0.1%

Eficacia con menor posibilidad de atrofia de piel^(8,10)

- **99.3%**
de la sustancia activa de ELOCOM^(8,10)
permanece en la piel
- Indicado en dermatitis atópica y de
contacto, otros eczemas y psoriasis
- No Fluorado

LABORATORIOS
UNDR
DIVISION DE SCHERING - PLOUGH S.A.

Ver información para prescribir y
referencias en páginas internas de
esta misma revista



Diane-35

Para el tratamiento de algunas manifestaciones de androgenización en la mujer.

Composición

1 gragea de Diane-35 contiene 2 mg de acetato de ciproterona y 0,035mg de etinilestradiol.

Indicaciones

Tratamiento de enfermedades androgenodependientes en la mujer, como por ejemplo: acné, particularmente formas acentuadas y aquellas que van acompañadas de seborrea, inflamaciones o formación de nódulos (acné papulopustuloso, acné noduloquístico); alopecia androgénica; casos leves de hirsutismo.

Presentación

Envases-calendario con 21 grageas

Para una mayor información, consulte nuestros impresos más detallados.

Reg. San. INVIMA M-010011-R1

Schering AG
Alemania

Visítenos en Internet:

www.ScheringLatina.com.mx

MÍRAME

ES

Diane[®] 35

Para una piel más limpia *y bonita*

Micosis fungoide folicular

Micosis fungoide folicular

Clara Soto Abi-Saab
Felipe Jaramillo Ayerbe

RESUMEN

La micosis fungoide (MF) es la forma de linfoma cutáneo de células T más común. Es considerada un linfoma indolente no Hodgkin, que afecta principalmente la piel de manera ampliamente variable, con máculas, placas y tumores.¹ Además de la forma clásica, se han reportado varios tipos subclínicos e histológicos que incluyen las formas hipopigmentada, vesicular, pustular, granulomatosa, ampollosa, hiperqueratótica y palmoplantar, entre otras. Recientemente un nuevo tipo ha sido descrito: micosis fungoide folicular.²

Se presenta el caso clínico de un paciente de 66 años de edad con micosis fungoide folicular en estadio tumoral, en quien se descartó compromiso sistémico y se inició manejo con monoquimioterapia.

Palabras clave: micosis fungoide folicular, mucinosis folicular.

INTRODUCCIÓN

El término micosis fungoide folicular (MFF) hace referencia a la presencia de placas cutáneas con pápulas foliculares, en las cuales un infiltrado linfocítico típico de la MF compromete los folículos pilosos respetando la epidermis. La relación de la MFF con la MF clásica es paralela a la del liquen plano pilar con el liquen plano. Aunque el compromiso folicular de la MF en la mayoría de los casos se expresa como mucinosis folicular, ésta no es un hallazgo constante. Se desconocen los mecanismos por los cuales se produce este "foliculotropismo", pero se han planteado una serie de hipótesis que involucran al sistema inmunológico. Por su parte, la MFF se caracteriza

por la pobre respuesta al tratamiento, lo que obliga a un manejo más agresivo en relación con las otras formas de linfomas cutáneos y MF en general.

CASO CLÍNICO

Paciente de 66 años de edad, quien consultó por presentar cuadro de 3 años de evolución de aparición de lesiones cutáneas en cara, tronco y miembros superiores, que aumentaron progresivamente en número y tamaño, asociándose ocasionalmente con prurito. No tenía antecedentes de importancia.

Al examen físico se evidenció compromiso del 60% del tegumento cutáneo por nodulaciones firmes, algunas de ellas confluentes, lobuladas, de superficie telangiectásica y contenido amarillento. Además, placas irregulares y mal definidas, eritematosas e hiperqueratóticas (Figuras 1 y 2). No se encontraron adenopatías.

El estudio histopatológico mostraba hiperplasia epidérmica irregular y una infiltración dérmica densa y difusa de linfocitos atípicos sin epidermotropismo, asociados con histiocitos, plasmocitos y una gran cantidad de polimorfonucleares eosinófilos; el epitelio folicular exhibía

Clara Soto Abi-Saab, RII Dermatología, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales.
Felipe Jaramillo Ayerbe, Docente Dermatopatología, Facultad de Ciencias para la Salud, Universidad de Caldas, Manizales.

Correspondencia: Felipe Jaramillo, calle 50 No. 25-65, cons. 210, Manizales, Colombia.

E-mail: fjaramilloayerbe@hotmail.com

Micosis fungoide folicular

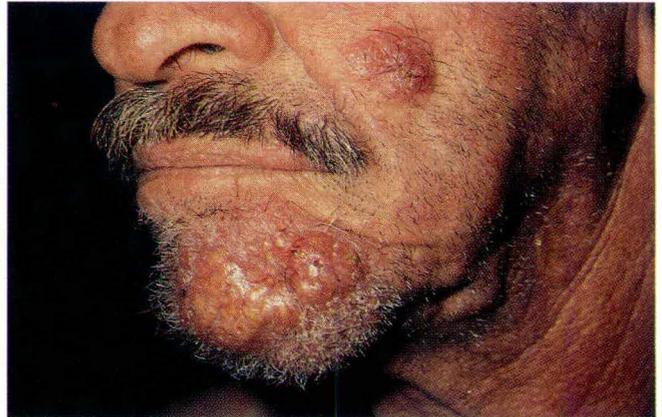


Figura 1, 2 - Infiltración facial leonina con nódulos eritematosos de aspecto queratinoso.

espongiosis y en algunas áreas depósitos gránulo-fibrilares basófilicos; así mismo, numerosas células mononucleares pleomórficas e hiper cromáticas entre el epitelio folicular y muy abundantes a nivel del lumen (Figura 3).

Se diagnosticó micosis fungoide folicular con mucinosis folicular asociada. Los exámenes paraclínicos descartaron compromiso sistémico y se inició monoquimioterapia con ciclofosfamida 100 mg/día.

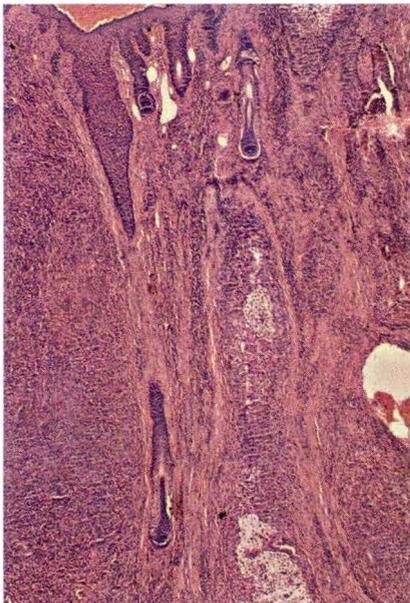


Figura 3 - Infiltrados dérmicos densos, difusos y perifoliculares con marcado foliculotropismo y disrupción del epitelio folicular sin epidermotropismo. (H&E 40X).

DISCUSIÓN

La MF, descrita por primera vez por Alibert en el siglo XIX, es considerada en la actualidad uno de los linfomas no Hodgkin indolentes CD4+, que afecta principalmente la piel en forma de máculas, placas, nódulos o tumores.¹ Aparte de la forma clásica de MF (tipo Alibert-Bazin), se han reportado varios subtipos clínicos e histológicos, incluyendo las formas hipopigmentada, vesicular, granulomatosa, ampollosa, hiperqueratótica, palmo-plantaris, entre otras, que en general tienen igual curso clínico, requiriendo la misma aproximación terapéutica que la MF clásica. Solamente la reticulosis pagetoide y la MF folicular han sido categorizadas como entidades separadas.²

Aproximadamente el 75% de los pacientes con MF están por encima de los 50 años, y sólo el 4.5% de los diagnósticos se han hecho durante las dos primeras décadas de la vida, predominando la variante hipopigmentada.³ La MF folicular posee características clínicas e histológicas distintivas, es más refractaria al tratamiento y tiene peor pronóstico que la MF clásica, con un riesgo del 7% de compromiso linfático precoz.⁴ Aunque se han

Micosis fungoide folicular

intentado establecer criterios para el diagnóstico de MFF, todavía son muchos los desacuerdos entre los autores. En general, se acepta la presencia de células T atípicas, que muestran folículotropismo sin compromiso de la epidermis interfolicular (epidermotropismo) y un infiltrado predominantemente linfocítico, con ausencia relativa de eosinófilos y células plasmáticas. La presencia de mucina dentro del folículo ha sido motivo de debate y hay quienes opinan que se requiere de la ausencia de mucina en el folículo para hacer el diagnóstico de MFF^{5,6}, mientras que otros consideran que la MFF y la mucinosis folicular pueden estar asociadas.⁴ Para Pereyo y colaboradores la MFF constituye una entidad caracterizada por el folículotropismo en ausencia de epidermotropismo y de mucinosis folicular, donde la relación entre MFF y MF clásica es similar a la existente entre liquen plano pilar y liquen plano.⁵

En la MF folicular los linfocitos CD4 atípicos infiltran y rodean a los folículos pilosos (folículotropismo), usualmente sin evidencia de compromiso epidérmico (epidermotropismo). Estos linfocitos aparecen solos o agrupados (coleciones de Pautrier) dentro del epitelio del folículo piloso. En algunos casos los linfocitos neoplásicos destruyen los folículos pilosos dejando solamente fragmentos de epitelio, y la dermis que rodea al folículo se hace fibrótica con engrosamiento de las fibras de colágeno.^{2,5}

Con mayor frecuencia las lesiones de MFF se localizan en zonas donde los folículos pilosos son abundantes, como el cuero cabelludo y la barba, y están representadas por placas eritematosas, descamativas, con o sin infiltración, asociadas con pápulas foliculares, lesiones tipo comedón, tapones foliculares, quistes epidérmicos y queratosis folicular.⁷ El compromiso de las áreas pilosas generalmente causa alopecia y no es raro el prurito, que en muchos casos es severo y puede representar un buen parámetro de actividad de la enfermedad.²

La mucinosis folicular, que se encuentra en ocasiones asociada con la MFF, es un patrón de reacción epitelial caracterizado por el acúmulo de mucina dentro de los folículos pilosos, donde prima el folículotropismo sin el compromiso epidérmico evidente típico de los linfomas cutáneos de células T.¹ La mucinosis folicular puede

presentarse como un fenómeno idiopático primario, o puede surgir secundaria a enfermedades inflamatorias, infecciosas y neoplásicas, donde la MF es la asociación más frecuente (15%), presentándose antes, después o simultáneamente.^{8,4}

La razón por la cual se presenta folículotropismo en la MFF es desconocida; sin embargo, se sabe que el epitelio de los folículos expresa niveles más altos de receptores específicos para moléculas de adhesión como la ICAM-1, la VCAM-1 y la E-selectina, que promueven la quimiotaxis, adhesión y proliferación de linfocitos. Adicionalmente, los pacientes con MF tienen niveles epidérmicos más altos de IL-1 e IL-8 que estimulan aún más la producción de dichas moléculas de adhesión.^{5,7}

El principal diagnóstico diferencial de la MFF es la papulosis linfomatoide folicular, principalmente la variante linfocítica o tipo B; sin embargo ésta, a diferencia de la MFF, tiende a involucionar espontáneamente, dejando cicatriz. Adicionalmente, el examen histopatológico muestra un infiltrado linfocítico perifolicular, con folículotropismo escaso o ausente.⁵ También cabe diferenciar la MFF de la foliculitis, donde el infiltrado inflamatorio típicamente es mixto, con disrupción frecuente del epitelio folicular y sin la presencia de linfocitos atípicos.⁶

Los pacientes con MF folicular, con o sin mucinosis folicular asociada, presentan un curso más agresivo de su enfermedad, y pueden requerir modalidades de tratamiento diferentes a las empleadas en la MF clásica. Estos pacientes siempre se deben considerar en estadio tumoral de la enfermedad, independientemente del aspecto clínico de las lesiones. En personas con lesiones únicas o escasas, la radioterapia es el tratamiento de elección. En pacientes seleccionados con lesiones superficiales y múltiples, la terapia PUVA puede ser el manejo de primera línea. En aquéllos con lesiones infiltradas que no responden a PUVA, la irradiación corporal total es la mejor alternativa.² También se han empleado con éxito variable las mismas terapias utilizadas para el manejo de los otros tipos de MF, como son los esteroides tópicos, la quimioterapia tópica y sistémica, el interferón alfa, los retinoides orales, la mecloretamina y la fotoféresis extracorpórea.^{4,9}

Mycosis fungoide folicular

SUMMARY

Mycosis fungoides (MF) is the most common form of cutaneous T-cell lymphoma. It is an indolent CD4+ non-Hodgkin lymphoma that primarily affects the skin, with erythematous patches, plaques, and tumors. Aside from the classic type of MF, many clinical and histologic subtypes have been reported, including hypopigmented, vesicular, pustular, granulomatous, bullous, hyperkeratotic, palmaris

et plantaris, among others. Recently a new type of MF has been described: follicular mycosis fungoides.

We present the case of a 66 year-old male with follicular mycosis fungoides, who has tumor-stage disease without systemic involvement. Treatment with single-agent chemotherapy was prescribed.

Key words: follicular mycosis fungoides (FMF), follicular mucinosis.

BIBLIOGRAFÍA

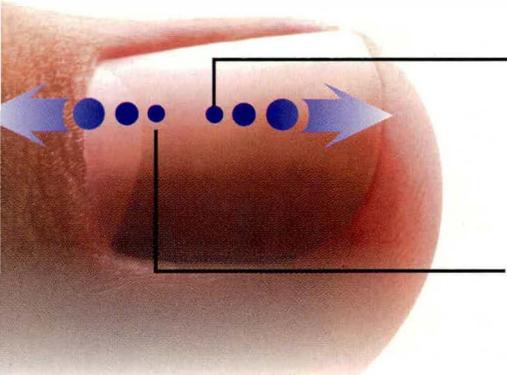
1. Sangüeza O. Mycosis fungoides: new insights into an old problem. *Arch Dermatol* 2002; 138:244-246.
2. Van Doorn R, Scheffer E, Willemze R. Follicular mycosis fungoides, a distinct disease entity with or without associated follicular mucinosis. *Arch Dermatol* 2002; 138:191-198.
3. Zackheim H, McCalmont T, Deanovic F. Mycosis fungoides with onset before 20 years of age. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:557-562.
4. Bonta M, Tannous Z, Demierre MF. Rapidly progressing mycosis fungoides presenting as follicular mucinosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 635-640.
5. Pereyo N, Requena L, Galloway J. Follicular mycosis fungoides: a clinicohistopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:563-568.
6. Goldenhersh M, Zlotogorski A, Rosenmann E. Follicular mycosis fungoides. *Am J Dermatopathol* 1994; 16:52-55.
7. Vergier B, Beylot-Barry M, Beylot C. Pilotropic cutaneous T-cell lymphoma without mucinosis. *Arch Dermatol* 1996; 32:683-688.
8. Cerroni L, Fink-Puches R, Bäck B. Follicular mucinosis: a critical reappraisal of clinicopathologic features and association with mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Arch Dermatol* 2002; 138:182-189.
9. Dummer R, Burg G. Introduction to cutaneous lymphomas. En: Demis DJ. *Clinical Dermatology*. New York, Lippincott-Raven 1998; 4:20-27.

Loceryl®

amorolfina

ALTA EFICACIA EN MONOTERAPIA, SINERGIA
EN TERAPIA COMBINADA

en ONICOMICOSIS



Monoterapia

- Onicomicosis distales y superficiales sin compromiso de la matriz ungueal

Terapia combinada

- Matriz comprometida

- Amplio espectro de acción
- Mayor eficacia global y reducción del tiempo de tratamiento



Reg. Min. Salud M-14392

y DERMATOMICOSIS



Loceryl® Crema - Tubo x 20 g

Reg. Min. Salud M-14290

GALDERMA
HEMOS ELEGIDO LA DERMATOLOGIA



Gamabenceno[®] Plus

PERMETRINA

APROBADO POR
FDA

Aprobada por la FDA
en la escabiosis y la pediculosis.

Sin riesgo de toxicidad
desde los 2 meses de edad.

Efectiva
en una sola aplicación.

Más de 1.000.000
de pacientes
colombianos
comprueban su seguridad
y eficacia.



BIBLIOGRAFIA

1. Quarterman, M.J.; Leshner J.L. Neonatal Scabies Treated With Permethrin 5% cream. Pediatric Dermatology. 11 (3), 264-66. 1994.
2. Perthrin. POISINDEX MANAGERMENTS. 2001; 2001; May 2001.



Carcinoma basocelular gigante de vulva

Carcinoma basocelular gigante de vulva: reporte de un caso

Lina María Arango Álvarez
Gustavo Pérez Ruiz
Elkin Peñaranda Contreras
Xavier Rueda Cadena
Álvaro Acosta De Hart
Mariam Rolón Cadena

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 84 años de edad, con ocho años de evolución de un carcinoma basocelular extenso de vulva, con patrón histológico morfeiforme, una neoplasia común, pero en una localización muy poco frecuente y con un tamaño mayor a los reportados en la literatura.

Palabras clave: carcinoma basocelular morfeiforme, carcinoma de vulva.

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 84 años de edad, con una lesión de ocho años de evolución, indolente, de crecimiento progresivo, localizada en región genital externa que ocasiona dolor local leve a moderado, prurito y sangrado fácil. No recibió tratamiento alguno; no había sido diagnosticada previamente porque la paciente nunca se había realizado un examen ginecológico.

Al examen físico se evidenció un gran tumor ulcerado, extenso, irregular de aproximadamente 15 x 8 cm de extensión, con bordes acordonados, brillantes, violáceos, con fondo de apariencia limpia y presencia de costras hemáticas con sangrado fácil en algunos sectores; comprometía ampliamente labios mayores e introito y se extendía hasta región glútea y crural (Figura 1).

El estudio histopatológico reportó un carcinoma basocelular morfeiforme, con frente de avance mal definido (Figura 2); no se evidenció extensión profunda de tracto urogenital ni recto.



Figura 1. Tumor ulcerado extenso con bordes acordonados y brillantes que compromete vulva, glúteo y muslo derecho.

Lina María Arango Álvarez, RIII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Gustavo Pérez Ruiz, Instructor Dermatología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C.

Elkin Peñaranda Contreras, Instructor Dermatología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C.

Xavier Rueda Cadena, Dermatólogo Oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C.

Álvaro Acosta De Hart, Jefe Servicio de Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C.

Mariam Rolón Cadena, Dermatopatóloga, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C.

Correspondencia: Lina María Arango Álvarez, carrera 74-D No. 75-A-83, edificio Los Naranjos, apto. 201, teléfono 422 332, Medellín, Colombia.

Carcinoma basocelular gigante de vulva

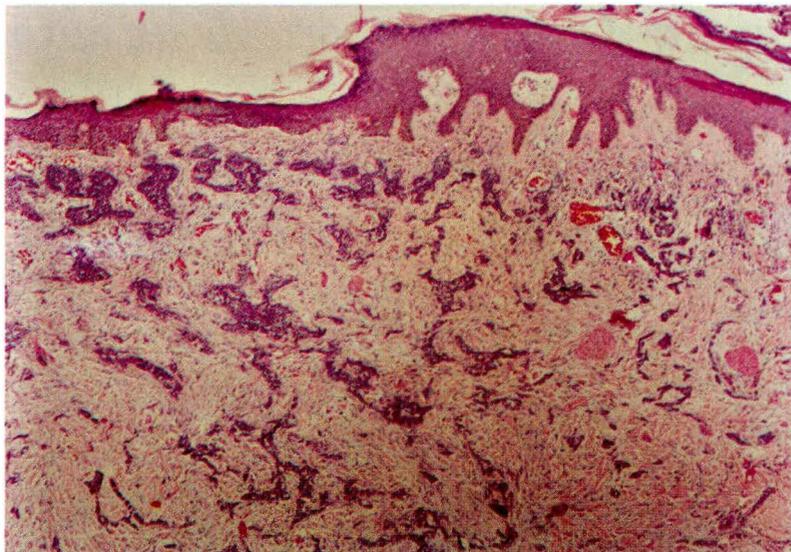


Figura 2. Neoplasia cutánea maligna constituida por trabéculas de células basaloides con un frente de avance mal definido. H/E 4X.

Por regulares condiciones generales, físicas y mentales, no se consideró el manejo quirúrgico tipo vulvectomía parcial, por lo cual se inició manejo con criocirugía como método paliativo (Figura 3).

Como ocurre en muchas lesiones vulvares, las pacientes refieren comúnmente irritación, prurito crónico, dolor local y/o aparición de un nódulo o masa vulvar que hace sospechar el diagnóstico; estos hallazgos se pueden presentar pocos meses o varios años antes.¹

DISCUSIÓN

El carcinoma basocelular (CBC) de la vulva es un tumor poco frecuente, descrito por primera vez por Temesvary en 1926; representa aproximadamente el 2-3% de todas las neoplasias malignas de esta región, en contraste con el 60-65% de todas las malignidades cutáneas que corresponden a CBC.

Se presenta predominantemente en mujeres ancianas, con un promedio de edad entre los 65 años, aunque se han reportado casos ocasionales en mujeres jóvenes.

Figura 3. Realización de crioterapia por método cerrado sobre la lesión tumoral bajo anestesia tumescente.



Carcinoma basocelular gigante de vulva

La causa es desconocida, pero frecuentemente se presenta con una historia de irritación vulvar crónica durante meses o años.² Se han sugerido también, como posibles causas precipitantes, la exposición al arsénico, radioterapia previa y antecedentes de sífilis genital. Aunque el CBC de cara y extremidades ha sido relacionado la mayoría de las veces con irradiación ultravioleta y sol, ésta no parece ser una explicación plausible para las lesiones localizadas en vulva. Existe un caso reportado en la literatura de CBC sobre el área de una enfermedad de Paget extramamaria vulvar.³

Los CBC de la vulva ocurren en su mayoría sobre los labios mayores y no difieren en su morfología o comportamiento de aquéllos que se sitúan en otras regiones corporales; otros sitios menos frecuentes son labios menores, clítoris y meato uretral.

La apariencia clínica puede ser de un nódulo, pólipo, úlcera o área hiper o hipopigmentada.⁴ El tamaño del tumor se ha descrito entre 0.2-10 cm de diámetro mayor, con un promedio entre 1.5-2.0 cm. Existen también reportes de lesiones multifocales.²

Hasta el 20% de las pacientes con CBC de vulva tienen historia de otros cánceres primarios, los cuales se han presentado, aunque de manera poco frecuente, con melanoma maligno y carcinoma escamocelular.

La queratinización y/o diferenciación escamosa son hallazgos frecuentes en el CBC (3-5%). Estas lesiones deben ser cuidadosamente diferenciadas del carcinoma escamocelular.

Es esencial realizar un diagnóstico temprano mediante un examen histopatológico de los especímenes de la biopsia, puesto que la apariencia clínica de estas neoplasias puede ser decepcionantemente inocente.⁵ A pesar de lo poco frecuente de su presentación, el CBC de vulva debe tenerse en cuenta como diagnóstico difícil de los tumores de piel del área genital. El diagnóstico diferencial lo constituyen el carcinoma escamocelular, angioqueratomas, melanomas, carcinoma cloacogénico y queratosis seborreicas.

El CBC vulvar se caracteriza por un comportamiento indolente con muy baja propensión a la diseminación

metastásica. Las lesiones que producen metástasis generalmente son extensas en tamaño y volumen, y a menudo se presentan con un patrón histopatológico agresivo o mal diferenciado.¹

El CBC vulvar no parece producir metástasis a ganglios inguinales fácilmente, así que la linfadenectomía no se recomienda de rutina. Existen casos reportados de metástasis a ganglios regionales; en estos casos se debe considerar la presencia de CBC de tipo basoescamoso o de carcinoma escamocelular.

El tratamiento de elección para el CBC vulvar es la cirugía micrográfica de Mohs, o en su defecto la excisión local amplia con suficiente tejido subcutáneo subyacente; para una lesión multifocal se debe considerar la vulvectomía parcial o total. En casos irsecables son útiles métodos destructivos como la criocirugía y la radioterapia.

Aproximadamente el 20% recurren luego de la remoción quirúrgica, probablemente como resultado de una excisión incompleta.

A causa del riesgo sustancial de recurrencia local y frecuencia alta de otros cánceres primarios, es esencial realizar un seguimiento estrecho de estas pacientes por un tiempo largo.

La vulva es una localización anatómica muy inusual del CBC; en este caso se destaca su extensión y gran tamaño, superando los registrados en la literatura mundial. Existen 117 casos de CBC vulvar reportados, la mayoría de ellos con patrón histológico nodular; la mayor serie publicada incluye 45 casos con esta localización anatómica.⁴

SUMMARY

We present the case of a 84 year-old woman, with an eight-year course of a large basal cell carcinoma with a morpheaform histologic pattern; a common neoplasm, but in a very uncommon location and with a larger size than previously reported in the literature.

Key words: morpheaform basal cell carcinoma, vulvar carcinoma.

Carcinoma basocelular gigante de vulva

BIBLIOGRAFÍA

1. Benedet JL, Miller DM, Ehlen TG. Basal cell carcinoma of the vulva: clinical features and treatment results in 28 patients. *Obstet Gynecol* 1997; 90:765-768.
2. Hoffman MS, Roberts WS, Ruffolo EH. Basal cell carcinoma of the vulva with inguinal lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 1988; 29:113-119.
3. Ishizawa T. Basal cell carcinoma within vulvar Paget's disease. *Dermatol* 1998; 197:388-390.
4. Feakins RM. Basal cell carcinoma of the vulva: a clinicopathologic study of 45 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16:319-324.
5. Miller ES. Vulvar basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 1997; 23:207-209.

Enfermedad de Darier localizada

Enfermedad de Darier localizada

Lina María Arango Álvarez
Mónica Alejandra Gaviria Muñoz
Gustavo Matute Torizo

RESUMEN

Se presenta el caso de un hombre de 28 años de edad, con ocho años de evolución de una placa parda, hiperqueratósica, irregular, asintomática, localizada en la frente, dorso y ala nasal derecha, sin antecedentes familiares de importancia. Se realiza biopsia de piel y se hace diagnóstico de enfermedad de Darier lineal.

Palabras clave: Darier localizado, lineal, zosteriforme.

CASO CLÍNICO

Se reporta el caso de un paciente de sexo masculino, con 28 años de edad, quien consulta por presentar placa parda, hiperqueratósica, de patrón lineal, de 15 cm de longitud, localizada en la frente, extendiéndose desde la zona de implante del cuero cabelludo hasta el surco nasogeniano y ala nasal derecha; sin antecedentes personales ni familiares de importancia (Figura 1).

Se toma biopsia de piel que reporta hiperqueratosis con paraqueratosis, folículos dilatados con tapones de queratina, hendiduras acantolíticas intraepidérmicas con algunos queratinocitos sueltos y cuerpos redondos (Figura 2). Se hace un diagnóstico de enfermedad de Darier-White patrón lineal.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Darier-White fue descrita en 1889 por Darier y White y corresponde a un trastorno autosómico dominante de la queratinización de la epidermis, uñas y mucosas. Comienza en la primera y segunda década de la vida, se caracteriza por una erupción simétrica de pápulas café rojizas que ocurren principalmente en áreas seboreicas; las uñas son delgadas y tienden a quebrarse distalmente, con engrosamiento subungueal y en las

mucosas se presentan pápulas blancas con el centro deprimido, principalmente en mucosa yugal, paladar y encías.

Entre las variantes más frecuentemente descritas está la forma localizada que se observa en pacientes con edades entre los 20 y los 30 años, con lesiones generalmente en tronco de manera unilateral, histopatológicamente idéntica a la enfermedad de Darier, pero sin cambios en uñas ni mucosas y sin historia familiar.¹

Se presenta en el 10% de los casos, ocurre con igual frecuencia en hombres y mujeres y su evolución es agravada por el sol, calor o sudor.² Todavía es controversial si esta variante lineal es parte de la misma enfermedad o si simplemente representa una forma acantolítica y disqueratósica del nevus epidérmico, por lo que se ha sugerido el nombre de nevus epidérmico acantolítico disqueratósico. Debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de erupciones queratósicas zosteriformes.³

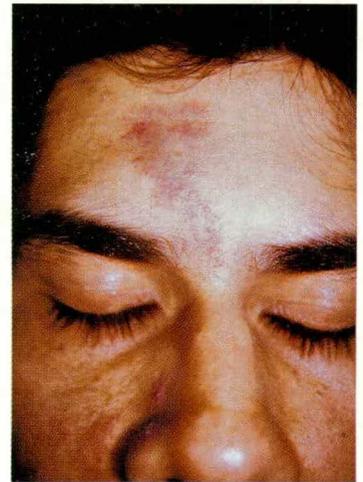


Figura 1. Placa parda que se extiende desde la frente hacia el surco nasogeniano y ala nasal derechos.

Lina María Arango Álvarez, RIII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Mónica Alejandra Gaviria Muñoz, Docente Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Gustavo Matute Torizo, Docente Patología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Correspondencia: Lina María Arango, calle 74D No. 75-83, edificio Los Naranjos, apto. 201, teléfono 422 3321, Medellín, Colombia.

Enfermedad de Darier localizada

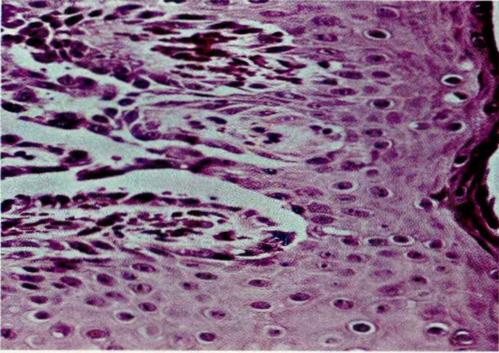


Figura 2. Hendidura acantolítica suprabasal con presencia de queratinocitos disqueratóticos: cuerpos redondos.

Diagnósticos diferenciales: nevus epidérmico verrucoso, psoriasis lineal y liquen rojo lineal.

Los retinoides orales y tópicos han sido la forma principal de tratamiento, pero los efectos colaterales sistémicos o locales a menudo limitan su efectividad. Recientemente se ha tenido buen resultado con el uso de adapalene gel al 0.1% en las noches⁴, por ser un modulador de la diferenciación celular de la queratinización y de la inflamación. Otras modalidades terapéuticas incluyen tazaroteno, dermabrasión y ablación con láser Erbium:YAG.⁵

El láser erbium:YAG posee una longitud de onda de 2.94 μm ; se usan disparos dependiendo de la lesión, variando desde 1.6 mm para pequeñas pápulas hasta 5 mm para placas, con una tasa de repetición de 5-10 Hz y energía entre 300 y 1000 mJ, resultando en 5-8.5 J cm^2 por pulso; el pulso usado por sesión es de aproximadamente 350 μseg .

En un estudio realizado en Alemania en 1998 se utilizó láser erbium:YAG para tratar lesiones de pacientes con enfermedad de Darier y enfermedad de Hailey-Hailey, obteniendo regresión de áreas tratadas, sin recurrencia y sin efectos adversos; además, hubo mejoría del prurito.

No se reportó desarrollo de cicatrices hipertróficas, lo que sí ha ocurrido con la vaporización con láser de dióxido de carbono.

El láser erbium:YAG representa una modalidad terapéutica segura y efectiva para el tratamiento de la enfermedad de Darier localizada, por la rápida ablación de grandes áreas de piel afectada, como también por la

remoción punto por punto de las pápulas hiperqueratósicas y la ablación profunda localizada, si es necesario.

En la literatura de habla inglesa se han descrito alrededor de 40 pacientes con enfermedad de Darier localizada, distribuidos entre 20 hombres y 20 mujeres, con una edad promedio de inicio de 27 años, encontrándose como los sitios más comúnmente afectados el tronco en un 40%, tronco y extremidades 30%, extremidades 18%, cuero cabelludo 5%, y cara sólo en un 2%. Dos de los pacientes tenían hallazgos de Darier en el mismo lado del cuerpo. Como factores agravantes el 42% reportó exacerbación con el calor, sudor o luz solar, el 1% reportó que sus lesiones aparecieron luego de exposición a rayos UV y sólo una paciente reportó exacerbación con el embarazo.

Respecto al tratamiento, el 38% de los pacientes estudiados obtuvo mejoría con el uso de tretinoína tópica al 0.05% hasta 0.2%; varios pacientes respondieron al tratamiento con preparaciones tópicas con ácido salicílico, ácido láctico y esteroides tópicos; dos pacientes reportaron mejoría con el uso de vitamina A sistémica y un paciente con etretinato.

SUMMARY

We describe the case of a 28 year-old man with an eight- year course of a brown, hyperkeratotic, irregular, asymptomatic plaque on the forehead, right nostril and dorsum of the the nose. The diagnosis of a localized Darier disease was confirmed by histopathology.

Key words: localized Darier disease, linear, zosteriform.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malley M, Haake A, Goldsmith I. Localized Darier disease. Arch Dermatol 1997; 133:1134-1138.
2. Lowel AG, Howard PB. Darier-White disease (*keratosis follicularis*). En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, et al. Dermatology in General Medicine 1999:614-617.
3. Moore JA, Schosser RH. Cutis 1985; 35:459-461.
4. Dermatology Service, Evans Army Community Hospital, Fort Carson. Cutis 1999; 63:227-230.
5. Berer C, Kaufman R. Efficacy of Erbium:YAG laser ablation in Darier disease and Hailey-Hailey disease. Arch Dermatol 1999; 133:1134-1137.

Resúmenes de la literatura

Guillermo González Rodríguez

CORRELACIÓN ENTRE Ph Y LOS EFECTOS IRRITANTES DE LOS JABONES ETIQUETADOS PARA PIEL SECA

Baranda L. Int. J Dermatol 2002; 41:494-499.

Muchos jabones y limpiadores remueven adecuadamente la suciedad de la piel, pero su uso puede llevar a efectos adversos. Estos efectos pueden ir desde alterar la función de barrera de la piel hasta aumentar la susceptibilidad a irritantes medioambientales y a los antígenos. Estos cambios son ligeros, actúan poco a poco, pero son muy importantes en ancianos y en pacientes atópicos. En este estudio, los autores, después de analizar 29 jabones comercializados para piel seca, encontraron cinco jabones en barra y uno líquido como muy poco irritantes: Dove blanco, Dove baby, Cetaphil barra, Dove líquido para manos, Dove pink y Aderma.

DERMATITIS SEBORREICA INFANTIL Y DERMATITIS ATÓPICA SON VARIANTES DE UNA MISMA ENFERMEDAD?

Celia B. Moisés-Alfaro et al. Int J Dermatol 2002; 41:349-351.

La dermatitis seborreica infantil (DSI) y la dermatitis atópica infantil (DAI) son las enfermedades inflamatorias más comunes en los niños, consideradas enfermedades distintas con características específicas. Basados en observaciones reportadas, y en la propia experiencia de los autores de cómo la DSI precede o se superpone a lesiones típicas de DA, los autores estudiaron 96 niños entre los 2 y 12 meses de edad diagnosticados de DA, y los compararon con un grupo control de niños sanos donde se evaluaron datos demográficos, historia personal de DSI y personal o familiar de atopia. Los autores concluyen que no hay una afinidad entre DSI y DAI; sin embargo, un número de casos de DAI tienen características clínicas "como de dermatitis seborreica". Es probable que la dermatitis seborreica sea un síndrome, no una enfermedad.

LIQUEN PLANO EN NIÑOS: UN ESTUDIO DE 87 CASOS

Sanjeev Handa et al. Int J Dermatol 2002; 41:423-427

Son muy pocas las comunicaciones escritas sobre liquen plano (LP) en niños y casi siempre se presentan casos aislados. Los investigadores analizan 87 casos de liquen plano en niños, recogidos durante 12.5 años en el norte

de la India. Se halló una alta similitud con el LP del adulto. Niños y niñas son comprometidos por igual, la edad de inicio estuvo entre los 8 meses y 12 años, las lesiones aparecen a más temprana edad en niños que en niñas, y no se encontraron factores precipitantes ni antecedentes familiares de la enfermedad en la familia. El compromiso de piel fue del 86%, piel y mucosas en 12%, mucosas solas en 1.1%, y fenómeno de Koebner en el 26.5%. La localización en miembros inferiores fue del 51.7%, espalda el 14% y la cara 11.5%. El liquen plano clásico se encontró en 60.9%, LP actínico en 11.5%, liquen plano hipertrófico y lineal en el 9.2% cada uno. Otras formas vistas fueron el eruptivo, liquen planopilar, atrófico y ampolloso. El liquen plano clásico se trató con esteroides tópicos de moderada a alta potencia durante 4-6 meses, algunos como las formas de mucosa, planopilar y el hipertrófico necesitaron tratamiento hasta por un año. Pigmentación postinflamatoria persistió en todos los pacientes.

ERUPCIÓN POLIMORFA LUMÍNICA

Allison L. Naleway. Int J Dermatol 2002; 41:377-383

La erupción polimorfa lumínica (PMLE) es la más común de las fotodermatosis idiopáticas vistas en la clínica dermatológica. Los pocos estudios sobre la prevalencia de la enfermedad nos indican que puede estar entre un 10-20% de la población europea y de Norteamérica. Muchos pacientes pueden estar afectados de un "rash solar" o de "alergia al sol" y nunca acudir a una consulta médica. A menudo, los síntomas de la PMLE son moderados y pasajeros, y aparecen solamente al inicio del verano o durante las vacaciones. El autor hace una revisión de las características clínicas, estudios de prevalencia, resultados de los fototest, factores genéticos, exposición medio ambiental y tratamiento; termina analizando la relación de esta enfermedad y el lupus eritematoso.

EDEMA DE PÁRPADOS INFERIORES COMO UN SIGNO DE PRESENTACIÓN DE CARCINOMA BRONCOGÉNICO.

Joerg Wenzel et al. Int J Dermatol 2002; 41:386-387

El espectro de las enfermedades que presentan edema periorbital es amplio. Las más frecuentes son las

Guillermo González, Dermatología Universidad Libre, Universidad del Valle, Cali.

Resúmenes de la literatura

enfermedades alérgicas tales como el angioedema, urticaria, eczema, conjuntivitis y picaduras de insectos. Otras causas pueden ser trauma, sinusitis, deficiencia de la C1 esterasa, triquinosis, tripanosomiasis, mononucleosis infecciosa, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso, enfermedades del tiroides, arteritis temporal, síndrome de Melkersson-Rosenthal, amiloidosis, hidradenitis ecrina neutrofílica, sarcoidosis, linfoma, coagulopatía intravascular diseminada, leiomioma retroperitoneal, hipervolemia, hipoproteinemia y el síndrome de la vena cava superior. El edema periorbitario puede aparecer como el signo inicial de un síndrome de la vena cava superior como primera manifestación de un carcinoma broncogénico.

PÚRPURA ANULAR TELANGIECTOIDE CON ÚLCERA VASCULAR TRATADA CON COLCHICINA. Roma Pandhi et al. Int J Dermatol 2002; 41:388-389

La púrpura anular telangiectoide es un raro subtipo de la púrpura pigmentaria crónica, vista más frecuentemente en el grupo de edad de los 20 a 40 años que se caracteriza por unas lesiones purpúricas, telangiectásicas, simétricas y con placas atróficas sobre los miembros inferiores y glúteos principalmente, pero que se pueden extender a tronco y extremidades superiores. Clásicamente la enfermedad pasa por tres etapas: primero, una etapa de telangiectasias, segundo, una etapa purpúrica y la tercera de placas atróficas despigmentadas. El paciente fue tratado con colchicina 1 mg/día por un mes. Desde entonces no ha tenido recurrencia.

PERÍODOS CORTOS DE METOTREXATE PARA PSORIASIS: UN ESTUDIO CON 197 PACIENTES. Bhushan Kumar et al. Int J Dermatol 2002; 41:444-448

Metotrexate (MTX) es uno de los tratamientos antipsoriáticos más efectivos. Aunque es innegable su hepatotoxicidad, puede ser usado en muchos pacientes con psoriasis severa, si se establecen guías para su utilización. Los autores presentan su experiencia en el manejo de 244 pacientes (186 hombres y 58 mujeres) con un promedio de edad de 38.4 años. La causa primordial de la utilización del medicamento fue la psoriasis vulgar extensa, con más del 30% de la superficie corporal comprometida en 156 pacientes, eritrodermia psoriática en 46 pacientes, artritis psoriática en 17 pacientes, psoriasis pustular generalizada en 6, psoriasis palmoplantar incapacitante en 6 pacientes y psoriasis vulgar con lesiones pustulosas y psoriasis

eczematosas. Después de una serie de exámenes de laboratorio y terapia combinada, se inicia MTX, dado en una simple dosis semanal de 0.3-0.5 mg/kg, sujeto a un máximo de 30 mg. La mejoría se observó en 88% de los pacientes en un promedio de 8.5 ± 5.1 semanas. Los autores concluyen que en la psoriasis el MTX se puede utilizar por períodos cortos, y seleccionando muy bien al paciente no hay necesidad de biopsia hepática.

PELAGRA Y PIEL Kaliaperumal Karthikeyan et al. Int J Dermatol 2002; 41:476-481

Pelagra es una enfermedad nutricional que ocurre como resultado de deficiencia de la niacina o vitamina B3. El término pelagra proviene de la palabra italiana "pelle agra" que significa piel áspera. La podemos considerar una enfermedad endémica en África y Asia a causa de una nutrición pobre o dietas con base en maíz. La enfermedad se caracteriza por: 1. Erupción cutánea de fotosensibilidad, 2. Manifestaciones gastrointestinales, 3. Disturbios neurológicos y psiquiátricos y 4. Muerte. Bien conocida es la pelagra como la enfermedad de las 4 D: dermatitis, diarrea, demencia y "death" (muerte). Los autores hacen una revisión amplia de la enfermedad, que va desde su historia hasta su tratamiento.

LUPUS ERITEMATOSO PANICULITIS: ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO Patricia Pei-Lin Ng. et al. Int J Dermatol 2002; 41:488-490.

El lupus eritematoso paniculitis es una enfermedad rara de la piel, descrita originalmente por Kaposi en 1930 y por Irgang en 1940. Es una variante clínica del lupus eritematoso, donde existe un compromiso de la dermis profunda y la grasa subcutánea. En este estudio retrospectivo de 12 casos de lupus paniculitis los autores analizaron su edad, sexo, diagnósticos previos, diagnósticos subsecuentes de lupus eritematoso sistémico, presencia de lesiones de lupus discoide y se analizaron los hallazgos histológicos y de inmunofluorescencia directa. Los autores concluyeron que el lupus paniculitis afecta a un grupo de edad más joven en la población asiática que en la occidental, una tercera parte presentan evidencias clínicas sobrepuestas de lupus discoide, dos terceras partes de pacientes presentaban rasgos histológicos de lupus discoide y con una tendencia a tener una enfermedad moderada en la mayoría de los casos.

Resúmenes de la literatura**EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS INFLAMATORIOS EN URTICARIA FÍSICA Y LOS EFECTOS DE UN TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO/ANTIALÉRGICO.**Alexandra Frezzolini et al. *Int J Dermatol* 2002; 41:431-438

La urticaria física (UF) incluye un grupo peculiar de urticarias disparadas por un número de factores físicos y/o medioambientales, que se caracterizan por su curso crónico y un manejo difícil. Los autores estudian 10 pacientes con UF, a los que se les hizo una serie de análisis buscando mediadores específicos de este tipo de urticaria: IL-4, IL-1 β , TNF- α , moléculas de adhesión sELAM, sICAM-1, sVCAM, receptores solubles sIL-2R, Scd30, Scd23 e IgE, además de la expresión cutánea de IL-1 β , TNF- α , e ICAM, y de las biopsias de la piel no comprometida de los pacientes. Los pacientes fueron tratados con nimesulide (antiinflamatorio no esteroide) y ketotifeno (antihistamínico anti H1). Los resultados confirmaron la utilidad de estos agentes en UF.

EVIDENCIAS QUE APOYAN LA IMPORTANCIA DEL Zn COMO UN ANTIOXIDANTE IMPORTANTE DE LA PIEL.Elizabeth F. Rostan et al. *Int J Dermatol* 2002; 41:606-611

El Zn está presente en todos los órganos, tejidos y fluidos del cuerpo. La piel y sus anexos son ricos en Zn: contienen aproximadamente el 20% del total de él. El Zn es importante en varias funciones humanas, incluyendo crecimiento y desarrollo, metabolismo de huesos, procesos neuropsíquicos, función inmune y cicatrización de las heridas. Por otro lado, disminuye los riesgos de cáncer, en enfermedades cardiovasculares y nos protege contra la radiación ultravioleta.

Este artículo revisa las evidencias que apoyan el papel antioxidante del Zn, protegiéndonos contra los radicales libres que llevan daño oxidativo. Se ha descrito que el Zn tópico, en la forma de ion divalente, tiene una actividad de protección antioxidante.

EL NEVO MELANOCÍTICO DISPLÁSICO, 24 AÑOS DESPUÉS: EXISTE, PERO NO ES DISPLÁSICO.Evaristo Sánchez Yus et al. *Actas Dermosifiliogr* 2002; 93:289-309

Nevo melanocítico displásico es un diagnóstico histopatológico habitual en la mayor parte de los laboratorios de

Anatomía Patológica. Sin embargo, parece no existir un consenso acerca de los criterios objetivos en los que se basa. Los autores han revisado y resumido con la mayor fidelidad posible las descripciones histopatológicas del nevo displásico en los dos trabajos "princeps" (Clark et al, Elder et al), en seis libros recientes de dermatopatología y en dos libros monográficos sobre neoplasias melanocíticas, todos ellos representativos de las diversas opiniones sobre el tema. Parece haber unanimidad en que el nevo displásico compuesto es un nevo melanocítico compuesto o intradérmico rodeado por un "hombro" juntural; en ese "hombro" los nidos son de forma y tamaño variables y de distribución desordenada. El nevo displásico es una lesión benigna. Las discrepancias se plantean en torno a la displasia melanocítica lentiginosa y la atipia celular.

EFFECTIVIDAD DEL PROGRAMA EDUCATIVO ESCOLAR "SOL SANO" PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PIEL.Yolanda Gilaberte C et al. *Actas Dermosifiliogr* 2002, 93:313-319

El cáncer de piel es el más frecuente de todos los tumores malignos y su incidencia va en aumento. Esto justifica la realización de campañas destinadas a la prevención primaria del cáncer cutáneo, las cuales están basadas fundamentalmente en promover la fotoprotección. Se realizó un estudio en dos grupos de niños entre 6-8 años de edad, 222 alumnos recibieron el programa y 190 alumnos no. Al final del mismo los niños que recibieron el programa adquirieron buenos conocimientos y hábitos en materia de fotoprotección, >60% de los alumnos que recibieron el programa dijeron usar un FPS ≥ 15 , también mostraron conocer la necesidad de fotoprotgerse cuando juegan en el parque o en las plazas. Al final, "Solsano" enseñó a los niños que la fotoprotección es necesaria en cualquier actividad en que haya una exposición solar prolongada, como son los juegos cotidianos al aire libre.

ANTICUERPOS MONOCLONALES EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS.Pablo F. Peñas et al. *Actas Dermosifiliogr* 2002; 93:355-363.

Uno de los mecanismos para interferir en los procesos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de las enfermedades, y lograr efectos beneficiosos en los pacientes, es la utilización de anticuerpos monoclonales. Su uso ha estado rodeado de graves efectos secundarios,

hasta la aparición de anticuerpos quiméricos y humanizados. También se han usado ligandos de receptores e inmunocombinados con toxinas para interferir en estos procesos. Aunque se han desarrollado muchas moléculas contra dianas implicadas en la psoriasis, sólo unos pocos han demostrado resultados favorables en los ensayos clínicos. Algunos fármacos que están cerca de su aprobación para su uso en la psoriasis son: Xanelim® (efalizumab, anticd11a) y Amevive® (alefacept, anti CD2). Otros fármacos están aprobados para otras indicaciones y podrían aprobarse para su uso en la psoriasis. En los próximos años estos productos modificarán nuestra forma de tratar esta enfermedad.

PRESENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LESIONES DE LIQUEN ESCLEROSO Y ATRÓFICO VULVAR. ESTUDIO POR INMUNOHISTOQUÍMICA E HIBRIDIZACIÓN *IN SITU*.

Raúl Vignale P et al. *Actas Dermosifilogr* 2002; 93:389-392

En dos pacientes con liquen escleroso y atrófico (LEA) de localización vulvar, se estudió la presencia del papiloma virus humano (VPH) por inmunohistoquímica y por hibridación en las células del epitelio. En ambos la prueba fue positiva para dicho virus. Este hallazgo plantea dos interrogantes: a) el VPH podría tener relación directa con el desarrollo del LEA al actuar como antígeno en las células epiteliales, desencadenando diversos mecanismos inmunológicos, y también ser un cofactor para el desarrollo del carcinoma espinocelular, dado que esta lesión se considera preneoplásica, y b) que el VPH se encuentre como un contaminante, como sucede en numerosas lesiones que no son de etiología vírica primaria. Los autores apoyados en la bibliografía consultada creen que en sus casos hay una alta probabilidad de tener una relación directa del virus con la producción del LEA.

CIRUGÍA MICROGRÁFICA DE MOHS DEL CANTO INTERNO DEL OJO. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

Eduardo Nagore E. et al. *Actas Dermosifilogr* 2002; 93:406-412

Los carcinomas basocelulares del canto interno del ojo (CBCIO) parecen tener unas características que dan lugar a un manejo especialmente complicado. Se seleccionaron 35 CBCIO y como controles 34 carcinomas basocelulares

de la frente, mejillas y sien, todos ellos intervenidos con cirugía micrográfica de Mohs. Se analizaron diferentes parámetros clínicos, histológicos, características del tumor y otros. Los resultados nos dicen que los CBCIO tenían un menor tamaño tumoral, pero con infiltración más profunda, precisaban de un mayor número de estadios y de reconstrucciones más complejas durante el procedimiento quirúrgico, y recurrieron con más frecuencia que los otros. Estas diferencias alcanzaron significancia estadística. En CBCIO, la cirugía de Mohs debería considerarse como el tratamiento de elección, incluso para los casos aparentemente benignos.

FASCEÍTIS NECROTIZANTE FULMINANTE POR ESTREPTOCOCO GRUPO A: HALLAZGOS CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS EN 7 PACIENTES.

Patrick R. Dahl et al. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:489-492

La fasciitis necrotizante (FN) es una infección de tejido profundo, como resultado de una destrucción de fascia y tejido subcutáneo, a menudo fatal, que puede ser causada por una variedad de bacterias aerobias y anaerobias. La FN, causada por el estreptococo del grupo A, es ocasionalmente descrita en los medios de comunicación como "la bacteria que se come los tejidos frescos". A menudo la FN tiene un curso fulminante y el pronóstico depende de lo rápido del diagnóstico y tratamiento. Los siete pacientes eran hombres; cuatro tenían buena salud, dos eran alcohólicos y uno tenía artritis reumatoidea. Dos pacientes tenían faringitis, dos habían sufrido trauma en el área afectada y tres pacientes no presentaban ningún factor precipitante. El primer síntoma fue dolor que precedió al eritema y edema por 24 a 48 horas, en 4 pacientes dolor y eritema se presentaron simultáneamente. Una biopsia incisional profunda y del centro de la lesión nos confirma el diagnóstico, el tratamiento con base en antibióticos y una rápida intervención quirúrgica reduce la morbilidad y mortalidad.

TRATAMIENTO AGRESIVO DE LA DERMATOMIOSITIS JUVENIL CONLLEVA A UN MEJORAMIENTO MÁS RÁPIDO Y CON DISMINUCIÓN EN LA INCIDENCIA DE CALCINOSIS.

Rita E. Fisler et al. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:505-511

La dermatomiositis juvenil (DMJ) es una enfermedad inflamatoria crónica, con una etiología desconocida que

Resúmenes de la literatura

afecta inicialmente la piel y los músculos. Es la miopatía más común en niños, afectando aproximadamente a 3.1 niños/millón. El diagnóstico de dermatomiositis depende de los criterios establecidos por Bohan y Peter, que incluye uno de los rash típicos en piel, así como 3 de 4 de los siguientes puntos: dolor de músculos proximales simétricos, electromiografía que evidencie miopatía inflamatoria, elevación en suero de enzimas musculares y una miositis en la biopsia de músculo.

La calcinosis y sus secuelas a largo plazo han sido reportadas entre el 23-70% de pacientes con DMJ. Los autores trataron 35 niños con DMJ con pulsos intravenosos de metilprednisolona (30 mg/kg/día) o altas dosis de prednisolona para alcanzar un rápido y completo control de la inflamación del músculo, llevando a minimizar las secuelas en DMJ, incluyendo la calcinosis.

TRATAMIENTO DE LA NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA CON INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA EN NIÑOS.

Payam Tristani-Firouzi et al. J Am Acad Dermatol 2002; 47:548-552

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una enfermedad rara de presentación aguda, caracterizada por un inicio rápido de necrosis de la piel con una alta mortalidad. La NET representa una forma extrema de reacción adversa a medicamentos y algunos autores la consideran una forma extrema del síndrome de Stevens-Johnson con compromiso >30% de la superficie corporal. El tratamiento estándar de la enfermedad es el manejo de soporte en una unidad de quemados. Los autores hacen un estudio retrospectivo de 8 niños con NET que fueron tratados con inmunoglobulina humana endovenosa, a dosis de 0.5-0.75 g/kg por día, durante 4 días consecutivos, y de acuerdo con sus resultados encuentran al medicamento seguro y efectivo para la NET en la población pediátrica.

AGENTES ANTIVIRALES.

Tricia J. Brown et al. J Am Acad Dermatol 2002; 47:581-599

Las infecciones virales causan una amplia variedad de enfermedades dermatológicas, que van desde las verrugas

comunes hasta la leucoplaquia vellosa oral. Aunque el tratamiento de estas enfermedades ha estado limitado en los últimos años, se ha incrementado la presencia hoy en día de nuevos medicamentos antivirales. En esta revisión los autores analizan todos los agentes antivirales aprobados por la FDA hasta la fecha, principalmente los utilizados en las enfermedades dermatológicas, sin mencionar los antiHIV.

BASE MOLECULAR DE LAS QUERATODERMIAS PALMOPLANTARES HEREDITARIAS.

Arash Kimyai-Asadi et al. J Am Acad Dermatol 2002; 47:327-343

En los últimos años, se han descubierto los defectos genéticos que causan varios tipos de enfermedades hereditarias palmoplantares. Estos genes forman una gran cantidad de proteínas comprometidas en la diferenciación del queratinocito y la formación de las células córneas. Los autores desean que al finalizar esta lectura los médicos se encuentren familiarizados con la genética y las bases moleculares de estas enfermedades hereditarias con queratodermias palmoplantares.

EL PÉPTIDO ANTIMICROBIAL LL-37 ESTÁ EXPRESADO EN LOS QUERATINOCITOS DE LOS CONDILOMAS ACUMINADOS Y VERRUGAS VULGARES.

Kimberly Conner et al. J Am Acad Dermatol 2002; 47:347-350

Los péptidos antimicrobiales son un grupo pequeño de proteínas producidos por las plantas, insectos y animales, los cuales pueden eliminar directamente una variedad de bacterias. Recientemente se han descubierto en la piel péptidos antimicrobiales animales del orden de las cathelicidin y defensin, hallazgos que sugieren que estos péptidos son una parte importante en el sistema inmune de la piel, pueden formar parte del sistema inmune innato del organismo y juegan un papel importante en la resistencia del organismo a las infecciones. Los autores muestran cómo el péptido antimicrobiano LL-37 es inducido en la epidermis durante el desarrollo de las verrugas vulgares. Esta respuesta inmunológica, desconocida en la infección con el papilomavirus humano, representa un paso importante en la patogénesis de esta enfermedad.

Calendario de eventos

CALENDARIO DE EVENTOS Y ACTIVIDADES CIENTÍFICAS DERMATOLÓGICAS REGIONALES, NACIONALES E INTERNACIONALES AÑO 2003

Abril 25-26

III Congreso Colombiano de Cirugía Dermatológica.
Asociación Colombiana de Cirugía Dermatológica
Hotel Bogotá Royal - Bogotá.

Mayo 22-24

Primer Congreso Internacional de avances en escleroterapia médica.

Universidad de la Sabana - Clínica Vasculare de Colombia,
Bogotá. Tels: 2153628-2153497-2153567

E-mail: navarror@cable.net.co

Mayo 30-31/Junio 1

VII Simposio "Avances en Terapia Dermatológica"
Universidad del Valle-PRODERMA - tel. 556 0233, fax
5585412

Centro de Convenciones Hotel Dann Carlton - Cali

Agosto 7-9

VI Congreso Nacional de Dermatología Pediátrica
Asociación Colombiana de Dermatología Pediátrica -
Bogotá, D.C.

Hotel Gaviotas - Armenia

E-mail: cahora@netxos.com.co

Septiembre 19-20

II Curso de Actualización en Dermatología para Pediatras,
Internistas, Médicos Familiares y Médicos Generales
Universidad del Valle-PRODERMA - tel. 556 0233, fax 558 5412
Centro de Convenciones Hotel Dann Carlton - Cali

Septiembre 25-27

IV Dermocaribe

Organizado por: ASODERMA

Hotel Zuana - Santa Marta

Octubre 21-25

XV Congreso Ibero-Latinoamericano de Dermatología
Centro de Convenciones Hotel Hilton

Secretaría Administrativa: Av. Rivadavia 1977, piso 11-A
Buenos Aires, Argentina

E-mail: www.xvcilad.org (Dra. Ana Kaminsky)
xvcongreso@xvcilad.org

Fe de erratas

Revista Colombiana de Dermatología, volumen 10 No. 2,
junio 2002, página 876 "Mandamientos de la liposucción"
aparece:

Las ventajas de la técnica tumescente son la ausencia de
hipovolemia por pérdida de sangre < 5-10%. Lo correcto
es: "La pérdida de sangre es < 1%".

R E V I S T A



Asociación Colombiana de
DERMATOLOGÍA
& CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Calle 9C No. 50-25, Cons. 1101 Clínica Materno Infantil Los Farallones, Cali Telefax: 680 8937, Fax: 558 5412
e-mail: luisfbr@hotmail.com

Calle 134 N° 13-83 Of 601 Telefax: 633 3603 Santafé de Bogotá.
COLOMBIA