

ISSN 1657 - 0448



R E V I S T A

Asociación Colombiana de

DERMATOLOGÍA & CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Ciencias Básicas

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma humano (VPH)

Revisión de
Temas

Eritemas figurados

Terapéutica

Cantaridina: Una alternativa en molusco contagioso

Minicases

Granuloma anular generalizado



Volumen 8, Número 3, noviembre - 2000



Volumen 8, Número 3, Noviembre 2000

R E V I S T A

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE DERMATOLOGÍA Y CIRUGÍA DERMATOLÓGICA



*Bienvenidos Todos
al XXIV Congreso Colombiano de Dermatología*

Vista panorámica nocturna de Medellín

Medellín, octubre 10 al 13, 2002



Directivas:

PRESIDENTA

Ángela Zuluaga de Cadena
Medellín

PRESIDENTE HONORARIO

Rafael Falabella Falabella
Cali

VICEPRESIDENTE

Alvaro Acosta de Hart
Bogotá

SECRETARIA

Beatriz Orozco Mora
Medellín

TESORERO

Laureano Osorio Gutiérrez
Medellín

VOCALES

Víctor Otero Marrugo - Montería
Luz Stella Montoya de Bayona - Bucaramanga
Danilo Alvarez Villegas - Armenia

Directora – Editora

María Isabel Barona Cabal
Editora

Lucy García
Co-editora

Armenia

Carlos H. González
Angela Seidel

Barranquilla

Adelita Vargas
Jairo Fuentes
Esperanza Meléndez

Bucaramanga

Luz Stella Montoya
Miguel Zárate

Cali

Adriana Arrunátegui
María Isabel Barona
Jaime Betancourt
Martha H. Campo
Rafael Falabella
Luis H. Moreno
Jairo Victoria
Claudia Covelli
Fernando Balcázar
Alberto Alzate

Cartagena

Gonzalo Marrugo

Cúcuta

Melba Herrera

Manizales

Felipe Jaramillo
Lucía Vanderarden

Medellín

Alonso Cortés
José Ignacio Gómez
Flavio Gómez
Luz Marina Gómez

Diego Jaramillo

Walter León

Stella Prada

Ángela Restrepo

Juan Pedro Velásquez

Fernando Vallejo

Ángela Zuluaga

Beatriz Orozco

Montería

Víctor Otero

Pasto

César Arroyo

Pereira

Adolfo Hormaza

Hernán Duque

Popayán

Edgar Altuzarra

Santafé de Bogotá

Álvaro Acosta de Hart

Antonio Barrera

Héctor Castellanos

Juan Guillermo Chalela

Eduardo González

Gaby Flórez

Mariano López

Gerzaín Rodríguez

Adriana Motta

María José Rueda

María Claudia Torres

Evelyne Halpert

Santa Marta

Teresita Díazgranados

índice

EDITORIAL 247

CARTA DE LA PRESIDENTA 248

INVESTIGACIÓN CLÍNICO-TERAPÉUTICA

Tratamiento de la miliaria - Estudio comparativo sobre el uso de la azitromicina 249

Víctor Otero M.

Rómulo Bitar Z.

Gerzaín Rodríguez T.

Hospital San Jerónimo

Montería

Instituto Nacional de Salud

Bogotá

CIENCIAS BÁSICAS

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) 255

Gloria Sanclemente M.

Universidad de Antioquia

Medellín

Dermatitis de contacto alérgica 266

Ana Francisca Ramírez E.

Universidad del Valle

Cali

REVISIÓN DE TEMAS

Urticaria 281

Isabel Cristina Echeverri B.

Universidad del Valle

Cali

Terapia Fotodinámica 293

Clara Inés Ortiz S.

Bogotá

índice

Eritemas figurados 301 Verónica Molina V. <u>Universidad Pontificia Bolivariana</u> <u>Medellín</u>	MINICASOS	Quiste del rafé medio del pene 347 Luz Adriana Vásquez O. Guillermo Jiménez C. Luz Stella Abisaad Rodrigo Restrepo M. <u>Universidad Pontificia Bolivariana</u> <u>Medellín</u>
Cigarrillo y piel 306 Esperanza Meléndez R. <u>Barranquilla</u>	Granuloma anular generalizado 327 Víctor Otero M. Ricardo Rueda P. <u>Centro Médico Valle del Sinú</u> <u>Montería</u> <u>Universidad del Valle</u> <u>Cali</u>	Carcinoma escamocelular in situ y trasplante renal 351 Luz Adriana Vásquez O. Beatriz Orozco M. Alejandro Vélez H. <u>Universidad Pontificia Bolivariana</u> <u>Medellín</u>
TERAPÉUTICA	Hipoplasia dérmica focal: Reporte de un caso (Síndrome de Goltz) 331 Martha Lucía González T. Ricardo Rueda P. <u>Universidad del Valle</u> <u>Cali</u>	Hidradenoma papilífero 354 Luz Adriana Vásquez O. Guillermo Jiménez C. Rodrigo Restrepo M. <u>Universidad Pontificia Bolivariana</u> <u>Medellín</u>
Apligraf® - Un novedoso y efectivo tratamiento para heridas agudas y crónicas de la piel 315 Anna F. Falabella B. Isabel Cristina Valencia G. <u>Universidad de Miami</u> <u>Miami, FL, USA</u>	Lupus eritematoso sistémico asociado con lupus eritematoso tegumentario generalizado 337 Marcela González Z. Clara Marcela Jaramillo G. Walter León H. <u>Instituto de Ciencias de la Salud (CES)</u> <u>Medellín</u>	RESÚMENES DE LA LITERATURA 359 Guillermo González R. <u>Universidad del Valle</u> <u>Universidad Libre</u> <u>Cali</u>
Cantaridina: Una alternativa en molusco contagioso 321 Juan Erasmo González O. Hipólito R. González G. <u>Universidad del Valle</u> <u>Cali</u> <u>Centro Médico Paitilla</u> <u>Ciudad de Panamá</u> <u>Panamá</u>	Mucinosiis folicular en un niño 343 Marcela González Z. Laureano Osorio G. Walter León H. <u>Instituto de Ciencias de la Salud (CES)</u> <u>Medellín</u>	CARTA AL EDITOR 365
		CORRESPONDENCIA 367

INFORMACIÓN GENERAL

Los Editores y la Sociedad Colombiana de Dermatología 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 ser llevados 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 Sociedad Colombiana de Dermatología, quienes declinan toda responsabilidad por tal material, así como no garantizan, apoyan ni autorizan ningún producto o servicio anunciado en esta publicación, ni garantizan ninguna oferta hecha por el fabricante de dicho producto o servicio.

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

Copyright 1991, Sociedad Colombiana de Dermatología. Todos los derechos reservados.

Copyright 1991

Asociación Colombiana de Dermatología
Todos los derechos reservados.

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES



La Revista Colombiana de Dermatología es un órgano de expresión para la Sociedad Colombiana de Dermatología, 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 muy particular importancia. 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:

María Isabel Barona, **editora**
Lucy García, **co-editora**

Revista
Colombiana de Dermatología
Cra 38 A No 5 A 100, Of. 604 torre B
Centro Médico Imbanaco de Cali
Teléfono 558 4274 Fax 558 4238

Todos los miembros de la Sociedad, 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 libre.

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 reporte 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 reporte 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 corto comentario 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 aparecidos 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 Sociedad 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 Sociedad Colombiana de Dermatología.

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 particular interés 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 original y 2 copias, impreso a doble espacio, en hojas tamaño carta, 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

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 emplear 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 sobreelevados, 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 suplementarias y no duplicadoras 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). 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 - 2000

Editorial

Con este Editorial me despido de los lectores de la Revista Colombiana de Dermatología, de nuestros asociados, de mis compañeros de Junta Directiva, y doy la bienvenida a los nuevos Dignatarios dirigidos por la doctora Ángela Zuluaga, de quien no es necesario aquí escribir nada, pues todos la conocemos y respetamos.

Quiso la vida que me tocara un período difícil, durante el cual la economía alcanzó su nivel histórico más bajo. La industria farmacéutica decreció en valores y unidades, muchos laboratorios abandonaron el país o se fusionaron y, aunque no hubo crecimiento, siempre conté con varios de ellos. Sin su ayuda no hubiera sido posible hacer obra, realizar los Talleres, mantener y adecuar la sede, llevar a cabo el Congreso Nacional, estar presentes en las actividades gremiales y dejar una utilidad cercana a los CIEN MILLONES DE PESOS (\$100.000.000) MCTE., cifra sin antecedentes y nada despreciable en una economía crítica.

Pero, lo que más me alegra de estos dos años es haber logrado sacar adelante el proyecto de la Revista, dejarla tan bien hecha, tan bien dirigida y en tan buenas manos. Con sobrada razón la Asamblea respaldó la magnífica labor de María Isabel

Barona. Siento nostalgia al dejar de pertenecer a ese entrañable equipo que conformamos con la gente profesional y estupenda de la Imprenta Departamental del Valle del Cauca.

Para la zona Cafetera fue bueno que la Dermatología colombiana realizara su Congreso en Pereira. Los 27 Profesores internacionales que asistieron, pudieron llevar a sus países un testimonio de primera mano de esa otra Colombia que trabaja, estudia y lucha, y por la que pudieron andar de día, de noche y de madrugada, asomarse a nuestra Dermatología y sumergirse en nuestro paisaje, bajo un cielo perfecto y una tierra acogedora y buena. Quienes tenemos el privilegio sin precio de vivir aquí, esperamos que el recuerdo sea grato y el regreso pronto.

Son muchas las personas a las que siento la necesidad de agradecerles su amistad y lo vivido. Les deseo a todas un corazón que no desista; Colombia las necesita así de tenaces.

Carlos Horacio González, MD
 Expresidente
 Asociación Colombiana de Dermatología
 y Cirugía Dermatológica.

Carta de la Presidenta

Apreciados Colegas:

Es para mí un gran reto asumir la Presidencia de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica en un momento de crisis. La asumo con la convicción de no estar sola.

Invito a todos los Dermatólogos del país a:

- * Aunar esfuerzos en bien de la Dermatología colombiana y de nuestro querido país.
- * A trabajar de manera solidaria en bien de la profesión.
- * A tener sentido de pertenencia con nuestra Asociación.
- * A aportar ideas que nos beneficien a todos.
- * A retomar los valores y principios con los que nos educaron y a frenar la inconsistencia "entre lo que se dice y lo que se hace", rechazando todo tipo de deshonestidad.
- * A luchar por el éxito del XXIV Congreso Nacional a celebrarse en octubre del 2002 en la ciudad de Medellín, sugiriendo expositores, manifestando sus preferencias en cuanto a temas, organización, y demás aspectos relacionados con el buen desempeño de un congreso.

Como Presidenta, me propongo llegar a los Dermatólogos del país a través de una constante comunicación con todos y cada uno.

Les propongo que trabajemos juntos en mejorar como personas, en la calidad, la tolerancia y la paz interior.

Con algunos de los miembros de la Junta Directiva quisiéramos desplazarnos hasta las diferentes ciudades para reunirnos con la mayoría de los colegas, escuchar sus inquietudes y propuestas y así tratar de mantener la unidad del gremio en cada región. Adicionalmente, invitaríamos en esa ocasión a un conferencista experto en temas relacionados con el crecimiento personal y humano.

Por mi parte, ofrezco mi disposición a escucharlos, mi responsabilidad con la Asociación, mi experiencia docente y en la organización de eventos, mi compromiso con los Dermatólogos, que son mis colegas, y con Colombia que es mi país y el de todos.

Atentamente,

Ángela Zuluaga de Cadena, MD

Presidenta

Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica

Tratamiento de la miliaria

Estudio comparativo sobre el uso de la azitromicina

Víctor Otero Marrugo
Rómulo Bitar Zapa
Gerzain Rodríguez Toro

RESUMEN

La miliaria es una dermatosis de prevalencia considerable entre la población infantil y adulta de la costa norte de Colombia. La presencia de un polisacárido PAS positivo, producido por *Staphylococcus epidermidis*, obstruyendo el poro ecrino, contribuye sustancialmente en la patogenia de la dermatosis. Por lo tanto, la supresión de la bacteria, mediante el uso de un antibiótico específico, debería incidir en la involución de la miliaria.

Para el estudio abierto, al azar y prospectivo, se incluyeron cuarenta y cinco pacientes, los cuales se dividieron en tres grupos de quince pacientes, asignándosele a cada uno una modalidad terapéutica: clorhexidina 2% en jabón, azitromicina suspensión o en cápsulas, e hidrocortisona al 1% con ácido salicílico 2% loción.

En la primera visita se tomaban los datos clínicos, fotografías y biopsias, previo consentimiento. Cinco días después se revaloraban los pacientes y se tomaban fotos de control.

En los resultados encontramos que las tres modalidades de tratamiento mostraron ser eficaces, sin ventajas estadísticamente significativas.

Consideramos que el uso de un antibiótico específico contra el *Staphylococcus epidermidis* es una alternativa terapéutica nueva, eficaz en el tratamiento de la miliaria.

Palabras clave: miliaria, azitromicina.

INTRODUCCIÓN

La miliaria es una alteración estructural y funcional de los conductos excretores ecrinos debido a la exposición del cuerpo a altas temperaturas y condiciones extremas de humedad ambiental, que produce en la piel una dermatosis generalmente pruriginosa.

Durante mucho tiempo ha persistido, como evento fisiopatológico principal, el bloqueo del poro ecrino por un tapón queratósico, producto de la maceración del estrato córneo por la sudoración profusa.¹

En la década de los cincuenta, Dobson y Lobitz² demostraron la presencia de acumulación de un material PAS positivo resistente a la diastasa, en el acrosiríngio. En otro estudio³ se comprobó que, en casos de miliaria, la flora bacteriana residente en la piel se incrementaba al triple, específicamente *Estafilococo coagulasa negativo*⁴. Recientemente, Christensen y colaboradores⁵ descubrieron la presencia de un polisacárido extracelular PAS positivo que, según Mowad y colaboradores⁶, es el material que obstruye

Víctor Otero Marrugo, Médico Dermatólogo, Hospital San Jerónimo, Montería.

Rómulo Bitar Zapa, Médico Dermatólogo, Hospital San Jerónimo, Montería.

Gerzain Rodríguez Toro, Dermatopatólogo, Instituto Nacional de Salud, Santafé de Bogotá.

Correspondencia: Víctor Otero Marrugo, Centro Médico Valle del Sinú, calle 27 No. 13-08, teléfono 781 0341, Montería, Colombia.

E-mail: votero@montería.cetcol.net.co

Tratamiento de la miliaria - Estudio comparativo sobre el uso de la azitromicina

el poro ecrino y, por lo tanto, es un factor primordial en la patogénesis de la miliaria.

La azitromicina es un antibiótico macrólido nuevo del subgrupo de los azálidos, que ha revelado menor actividad *in vitro* contra estafilococos y estreptococos que la eritromicina, no así *in vivo* donde ha demostrado ser superior⁷. Tiene la ventaja de poderse dosificar una vez al día, por tres días, en el manejo de infecciones no complicadas de la piel; es de agradable sabor y no produce efectos adversos gastrointestinales.

La clorhexidina es un germicida halogenado, con actividad terapéutica contra bacterias gram positivas, capaz de reducir la flora cutánea cuando se usa con vehículos alcohólicos.⁸

La hidrocortisona es bien conocida por sus propiedades antiinflamatorias que, al combinarse con el efecto queratolítico leve del ácido salicílico, le confiere mucha utilidad en el manejo de la miliaria.

Esta dermatosis puede ocurrir en pacientes de cualquier edad, pero los niños, especialmente en los primeros años de vida, son los más afectados. Se cree que la miliaria en la infancia es el resultado de una inmadurez de las estructuras ecrinas, con un cierre parcial de las mismas y retención de sudor.⁹ Curiosamente, muy poco se comenta sobre la miliaria en el adulto.

El Departamento de Córdoba, lugar donde se realizó el presente estudio, está situado en una región tropical donde, durante ciertas épocas del año, la temperatura puede llegar a los 36°C (promedio anual de 28°C), con una humedad relativa del 81%. Estas condiciones climáticas predisponen a sus habitantes a la miliaria, la cual en la mayoría de las veces se vuelve intratable por su cronicidad, ocasionando gastos económicos y ausencias laborales.

Con base en lo expuesto, el presente trabajo tuvo como objetivo valorar la eficacia de un antibiótico específico contra estafilococos, comparándolo con otras modalidades terapéuticas para la miliaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron cuarenta y cinco pacientes de todas las edades y de ambos sexos con diagnóstico clínico y/o histopatológico de miliaria, que asistieron a la consulta externa de los hospitales San Diego de Cereté y San Jerónimo de Montería, así como a la consulta particular de los autores, durante los meses comprendidos entre noviembre de 1997 y julio de 1998.

Los criterios de exclusión fueron el uso de medicamentos dos semanas antes o durante el estudio, la inasistencia a la cita de control y el diagnóstico histopatológico diferente al de miliaria.

Los pacientes se dividieron al azar en tres grupos de 15, asignándoseles una de las siguientes modalidades terapéuticas:

- Grupo 1: clorhexidina al 2% en jabón, para usar a libre demanda con los baños diarios.
- Grupo 2: azitromicina, 500 mg/día por tres días (adultos) ó 10 mg/kg/día por tres días vía oral (niños).
- Grupo 3: hidrocortisona 1%, loción con ácido salicílico 2% para aplicar tópicamente, 2-3 veces al día.

En la primera consulta la topografía de la dermatosis se cuantificaba, dividiendo el cuerpo por segmentos (cabeza, tronco, extremidades), y éstos en cuatro cuadrantes de 25% cada uno, con el objeto de medir la extensión del padecimiento. Se registraba la morfología de las lesiones, y el paciente o su acompañante, en el caso de los niños, determinaron cualitativamente el grado de escozor en leve +, moderado ++, severo +++. De igual manera, se tomaban fotografías clínicas y biopsia de las lesiones, previo consentimiento. Cinco días después se revaloraban los casos, siguiendo los mismos parámetros.

Se consideró un resultado como:

Malo, cuando persistía el escozor y las lesiones no disminuían o se extendían topográficamente.

Bueno, cuando la extensión de la dermatosis, así como el escozor, disminuían pero sin desaparecer totalmente.

Excelente, cuando no quedaban lesiones y había ausencia total del escozor.

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante la prueba de U. Whitney Mann.

Tratamiento de la miliaria - Estudio comparativo sobre el uso de la azitromicina

RESULTADOS

De los cuarenta y cinco pacientes incluidos en el estudio, 25 (56%) eran hombres y 20 (44%) fueron mujeres. Nueve eran niños, ocho adultos jóvenes y el resto adultos mayores. El menor de los pacientes tenía 2 años y el mayor 81.

En todos los pacientes del grupo 1 (clorhexidina) se apreció una disminución de las lesiones a los cinco días de tratamiento. En el Cuadro 1 se muestra la evolución por zona topográfica y se registra el análisis estadístico

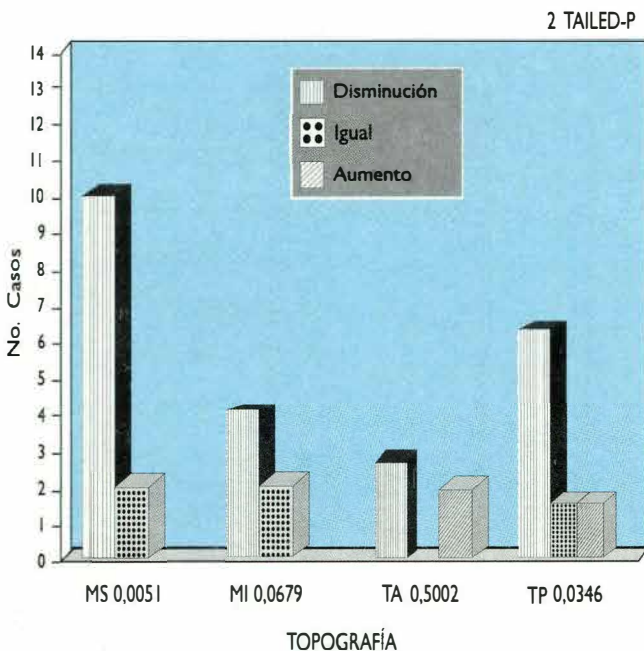
para cada una de ellas, donde un valor significativo para p es aquel < 0.05 , lo cual rige para los demás cuadros. El prurito en este grupo mejoró o desapareció en 13 pacientes y permaneció igual en 2. Se obtuvieron los siguientes resultados: 4 malos, 8 buenos y 3 excelentes.

En el grupo 2 (azitromicina), los resultados fueron los siguientes: 3 malos, 10 buenos (Figuras 1, 2) y 2 excelentes.

El prurito mejoró o desapareció en 13 casos, permaneció igual en 1 y aumentó en 1. El Cuadro 2 muestra la evolución según cada zona topográfica.

Cuadro 1

**TRATAMIENTO DE LA MILIARIA
Clorhexidina**



Pacientes tratados con clorhexidina. Cada grupo de columnas representa la totalidad de la morfología de la miliaria antes y después de tratamiento para un segmento corporal.

MS: miembros superiores; MI: miembros inferiores; TA: tronco anterior; TP: tronco posterior.



Figura 1. Abundantes minipápulas eritematosas de aspecto morbiliforme antes del tratamiento con azitromicina.

En el grupo 3 (hidrocortisona + ácido salicílico) el prurito mejoró o desapareció en 12, y permaneció igual en 3 casos. Cinco fueron malos, 7 buenos y 3 excelentes. El Cuadro 3 muestra la evolución de los casos.

Los resultados histopatológicos mostraron las alteraciones características de la miliaria: vesícula intra o subcórnea conteniendo neutrófilos, espongirosis, tapón de queratina obstruyendo el conducto ecrino en el estrato córneo y escaso infiltrado inflamatorio perivasculár.¹⁰ (Figura 3).

Tratamiento de la miliaria - Estudio comparativo sobre el uso de la azitromicina



Figura 2. Disminución considerable de las lesiones sin desaparecer totalmente, al último control. Se registró como un resultado bueno.

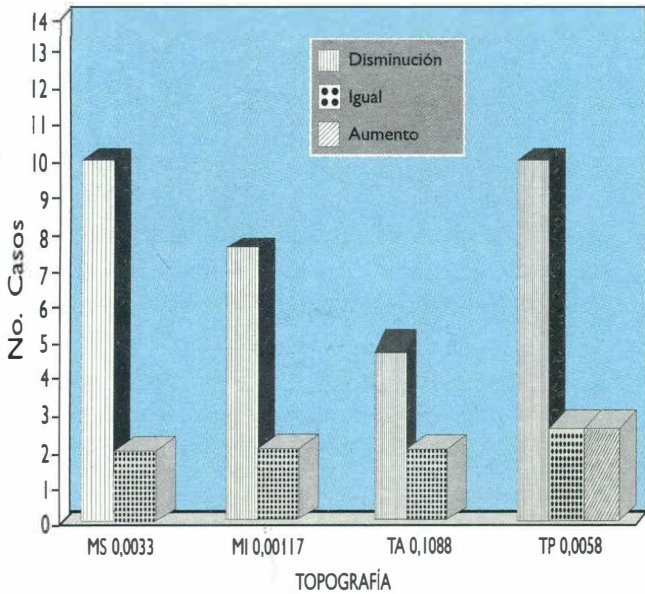
Figura 3. Obstrucción del poro ecrino en el estrato córneo, con espongiosis, formación de vesícula e infiltrado inflamatorio alrededor del acrosiringio.



Cuadro 2

**TRATAMIENTO DE LA MILIARIA
Azitromicina**

2 TAILED-P

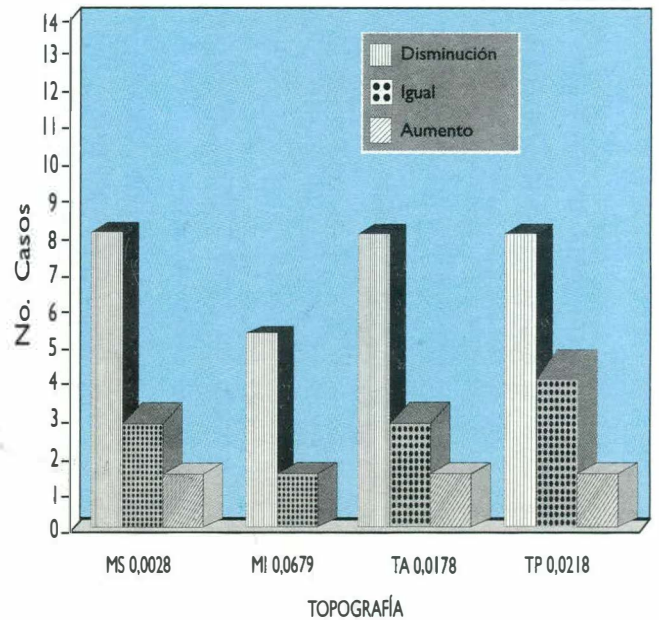


Pacientes tratados con azitromicina. La mayoría de pacientes presentaron lesiones en miembros superiores y tronco posterior.

Cuadro 3

**TRATAMIENTO DE LA MILIARIA
Hidrocortisona + AC. SAL**

2 TAILED-P



Pacientes tratados con hidrocortisona y ácido salicílico.

Tratamiento de la miliaria - Estudio comparativo sobre el uso de la azitromicina

COMENTARIOS

La miliaria es tal vez el más común de los trastornos de las glándulas ecrinas, hasta el punto que en la gran mayoría de las veces no es motivo de consulta, pues los pacientes o sus progenitores cuentan con algún modo de tratamiento. Sin embargo, cuando esas alternativas fallan, recurren al dermatólogo con la convicción que dicha dermatosis es algo más que producto del calor.

Las condiciones climáticas de la costa norte de Colombia son propicias para que los habitantes de todas las edades, particularmente la población infantil y, en determinados meses del año la población adulta, desarrollen miliaria.

Durante los años de 1997 y parte de 1998, cuando el llamado "fenómeno del Niño" azotó esta región, la miliaria alcanzó una frecuencia del 15.6% en la consulta dermatológica (datos personales).

Hay tres formas de miliaria: *miliaria cristalina*, cuando la obstrucción del conducto ecrino ocurre en el estrato córneo; *miliaria rubra*, cuando el sudor es retenido en el estrato de Malpighii, y *miliaria profunda*, cuando lo anterior se da en o por debajo de la unión dermoepidérmica.¹¹ Lo anterior se traduce en las diferentes formas clínicas, pudiendo progresar de formas superficiales a profundas, que influyen en las respuestas a los diferentes tratamientos.

Habitualmente, cuando el paciente llega al dermatólogo, es porque la miliaria no ha respondido a remedios caseros y ha sido manejada inadecuadamente con corticoides de mediana o alta potencia, lo cual tiende a hacer más crónico y severo el padecimiento, según pudimos observar.

En nuestra serie predominaron pacientes adultos (36 de 45), que refleja el tipo de consulta dermatológica que manejan los autores, pero, además, ilustra la importancia que la miliaria adquiere en meses calurosos en una población como la adulta que se supone no es afectada por esta dermatosis, por lo cual con frecuencia se diagnóstica y se trata erróneamente. Por lo tanto, conviene llamar la atención sobre ello, pues origina ausen-

cias laborales y gastos innecesarios en los pacientes, por el desconocimiento de los médicos sobre la miliaria en adultos.

Si bien en el presente estudio la azitromicina no ofreció ventajas considerables sobre las otras modalidades de tratamiento empleadas en el mismo, mostró ser igual de eficaz que ellas. A pesar de que el método al azar permite que en cada grupo del estudio lleguen diferentes formas clínicas y diversos grados de severidad de la miliaria, la azitromicina podría ser la primera alternativa para los casos más severos, multitratados y de mayor cronicidad.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jaime Soto y al Consorcio de Investigaciones Bioclínicas (CIBIC) por su colaboración en el análisis estadístico de los datos.

SUMMARY

Miliaria is a prevalent dermatosis among infants and adults in the northern coast of Colombia. An accumulation of PAS positive material has been described as blocking the sweat duct in miliaria. Furthermore, the substance has been identified as a product of some strain of *Staphylococcus epidermidis*. We hypothesized that a specific antibiotic against the bacteria prevents miliaria induction.

This open, randomized, and prospective study included forty-five patients, which were placed into three groups: azithromycin, chlorhexidine 2% and hydrocortisone 1% plus salicylic acid 2%.

Patients were children and adults. They were seen at baseline and five days later. Clinical pictures and biopsy specimens were taken.

Our findings suggest no statistical differences between the three therapeutic options and that azithromycin could be an effective and safe therapy for miliaria.

Key words: miliaria, azithromycin.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shelly WB, Horvanth PN. Experimental miliaria in man. *J Invest Dermatol* 1950; 14:193-204.
2. Dobson RL, Lobitz WC. Some histochemical observations on the human eccrine sweat glands. *Arch Dermatol* 1957; 75:653-666.
3. Lyons RE, Levine R. Miliaria rubra: a manifestation of staphylococcal disease. *Arch Dermatol* 1962; 86:282-286.
4. Holzle E, Kligman AM. The pathogenesis of miliaria rubra: role of the resident microflora. *Br J Dermatol* 1978; 99:117-137.
5. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL. Experimental foreign body infections in mice challenged with slime producing staphylococcus epidermidis. *Infect Immun* 1983; 40:407-410.
6. Mowad CD, McGinley KJ, Foglia A, et al. The role of extracellular polysaccharide substance produced by staphylococcus epidermidis in miliaria. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:729-733.
7. Epstein M, Amodio-Groton M, Sadick N. Antimicrobial agents for the dermatologist. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:365-381.
8. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, et al. *Textbook of Dermatology*. Oxford; Blackwell Scientific Publications, 1992.
9. Feng E, Janniger C. Miliaria. *Cutis* 1995; 55:213-216.
10. Schachner L, Press S. Vesicular, bullous, and pustular disorders in infancy and childhood. *Pediatr Clin North Am* 1983; 30:609-629.
11. Wenzel F, Horn T. Non-neoplastic disorders of the eccrine glands. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:1-17.

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma humano (VPH)

Gloria Sanclemente Mesa

RESUMEN

Hasta el momento se han identificado más de 80 genotipos del VPH. La importancia de estos virus se debe tanto a su potencial de transformación maligna como a su alta prevalencia y distribución en el mundo. Se presenta una revisión de la biología molecular, inmunología y patogénesis del VPH, con énfasis en los genotipos asociados con infección genital.

Palabras clave: VPH, biología molecular, inmunología, patogénesis.

INTRODUCCIÓN

La infección por el VPH es una de las enfermedades sexualmente transmitidas (ETS) más comunes en el mundo. La importancia de este virus no es sólo por su relación con tales enfermedades, sino por su importante papel en la transformación maligna de algunas lesiones.

La asociación entre VPH y cáncer ha sido principalmente investigada en mujeres con cáncer cervical, pero, igualmente resalta su asociación con otros tipos de cáncer genital o cutáneo. Así, tanto la combinación del potencial maligno del VPH como su alta prevalencia de infección le confieren gran importancia clínica y virológica.

La historia natural de la infección por VPH, con o sin tratamiento, varía desde la curación espontánea hasta la persistencia. El principal mecanismo relacionado con la regresión de las lesiones parece ser la inmunidad mediada por células (CMI), donde las citoquinas liberadas por los queratinocitos, células epiteliales y/o células linfoides juegan un papel importante en la inducción de una respuesta inmune efectiva contra el VPH y en la erradicación de las lesiones inducidas por el virus.

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL VPH

El VPH agrupa una familia de más de 80 genotipos.^{1,2} Es un virus pequeño, circular y sin envoltura. Está constituido por un genoma de doble cadena de DNA de aproximadamente 8000 pares de bases, en forma de una estructura de cromatina que se combina con proteínas histónicas derivadas del hospedero.³ (Figura 1).

El genoma se encuentra rodeado de una cápside viral que se dispone en 72 capsómeros pentaméricos. Todas las secuencias codificantes de proteínas (ORF) se encuentran en una de las cadenas de DNA, e individualmente comprenden genes "tempranos" (early = E) y genes "tardíos" (late = L). Los genes E usualmente se expresan como 5 proteínas: E1, E2, E5, E6 y E7. Los genes L comprenden 3 productos: el mal denominado E4, L1 y L2 (Figura 1), y los genes tempranos, tal como se describieron inicialmente en el Papilomavirus Bovino-1 (BPV1), actúan en la replicación viral del DNA, el control de la transcripción y la transformación celular. La región genómica temprana se transcribe en numerosas regiones parcialmente sobrepuestas que se entrelazan de forma diferente y que comparten la terminación 3' al comienzo de L2, porción genómica que está circunscrita por una señal de poliadenilización.⁴ En el Cuadro 1 se describe brevemente la función de los diferentes genes del VPH.

Gloria Sanclemente Mesa, MD, MSc, Profesora de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín. Calle 33 # 42B-06, of. 1010, Centro Médico San Diego, tel: 2323307, fax: 2323287, Medellín, Colombia. E-mail: gsanclemente@epm.net.co

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

La localización y el número de promotores difieren de acuerdo con el genotipo. Por ejemplo, en los VPH de “bajo riesgo”, tales como el VPH-6 y 11, se encuentran 2 pro-

motores: uno temprano localizado frente a la región codificante de E6 y otro promotor específico para E7 localizado dentro del ORF de E6. De la misma forma, en los

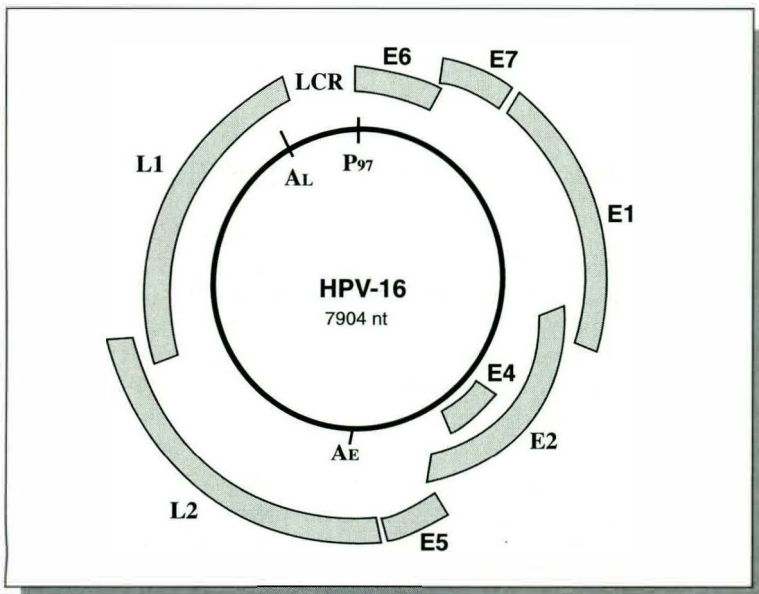


Figura 1. Mapa genómico del VPH-16. Genes tempranos (E1, E2, E4, E5, E6, E7), genes tardíos (L1, L2), Región Controladora Larga (Long Control Region: LCR), Promotor (P₉₇). (Modificado de Fields Virology⁶).

**Cuadro 1
Función de los genes del VPH**

GENES	FUNCIÓN
E1	En BPV1 actividad de helicasa de DNA, ligadura de ATP DNA-dependiente, actividad de ATPasa en replicación e inhibición de la replicación. ^{5,6}
E2	Regulador de la transcripción viral y la replicación; control de la expresión genómica viral temprana; necesario para la eficaz replicación viral junto con E1. ^{5,6}
E3	No posee ninguna función conocida (sólo se encuentra en algunos el virus del papiloma humano).
E4	Expresada como un gen tardío en el epitelio diferenciado. Es importante para la infección productiva. Se asocia con el citoesqueleto queratínico en células epiteliales cultivadas. Importante en el egreso viral. ^{5,6}
E5	Actividad de transformación en VPH-16 <i>in vitro</i> . Presumiblemente estimula la proliferación celular benigna <i>in vivo</i> , pero pudiera tener importancia en el inicio del efecto carcinogénico. ^{5,6}

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

GENES	FUNCIÓN
E6	Importante en el proceso de transformación junto con E7. Posee propiedades de activación transcripcional. El E6 de los VPHs de alto riesgo oncogénico inactiva el p53, induciendo su degradación. Junto con E7, provee un ambiente celular propicio para la replicación viral del DNA. ^{5,6}
E7	Posee propiedades transactivantes similares al promotor E2 del Adenovirus. Induce la síntesis de DNA en células quiescentes. Papel en la transformación celular en roedores en cooperación con la activación del oncogen <i>ras</i> . Se liga a la forma no fosforilada de la proteína del retinoblastoma (pRB) resultando en su inactivación funcional, permitiendo la progresión celular a la fase S del ciclo celular. (El E7 de los genotipos de VPH de bajo riesgo 6 y 11 se liga 10 veces más eficientemente que el E7 de los grupos de alto riesgo oncogénico VPH-16 y 18). ^{5,6}
E8	No tiene función conocida (sólo se expresa en algunos virus del papiloma humano).
L1	Proteína mayor de la cápside.
L2	Proteína menor de la cápside.

genotipos asociados con la epidermodisplasia verruciforme (EV-VPH) se encuentran 2 promotores independientes para E6 y E7: EV-VPH-5 y EV-VPH-8.

En contraste, para los genotipos de "alto riesgo oncogénico" (VPH- 16 y 18) sólo se ha encontrado un promotor temprano en frente del E6.⁴

El ciclo de replicación del virus del papiloma humano está ligado a la diferenciación del queratinocito. En otras palabras, el virus usa y controla la maquinaria transcripcional de la célula epitelial para replicarse a sí mismo, y coordina la expresión genómica celular en una secuencia espacial y temporal específica: los genes tempranos se expresan en los queratinocitos proliferantes y no diferenciados, mientras que los genes tardíos, requeridos para la encapsidación y liberación de las partículas virales, se encuentran bajo el control del promotor tardío, con un posible efecto en los factores de transcripción del hospedero.

La regulación de la expresión viral genómica incluye factores de transcripción tales como AP1, SKN1a/i, YY1, miembros de la familia del Oct, NF1, SP1 y TFIID.^{7,8}

Los patrones de transcripción característicos se han encontrado en ciertas capas epiteliales por métodos tales como la hibridación *in situ*.⁴

En algunos condilomas asociados con VPH-6 y VPH-11, lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado inducidas por VPH-16 o VPH-33, y en EV asociadas con el VPH-5, sólo se observa muy débil transcripción de los genes tempranos detectables en la capa basal, mientras que los genes L1 y L2 se expresan en queratinocitos diferenciados de las capas más superficiales de la piel.

ENFERMEDAD Y VPH

Se cree que los viriones del VPH son transmitidos por infección de las células basales, después del trauma menor al epitelio cutáneo o mucoso.

Las lesiones pueden observarse clínicamente entre 3 semanas a 8 meses después de la infección; la mayoría de infecciones son asintomáticas, y usualmente se requieren años o décadas para la transformación carcinomatosa.

Todos los VPHs infectan el epitelio escamoso de la piel o de la mucosa, pero algunos genotipos muestran tropismo por diferentes tipos de células. De esta forma, los VPHs se han clasificado en tipos gérito-mucosos, genotipos cutáneos no genitales, y en tipos asociados con la epidermodisplasia verruciforme. A diferencia de muchos otros virus, los VPHs no inducen lisis celular y, al parecer,

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

tienen lugar rondas subsiguientes de infección por la descamación de células epiteliales que contienen el virus.

La mayoría de casos de infección por VPH se presentan como proliferaciones epiteliales conocidas como verrugas. El ciclo de replicación viral parece estar ligado a la diferenciación epitelial e, igualmente, a la maduración del queratinocito.⁹

Normalmente las células madre basales infectadas se replican y fabrican células hijas que maduran y se diferencian a través de su migración dentro del epitelio, hasta descamar en la superficie. De esta forma, la progenie de una célula basal madre generará una pequeña pero importante cantidad de células epidérmicas.

Los VPHs codifican proteínas que estimulan la proliferación celular e interfieren con la diferenciación normal celular epitelial, conduciendo a la producción exagerada de células de la capa basal y una diferenciación terminal retardada que induce hiperplasia de la capa espinosa y crecimiento verrugoso. La transcripción de los genes tempranos, la traducción de las proteínas tempranas y la replicación viral continua se produce en las células madre basales y en las capas suprabasales. En contraste, la replicación viral vegetante, la transcripción de la región tardía, y la producción de las proteínas de la cápside (L1 y L2), el ensamble de las partículas virales, la destrucción nuclear y la liberación de los viriones se producen en las capas de queratinocitos diferenciados.¹⁰ Luego de la replicación viral se aumentan las cantidades de DNA viral dentro del nú-

cleo, en las capas epiteliales intermedias y superficiales, y se ha sugerido que la cantidad de virus se correlaciona con el tipo de verruga así: plantares> verrugas comunes> verrugas anogenitales. Asimismo, pareciera variar de acuerdo con el tiempo de evolución de la lesión: lesión nueva > lesión vieja.¹¹⁻¹³

El virus del papiloma humano también se ha clasificado de acuerdo con su prevalencia en cáncer intraepitelial, tanto de bajo como de alto riesgo. Tal clasificación se describe en el Cuadro 2, según Lorincz et al.¹⁴

PREVALENCIA DE VERRUGAS GENITALES

La información epidemiológica de la infección genital por VPH sólo se ha esclarecido en forma parcial recientemente, puesto que la mayoría de infecciones son subclínicas, y antes de la última década aún se carecía de métodos de detección viral sensibles y específicos. Esto, sumado a la ausencia de un sistema de cultivo confiable, ha impedido el estudio completo de estos virus. En poblaciones europeas, la incidencia de verrugas genitales varía entre 6-2.5%.^{15,16} (Kjaer SK, comunicación personal).

Por otro lado, en Estados Unidos las prevalencias se estiman en un 1%, aunque 10-20% de mujeres y hombres entre los 15-49 años tienen evidencia molecular de infección genital por VPH.¹⁷ Las altas tasas de infección genital por VPH se encuentran en mujeres < 25 años de edad,

Cuadro 2
Clasificación de los genotipos de VPH de acuerdo con su asociación con cáncer o neoplasia intra-epitelial.

GRUPOS VPH	GENOTIPOS DE VPH
Alto riesgo	VPH-16, VPH-18, VPH-45, VPH-56
Riesgo intermedio	VPH-31, VPH-33, VPH-35, VPH-51, VPH-52, VPH-58
Bajo riesgo	VPH-6, VPH-11, VPH-42, VPH-43, VPH-44

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

y quizás la disminución en la prevalencia de VPH en mujeres mayores pudiera estar relacionada con factores inmunológicos que limitarían o aclararían la infección.

El mayor riesgo para la adquisición de infección genital por VPH se relaciona con el comportamiento sexual, principalmente el número de compañeros sexuales, frecuencia de relaciones sexuales con compañeros infectados, presencia de verrugas genitales en compañeros sexuales, historia de infección por *Chlamidia trachomatis*, el cigarrillo, y el uso de anticonceptivos orales.¹⁸⁻²⁰ Un factor de riesgo más debatido es el embarazo.

INFECCIÓN POR VPH Y CÁNCER

El virus del papiloma humano posee una capacidad intrínseca neoplásica potencial, que se explica por su poder de replicación en células que no se dividen. Debido a la insuficiencia genómica viral para codificar todos los factores necesarios para su replicación del DNA, los VPHs deben inducir la expresión de estos factores en la célula hospedera. El VPH se replica exclusivamente en el núcleo de las células epiteliales. Se sabe que cuando los VPHs se asocian con lesiones cutáneas benignas, el genoma se replica como un episoma extracromosomal aparte de la célula hospedera. En contraste, en la mayoría de lesiones malignas atribuidas a la infección por VPH-16 o VPH-18, el DNA viral se integra al cromosoma de la célula hospedera.²¹

Esta integración tiene lugar en la región E1/E2 del genoma viral, conduciendo a la pérdida de función de estas proteínas, llevando a disregulación de las onco-proteínas E6 y E7 y a la transformación celular.⁶ El mecanismo por el cual E6 y E7 transforman las células está aún por esclarecerse, pero, como ya se mencionó en el Cuadro 1, se ha sugerido que la proteína E6 se liga al gen supresor p53, mientras que el E7 se liga al gen del retinoblastoma (Rb), y aparentemente cualquier mutación, modificación o ausencia de estos "anti-oncogenes" pudiera resultar en la transformación celular. Adicionalmente, las interacciones entre E7 con proteínas reguladoras de la expresión genómica, tal como AP1, podrían asimismo estar asociadas con la transformación celular.²² Está claro que la infección por VPH en sí misma no es suficiente para inducir cáncer, y se requieren otros factores immuno-

lógicos, genéticos o ambientales para la progresión a neoplasia. Este efecto se ilustra por la poca ocurrencia de cáncer comparada con la infección por VPH, y el largo período de tiempo necesario para la progresión de una neoplasia cervical intraepitelial (NIC) a cáncer.

Aunque la mayoría de infecciones genitales por VPH son benignas, algunos estudios han sugerido una fuerte asociación entre infección con ciertos genotipos de VPH y cáncer anogenital, entre los cuales se destaca la neoplasia cervical.

El VPH-16 ha sido encontrado en un 50% de neoplasias, mientras que el VPH-18 ha sido identificado en un 14% de los casos.²³ De forma similar, la infección por VPH ha sido detectada en aproximadamente 80% de pacientes con carcinoma anal, siendo nuevamente el genotipo VPH-16 el más frecuentemente encontrado.²⁴

La inmunosupresión se asocia con un incremento en la frecuencia de infección por VPH. Existe evidencia acumulativa que sugiere la asociación de algunos VPHs con cáncer de piel en zonas expuestas al sol, en pacientes transplantados de riñón y en lesiones de pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).^{25,26}

Por otro lado, en la EV se encuentran alteraciones en la inmunidad celular, que predisponen a la presentación de carcinoma escamocelular en pacientes con lesiones verrugosas en áreas expuestas a la radiación UV.²⁷

Hasta el momento, el pronóstico o la progresión de verrugas genitales asociadas con genotipos de "alto riesgo oncogénico" aún no han sido determinados; sin embargo, un estudio reciente ha mostrado que estos genotipos no sólo se encuentran en pacientes inmunosuprimidos sino también en individuos inmunocompetentes, en quienes se observan displasias de alto grado.²⁸ Adicionalmente, se ha sugerido que una historia anterior de verrugas genitales se asocia con mayor frecuencia a neoplasia genital o anal.^{20,29}

Por otro lado, existen algunos reportes aislados que reportan la asociación entre VPHs de "bajo riesgo oncogénico" con neoplasia genital y cutánea.³⁰⁻³²

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

GENOTIPOS DE VPH EN VERRUGAS GENITALES

Anteriormente se definía como nuevo genotipo de VPH aquel en el que se encontraba menos del 50% de hibridación cruzada con genotipos previamente reconocidos. Sin embargo, con el adelanto en el análisis filogenético, la definición más reciente requiere el secuenciamiento del nuevo genotipo, además de <90% de identidad nucleotídica en la región L1 comparada con otros virus del papiloma humano.³³⁻³⁴

En la actualidad se reconocen más de 80 VPHs, y aproximadamente la tercera parte de éstos infectan el tracto genital.

Las lesiones asociadas con la infección genital por VPH varían desde la infección sub-clínica, seguida de las proliferaciones exofíticas del condiloma acuminado (CA), hasta cambios displásicos carcinomatosos. Las verrugas genitales tales como el CA se han asociado con los genotipos de "bajo riesgo oncogénico", predominantemente VPH 6 y VPH 11; sin embargo, con el desarrollo de técnicas más sensibles, ha sido posible la detección de casos de co-infección con genotipos de "alto riesgo oncogénico". La infección por VPH puede ser multifocal y en una misma lesión pueden encontrarse simultáneamente varios genotipos, tanto en pacientes inmunosuprimidos como en los inmunológicamente sanos.²⁹ Por otro lado, se han reportado casos de pacientes inmunocompetentes con cáncer cervical, carcinoma escamocelular periungueal y carcinoma del pene, anal o perianal, relacionados con mayor frecuencia con genotipos de VPHs de "alto riesgo oncogénico".³⁵⁻³⁷

Los condilomas se han asociado principalmente con los genotipos VPH-6 y 11, considerados como benignos. No obstante, algunos reportes demuestran la presencia de dichos genotipos en carcinomas anales y vulvares.^{29,38,39} Este evento se explicaría por la ocurrencia de infección simultánea con genotipos de alto riesgo oncogénico, tal como se ha descrito en la literatura.^{40,41} Se sabe que los pacientes HIV positivos o con inmunosupresión por otras causas muestran un aumento en la prevalencia de co-infección por VPH, al igual que mayor riesgo de transformación displásica o carcinomatosa de infección benigna por VPH.^{42,43}

En estos casos, el HIV probablemente sobre-regula la replicación del genotipo de alto riesgo o su presencia pudiera relacionarse con un aumento en el número de copias virales del VPH.

EL SISTEMA INMUNE CUTÁNEO

La piel es el órgano más grande del cuerpo y funciona como una barrera físico-mecánica; posee la capacidad de diferenciar entre antígenos o autoantígenos, e igualmente sintetiza un gran número de mediadores solubles de la inflamación y/o de la respuesta inmune. El sistema inmune de la piel conocido como el SALT por sus siglas en inglés: skin-associated lymphoid tissue (SALT), está compuesto de células de Langerhans epidérmicas, queratinocitos, células dérmicas endoteliales, células dérmicas dendríticas, linfocitos recirculantes cuya morada radica en la piel o nódulos linfáticos (Figura 2).⁴⁴⁻⁴⁶

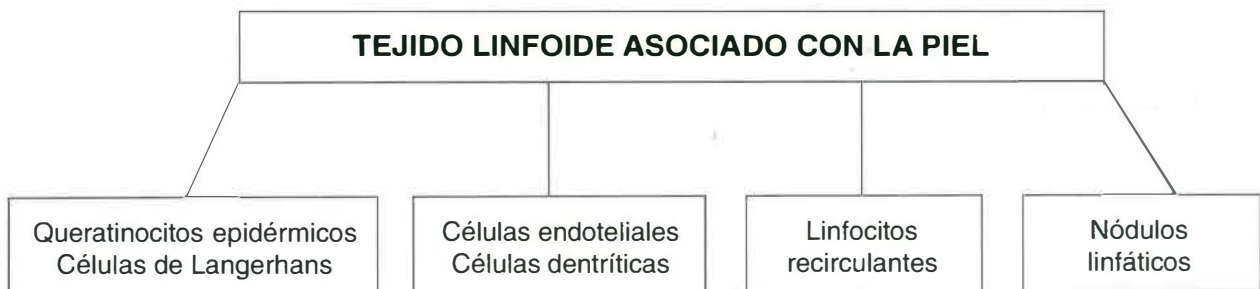


Figura 2. Componentes del tejido linfoide asociado con la piel o el sistema inmune cutáneo.

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

Una vez se produce el contacto antigénico, la homeostasis normal de la piel se perturba, conduciendo a cambios morfológicos y funcionales con alteración en el patrón de secreción de mediadores inmunológicos.

Los antígenos son capturados por las células de Langerhans (CL) y procesados en compartimentos celulares especializados, formando un complejo célula de Langerhans-hapteno. Estas células abandonan la epidermis, se introducen en los vasos linfáticos dérmicos y migran como células veladas a los nódulos linfáticos regionales, donde presentan el antígeno a linfocitos T paracorticales en reposo, elaborando una respuesta linfocítica antígeno-específica de tipo productiva.

Posteriormente, las células T activadas que llevan el antígeno migran a la piel, y se acumulan en zonas cutáneas estratégicas. Además de las CL, la dermis contiene otras células presentadoras de antígeno, que incluyen las células dérmicas dendríticas, factor perivascular XIIIa+, y las CD1a + CL-like.^{47,48}

Una vez se produce una respuesta inflamatoria de la piel, los queratinocitos epidérmicos son inducidos a elaborar citoquinas específicas pro-inflamatorias y moléculas de adhesión, que conducen a la activación de las células microvasculares endoteliales e inducen la acumulación selectiva de células mononucleares específicas en la dermis y la epidermis. La activación directa de queratinocitos tiene efecto en el reclutamiento local de células inmunocompetentes por medio de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias, tales como: IL-1, IL-6, IL-7, IL-8 y TNF- α .⁴⁹

RESPUESTA INMUNOLÓGICA AL VPH

Todos los genes expresados por el VPH son potencialmente inmunogénicos. Sin embargo, la cronicidad de las verrugas en individuos inmunocompetentes sugiere que el sistema inmune no reconoce tales péptidos, o, si los reconoce, no es capaz de desarrollar una respuesta inmunológica apropiada luego de estar en contacto con estos antígenos virales.

Cuando se produce una infección viral se induce la producción de células T citotóxicas, que se estimulan por la presencia de proteínas virales. No obstante, para que estas proteínas sean reconocidas por el sistema inmune, deben ser liberadas desde las células infectadas y transportadas por las células presentadoras de antígeno (CPA),

que activan los linfocitos T ganglionares para la producción de citoquinas, y seguidamente se induce activación de las células T citotóxicas.

Por otra parte, la infección por el VPH es de carácter no-lítico, por lo cual la cantidad de antígeno liberada es baja y consecuentemente la expresión local de citoquinas es pobre. No existe una etapa virémica de la infección por VPH que pudiera incrementar la oportunidad para la presentación antigénica. Asimismo, diversas proteínas del VPH semejan las proteínas propias, las cuales son no inmunogénicas.⁵⁰

Aunque la producción de anticuerpos en la infección por VPH pareciera ser protectora de una infección posterior por el genotipo específico, esta respuesta no parece ser terapéutica. En la infección temprana el virus se replica y eventualmente produce enfermedad clínica. Este último evento está usualmente asociado con un aumento en la disponibilidad de antígenos. Posteriormente, el sistema inmune gasta un período variable de tiempo para el reconocimiento viral, luego de lo cual se induce la producción de anticuerpos contra la cápside viral, con lo cual se dispara la inmunidad mediada por células T.

De esta forma, la inmunidad contra las proteínas de la cápside viral se produce en promedio 6 meses después de la infección, siendo este tipo de inmunidad insuficiente, puesto que se requeriría adicionalmente una respuesta inmunológica contra las proteínas virales tempranas.⁵¹ Existe suficiente evidencia acerca del mecanismo de vigilancia inmunológica que es determinante para limitar el crecimiento e inducir la regresión de las lesiones producidas por el VPH. Esto se corrobora en la alta incidencia de tumores relacionados con este virus en pacientes inmunosuprimidos. Así, el proceso de regresión de las lesiones representa una respuesta inmune efectiva a la infección por VPH. Por otra parte, usualmente los pacientes que presentan verrugas en regresión muestran un infiltrado de células mononucleares en el epitelio y el estroma subepitelial, que conduce a la expresión de ciertas moléculas accesorias y citoquinas que son importantes para la inducción de una respuesta inmune y para el mantenimiento de la misma.⁵² Los macrófagos activados liberan factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) que tiene un efecto importante en el fenómeno de regresión tumoral.⁵³ Por otro lado, la regresión de lesiones inducida por el Shope-papillomavirus en conejos se relaciona con el haplotipo clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.⁵⁴ La resolución espontánea de verrugas genitales parece estar representada en

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

una respuesta de inmunidad celular efectiva por el hospedero del virus. La activación de este tipo de inmunidad se evidencia por la secreción de citoquinas Th1: IFN- α , TNF- α , IL-2 e IL-12, y por una respuesta de hipersensibilidad retardada (DTH). Sin embargo, el mecanismo preciso por el cual algunos pacientes aclaran la infección permanece aún desconocido. Sumadas a la importancia de una respuesta inmune celular efectiva, se han sugerido otras hipótesis, como la eliminación de la mayoría de células infectadas de una lesión mediante la descamación bi o trimestral de células inicialmente infectadas durante el proceso de diferenciación queratinocítica. Este escenario conduce a la resolución de la lesión y a la perpetuación de una infección latente en una o más células-madre basales.

Algunas respuestas inmunes inespecíficas también van a jugar un papel importante, tales como las mediadas por las células naturales asesinas (NK) o la producción de interferón.^{50,51}

El proceso de presentación antigénica en la infección por VPH no está claro aún. Las células de Langerhans (CL) son las células presentadoras más importantes en las superficies epiteliales.⁵⁵ Aproximadamente $1-2 \times 10^9$ CL son normalmente encontradas en la epidermis de un individuo sano⁵⁵⁻⁵⁶ y su densidad varía entre 200-900 células por mm^2 .⁵⁷ Estas células están en contacto íntimo con los queratinocitos y, a pesar de su escaso número, comparado con el de las células epiteliales, ellas inician un mecanismo efector de defensa antígeno-específico capaz de ejercer la vigilancia inmunológica a lo largo de toda la epidermis. Se ha demostrado en humanos que el IFN- α sobre-regula la expresión de moléculas clase II del MHC, tanto en las CL como en los queratinocitos.⁵⁸ Las CL son capaces de liberar ciertas citoquinas como la IL-1, TNF- α , IFN- α y PGD2, que poseen potentes efectos antitumorales.⁵⁹ Por otra parte, las citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1 y el TNF- α promueven la emigración de CL desde la piel, mientras que las de tipo anti-inflamatorio como la citoquina IL-10 son contrarreguladores de esta respuesta.⁶⁰ En la infección por VPH existe tanto una reducción en el número de células de Langerhans, como cambios en su morfología.^{61,62} Presumiblemente la persistencia elevada de la infección por VPH pudiera explicarse por la disminución en las densidades de CL o por alteraciones en su función, o quizás ambas.⁶³

Se ha encontrado un defecto en la expresión del TNF- α , potente activador de CL, en algunas muestras de NIC.⁶⁴ Específicamente en el CA existen informes contradicto-

rios con respecto al número de CL encontradas en las lesiones. Los informes iniciales referían aumento de CL.⁶⁵ En contraste, reportes más recientes⁶⁶⁻⁶⁹ demuestran un número disminuido de estas células en Cas persistentes, aunque este número usualmente es normal en verrugas genitales en proceso de regresión. Otro tipo de célula, que puede tener un papel en la presentación de antígenos en las verrugas genitales, es el queratinocito. Estas células muestran una expresión débil y en parches de HLA-DR (determinante más importante del MHC-II para la presentación antigénica) en lesiones aún no resueltas.⁷⁰

En contraste, en lesiones en proceso de regresión, el HLA-DR parece estar sobrerregulado en asociación con las moléculas de adhesión ICAM-1, que permiten la presentación antigénica a los linfocitos.⁵² Presumiblemente, la infiltración local de células mononucleares activadas, capaces de producir citoquinas, inducen la expresión de HLA-DR e ICAM-1 en verrugas en regresión. Es interesante el hecho comprobado que ambas moléculas son inducidas en los queratinocitos por IFN- α y TNF- α .^{71,72} No obstante, mientras la inducción de ICAM-1 es beneficiosa para la producción de una respuesta inmune efectiva, la sobrerregulación de HLA-II por citoquinas pro-inflamatorias pudiera inducir tolerancia y anergia de las células T, puesto que los queratinocitos no son células profesionales presentadoras de antígeno.

Posibles efectos anti-VPH mediados por citoquinas podrían incluir la inhibición de la expresión del gen del VPH, modulación del crecimiento de la célula infectada, estimulación en la formación de infiltrados leucocitarios, activación de linfocitos citotóxicos efectores, favorecimiento de la muerte de células infectadas, control del poder angiogénico y metastásico de los tumores asociados con VPH.^{73,74}

ABSTRACT

To date, more than 80 human papillomaviruses have been identified. The importance of these viruses is devoted to their malignant potential as well as the high prevalence of infection worldwide. A review of the molecular biology, immunology and pathogenesis is presented, with special attention to HPV genotypes associated with genital infection.

Key words: HPV, molecular biology, immunology, pathogenesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Howley PM. Papillomaviridae: The viruses and their replication. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds): Virology, 3a. ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996, pp. 2045.
2. Zur Hausen H, de Villiers E-M. Human papillomaviruses. Annu Rev Microbiol 1994; 48:427-447.
3. DiMaio D, Neary K. The genetics of bovine papillomavirus type 1. En: Pfister H (ed). Papillomaviruses and human cancer. CRC Press, Boca Raton 1990 pp: 113.
4. Fuchs PG, Pfister H. Molecular biology of HPV and mechanisms of keratinocyte transformation. En: Gross G, von Krogh G (eds.). Human papillomavirus infections in dermatovenereology, CRC Press, Boca Raton, USA 1997 pp. 15-46.
5. Shah KV, Howley PM. Papillomaviruses. En: Fields BN, Knipe DM (eds.). Fields Virology, 2a. ed. New York: Raven Press, 1990, pp. 1625-1650.
6. Beutner KR, Tyring S. Human papillomavirus and human disease. Am J Med 1997; 102:9-15.
7. Anderson B, Hariri A, Pittelkow MR et al. Characterisation of SKN-1a/1 POU domain factors and linkage to papillomavirus gene expression. J Biol Chem 1997; 272:15905.
8. Saunders N, Frazer IH. Simplifying the molecular mechanisms of human papillomavirus. Dermatol Clin 1998; 16:823-827.
9. Brescia RJ, Jenson AB, Lancaster WD et al. The role of human papillomaviruses in the pathogenesis and histologic classification of precancerous lesions of the cervix. Human Pathol 1986; 17:552-559.
10. Howley PM. Papillomaviridae: The viruses and their replication. En: Fields BN, Knipe DM, Howley PM. (eds.) Fundamental Virology, 3a. ed. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996; pp. 947-978.
11. Cobb MW. Human papillomavirus infection. J Am Acad Dermatol 1990; 22:547-566.
12. Briggaman RA, Wheeler CE Jr. Immunology of human warts. J Am Acad Dermatol 1979; 1:297-304.
13. Grussendorf-Conen EI. Warts and HPV-related squamous cell tumors of the skin. En: Human papillomavirus infections in dermatovenereology, CRC Press Inc, 1997; pp. 117-130.
14. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, et al. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol 1992; 79:328-337.
15. Anon. Sexually transmitted diseases quarterly report: genital warts and genital herpes simplex virus infections in England and Wales. Commun Dis Rep CDR Weekly 1997; 7:310-312.
16. Persson G, Andersson K, Krantz I. Symptomatic genital papillomavirus infection in a community-incidence and clinical picture. Acta Obstet Gynecol Scand 1996; 75:287-290.
17. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997; 102:3-8.
18. Kataja V, Syrjanen S, Yliskoski M et al. Risk factors associated with cervical human papillomavirus infection: a case control study. Am J Epidemiol 1993; 138:735-745.
19. Daling JR, Sherman KJ, Weiss NS. Risk factors for condyloma acuminatum in women. Sex Transm Dis 1986; 13:16-18.
20. Munk C, Svare EI, Poll P, et al. History of genital warts in 10,838 women 20 to 29 years of age from the general population: Risk factors and association with Papanicolaou smear history. Sex Trans Dis 1997; 24:567-572.
21. Durst M, Kleinheinz A, Hotz M, et al. The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant genital tumors. J Gen Virol 1985; 66:1515-1522.
22. Antinore MJ, Birrer MJ, Patel D, et al. The human papillomavirus type 16 E7 gene product interacts with and trans-activates the AP1 family of transcription factors. EMBO J 1996;15:1950-1960.
23. Bosch et al. Prevalence of HPV in cervical cancer- a worldwide perspective. J Natl Cancer Inst 1995; 81:796.
24. Zaki SR, Judd R, Coffield LM, et al. Human papillomavirus infection and anal carcinoma. Retrospective analysis by *in situ* hybridization and the polymerase chain reaction. Am J Pathol 1992; 140:1345-1355.
25. McKenna DB, O'Connor D, Kay E, et al. The role of human papilloma virus in skin cancer- current status. J Eur Acad Dermatol Venereol 1997; 9:103-110.
26. Moy R, Elizieri Y. Significance of human papillomavirus-induced squamous cell carcinoma to dermatologists. Arch Dermatol 1994; 130:235-238.

27. Bryan JT, Stoler MH, Tyring SK, et al. High-grade dysplasia in genital warts from two patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 1998; 54:69-73.
28. Orth G, Jablonska S, Jarzabek-Chorzelska M, et al. Characteristics of the lesions and risk of malignant conversion as related to the type of the human papillomavirus involved in epidermodysplasia verruciformis. *Cancer Res* 1979; 39:1074-1079.
29. Friis S, Kjaer SK, Frisch M, et al. Cervical intraepithelial neoplasia, anogenital cancer, and other cancer types in women after hospitalization for condylomata acuminata. *J Infect Dis* 1997; 175:743-748.
30. Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, et al. Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:560-563.
31. Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D, et al. Human papillomavirus infections in non-melanoma skin cancers from renal transplant recipients and non-immunosuppressed patients. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:802-811 .
32. Shwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:1-21.
33. Ranst MV, Tachezy R, Delius H, et al. Classification of the human papillomaviruses based on their molecular evolutionary relationship. En: Gross G., Krogh GV. (eds) *Human papillomavirus infections in dermatovenereology*, CRC Press, Boca Raton, Florida, USA, 1997 pp. 69:82.
34. Van Ranst M, Tachezy R, Burk RD. Human papillomaviruses: A neverending story?. En: Lacey C. *Papillomavirus reviews: current research on papillomaviruses*, Leeds University Press, Leeds, 1996 pp. 1-19.
35. Zur Hausan H. Human papillomavirus in human cancer. *Cancer* 1987; 59:1690-1692.
36. Moy RL, Eliezri YD, Nuovo GJ, et al. Human papillomavirus type 16 DNA periungueal squamous cell carcinoma. *J Am Med Assoc* 1989; 261:2669-2673.
37. Sau P, McMarlin SL, Sperling LC, et al. Bowen's disease of the nail bed and periungueal area. *Arch Dermatol* 1994; 130:204-209.
38. Masih AS, Stoler MH, Farrow GM, et al. Human papillomavirus in penile squamous cell lesions: A comparison of an isotopic RNA and two commercial nonisotopic DNA *in situ* hybridization methods. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117:302-307.
39. Turazza E, Lapena A, Sprovieri O, et al. Low-risk human papillomavirus types 6 and 11 associated with carcinomas of the genital and upper aero-digestive tract. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:271-276.
40. Sonnex C, Scholefield JH, Kocjan G, et al. Anal human papillomavirus infection in heterosexuals with genital warts: prevalence and relation with sexual behavior. *BMJ* 1991; 303:1243.
41. Rymark P, Forslund O, Hansson BG, et al. Genital HPV infection not a local but a regional infection: experience from a female teenage group. *Genitourin Med* 1993; 69:18-22.
42. Chopra KF, Tyring SK. The impact of the human immunodeficiency virus on the human papillomavirus epidemic. *Arch Dermatol* 1997; 133:629-633.
43. Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK et al. Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: Influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS* 1995; 9:1255-1262.
44. Streiten JW. Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J Invest Dermatol* 1983; 80:12S-16S.
45. Bos JD, Kapsenberg ML. The skin immune system: Its cellular constituents and their interactions. *Immunol Today* 1986; 7:235-240 .
46. Nickoloff BJ. *Dermal immune system*. CRC Press, Boca Raton, 1993.
47. Cerio R, Griffiths CEM, Cooper KD et al. Characterization of factor XIIIa positive dermal dendritic cells in normal and inflamed skin. *Br J Dermatol* 1989; 121:421-431.
48. Sepulveda-Merril C, Mayall S, Hamblin AS, et al. Antigen presenting capacity in normal human dermis is mainly subserved by CD1a+ cells. *Br J Dermatol* 1994; 131:15-22.
49. Barker JNWN, Mitra RS, Griffiths CEM, et al. Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet* 1991; 337:211-214.
50. Frazer IH. The role of the immune system in anogenital human papillomavirus. *Austr J Dermatol* 1998; 39(suppl.):S5-S7.
51. Frazer IH. Immunology of papillomavirus infection. *Curr Opin Immunol* 1996; 8:484-491.
52. Coleman N, Birley HDL, Renton AM, et al. Immunological events in regressing genital warts. *Am J Clin Pathol* 1994; 102:768-774.

Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma

53. Malejczyk J, Malejczyk M, Kock A et al. Autocrine growth limitation of human papillomavirus type 16-harboring keratinocytes by constitutively released tumor necrosis factor- α . *J Immunol* 1992; 149:2702-2708.
54. Han R, Breitburd F, Marche PN, et al. Linkage of regression and malignant conversion of rabbit viral papillomas to MHC class II genes. *Nature* 1992; 356:66-68.
55. Breathnach SM. The Langerhans Cell. *Br J Dermatol* 1988; 119:463-469.
56. Berman B, Chen VL, France DS, et al. Anatomical mapping of epidermal Langerhans cell densities in adults. *Br J Dermatol* 1983; 109:553-558.
57. Misery L, Dezutter-Dambuyant C. Precursors of Langerhans cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995; 5:124-131.
58. Grebbe S, Bruvers S, Granstein RD. Effects of immunomodulatory cytokines on the presentation of tumor-associated antigens by epidermal Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 1992; 99:66S-68S.
59. Sprecher E, Becker Y. Dendritic cells in the epidermis and the lymph nodes-A Review. En: Becker Y (ed). *Skin Langerhans (dendritic) cells in virus infections and AIDS*. Kluwer Academic Publishers, USA 1991 pp. 3-23.
60. Wang B, Amerio P, Sauder DN. Role of cytokines in epidermal Langerhans cell migration. *J Leukoc Biol* 1999; 66:33-39.
61. Morris HH, Gatter KC, Sykes G, et al. Langerhans cells in human cervical epithelium: Effects of wart virus infection and intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90:412-420.
62. Chardonnet Y, Viac J, Thivolet J. Langerhans cells in human warts. *Br J Dermatol* 1986; 115:669-675.
63. Jenson AB, Kurman RJ, Lancaster WD. Tissue effects of and host response to human papillomavirus infection. *Dermatol Clin* 1991; 9:203-209.
64. Mota F, Rayment N, Chong S, et al. The antigen-presenting environment in normal and human papillomavirus (HPV)-related premalignant cervical epithelium. *Clin Exp Immunol* 1999; 116:33-40.
65. Bhawan J, Dayal Y, Bhan AK. Langerhans cells in molluscum contagiosum, verruca vulgaris, plantar wart, and condyloma acuminatum. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:645-649.
66. Chardonnet Y, Viac J, Thivolet J. Langerhans cells in human warts. *Br J Dermatol* 1986; 115:669-675.
67. Drijkoningen M, De Wolf-Peeters C, Degreef H, et al. Epidermal Langerhans cells, dermal dendritic cells, and keratinocytes in viral lesions of skin and mucous membranes: an immunohistochemical study. *Arch Dermatol Res* 1988; 280:220-227.
68. Morelli AE, Belardi G, DiPaola G, et al. Cellular subsets and epithelial ICAM-1 and HLA-DR expression in human papillomavirus infection of the vulva. *Acta Derm Venereol* 1994; 74:45-50.
69. Memar OM, Arany I, Tyring SK. Skin-associated lymphoid tissue in human immunodeficiency virus-1, human papillomavirus, and herpes simplex virus infections. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 99S-104S.
70. Tyring SK, Arany I, Stanley MA, et al. Stimulation of local cytokine and cell mediated immune responses in human papillomavirus (HPV) patients receiving Imiquimod. (Poster #0221). International Congress of Sexually Transmitted Diseases (ISSTD). Sevilla, España octubre 1997.
71. Kupper TS. Mechanisms of cutaneous inflammation: interactions between epidermal cytokines, adhesion molecules, and leukocytes. *Arch Dermatol* 1989; 125:1406-1412.
72. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: Synergistic or antagonist effects with IFN- α and TNF- α . *J Immunol* 1999; 162:494-502.
73. Schreiber S, Kilgus O, Kutil R, et al. Cytokine pattern of Langerhans cells isolated from murine epidermal cell cultures. *J Immunol* 1992; 149:3525-3534.
74. Majewski S, Malejczyk J, Jablonska S. The role of cytokines and other factors in HPV infection and HPV-associated tumors. *Papillomavirus Report* 1996; 7:143-154.

Dermatitis de contacto alérgica

Dermatitis de contacto alérgica

Ana Francisca Ramírez

RESUMEN

La dermatitis de contacto alérgica (DCA) es una de las causas más frecuentes de consulta en dermatología, de origen exógeno, originada por la exposición a un alérgeno, y el desarrollo subsecuente de una reacción de hipersensibilidad tipo 4 frente a futuras exposiciones ante el mismo alérgeno.

Palabras clave: dermatitis, contacto, alérgica, hapteno.

INTRODUCCIÓN

La DCA es una reacción inflamatoria mediada por linfocitos T (LT), localizada en el sitio expuesto a un alérgeno en un individuo sensibilizado. La manifestación clínica consiste en una erupción eczematosa pruriginosa, en el sitio de contacto con el antígeno (Ag). Ag potentes producen una respuesta inflamatoria intensa con eritema, edema y vesículas, y pueden provocar autoeczematización a sitios distantes. En contraste, Ag más débiles producen una erupción subaguda no vesicular consistente en eritema, descamación y liquenificación.¹

Histológicamente, en la dermatitis de contacto aguda se encuentran vesículas microscópicas en la epidermis, acompañadas de espongiosis y epidermotropismo de linfocitos y monocitos, también puede verse un infiltrado linfocítico perivasculoso. En la forma crónica se encuentra acantosis de la epidermis con áreas focales de espongiosis, paraqueratosis y epidermotropismo de linfocitos.²

FISIOPATOLOGÍA DE LA DCA

Los alérgenos

Casi todos los alérgenos son haptenos, es decir, sustancias químicas pequeñas, no inmunogénicas por sí mismas, que se deben unir a proteínas para poder activar al linfocito T (LT). Esta unión es denominada proteína haptenada. Por lo general, la unión es realizada con enlaces

covalentes, exceptuando los metales que realizan enlaces débiles con las proteínas.¹ Una excepción a esta regla son el níquel y el cobalto, que se unen a las proteínas de una manera análoga a la que utiliza el cobalto con la vitamina B12.² En algunas ocasiones los haptenos se derivan de químicos denominados prohaptenos, que requieren un paso adicional de metabolización en la epidermis para ser convertidos en compuestos electrofílicos capaces de unirse a residuos nucleofílicos de las proteínas; este es el caso del urishiol y de otros fotosensibilizantes, que deben ser activados por la LUV para unirse a proteínas epidérmicas.¹ Algunas proteínas transportadoras son no inmunogénicas y, en vez de producir una respuesta inflamatoria, inducen tolerancia. También existen ocasiones en que características propias del individuo son la clave para desarrollar la DCA. Esto se debe a que cada individuo posee un balance fino entre enzimas e inhibidores para un determinado hapteno.

Para fines didácticos, la reacción se ha dividido como se describirá a continuación.

FASE AFERENTE

Esta fase ocurre desde el primer contacto de la piel con el hapteno, y su resultado es la generación de LT específicos para el hapteno que se encuentra en la piel y su migración hacia ésta. La fase completa demora entre 8-15 días en el hombre y no tiene ninguna manifestación clínica.

Las células presentadoras de antígenos de la piel son las células de Langerhans (CL), tienen procesos dendríticos largos que forman una red continua en la epidermis. Expresan el marcador panhematopoyético CD45, complejo mayor de histocompatibilidad 1 (CMH1), complejo mayor de histocompatibilidad 2 (CMH2), antígenos CD1a, proteína S-100, y los gránulos de Birbeck.³

La proteína haptenada se puede unir directamente al CMH2 de la membrana de la CL⁴, o la proteína haptenada

Ana Francisca Ramírez, MD, RII Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
E-mail: Ana_ramirez@hotmail.com

Dermatitis de contacto alérgica

puede ser endocitada en una vacuola que en el citoplasma se va a unir a un lisosoma; el CMH2 ingresará al lisosoma para unirse con el péptido haptenado y posteriormente salir a la membrana celular; este mecanismo es usado por Ag polares como el níquel y el cobalto. De otra manera, haptenos liposolubles pueden penetrar el citosol de las células dendríticas, unirse a proteínas citoplasmáticas y seguir el pasaje endógeno que resulta en la presentación del Ag con el CMH1; éste es el mecanismo preferido por sustancias no polares como el urishiol. Existen sustancias químicamente reactivas y a la vez solubles que pueden usar las dos vías, como por ejemplo el dinitrofluorobenceno (DNFB). Finalmente, se ha demostrado, tanto para las células con CMH1 como para las células con CMH2 asociadas con un péptido haptenizado, que su estructura se puede modificar en la superficie celular.

Durante su migración desde la piel a los ganglios linfáticos, la CL sufre cambios fenotípicos y funcionales. En la epidermis posee una forma dendrítica, con gran cantidad de gránulos de Birbeck, en la dermis se vuelve redondeada, y en el ganglio vuelve a adquirir forma dendrítica.¹

Después de ser estimulada, la CL migra al ganglio linfático. Entre 2 y 4 horas después del estímulo son evidentes las CL en vasos linfáticos; 4 a 6 horas después del estímulo antigénico se encuentran en ganglios linfáticos, en donde regresan a su condición morfológica previa que, al parecer, es necesaria para transmitir la información anti-

génica al LT. Para lograr la fase inicial de la sensibilización son suficientes 18 y 24 horas.² (Figura 1).

Se ha demostrado que la inducción de la sensibilidad cutánea, para ser exitosa, requiere un sistema de drenaje linfático intacto.

Los mecanismos subyacentes a la migración de la CL al ganglio linfático no están bien entendidos, y al parecer son regulados por interleuquina 1 β (IL1 β), factor de necrosis tumoral (TNF α) y la proteína quinasa C (PKC) de la CL; la migración se debe a la expresión diferencial de varias moléculas de adhesión en los queratinocitos, CL y en el endotelio.

Los factores que controlan la migración de CL son: interacción entre Sialyl Lewis X (selectina aumentada en CL en reacciones alérgicas) y E-selectina (ELAM-1: molécula de adhesión endotelial leucocitaria) la cual se aumenta en células endoteliales, y además la expresión de E-cadherina (molécula de adhesión para queratinocitos expresada en CL) que disminuye en la CL después de aplicarse el antígeno. Se ha encontrado, además, que la CD1 desaparece de la CL durante la migración al ganglio linfático. (Figura 2).

Utilizando modelos experimentales se ha comprobado que la IL1 β es secretada por CL y aumenta la expresión del CMH 2 en la CL y la producción de IL1 α y TNF α por los queratinocitos.²

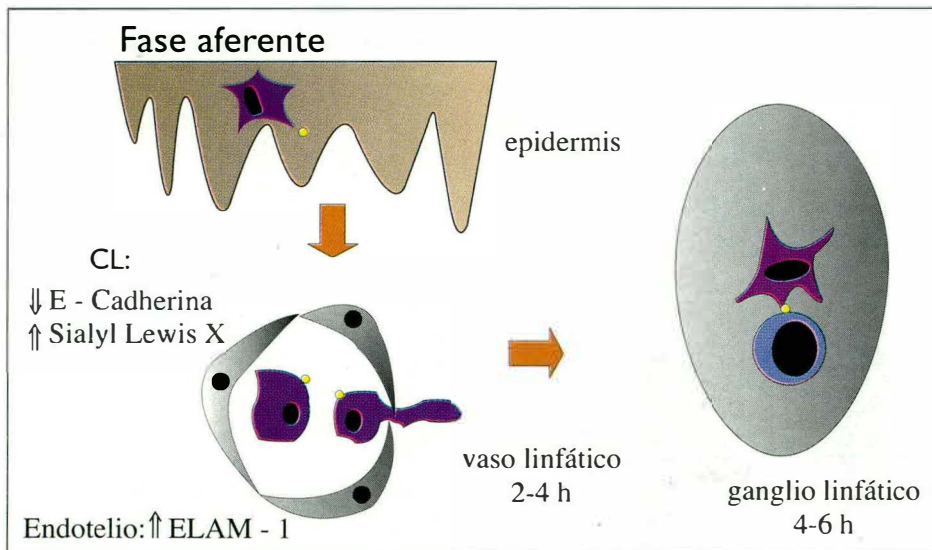


Figura 1. Esquema ilustrativo sobre la fase aferente de la DCA.

Dermatitis de contacto alérgica

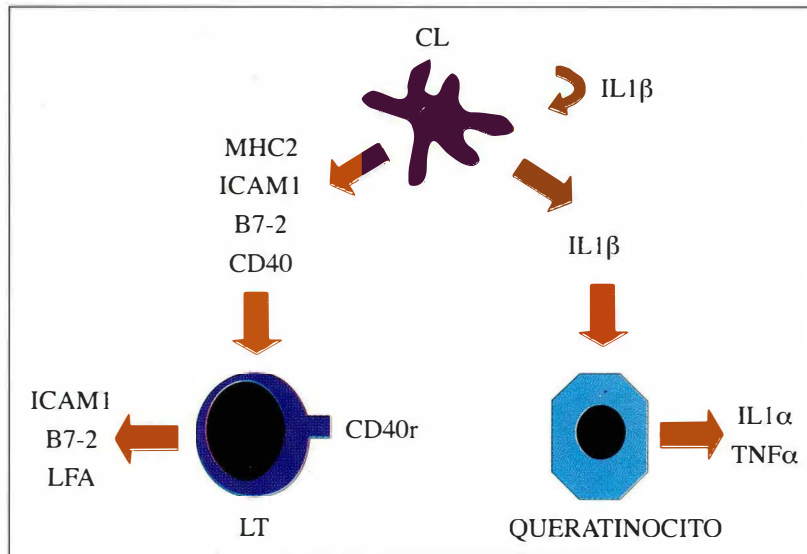


Figura 2. Ilustración que señala la interacción entre LT, la CL y el queratinocito.

In vitro se han demostrado diferentes moléculas que facilitan señales de interacción entre el LT y la CL: la IL1β aumenta la molécula de adhesión intercelular ICAM1, B7-2 y CD40 en la CL, la interacción de CD40 y su ligando CD40L del LT estimula la producción de ICAM1 y B7-2, además del antígeno asociado con la función linfocítica (LFA).³

La molécula CD4 del LT reconoce al CMH2 de la CL, el Ag es reconocido además por el receptor del LT (TCR).

La estimulación del LT CD4 positivo es restringida por el CMH2. Para que la unión de la CL sea exitosa se requieren señales secundarias mediadas por las siguientes moléculas de adhesión y sus correspondientes ligandos (Cuadro No. 1 y Figura 3).

Cuadro 1	
Moléculas de adhesión involucradas en la fase aferente de DCA y sus ligandos	
CL	LT
ICAM	LFA-1
MHC2	CD4
LFA3	CD2
B7	CD28

ICAM: molécula de adhesión intercelular
LFA: antígeno asociado con la función linfocitaria

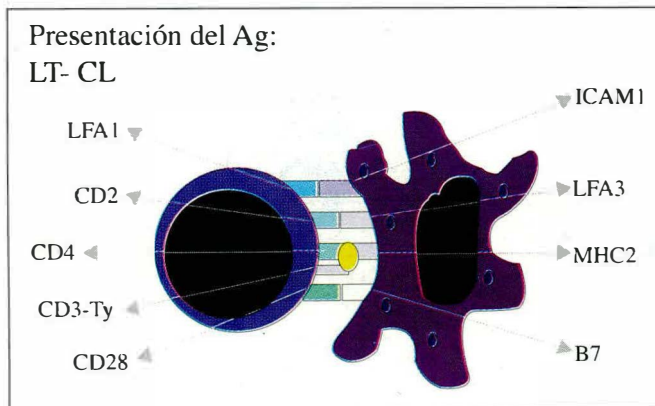


Figura 3. Presentación del Ag entre linfocito T y célula de Langerhans.

Dermatitis de contacto alérgica

Durante la sensibilización la CL presenta el antígeno al LT CD4 positivo, el cual expresa L-selectina, molécula que localiza al LT en la periferia del ganglio linfático, además del CD45RA y son llamadas TH0. Al ser presentado el antígeno existe una expansión clonal de las células T específicas para el antígeno, las cuales son reguladas por IL6, factor transformante de crecimiento β (TGF β) e IL12; al parecer ésta última es la que hace que la TH0 se vuelva TH1, *in vitro* es producida por LB, queratinocitos y células dendríticas pero aún no se conoce quién la produce *in vivo*.⁵

La IL1 (factor activador de linfocitos) e IL6 de la CL estimulan al LT a producir IL2 (factor de crecimiento linfocitario) que a su vez, lo estimula para producir el receptor de IL2 (IL2R).

La IL2 estimula la proliferación de linfocitos, su expresión de CMH2 y secreción de IFN γ y otras citoquinas.

Al proliferar, y bajo efectos de la IL2, los TH0 se vuelven TH1, expresando la molécula CD45RO; al convertirse en TH1 empiezan a expresar proteínas que restringen su futura migración y expresan IL2, TNF α e IFN γ que son los clásicos efectores de la DCA.

Existen otros estímulos que promueven la conversión de TH0 a TH2, los cuales secretan IL4, IL5, IL6, IL10 e IL13, y al parecer median la dermatitis atópica.²

Otras citoquinas, incluyendo IL3, factor estimulante de crecimiento de colonias granulocíticas y macrófagos (GMCSF) y TNF α , son producidas tanto por TH1 como por TH2.

La fase aferente de la DCA es caracterizada por una reducción de CL en el sitio de aplicación del hapteno, y migración de CL de la epidermis al ganglio linfático.⁶

FASE EFERENTE

En esta fase la reexposición al mismo hapteno lleva en pocas horas a la aparición clínica de DCA; en el hombre en promedio tiene una duración de 72 horas.¹ Las células T antígeno específicas de memoria invaden la piel, el reclutamiento de leucocitos es mediado por la activación secuencial de selectinas, β 1 integrinas y β 2 integrinas. (Figura 4).

Existen moléculas en las células endoteliales que se unen a moléculas en LT influyendo en su comportamiento, como se puede observar en el Cuadro 2.

Los linfocitos TH1 expresan CLA, molécula que guía a los LT hacia la piel permitiendo una migración selectiva transendotelial de LT, tanto de memoria como efectores, y se une a una E-selectina que se expresa en las células endoteliales como respuesta a la interleuquina 1 y TNF α ;

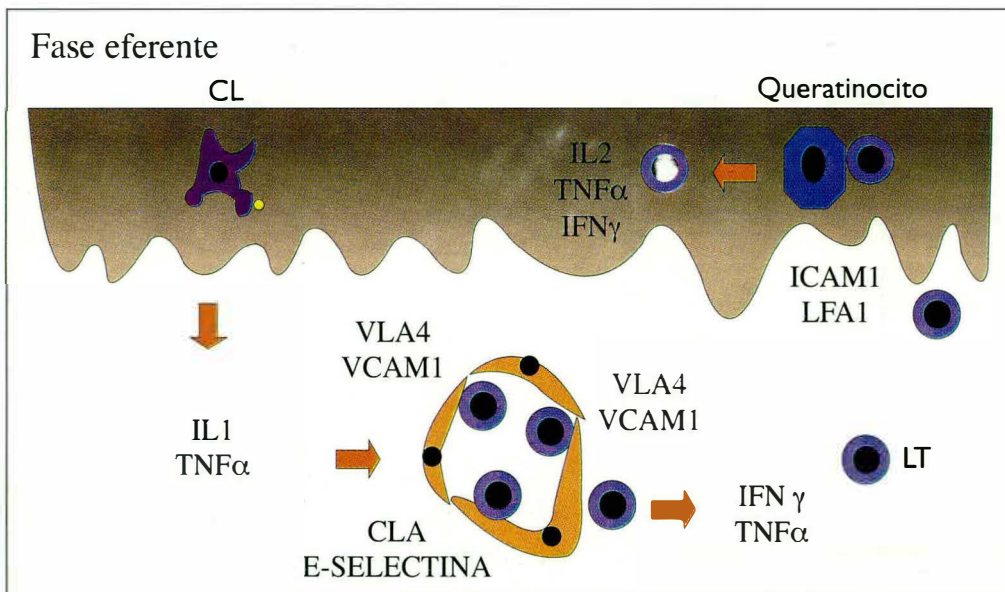


Figura 4. Esquema ilustrativo sobre la fase eferente de la DCA.

Dermatitis de contacto alérgica

igual sucede con el VLA4 y el VCAM1, produciendo una adhesión del linfocito al endotelio a las 8 horas aproximadamente de la aplicación del antígeno.

LT	CÉLULA ENDOTELIAL	EFECTO
CLA	E-Selectina	Reclutamiento
VLA4	VCAM1	Adhesión
LFA1	ICAM1	Adhesión
		Diapédesis

- CLA:** Antígeno cutáneo asociado con los linfocitos
VLA: Antígeno muy tardío
VCAM: Molécula de adhesión vascular celular
ICAM: Molécula de adhesión intercelular
LFA: Antígeno asociado con la función linfocitaria

Entre 16 y 24 horas aparecen el linfocito, la LFA1 que se une al ICAM1 produciendo secreción de heparanasa que degrada la matriz extracelular permitiendo la diapédesis del LT hacia la epidermis.

La inducción y expresión cinética de proteínas de adhesión y citoquinas se puede observar en la Figura 5.

La expresión del ICAM1 en los queratinocitos puede ser de gran importancia, ayudando a la migración del LT a la epidermis. Algunos antígenos, especialmente urishiol y níquel, inducen directamente la expresión de ICAM1 en los queratinocitos, sin que sea necesaria la mediación del LT.^{1,2}

Los queratinocitos producen una variedad de sustancias incluyendo IL1, IL3, IL6, IL7, IL8, IL10, TNF α , además del factor de permeabilidad vascular (VPF) y GMCSF. El VPF sugiere que los queratinocitos pueden regular el endotelio vascular. El GMCSF no sólo es quimiotáctico para monocitos sino que en conjunto con la IL1 madura la CL a una célula presentadora de antígenos potente. La IL1 producida por los queratinocitos actúa en la regulación

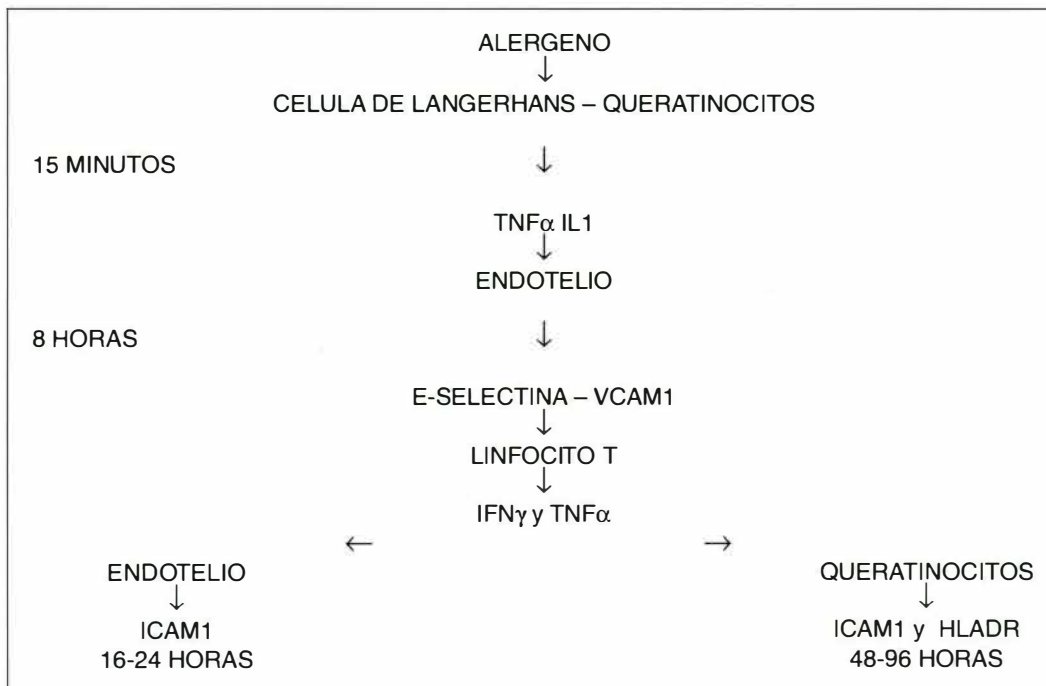


Figura 5. Representación esquemática de la inducción y expresión de moléculas de adhesión y citoquinas en la fase eferente de la DCA.

Dermatitis de contacto alérgica

local y sistémica inmunológica madurando a la CL, y promoviendo la liberación de IL6, IL8 y GMCSF de queratinocitos vecinos; también ayuda al LT a secretar IL2 y su respectivo receptor, induce la producción de moléculas de adhesión como ICAM1, ELAM1 y LFA3, e igualmente activa la fosfolipasa seguida por liberación de ácido araquidónico y eicosanoides que regulan la permeabilidad vascular. Todas las respuestas para la IL1 son mediadas por receptores para IL1 (expresados en LT, células endoteliales, queratinocitos, hepatocitos y fibroblastos), los efectos biológicos de la IL1 son inhibidos por el antagonista de su receptor y por un receptor soluble de IL1. Puede ser importante el balance entre IL1 y su antagonista para el receptor, y entre receptor de IL1 soluble o de membrana. En la DCA se están estudiando modalidades terapéuticas basadas en este balance. Los queratinocitos producen además TNF α que parece importante en las fases tempranas.⁴

Los mastocitos están implicados en la DCA; al parecer son activados por linfocitos T y descargan serotonina a las 2 horas de la injuria. Las aminas vasoactivas son reguladoras de la DCA por la inducción de asas endoteliales, debido a la localización perivascular de los mastocitos y a que tienen TNF α que es regulador de las moléculas de adhesión responsables del reclutamiento de LT, además son una fuente importante de citoquinas como IL1, IL2, IL3, IL4, IL6, IL7, GMCSF. La conclusión general es que los mastocitos, aunque no son indispensables para que ocurra la DCA, ejercen un papel modulador.⁴

Papel del sistema nervioso en la fase eferente

Uno de los descubrimientos más importantes de las décadas pasadas es entender cómo el sistema nervioso regula la respuesta inmune cutánea. Se han encontrado fibras nerviosas que llegan directamente a la CL; además, hay neuroquímicos que actúan en reacciones vasculares e inflamación. En la DCA se está investigando la sustancia P que estimula secreción de TNF α de mastocitos y monocitos, la producción de IL1 α y TNF α por queratinocitos y síntesis de IL2 y su receptor por el LT; también se está estudiando el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), el cual inhibe la presentación del antígeno estimulando la producción de IL10 que resulta en disminución de B7-2, y se está estudiando el papel de la somatostatina.⁷

El resultado final de todo lo anterior es la entrada a la piel de células TH1 secretando IL2, IFN γ y TNF β . El IFN γ

activa LT citotóxicos, NK y macrófagos y aumenta la expresión de CMH2 en CL y queratinocitos; también induce la expresión de factores quimiotácticos en queratinocitos que atraen monocitos, macrófagos y LT, quienes junto a sus mediadores producen la respuesta final, que es espongiosis e infiltrado linfocítico.²

FASE DE RESOLUCIÓN

No están bien entendidos aún los mecanismos que llevan a la contrarregulación de reacciones inflamatorias agudas y crónicas. Siempre se ha pensado que la autolimitación de la respuesta inflamatoria de la DCA se debe a la eliminación del hapteno de la piel por medio de la descamación junto con la CL. Se han encontrado otros mecanismos que requieren la interacción de varios tipos celulares (queratinocitos, células dendríticas, linfocitos y otras células inflamatorias) y son mediados posiblemente por citoquinas o por mecanismos citotóxicos (lisis de células efectoras).

Los estudios han mostrado que la contrarregulación se debe principalmente a células TH2, las cuales producen IL4 e IL10.

La IL10 es una citoquina inmunosupresora que actúa inhibiendo la presentación de antígenos; impide la presentación de citoquinas, inhibe la maduración de la CL, es producida por LTH2 y queratinocitos y se aumenta en los queratinocitos en la fase tardía, inhibiendo la secreción de citoquinas en LTH1.¹

La IL4 derivada de TH2 inhibe la producción de TNF α desde los monocitos regulando, de esta manera, el reclutamiento de LT a la epidermis.

Adicionalmente, la histamina liberada tempranamente estimula a los LTCD8 positivos que participan en la contrarregulación durante la fase tardía de la DCA, los basófilos actúan similarmente y en la fase tardía representan entre el 5-15% de los infiltrados.

Otras células implicadas son: el macrófago que secreta prostaglandina E que inhibe IL2 y su receptor, y el LT que secreta heparanasa que degrada la matriz extracelular, generando una disacaridasa que inhibe la DCA.

Por lo tanto, varios mediadores solubles, que en un momento dado aumentan la respuesta, posteriormente la disminuyen.

Dermatitis de contacto alérgica

INMUNORREGULACIÓN

FACTORES GENÉTICOS

Hay evidencia de influencia genética leve que no se ha podido correlacionar con CMH.⁸

TOLERANCIA Y RUTA DE ADMINISTRACIÓN DEL ALERGENO

En ocasiones se ha desarrollado tolerancia al administrar el alérgeno por una ruta diferente, por ejemplo vía oral o epicutánea, en un área que presente pocas CL con expresión de HLADR. Los mecanismos que explican esta tolerancia son la ruta de administración, LT supresores específicos y anticuerpos antisitio de reconocimiento del LT (antiidiotipo). Cuando se induce tolerancia es difícil de romper.⁹

EDAD

Con la edad se presenta una falla en la amplificación de la señal del LT o en su replicación.

En niños existe controversia, pues se pensaba que raramente desarrollaban DCA y que con las pruebas de parche presentaban dermatitis de contacto irritativa; al parecer, la hiporreactividad se debe a una exposición limitada y no a una inmunidad deficiente.

La DCA en niños se está reportando cada vez con mayor frecuencia. Se han realizado estudios que muestran que los niños hacen pruebas de parche positivas, desde antes del año de edad, las sustancias más frecuentemente involucradas fueron timerosal, níquel, Kathon, fragancias y neomicina.¹⁰

ENFERMEDAD CONCOMITANTE

Las siguientes enfermedades disminuyen la posibilidad de realizar DCA:

SIDA
Inmunodeficiencias combinadas
Linfoma
Sarcoidosis

Dermatitis atópica (DA): los estudios con DA son contradictorios, pues hay algunos que muestran que los pacientes con DA presentan con mayor facilidad DCA, y que to-

dos los individuos atópicos deben ser evaluados con pruebas de parche.^{11, 2}

Lepra lepromatosa
Acné conglobata

DIAGNÓSTICO

El único método diagnóstico objetivo que existe es la prueba de parche, la cual debe ser adecuadamente realizada e interpretada. Es un método artificial y no necesariamente duplica la exposición clínica, en la cual factores externos juegan un papel en la respuesta clínica. Se pueden encontrar falsos positivos debido al síndrome de piel hiperexcitable y a concentraciones mayores del alérgeno en la prueba de parche, que en el medio ambiente del paciente. Existen también falsos negativos debidos a concentraciones menores del alérgeno en la prueba de parche, que en los productos que usa el paciente.

El parche se coloca sobre la espalda del paciente en piel no afectada, se deja por 48 horas, se retira y se lee a las 48 horas, a las 72 horas, y a las 168 horas.

Si no existe ninguna respuesta, se califica como "0", si se encuentra eritema macular se califica como "?", si se encuentran eritema, infiltración, y pápulas escasas se califica como "+", si se encuentran eritema, pápulas y vesículas se califica como "++", finalmente si existen vesículas, costras y ulceración se califica como "+++". (Figura 6).

La efectividad de las pruebas que se consiguen comercialmente para detectar el alérgeno varía entre el 54% la prueba de parche de alérgenos que contiene 20 alérgenos, y 62% para el TRUE test que contiene 24 alérgenos. Los alérgenos más frecuentemente implicados fueron: níquel, fragancia mix, neomicina, bálsamo del Perú, timerosal, formaldehído, quaternium 15, bacitracina, cobalto y thiuram mix.¹²⁻¹⁵

TRATAMIENTO

El tratamiento de la DCA continúa siendo un reto; actualmente se centra en la prevención y alivio sintomático con métodos inmunosupresores.

La investigación sobre los mecanismos inmunes de la DCA ha abierto perspectivas terapéuticas para la futura terapia.

Pruebas de parche	
Dejar el parche 48 h luego: Evaluar a las 48 h	Negativo: 0 Eritema, infiltración, pápulas escasas: +
Evaluar a las 72 h	Eritema, pápulas, vesículas: ++
Evaluar 72 - 168 h	Vesículas, costra, ulceración: +++

Figura 6: descripción sobre la aplicación e interpretación de las pruebas de parche.

FARMACOLOGÍA DE LOS AGENTES TERAPÉUTICOS UTILIZADOS EN DCA

Corticoides

Los corticoides tienen su mayor efecto sobre el sistema inmune. Inhiben la activación y proliferación de linfocitos secundarios a la activación antigénica. También afectan a la célula presentadora de antígenos.

Para lograr su efecto, depletan a la CL de CD1 y de CMH 2, en el LT actúan inhibiendo la liberación de IL2 e IFN γ y la producción de IL1 y TNF α .

Estos efectos inmunomoduladores afectan tanto la vía eferente como la aferente, no son citolíticos para los linfocitos, pero afectan su tráfico. Los LTCD4+ son resistentes a los efectos de los esteroides cuando están influenciados por productos de los macrófagos.

La aplicación tópica de un esteroide tipo 4 inhibe la prueba de parche en el ser humano, disminuyendo las CL y los mastocitos de la piel. El tratamiento recomendado es por corto tiempo debido a los efectos adversos; ocasionalmente se pueden usar intralesionales, o sistémicos. A pesar de su eficacia, suspenderlos abruptamente puede producir rebote de los síntomas.^{16,17}

Antihistamínicos

En reacciones de hipersensibilidad se han encontrado niveles séricos elevados de histamina. Las aminas vasoactivas pueden ser mediadores importantes en la DCA, al inducir aspas endoteliales para la extravasación de células inflamatorias.

La histamina induce la expresión de ICAM1 en queratinocitos y, por consiguiente, aumenta la producción de TNF α por los mismos.

Los antihistamínicos son usados en la DCA por sus efectos sedantes y sintomáticos para el prurito, es de anotar que la histamina no participa directamente en la patogenia de la DCA.^{16,18}

Inmunosupresores convencionales

La azatioprina y la ciclofosfamida no son candidatos para manejo de DCA, por sus profundos efectos inmunosupresores. La azatioprina inhibe tanto a los LT como a los LB y a algunas citoquinas. La ciclofosfamida inhibe principalmente LB y LT supresores. Ambas presentan efectos mielopáticos severos que restringen su uso en DCA.¹⁶

Ciclosporina

Es un péptido neutral, cíclico y lipofílico que ha revolucionado la terapia de transplante. No es mielotóxico y afecta principalmente al LTH, por lo tanto, los riesgos de infección o malignidad son bajos. Los contras que tiene son la nefrotoxicidad y aún no hay datos sobre su seguridad a largo plazo. El mecanismo de acción es complejo. Inhibe la calcineurina de las células T la cual es una molécula muy importante en la activación de los LT, y por lo tanto las células TH son inhibidas tempranamente en el proceso de activación de la respuesta inmune. La producción de citoquinas, especialmente IL2 e IFN γ , es inhibida resultando en una pobre activación de LT, monocitos, macrófagos y queratinocitos.

Inhibe la expresión de ICAM1, disminuyendo la migración de células inflamatorias a la epidermis. Los LTS, las células presentadoras de Ag, y el reclutamiento de células fagocíticas al sitio de exposición antigénica no son inhibidos.

La ciclosporina ha sido utilizada en el manejo de dermatosis inflamatorias y no inflamatorias; puede prevenir el desarrollo de DCA en seres humanos, bloqueando la

expresión de la sensibilización pero no el proceso de la misma.

El mecanismo de acción no está totalmente entendido. Se han reportado tratamientos exitosos de DCA con ciclosporina, no afecta las pruebas de parche ni induce tolerancia al aplicarse al mismo tiempo en que se realiza la exposición, debido a que actúa en la fase aferente y eferente.

Debido a los efectos secundarios que presenta, especialmente nefrotoxicidad e hipertensión, su uso sigue generando controversias. Se ha intentado su utilización tópica, pero la absorción en piel es mínima.^{16,19, 20}

Tacrolimus

El FK506 (tacrolimus) es un producto del hongo *Streptomyces tsukubaensis*, representa una nueva clase de macrólido inmunosupresor, ha sido utilizado en trasplantes y en enfermedades autoinmunes, a pesar de sus diferencias estructurales con la ciclosporina, posee efectos celulares similares, aunque el tacrolimus es más inmunosupresor.

El FK506 parece ser selectivo para un subgrupo de vías de transducción asociadas con el calcio. Debido a que estas vías predominan en el transductor del LT que origina la producción de citoquinas, esta droga tiene efecto preferencial en el sistema inmune. El FK506 actúa sobre la calcineurina, fosfatasa de proteínas que inicia la señal de activación del LT al unirse a una proteína intracelular llamada FKBP12. Inhibe la producción de IL2 y su receptor, IL3, IL4, IL5, IFN γ , TNF α y GM-CSF. La producción de IL6 e IL10 no es afectada, la síntesis de leucotrienos y la liberación de serotonina e histamina en los mastocitos también es reducida. Esta inhibición preferencial se debe a que las citoquinas inhibidas son secundarias a la producción antigénica y estimulación secundaria a mitógenos.

A través de los efectos inhibitorios en el LT (disminución de citoquinas y su resultado que es la inhibición de la expresión del CMH) la expresión del antígeno *in vivo* puede ser inhibida. No es claro si la inhibición del procesamiento del antígeno contribuye a la inmunosupresión inducida por el FK506.

In vivo el FK506 es 10 veces más potente que la ciclosporina en suprimir la reacción injerto versus huésped y reacciones de hipersensibilidad tipo 4 en ratones. En estudios con FK506 sistémico para la prevención de

rechazo de trasplantes se encontró una potencia de 10 a 100 veces mayor que la ciclosporina. Fue tan efectiva como la ciclosporina en el tratamiento de psoriasis, pero presentó efectos adversos similares tales como nefrotoxicidad. Es efectivo por vía sistémica y tópica en el tratamiento de condiciones cutáneas inflamatorias, y tiene mejor penetración tópica que la ciclosporina.

De todas maneras su mecanismo de acción en la DCA no está totalmente entendido. El proceso de interferencia con la proliferación de LT plantea cuestionamientos importantes; al parecer inhibe la proliferación disminuyendo la transcripción de IL2 e IL4 sin cambiar la respuesta a citoquinas exógenas, similar a como lo hace la ciclosporina. Comparaciones con la rapamicina, que es un macrólido comparable, no han mostrado concordancia, al parecer porque ésta última inhibe más tardíamente el proceso, afectando la respuesta a citoquinas de crecimiento. No han sido aclarados los efectos de la FK506 y la ciclosporina sobre CL y mastocitos.

Su eficacia es mayor cuando se da antes de la iniciación de la inflamación. Los estudios en seres humanos muestran que la FK506 tópica suprimió la DCA sin efectos adversos sistémicos. Se concluyó que el FK506 tiene un efecto potencial en DCA.

Los estudios con FK506 tópico han evidenciado disminución en la producción de IL1, GM-CSF, TNF α , IFN γ en la epidermis, y disminuye la expresión de IL12, p35, y p40 en la CL. Se comprobó que el FK506 afecta la producción de citoquinas de LTH1 y LTH2. Se están realizando estudios para encontrar una molécula con las propiedades del FK506, sin sus efectos adversos, una de ellas es la ascomicina, que conserva la nefrotoxicidad del FK506, pero modificaciones en su molécula ofrecen posibilidades de encontrar un compuesto con menos efectos adversos.^{21,16}

Luz ultravioleta

Muchas de las actividades biológicas de la LUV, tales como inmunosupresión o propiedades proinflamatorias, son debidas a la liberación inducida de citoquinas por diferentes células. Los efectos inmunomoduladores de las diferentes longitudes de onda dependen del espectro de emisión y la dosis de la fuente lumínica. La mayoría de los estudios son con luz UVB (290-320 nm). Las menos estudiadas UVA1 (340-400 nm) y la UVA2 (320-400 nm) también alteran la liberación de citoquinas.

Dermatitis de contacto alérgica

Las fases aferente y eferente de la DCA pueden ser bloqueadas por UVB por varios mecanismos. El número de CL HLADR+ disminuye, posiblemente mediado por $TNF\alpha$, y las CL se vuelven tolerogénicas.

La UVB induce hiperplasia epidérmica, al parecer por inducción del factor transformante de crecimiento α ($TGF\alpha$) que es liberado por queratinocitos y melanocitos; esto contribuye a la inhibición del contacto entre el antígeno y la CL. Otro mecanismo posible puede ser la inducción de prostaglandina E (PGE) por los queratinocitos, contrarrestando la reacción.

La modulación de la expresión de ICAM1 en las células contribuye a la efectividad de la LUV. ICAM1 es de especial interés pues, además de ser estimulada por LT, puede serlo directamente por alérgenos como el urushiol, quien lo induce en los queratinocitos. La UVB modula la expresión de ICAM1 en queratinocitos y CL de una manera dosis dependiente.

No está totalmente entendido el papel de IL1 con UVB en la DCA, pues se han encontrado niveles elevados de IL1 después de UVB, pero también se ha encontrado un inhibidor de la actividad de IL1 derivado de células epidérmicas.

La UVB aumenta la producción de IL10 por los queratinocitos. La supresión de la hipersensibilidad retardada inducida por UVB es mediada principalmente por IL10, en contraste con la supresión inducida por LUV de la DCA que parece ser mediada por $TNF\alpha$.

La combinación de psoralenos más UVA induce la reducción de la bioactividad de IL1 a través de inhibidores dosis dependiente de IL1, también se inhiben IL6 y $TNF\alpha$.²²

Pentoxifilina

La pentoxifilina inhibe la formación de $TNF\alpha$, y suprime la endotoxemia en seres humanos. Debido a que el $TNF\alpha$ es un mediador importante de la fase eferente de la DCA, inhibir su producción es una estrategia prometedora en el tratamiento de la DCA. La pentoxifilina es un derivado trisustituido de la xantina, que al parecer inhibe las fosfodiesterasas llevando a un aumento de AMPc en eritrocitos y disminuyendo la producción de $TNF\alpha$.

Otros mecanismos que influyen son la contrarreducción de la expresión de ICAM-1 en queratinocitos y otras células, y la disminución de algunas moléculas de adhesión, lo cual se traduce en una disminución de la respuesta inflamatoria.^{16,23,24}

OTRAS APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS

Derivados de la vitamina D3

Los derivados de la vitamina D3 (colecalfiferol) son una nueva clase de compuestos investigados principalmente en psoriasis. El análogo sintético calcipotriol está siendo estudiado; se asumió que tenía efecto en la DCA, pero no se ha podido demostrar su utilidad.¹⁶

Antagonistas de calcio

Debido a que en múltiples procesos inflamatorios interviene el ión Ca^{++} , se han utilizado bloqueadores de Ca^{++} para diversas enfermedades cutáneas. El influjo de Ca^{++} en la célula puede ser inhibido por sustancias como el verapamilo, nifedipina etc. La migración de linfocitos secundaria a IL1 e IL8 es inhibida con Ca^{++} antagonistas; también parecen alterarse las células presentadoras de Ag.

Se ha utilizado con éxito la aplicación tópica de verapamilo hidroclorehidrico al inhibir la hipersensibilidad tardía a la tuberculina; previamente se había utilizado la nifedipina para reducir hipersensibilidad tardía en pruebas de parche en humanos. Adicionalmente, se han estudiado los bloqueadores de Na^+ , tales como la amilorida en ratones para bloquear DCA con buenos resultados.²⁵

Hiposensibilización

Se ha descrito que, después de estar sensibilizado a un alérgeno, se puede desensibilizar al individuo exponiéndolo al alérgeno en ausencia de factores coestimuladores. Es necesario que el alérgeno no sea tóxico. Los mecanismos posibles incluyen activación de macrófagos, depleción de linfocitos específicos, bloqueo de receptores e inducción de LT supresores Ag específicos.

Otras teorías dicen que al aplicar el Ag oralmente, células específicas para el Ag se sitúan paracorticalmente

Dermatitis de contacto alérgica

en nodos linfáticos sin entrar en los folículos. Estas células desaparecen rápidamente dejando una hiporreactividad al Ag; otros piensan que se estimulan LT supresores. La administración de Ac específicos también induce tolerancia antígeno específica.

Existen varios estudios sobre hiposensibilización oral que sugieren que puede ayudar en el manejo de la DCA, parece ser eficaz para algunos alérgenos como el níquel; a dosis de 5 mg de sulfato de níquel sublingual, 1 vez a la semana por 6 semanas, se disminuyeron subjetivamente los síntomas en el 85% de 39 pacientes, y todos mostraron disminución objetiva en la reacción a las pruebas intradérmicas para níquel. Otros estudios no han podido repetir estos resultados, obteniendo resultados desalentadores. Se realizó un estudio con 30 pacientes alérgicos al níquel, y se les administró 5 mg de sulfato de níquel por vía oral una vez a la semana por 7 semanas, sin diferencia estadísticamente significativa en los síntomas ni en las pruebas de parche.²⁶⁻²⁸

Hormona estimuladora de α melanocito y serotonina

El neuropéptido hormona estimuladora de α melanocito (α MSH) tiene efectos antiinflamatorios y antipiréticos. En ratones redujo tanto la inflamación aguda como la hipersensibilidad de contacto. $TNF\alpha$ e IL1 son mediadores potenciales en las reacciones inhibidas por α MSH. Inhibe las fases aferente y eferente en DCA en ratones al inhibir la actividad de IL1.

Existe evidencia que la serotonina, neuromediador y amina vasoactiva liberada por plaquetas y mastocitos, está involucrada en DCA. Agentes farmacológicos que bloquean la actividad o previenen su liberación bloquean fases tempranas y tardías de la DCA cuando se suministran antes de la injuria. Una hipótesis es que el LT expresa receptores de serotonina, cuya activación *in vivo* es un prerrequisito para que los LT actúen en la respuesta inflamatoria de la DCA.^{29,30}

Anticuerpos monoclonales y citoquinas recombinantes

En muchos casos la remoción de citoquinas específicas *in vivo* tiene mayores efectos profundos que su adición; esto sugiere que los antagonistas de las citoquinas

pueden ser más valiosos en algunas situaciones clínicas que las mismas citoquinas. Ac-anti- $TNF\alpha$ suprimen la sensibilización a alérgenos de contacto y bloquean la fase eferente de la DCA. Experimentos similares con anticuerpos en contra de interferon γ , GMCSF o IL3 mostraron inhibición parcial de la fase eferente.

Aún faltan muchos interrogantes por contestar acerca de la regulación de las citoquinas, pues se han encontrado resultados contradictorios con IL1, IFN γ , $TNF\alpha$ y otras citoquinas, las cuales en algunos estudios han mostrado un papel supresor y en otros estimulan la respuesta, variando de acuerdo con el momento en que son aplicadas en el proceso de la DCA.¹⁶

El objetivo principal es bloquear la fase eferente, pues casi todos los individuos se encuentran sensibilizados. Agentes con actividad antagonista incluyen Ac específicos, receptores solubles y antagonistas de los receptores. Otras herramientas terapéuticas son el uso de Ac dirigidos contra moléculas de adhesión. En modelos animales se ha visto respuesta con Ac contra LFA1, y administración local de citoquinas inhibitorias como IL10, TGF β .¹⁶

Antagonistas de citoquinas

Antagonistas del receptor IL1 y receptor soluble de IL1 son producidos por las mismas células que producen IL1, inhibiendo su efecto. En modelos animales estas sustancias han demostrado disminuir las respuestas inflamatorias.

Se han estudiado anticuerpos anti- $TNF\alpha$ y receptor soluble de $TNF\alpha$, con resultados contradictorios. Anticuerpos anti-moléculas de adhesión y anticuerpos anti-LFA mostraron efectos supresores en modelos animales. Ac-anti-ICAM1 pueden tener potencial clínico al inhibir la migración de LT a la epidermis.^{5,16}

Citoquinas inmunosupresoras

TGF- β ha sido identificado como inhibidor de reacciones inmunes, contrarregulando la expresión del receptor de IL1 y bloqueando la actividad de IL1 y de IL2; en ratones disminuyó la fase eferente de la DCA.

La IL10 fue descrita originalmente como una citoquina derivada de TH2, con efectos inhibidores sobre TH1.

Dermatitis de contacto alérgica

Además de estas funciones, mantiene la viabilidad de LB y estimula la proliferación del mastocito. Inhibe la producción de IL1, IL6, IL8, TNF α , GMCSF por LT, monocitos y macrófagos; al inhibir LTH1 disminuye su producción de IFN γ , inhibe las células dendríticas y contrarregula la expresión de CMH2; por estos efectos, podría ser de gran utilidad en el tratamiento de la DCA. En modelos animales, aplicado tópicamente antes del Ag, previene la fase, eferente.¹⁶

Terapia génica

Teniendo en cuenta que la IL10 actúa en la fase de resolución de la DCA por medio de la inhibición de citoquinas proinflamatorias, se realizó un estudio para determinar si la IL10 circulante, proveniente de queratinocitos

transferidos genéticamente en piel dorsal de ratas sensibilizadas, era capaz de inhibir la fase eferente de la DCA en orejas de rata sensibilizadas, vía circulación sanguínea. Los resultados mostraron disminución significativa de la reacción cutánea, abriendo así la posibilidad de tratar en el futuro esta patología con terapia génica.³¹

SUMMARY

Allergic contact dermatitis is one of the most frequent dermatologic problems; it is an inflammatory disease caused by exogenous allergens, who develops a type 4 reaction of hypersensitivity with repeated exposure to the same antigen.

Key words: allergic, contact, dermatitis, hapten.

BIBLIOGRAFÍA

- Krasteva M, Kehren J. Contact Dermatitis. Pathophysiology of contact sensitivity. *Eur J Dermatol* 1999; 1: 65-77.
- Belsito D. Allergic Contact Dermatitis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5a. ed, 1999; 1447-1459.
- Robert C, Kupper T. Inflammatory skin diseases, T cells and immune surveillance. *N England J Med* 1998; 341:1817-1827.
- Kondo S, Sauder D. Epidermal cytokines in allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:786-800.
- Yawalkar N, Brand C, Braathen L. Interleukin-12 expression in human afferent lymph derived from the induction phase of allergic contact dermatitis. *Brit J Dermatol* 1998; 138:297-300.
- Prosch E, Brasch J. Influence of epidermal permeability barrier disruption and Langerhans cell density on allergic contact dermatitis. *Acta dermatol Venerol* 1997; 77:102-104.
- Viac J et al. Substance P and keratinocyte activation markers: An *in vitro* approach. *Arch Dermatol Res* 1996; 299: 85-89.
- Emtestam L, Zetterquist H, Olerup O. HLA- DR, -DQ and -DP alleles in nickel, chromium, and/or cobalt-sensitive individuals: genomic analysis based on restriction fragment length polymorphisms. *J Invest Dermatol* 1993; 100:271-274.
- Nossal GJ. Molecular and cellular aspects of immunologic tolerance. *Eur J Biochem* 1991; 202:729-737.
- Manzini et al. Contact Sensitization in children. *Pediatr Dermatol* 1998; 15:12-17.
- Schah M, Lewis F et al. Patch testing in children and adolescents: 5 years experience and follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:964-968.
- Marks, Belsito et al. North American Contact Dermatitis Group Patch test results for the detection of the delayed type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 911-918.
- Katsarou A, Kalogeromitros M et al. Trends in the results of patch testing to standard allergens over the period of 1984 – 1995. *Contact dermatitis* 1997; 37: 245-246.
- Rajgopalan R, Kallal J et al. A retrospective evaluation of patch testing in patients diagnosed with allergic contact dermatitis. *Cutis* 1996; 57:360-364.
- Rajgopalan R, Anderson R et al. An economic evaluation of patch testing in the diagnosis and management of allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermat* 1998 ; 9:149-154.
- Funk, Maibach. Horizons in pharmacologic intervention in allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 999-1014.
- Di Nardo A, Giusti G et al. Inhibition of the elicitation of contact dermatitis in human by mometasone

Dermatitis de contacto alérgica

- furoate: evaluation by means of 20 MHz B scanning associated with image analysis. *Dermatol* 1997; 195:137-141.
18. Mitra R, Schimizu Y. Histamine and cis - urocanic acid augment tumor necrosis factor - α mediated induction of keratinocyte intercellular adhesion molecule - 1 expression. *J Cell Physiol* 1993; 156: 348-357.
 19. Ho V et al: Cyclosporin in non psoriatic dermatoses. *J Acad Dermatol* 1990; 23: 1248-1258.
 20. Ruzicka T: Cyclosporin in less common immune - mediated skin diseases. *Br J Dermatol* 1996; 135:40-42.
 21. Meingassner J, Grassberger M et al. A novel antiinflammatory drug, SDZ ASM 981, for the topical and oral treatment of skin diseases: *in vivo* pharmacology. *Br J Dermatol* 1997; 137:568-576.
 22. Kim T, Kripke M et al. Immunosuppression by factors released from UV irradiated epidermal cells: selected effects on the generation of contact and delayed hypersensitivity after exposure to UVA and UVB radiation. *J Invest Dermatol* 1990; 94: 26-32.
 23. Zabel P, Schade F. Inhibition of endogenous TNF formation by pentoxifylline. *Immunology* 1993; 187: 447-463.
 24. Schwarz A, Krone C et al. Pentoxifylline suppresses irritant and contact hypersensitivity reactions. *J Invest Dermatol* 1993; 101:549-559.
 25. Derrene F, Vanhaeverbeek M et al. Nifedipine induced hiporeactivity in delayed hypersensitivity skin tests. *Int J Immunopharmacol* 1987; 9:741-744.
 26. Morris D. Intradermal testing and Sublingual Desensitization for nickel. *Cutis* 1998; 61:129-132.
 27. Troost R, Kozel M, et al. Hiposensitization in nickel allergic contact dermatitis: Clinical and Immunologic monitoring. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:576-583.
 28. Bagot M, Terki N et al. Desensitization per os dans l'eczema de contact au nickel: etude clinico - biologique en double insu contre placebo. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126:502-504.
 29. Rheins L, Coteleur A et al. Alpha- melanocyte stimulating hormone modulates contact hypersensitivity responsiveness in C57/ BL6 mice. *J Invest Dermatol* 1989; 93:511-517.
 30. Ameisen J, Meade R. A new interpretation of the involvement of serotonin in delayed type hipersensitivity; serotonin- 2 receptor antagonists inhibit contact sensitivity by an effect on T cells. *J Immunol* 1989; 142: 3171-3179.
 31. Meng X, Sawamura D et al. Keratinocyte gene therapy for systemic diseases. Circulating IL10 released from gene transferred keratinocytes inhibits contact hypersensitivity at distant areas of the skin. *J Clin Invest* 1998; 101:1462-1467.

La Potencia Adecuada Para Cada Indicación

MEDIANA POTENCIA

CREMA / UNGÜENTO / LOCION CAPILAR

Betnovate*

Betametasona 17 Valerato



En dermatosis moderadas
tales como:

- Psoriasis no en placa
- Dermatitis seborréica
- Dermatitis por contacto
- Eczemas

Betnovate* Quinoforno

Infección secundaria bacteriana o fúngica

COMPOSICIÓN: 0.1% de Betametasona como 17-Valerato, en base no grasosa (crema), en base grasosa (ungüento), en base alcohólica (loción capilar). **INDICACIONES:** La Betametasona-17-valerato es un corticosteroide tópicamente activo, el cual produce una rápida respuesta en aquellas dermatosis inflamatorias que responden normalmente a una terapia con corticosteroide tópica, es también efectiva en otras condiciones de respuesta menor, como en caso de psoriasis, excluyendo la psoriasis en placa diseminada o generalizada. Las preparaciones de **Betnovate*** simple están indicadas en el tratamiento de: • Eczemas, incluyendo el eczema infantil y eczema discoide • Prurigo nodular • Psoriasis (excluyendo la psoriasis en placa diseminada o generalizada) • Neurodermatosis (incluyendo liquen simple y liquen plano) • Dermatitis seborréica • Reacciones de sensibilidad por contacto • Lupus discoide eritematoso • Tratamiento auxiliar a una terapia esteroide sistémica en caso de eritema generalizado • Manejo de picaduras de insectos • Quemaduras y salpido por exceso de calor. **Betnovate*** Quinoforno está indicado en dermatitis infectadas por hongos y/o bacterias sensibles al quinoforno (yodoclorohidroquinoleína). **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:** Aplicar una pequeña cantidad en el área afectada, dos o tres veces al día, hasta obtener mejoría. Posteriormente es posible mantener la condición haciendo una sola aplicación al día o con menos frecuencia si es posible. **Betnovate*** Crema: es especialmente apropiada para tratamiento de lesiones húmedas y exudativas **Betnovate*** Ungüento: es apropiado para lesiones secas, liquenificadas o descamativas. **Betnovate*** Loción capilar: es específico en lesiones del cuero cabelludo. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:** Hipersensibilidad al medicamento, dermatitis perioral, acné, rosácea, acné vulgaris, prurito genital y perianal, T.B.C. cutánea, infecciones primarias de la piel, (ej. herpes simple, varicela), infecciones primarias bacteriales y fúngicas de la piel, dermatosis en niños menores de un año, incluyendo dermatitis y erupciones producidas por el pañal. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** • Terapias prolongadas e intensas pueden producir cambios atóxicos en la piel, tales como: estrías, adelgazamiento y dilatación de los vasos sanguíneos superficiales, especialmente cuando se usan vendajes oclusivos o cuando se tratan pliegues de la piel • Como con otros corticosteroides tópicos, el uso prolongado o tratamiento de áreas extensas pueden producir suficiente absorción sistémica y ocasionar rasgos de hiperkortisolismo, particularmente en niños e infantes y si se usa un vendaje oclusivo. El pañal en niños puede actuar como vendaje oclusivo • Las preparaciones de **Betnovate*** son bien toleradas, pero si signos de hipersensibilidad aparecen, deben suspenderse inmediatamente • Se han reportado cambios de pigmentación e hipertrichosis con esteroides tópicos. **PRESENTACIONES:** Crema: Tubo de 40 g. Reg. San. INVIMA No. M-000220 R-2 Ungüento: Tubo de 40 g. Reg. San. INVIMA No. M-000212 R-2 Loción Capilar: Frasco plástico-gotero x 60 ml. Reg. San. INVIMA No. M-005624 R-1 **Betnovate*** Quinoforno Crema: Tubo de 40 g. Reg. San. INVIMA No. M-000796 R-1 Información para prescribir Betnovate* Glaxo Wellcome Colombia, Marzo/98. *Marca Registrada

 Línea Dermatológica
GlaxoWellcome

Información adicional disponible en la Dirección Médica de Glaxo Wellcome de Colombia S.A. Teléfono: 621 04 00 - Fax: 611 25 10 - A.A. 51297
Bogotá, D.C. En Internet: <http://glaxowellcome-col.com> - E-mail: correo@glaxowellcome-col.com

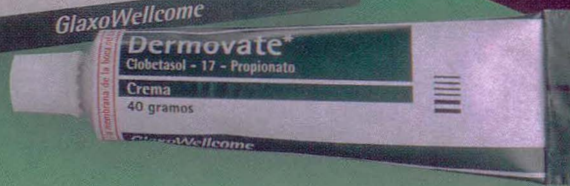
La Potencia Adecuada Para Cada Indicación

ALTA POTENCIA

Dermovate*

CREMA / UNGÜENTO / LOCIÓN CAPILAR

Clobetasol Propionato



En dermatosis severas tales como:

- Psoriasis
- Eczemas recalcitrantes
- Liquen plano
- Lupus eritematoso discoide

COMPOSICIÓN: 0.05% de Clobetasol Propionato. **INDICACIONES:** El Clobetasol Propionato es un potente corticosteroide tópico el cual es de particular valor cuando es usado en cortos cursos para el tratamiento de las dermatosis más resistentes como la psoriasis, excluding psoriasis en placa (diseminada), eczemas recalcitrantes, liquen plano, lupus eritematoso discoide y otras condiciones de la piel, las cuales no responden satisfactoriamente a esteroides menos efectivos. **Dermovate* Capilar** está indicado específicamente en psoriasis y eczemas recalcitrantes del cuero cabelludo. **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN:** Aplicar una pequeña cantidad en el área afectada, dos veces al día, hasta obtener mejoría; el tratamiento no deberá exceder las 4 semanas sin efectuar una valoración del paciente. Como con otras preparaciones tópicas de esteroides altamente activos, la terapia debe suspenderse una vez se logre el control de la infección. Tratamientos cortos con **Dermovate*** pueden usarse para el control de exacerbaciones. **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:** Hipersensibilidad al medicamento, dermatitis perioral, acné rosácea, TB C. cutánea, infecciones primarias virales de la piel (herpes simple, varicela), acné vulgaris, prurito genital y perianal, infecciones primarias de la piel causadas por bacterias u hongos, dermatosis en niños menores de un año, incluyendo dermatitis y erupciones producidas por el pañal. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** **Dermovate*** es virtualmente bien tolerado, pero si aparecen signos de hipersensibilidad, la aplicación deberá suspenderse inmediatamente. Tratamientos prolongados e intensos con preparaciones corticosteroideas altamente activas pueden causar cambios atróficos en la piel, tales como estrías, adelgazamiento de piel, dilatación de los vasos sanguíneos superficiales, particularmente cuando se utilizan vendajes oclusivos o cuando se aplican en áreas de pliegues cutáneos. Han habido reportes de cambios de pigmentación e hipertricosis con esteroides tópicos. Como con otros corticosteroideos tópicos, cuando se tratan áreas extensas o el uso prolongado de grandes cantidades, puede ocasionar suficiente absorción sistémica para producir caracteres de hipertricotismo. Este efecto tiene mayores posibilidades de presentarse cuando se usan vendajes oclusivos, también en infantes y niños. Puede presentarse síntomas de exacerbación. **PRESENTACIONES:** Crema: Tubo de 40 g. Reg. San. INVIMA No. M-002107-R1. Ungüento: Tubo de 40 g. Reg. San. INVIMA No. M-002106-R1. Loción Capilar: Frasco plástico-gotero de 60 ml. Reg. San. INVIMA No. M-007082-R1. Información para prescribir **Dermovate*** Glaxo Wellcome Colombia, Diciembre/94. *Marca Registrada

Línea Dermatológica
GlaxoWellcome

Información adicional disponible en la Dirección Médica de Glaxo Wellcome de Colombia S.A. Teléfono: 621 04 00 - Fax: 611 25 10 - A.A. 51297 Bogotá, D.C. En Internet: <http://glaxowellcome-col.com> - E-mail: correo@glaxowellcome-col.com

Revisión de temas

Urticaria

Isabel Cristina Echeverri Barsa

RESUMEN

Aproximadamente el 15-20% de la población ha sufrido de urticaria alguna vez en su vida, siendo esta patología una causa frecuente de consulta. Este artículo hace una revisión, tanto de su patogénesis, con énfasis en la célula blanco "el mastocito", como en su manejo, que incluye los antihistamínicos y otros medicamentos disponibles. La revisión comprende las urticarias aguda, crónica y física.

Palabras clave: urticaria.

INTRODUCCIÓN

La palabra urticaria viene del latín *Urticariae* que significa "hierba irritante". Es la manifestación clínica de mecanismos inmunológicos, inflamatorios o idiopáticos que desencadenan una reacción vascular de la piel, llevando a la formación de ronchas o habones evanescentes de diversos tamaños.

En 1769 el doctor William Cullen usó por primera vez la palabra urticaria; desde entonces, se hicieron muchas definiciones de ella, pero una de las que se citan con más frecuencia es la de William Heberden en 1772: "las elevaciones pequeñas en la piel, ante el exantema por ortiga, se producen a menudo de manera involuntaria, en especial si se frota la piel, rara vez permanecen muchas horas en el mismo sitio y en ocasiones pocos minutos. No hay parte del cuerpo que esté exenta de ellas, y la mayoría no experimenta otro mal por las mismas que no sea la angustia intolerable que ocasiona el escozor....".¹

EPIDEMIOLOGÍA

Patología de distribución mundial. El 15-20% de la población presenta urticaria alguna vez en su vida; en el

50% de los casos está asociada con angioedema, y en un 40% de los casos como única manifestación.²⁻³

La prevalencia en hombres es de 0.11% y en mujeres 0.14%. La incidencia exacta de la urticaria crónica no es conocida, pero es cercana al 0.1% y su prevalencia es >3%. El 3% de los preescolares y el 2% de los niños mayores sufren urticaria; de éstos, <5% son causadas por la IgE y aproximadamente el 15% son de tipo físico, siendo la gran mayoría idiopática.⁴

PATOGÉNESIS

La urticaria es una entidad producida por mecanismos de hipersensibilidad inmediata, en los que participan los mastocitos y la IgE. Estos procesos normalmente se producen en dos etapas:

1) Etapa inicial de sensibilización: una vez los linfocitos atrapan los antígenos, son fagocitados por los macrófagos y presentados a los linfocitos T quienes liberan IL4; ésta última estimula la síntesis y expresión de IgE en la superficie del mastocito, permaneciendo allí hasta una nueva reexposición (Figura 1).

2) La segunda etapa sucede cuando los anticuerpos IgE, en la superficie de los mastocitos, reconocen dichos antígenos, desencadenándose la degranulación del mastocito con liberación de los diferentes mediadores, generando así diversas manifestaciones clínicas. Simultáneamente se activan los polimorfonucleares neutrófilos, eosinófilos, monocitos y linfocitos, con liberación de citoquinas (IL-4, IL-5, FNT β , INF γ , y el factor

Isabel Cristina Echeverri, MD, R III Dermatología,
Universidad del Valle, Cali, Colombia.
E-mail: isabelecheverri@hotmail.com

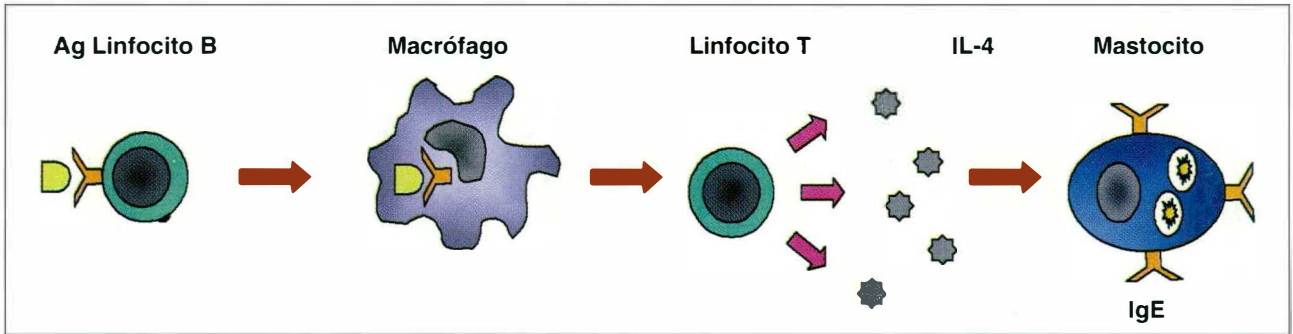


Figura 1. Etapa inicial del mecanismo de hipersensibilidad inmediata: cuando los linfocitos B atrapan los antígenos son fagocitados por los macrófagos y presentados a los linfocitos T quienes liberan IL4; ésta última estimula la síntesis y expresión de IgE en la superficie del mastocito, permaneciendo allí hasta una nueva reexposición.

estimulante de colonias monocito-macrófago) por parte de los macrófagos.

Siendo entonces el *mastocito* la célula efectora primaria en la urticaria, es importante recalcar que en la piel hay aproximadamente 7000 mastocitos por mm³, en la urticaria ellos tienen un umbral más bajo para degranularse, y predominan en:⁵

- 1) los tejidos conectivos, donde contienen dos proteasas: la triptasa y la quimiotriptasa;
- 2) los tejidos mucosos, donde contienen únicamente triptasa y menor cantidad de histamina.

Los secretagogos que inducen la degranulación del mastocito pueden ser inmunológicos cuando actúan en receptores identificables en la superficie celular, y no inmunológicos cuando actúan farmacológicamente en la célula sin receptores identificables. Existen estímulos idiopáticos en aproximadamente el 70% de las urticarias crónicas.

secretagogos inmunitarios son:

1. La IgE: desencadenante clásico de la reacción de hipersensibilidad tipo I.
2. Autoanticuerpos IgG.
3. Neuropeptidos: Sust P, somatostatina y el VIP, entre otros.
4. Complejos inmunes: pueden inducir la degranulación de dos formas: directamente (inmunológica) o con la activación del complemento (no inmunológica).

5. Activación del complemento: se relaciona con la deficiencia congénita del inhibidor de la C1 esterasa, causando angioedema hereditario.

Los secretagogos no inmunitarios son:

1. **El efecto directo en los mastocitos o los basófilos:** agentes como los medios de contraste, opiáceos, antibióticos, algunos alimentos, radiaciones, relajantes musculares, y estímulos físicos que pueden inducir la liberación de los mediadores del mastocito por sus propiedades farmacológicas.
2. **Activación del complemento:** después de su activación conduce a la liberación de histamina y otros mediadores desde los mastocitos, por la participación de C5a, C3a y C4a. La deficiencia congénita del inhibidor de la C1 esterasa conlleva a la activación incontrolable de la vía clásica, causando angioedema hereditario.⁶ Este mecanismo se produce en las urticarias postransfusionales, y luego de la aplicación de medios de contraste.
3. **Regulación de la capacidad de respuesta de los mastocitos:** ocurre por interferencia en la vía del ácido araquidónico, con ingestión de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) e incluso ácido acetilsalicílico (ASA).

Una vez estos secretagogos han estimulado el mastocito, se produce la degranulación: en el mastocito hay unos receptores específicos que se unen a 2 moléculas de IgE con su respectivo antígeno, provocando una activación de la membrana celular que permite la entrada rápida de calcio hacia el mastocito.

Urticaria

Concomitantemente se genera AMP intracelular a partir del AMPc, que, junto con el calcio, inicia el movimiento de los gránulos hacia la superficie de la célula, donde se funden con la membrana celular y secretan su contenido hacia el espacio intercelular (exocitosis).⁵ (Figura 2).

Con la degranulación del mastocito se liberan mediadores, los cuales pueden ser:

- **Preformados:** histamina, arilsulfatasa, aniones superóxidos, factores quimiotácticos del neutrófilo y el eosinófilo, heparina y las proteasas.
- **Secundarios o generados de novo:** leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos, factor activador de plaquetas.

La reacción cutánea tiene una respuesta bifásica: con una fase inmediata (30 minutos), desencadenada por mediadores preformados, donde generalmente interviene sólo el mastocito, y después una fase tardía, (6-8 horas más tarde), desencadenada por mediadores recién formados o que provienen de otras células inflamatorias.⁵

Mediadores principales y sus acciones

- **Histamina:** es sintetizada por mastocitos y células basófilas circulantes. Es el único mediador preformado con efectos vasoactivos, directos y potentes. Ejerce

su acción por medio de su interacción con receptores específicos de la célula denominados H1, H2 y H3. (Cuadro 1). Estimula las terminaciones nerviosas, produce prurito y liberación de neuropéptidos, lo cual se conoce como la triple respuesta Lewis.² Los receptores H1 y H2 regulan la vasodilatación; por esta razón, la combinación de antagonistas de los receptores H1 y H2 permiten un control completo de la vasoactivación.

- **Prostaglandinas D2:** producen eritema y aumento de la permeabilidad vascular similar a la que se produce con la histamina, salvo que no es pruriginosa.
- **Leucotrienos C4:** son fuertemente quimiotácticos, su presencia en la piel causa persistencia de la roncha iniciada por otros mediadores; puede producir urticarias antihistamínico-resistentes.
- **Factor activador de plaquetas:** potentes vasoactivos.
- **Citoquinas:** IL-4, IL-8 y FNT α .

Cuadro 1

Receptores de Histamina

- ❖ H1: Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular
- ❖ H2: Vasodilatación, aumento del ácido gástrico
- ❖ H3: Controla liberación y síntesis de histamina

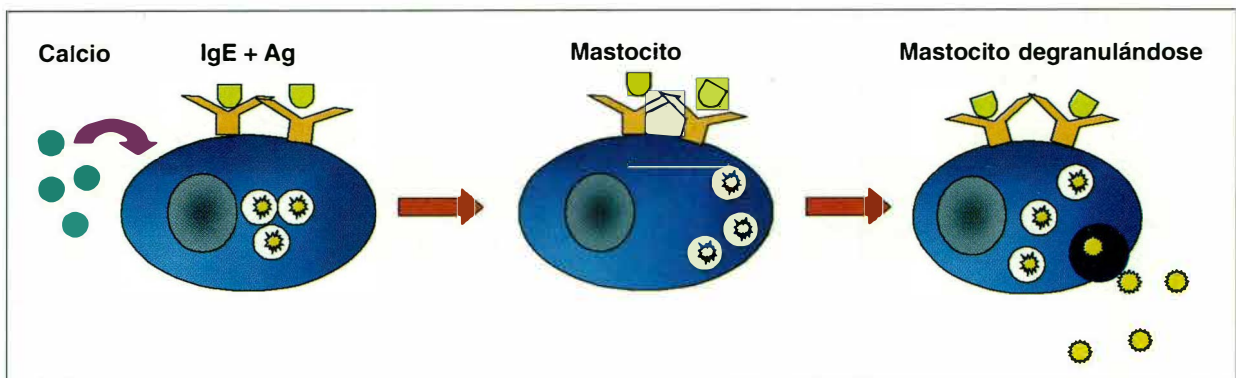


Figura 2. Degranulación del mastocito: una vez dos moléculas de IgE se unen con sus respectivos antígenos, activan la membrana celular del mastocito que permite la entrada rápida de calcio, generándose concomitantemente AMP intracelular a partir del AMPc, el cual, al unirse con el calcio, inicia el movimiento de los gránulos a la superficie de la célula donde por medio de exocitosis liberan su contenido.

Urticaria

- **Proteasas neutras:** inducen aumento en la permeabilidad capilar.

En la patogénesis de la urticaria crónica existen, además, otros factores importantes para destacar. El basófilo es una célula que libera histamina y expresa en su superficie receptores de alta afinidad para la IgE, al igual que los mastocitos. Se sabe que en la urticaria crónica hay dos picos de liberación de histamina: un primer pico que ocurre en las primeras horas después del contacto con el antígeno por la degranulación del mastocito, y otro que se observa 11-12 horas después, en ausencia de prostaglandinas D2, donde los basófilos constituyen la fuente más probable. Ellos pueden estar involucrados en el mantenimiento de los habones después de la fase inicial.

Este receptor para IgE, altamente específico, es llamado FcεRI que, al unirse al complejo IgE-antígeno específico, activa las células para su degranulación posterior. Tiene varias cadenas, de las cuales sólo una, la cadena α, es específica para la IgE.

Se ha encontrado un mediador que produce habones, está presente en el suero de algunos pacientes con urticaria crónica, y es un autoanticuerpo IgG que induce la liberación de histamina, tanto desde los basófilos de la circulación como de los mastocitos cutáneos, al interactuar con los receptores de IgE. Estos autoanticuerpos compiten con la IgE por la parte de la cadena α del receptor FcεRI en la tercera parte de los casos; en las dos terceras partes restantes estos autoanticuerpos se unen a las cadenas de la FcεRI que no son las cadenas α para la IgE. En este último caso, la liberación de histamina se produce sólo por parte de los mastocitos y no de los basófilos. Cuando la enfermedad se encuentra activa se correlaciona con la positividad en el suero de niveles de autoanticuerpos, y hay una buena respuesta a las inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis. La presencia de estos autoanticuerpos se asocia con el HLA DR4, y están implicados en la explicación del por qué algunas personas presentan urticarias crónicas severas.⁷⁻¹³ (Figura 3).

Las células mononucleares del infiltrado perivascular, que acompañan la hiperplasia mastocitos, son activadas por los linfocitos T y son capaces de producir una serie de sustancias pro-inflamatorias, que explicaría la respuesta de la urticaria crónica a los corticoesteroides.

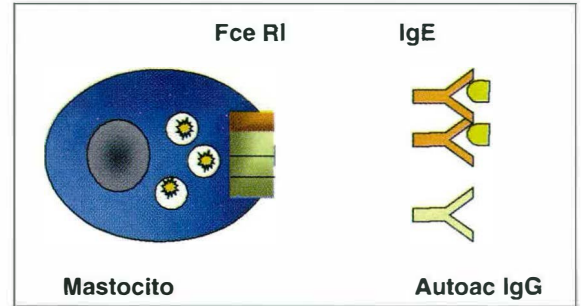


Figura 3 - En la urticaria crónica el mastocito presenta un receptor para IgE que es altamente específico, llamado FcεRI, el cual tiene diferentes cadenas para la unión de las moléculas de IgE. En estos pacientes se ha encontrado un autoanticuerpo IgG que compite con la IgE por la cadena α del receptor FcεRI.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de áreas circunscritas de edema, confinado a la dermis en su porción superior, que se manifiesta en forma de habones circunscritos, con halo eritematoso alrededor producido por un reflejo axonal mediado por la histamina. Ocurre en brotes, los cuales pueden ser localizados o generalizados, medir pocos milímetros o varios centímetros y acompañarse de prurito.

Dentro de las causas generalmente se encuentran implicados:³

- Alimentos
- Medicamentos
- Picadura de insectos
- Infecciones
- Inhalantes
- Enfermedades sistémicas.

Urticaria aguda: es causada principalmente por los alimentos (20-57%)⁵ y los medicamentos, y es más frecuente en niños o adultos jóvenes; las lesiones aparecen y remiten en horas.

Los alimentos tienen ciertas sustancias que pueden desencadenar las crisis de urticaria, como por ejemplo la tartrazina, que se encuentra en los colorantes amarillos (produce reacciones cruzadas porque su estructura es similar a la de los AINES), el ácido benzoico y la tiramina

Urticaria

(amina fenólica que se encuentra en alimentos protéicos como langosta, camarones y fermentados) (Figura 4).



Figura 4. Obsérvense los habones que confluyen para formar una gran placa en un paciente con urticaria aguda posterior a la ingesta de camarones.

Los medicamentos producen la urticaria mediada por mecanismos inmunológicos tipo I y III; están relacionados con la penicilina, los medios de contraste y opiáceos, entre otros.

Urticaria crónica: constituye el 20% de todas las urticarias, es más común en mujeres y en la edad media. Se considera crónica cuando dura más de 6 semanas; aproximadamente el 50% de los casos remiten en un año, pero el 40% de los pacientes que tienen una urticaria crónica por más de 6 meses continúan teniendo lesiones por más de 10 años.⁸ Es desencadenada, entre otras, por las siguientes causas:

- **Emocionales:** en el 11.5% de los pacientes.
- **Medicamentos:** AINES, la aspirina empeora aproximadamente el 21-41% de los pacientes con urticaria crónica.⁹
- **Alimentos:** es <2%.⁹

En aproximadamente el 80% de los pacientes no es posible identificar la causa.

Las lesiones son lisas, edematosas, rosadas o rojas, con un halo rojo brillante alrededor y un área central más clara que le da un patrón anular. El tamaño, la distribución y el número de lesiones son altamente variables y muy

pruriginosas. Su curso normal es de remisiones y reapariciones de las lesiones; son más pruriginosas durante la noche y pueden durar más de 24 horas.

Urticaria física: corresponde aproximadamente al 10-17% de todas las urticarias crónicas. El 20% de todas las urticarias tiene mayor prevalencia en los adultos jóvenes (17-40 años) y puede ser causada por diferentes estímulos, con diversas manifestaciones:⁹⁻¹⁰

1. Mecánicos

1.1 Dermografismo: constituye aproximadamente el 10% de todas las urticarias. Es más frecuente en personas ansiosas entre la segunda y tercera décadas de la vida y en mujeres. Forma parte de la gama de la triple respuesta de Lewis. Se produce en sitios de fricción, se asocia con prurito intenso y formación de una roncha lineal. Hay niveles elevados de histamina. Se considera que el evento disparador es una degranulación anormal; aunque esto no es muy claro, también se ha propuesto que sea simplemente una respuesta local exagerada a la histamina (Figura 5).

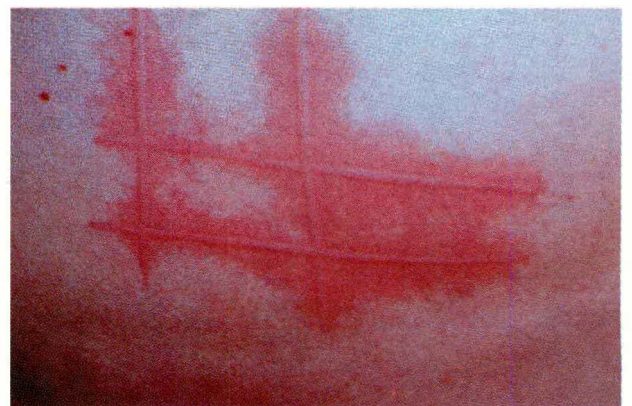


Figura 5. Dermografismo: los habones siguen un patrón lineal en las áreas donde se aplicó previamente un estímulo mecánico.

Existen diferentes tipos: simple, que no es pruriginoso (4-5% de la población sana); patológico: es pruriginoso.

El diagnóstico se hace mejor en sitios no expuestos a trauma, como espalda.

1.2 Por compresión: se asocia con urticaria idiopática crónica (27-94% de los casos), y dermografismo.

Son tumefacciones eritematosas, profundas, dolorosas y no pruriginosas; con frecuencia afecta las manos, los pies, el tronco y los glúteos, aparecen 4-6 horas después de la compresión, la edad más común de presentación es a los 33 años y se caracteriza por períodos de remisión y exacerbación. El diagnóstico se realiza aplicando compresión de diferentes maneras; una de ellas es colocando aproximadamente 25 libras de peso sobre los hombros durante 15 minutos; la respuesta positiva puede producirse aproximadamente 2 horas después.

1.3 Por vibración: se produce después de masajes, secado vigoroso o, incluso, por movimientos vibratorios de los labios, aparece 5 minutos después del estímulo y puede durar de 1-24 horas. Luego de la vibración se produce prurito seguido de eritema y edema. Se diagnostica aplicando vibración en el antebrazo durante 4 minutos.

2. Temperatura

2.1 Frío: predomina en adultos jóvenes. Ocurre inmediatamente después de la exposición. Si se afecta todo el cuerpo se puede llegar a un colapso fatal. Se encuentra histamina circulante. Se puede asociar con crioglobulinemia. Se diagnostica mediante la estimulación por contacto frío (hielo) durante aproximadamente 20 minutos.

2.2 Calor: se produce minutos después de la exposición. Hay aumento de los niveles de histamina y se asocia con la activación del complemento. Se diagnostica aplicando calor localizado y 5 minutos después aparece la urticaria.

2.3 Colinérgica: la más común de las urticarias físicas (7% de todas los casos), es más frecuente en adolescentes. Se presenta después de un aumento de la temperatura corporal central, por ejemplo por el ejercicio. Son pequeñas ronchas pruriginosas de 1-2 mm con una área extensa de eritema alrededor.

Patogenia: se calienta la sangre por el ejercicio, calor o emoción; se excita el centro termorregulador produciendo estímulos colinérgicos; liberan acetilcolina y se aumenta la permeabilidad vascular. Se diagnostica por medio de ejercicios o baños calientes; al aumentar la temperatura en 0.7-1.0°C, aparece la urticaria.

3. Luz

Luz solar: hay formación de eritema y posteriormente ronchas pruriginosas. Generalmente desaparecen 15 minutos o 3 horas después.

Patogénesis: está involucrado un factor sérico, cromóforo, que puede ser un agente endógeno anormal. Cuando la persona es expuesta a las irradiaciones, el cromóforo se excita y este cambio de energía produce la formación de un fotoalergeno que es reconocido por la IgE, la cual se une al mastocito e induce su degranulación.¹¹

Existen seis formas de esta urticaria, según la longitud de onda que la produzca y son²:

- tipo I: 280 - 320 nm
- tipo II: 320 - 400 nm
- tipo III: 400 - 500 nm
- tipo IV: 400 - 500 nm
- tipo V: 280 - 500 nm
- tipo VI: 400 nm

Diagnóstico: se basa en fotopruebas. La reacción debe producirse en los siguientes 10 minutos aproximadamente. Idealmente lo que se debe hacer es someter al paciente a diferentes longitudes de onda, para identificar, de esta manera, cuál es el rango que la dispara, cuál el que la inhibe, y establecer entonces la terapia.

4. Estrés

4.1 Adrenérgica: ronchas con un halo blanco, aparecen después de situaciones de estrés emocional.

5. Agua

5.1 Acuagénica: ronchas pequeñas foliculares después del contacto con agua (2-3 minutos o media hora); hay aumento de histamina y degranulación de mastocitos. Se cree que es causada por un antígeno soluble en agua, que, al entrar en contacto con la piel, se difunde en la dermis y causa la degranulación del mastocito. Éstas son especulaciones, pues el mecanismo de este fenómeno es pobremente conocido.¹² Diagnóstico con compresas de agua entre 35-36°C en la espalda del enfermo por aproximadamente 30 minutos.

6. Ejercicio

6.1 Anafilaxia inducida por el ejercicio: se acompaña de urticaria y síncope. Aparece 5-30 minutos después de haber iniciado el ejercicio. Hay histamina circulante. El diagnóstico se realiza 5-10 minutos después de hacer ejercicio.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos; en los casos de urticaria física se hacen pruebas específicas; además, se deben realizar los siguientes estudios paraclínicos:

- Cuadro hemático más velocidad de eritrosedimentación (VES) descarta procesos infecciosos; si hay eosinofilia, debe pensarse en trastornos alérgicos.
- Parcial de orina.
- Descartar infecciones: especialmente para la urticaria crónica: se debe realizar una serie de exámenes con el objeto de descartar un cuadro infeccioso que esté desencadenando la urticaria, a saber: coprológico, prueba para mononucleosis infecciosa, Ag. de superficie y anticuerpos para hepatitis B, frotis vaginal, valoración por odontología, radiografías de senos paranasales, anticuerpos específicos para *H. pylori* y endoscopia.
- Para descartar patologías asociadas: perfil bioquímico, anticuerpos antinucleares (ANAs), crioproteínas, complejos inmunes circulantes, anticuerpos antimicrosomales tiroideos.
- Biopsia de piel: deben tomarse aproximadamente 4 mm de un borde de la lesión que incluya piel sana. Está indicada principalmente en los siguientes casos:
 1. Duración > 24 horas
 2. Que no producen prurito
 3. No respuesta al tratamiento adecuado
 4. Lesiones con un componente purpúrico y que dejen pigmentación.

PATOLOGÍA

En la urticaria aguda se observa: edema intersticial y de las células endoteliales, dilatación de los vasos pequeños y de los linfáticos en la dermis superior, ensanchamiento de la papila dérmica, edema de las fibras de colágeno y ausencia o presencia mínima de un infiltrado con predominio de eosinófilos.

En la urticaria crónica: no hay evidencia de daño vascular, hay dilatación de los vasos sanguíneos, edema de la dermis y un ligero infiltrado perivascular que consta de un incremento de células mononucleares y linfocitos con predominio de células T ayudadoras. También pueden encontrarse neutrófilos dentro de los capilares y la pared de

los vasos post-capilares venulares, eosinófilos y neutrófilos sin daño de su estructura. En un 50% de los casos se ha demostrado la presencia, alrededor de los vasos, de una proteína básica mayor derivada de los eosinófilos. Hay aumento en el número de mastocitos en la piel afectada.¹³

Asociación con otras patologías

- 1) **Enfermedades autoinmunes:** debe ser sospechada en cuadros que no sean muy pruriginosos y duren más de 24 horas, por ejemplo la tiroiditis autoinmune; por lo tanto, deben realizarse anticuerpos para tiroglobulinas y anticuerpos microsomales, puesto que estos pacientes pueden ser asintomáticos y tener pruebas de función tiroidea normal.
- 2) **Malignidades** como Enf. de Hodgkin, leucemias, etc.
- 3) **Enfermedades endocrinas** como diabetes, hiper o hipotiroidismo.
- 4) **Infecciones:**
 - **micóticas:** la tiña pedis crónica es una de las patologías más frecuentemente relacionadas.
 - **virales:** 18% de los pacientes con urticaria crónica presentó anticuerpos importantes para el virus de la hepatitis.⁵
 - **bacterianas:** *H. pylori*: se ha encontrado relacionado con la urticaria crónica.¹⁴

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Deben tenerse en cuenta las siguientes entidades:

- Eritema multiforme
- Penfigoide ampollosa
- Dermatitis herpetiforme
- Urticaria papular
- Urticaria pigmentosa
- Pápulas y placas pruríticas del embarazo
- Vasculitis urticariana.

TRATAMIENTO

La base del tratamiento es evitar los factores desencadenantes, que puede ser difícil en aquellos casos en los cuales este factor permanece desconocido y no queda más que dar manejo sintomático a los pacientes.

Los fármacos utilizados para el manejo de esta patología pueden ser divididos de la siguiente manera:

Urticaria

1) Un grupo de fármacos que bloquean los efectos de la histamina actuando sobre los receptores en los órganos blancos; dentro de este grupo están los antihistamínicos, antidepressivos tricíclicos y combinación de los antihistamínicos H1 y H2.

2) Un grupo de fármacos que bloquean la liberación de la histamina por parte de los mastocitos incrementando el AMPc, logrando la estabilización de su membrana y su no degranulación; éstos son los beta-adrenérgicos, drogas que simulan el cromolín y los antagonistas de los canales de calcio.

3) Un tercer grupo que bloquea los efectos de los mediadores diferentes a la histamina (prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas, etc).

LOS ANTIHISTAMÍNICOS

El 80% de las urticarias responden a los antihistamínicos. Los antagonistas de la histamina son altamente selectivos y compiten por sus sitios receptores. La unión de la histamina a su receptor es reversible para ambos, histamina y antagonista; una vez que la histamina esté unida al receptor, el antagonista no la puede desplazar, e impedirá la activación del receptor. Por esta razón se recomienda su uso profiláctico y continuar en mantenimiento después de pasado el episodio de urticaria. Los antihistamínicos son más efectivos en prevenir la acción de la histamina que en revertir su acción, y se clasifican según el receptor que bloquean.

- 1) antagonistas del receptor H1.
- 2) antagonistas del receptor H2.

Éstos, a su vez, se dividen en **primera generación**: actúan sobre los receptores H1 y activan los receptores muscarínicos colinérgicos, α -adrenérgicos y serotonina. La unión se produce tanto central como periféricamente, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y por eso tienen efecto sedante. **Segunda generación**: no atraviesan la barrera hematoencefálica por ser lipofóbicos y carecen de efectos sedantes.

Antihistamínicos de primera generación: inician su acción aproximadamente 30 minutos después de su administración, cruzan la placenta y se excretan en la leche materna. Su principal efecto adverso es la sedación, pero

ésta puede disminuir con el uso continuado, también producen vértigo, falta de coordinación, visión borrosa, diplopia, boca seca, retención urinaria y algunas veces insomnio; se ha reportado, además, taquicardia y prolongación del QT. No se recomiendan en recién nacidos ni ancianos.

Antihistamínicos de segunda generación: son lipofóbicos, carecen de efectos sedantes, tienen mayor afinidad por los receptores H1 periféricos que por los centrales y los colinérgicos; por eso no producen efectos anticolinérgicos y tienen una vida media más larga. Como efectos adversos, algunos producen aumento del apetito y arritmias cardíacas potencialmente fatales cuando se dan en sobredosis, o junto con medicamentos que interfieran con su metabolismo hepático.¹⁵

Los antihistamínicos son metabolizados en el hígado y excretados por riñón. Producen interacciones con gran cantidad de fármacos, entre ellos inhibidores de la monoaminooxidasa (antimicóticos imidazoles, macrólidos), antidepressivos tricíclicos o atropina. En general, no deben administrarse a embarazadas o lactantes.

Las dosis de los antihistamínicos se deben incrementar hasta el límite de tolerancia y, si aún así no hay respuesta adecuada, debe agregarse otro fármaco de categoría distinta. Son más eficaces si se toman con regularidad.

CLASIFICACIÓN

Los antagonistas del receptor H1 se dividen en varios grupos:

- a) **Aminoalquil éter (etanolaminas)**: mayor grado de sedación.

Primera generación:

- Difenhidramina: clorhidrato de difenhidramina-carbinoxamina
- Dimenhidrinato
- Clemastina: clemastina fumarato
- Doxilamina.

- b) **Etilenediaminas**

Primera generación:

- Pirilamina
- Tripenelamina
- Antazolina.

Urticaria

c) **Alquilaminas (propilaminas):** menor grado de sedación.

Primera generación:

- Clorfeniramina: maleato de clorfeniramina, es un fármaco seguro en el embarazo.
- Dexclorfeniramina: maleato de dexclorfeniramina
- Bronfeniramina
- Triprolidina

Segunda generación:

- Acrivastatina

d) **Fenotiacinas:** mayor grado de sedación.

Primera generación:

- Prometazina: clorhidrato de prometazina
- Metildiazina
- Trimeprazina

d) **Piperazinas**

Primera generación:

- Hidroxicina: clorhidrato de hidroxicina
- Ciclizina
- Meclizina

Segunda generación:

- Cetirizina

e) **Piperidinas**

Primera generación:

- Azatadina: maleato de azatadina
- Ciproheptadina

Segunda generación:

- Terfenadina
- Astemizol
- Loratadina

Nuevos antihistamínicos de segunda generación:

- Ebastine
- Fexofenadina
- Mizolastine

Antihistamínicos de segunda generación:

- **Terfenadina:** fue el primero de los antihistamínicos de segunda generación. Está descontinuada del mercado europeo y americano, por producir "Torsade de pointes".*
- **Astemizol:** produce "Torsade de pointes"*, y aumento del apetito. Tiene una unión lenta al receptor, lo cual hace que su inicio de acción sea igualmente lento, pero, una vez unido, es difícil de disociar. Dosis: 10 mg/día.

Se asocian con el TDP: 1. las sobredosis de estos medicamentos, 2. el uso concomitante de medicamentos que interfieran con su metabolismo hepático (citocromo P450) como los imidazoles y macrólidos, 3. uso concomitante de medicamentos que producen prolongación del intervalo QT como los antimaláricos, antidepresivos tricíclicos, litio, haloperidol, quinidina, procainamida, amiodarona, cisapride, tacrolimus, baxtrim, etc. 4. pacientes con disfunción hepática, 5. pacientes con enfermedades cardíacas, 6. pacientes con el síndrome del QT prolongado, 7. alteraciones en el balance de los electrolitos, 8. flavonoide presente en el jugo de uva.¹⁶⁻¹⁷

- **Cetirizina:** metabolito ácido-carboxílico de la hidroxicina. Disminuye el influjo de eosinófilos al sitio de lesión, controlando tanto la fase temprana por el bloqueo de los receptores H1 como la fase tardía (eosinófilos). Inicia su acción 1-2 horas después de su administración; su absorción disminuye si se toma con alimentos.
- **Loratadina:** su inicio de acción es 1-2 horas después de la administración. Se metaboliza en el hígado; los pacientes con insuficiencia hepática deben tomar una dosis reducida. Su eficacia es similar a la de la hidroxicina. Dosis de 10 mg/ día.¹⁸
- **Ebastine:** se metabolizan por el complejo enzimático citocromo P450, no debe administrarse simultáneamente con ketoconazol ni con eritromicina porque retardan su metabolismo, y usarse cuidadosamente en pacientes con prolongación del intervalo QT e insuficiencia hepática o renal. Indicado en pacientes con urticaria crónica. No se ha asociado con TDP.
- **Fexofenadina:** derivado de la terfenadina, no se han informado interacciones importantes. Indicado en pacientes con urticaria crónica.
- **Mizolastine:** aún no hay mucha información disponible.

Antihistamínicos tipo H2

Útiles en algunos desórdenes mediados por histamina que no responden a los antihistamínicos H1; también tienen función inmunomoduladora, estimulando la respuesta

* Torsade de Pointes (TDP): es una rara arritmia potencialmente fatal que se asocia con la prolongación del intervalo QT. Estos dos fármacos, en su forma no metabolizada, producen un bloqueo de los canales rápidos de potasio, que induce una repolarización cardíaca prolongada de las células miocárdicas.

inmune mediada por células. Son famotidina, ranitidina y cimetidina.⁵⁻⁶

Antidepresivos tricíclicos: doxepina

Es una variante heterocíclica de la amitriptilina; 700 veces más potente que la difenhidramina y un inhibidor potente de la formación de habones. Bloquea tanto los H1 como los H2 y tienen efecto directo anti factor activador de plaquetas (PAF).¹⁹ Este medicamento produce menor sedación pero mayores efectos adversos anticolinérgicos. Debe evitarse el uso concomitante de los inhibidores de la monoamino-oxidasa. Dosis de doxepina 10-25 mg 3 veces/día.

Combinación de antihistamínicos H1 y H2

Se ha demostrado que los H2 también están presentes en los vasos sanguíneos de la piel. Los antiH1 solos no bloquean todos los receptores disponibles para histamina en la piel. El uso de los antihistamínicos, en forma combinada, produce resultados mixtos. Cimetidina: 300 mg/día o ranitidina: 150 mg/día.

Agentes β adrenérgicos: adrenalina

Son utilizados cuando se presenta una reacción anafiláctica aguda y/o compromiso respiratorio. Los β agonistas por vía oral son más usados para el angioedema.

Bloqueadores de las vías de calcio: nifedipina

Inhiben el flujo de entrada a la célula del ion calcio, por vías lentas a través de membranas celulares de músculo liso cardíaco y vascular. Se supone que estas mismas vías lentas se encuentran en los mastocitos inhibiendo así su degranulación; por esto se están usando en la urticaria. Tienen efectos sobre la función inflamatoria de las células mononucleares que componen los infiltrados característicos de las urticarias crónicas. Sus efectos secundarios incluyen cefalea, edema periférico, mareos, fatigas, síntomas que desaparecen al suspender el medicamento; causa poca tolerancia por parte del paciente llevándolo finalmente a suspenderlos.²⁻²⁰ Aún faltan más estudios que comprueben su eficacia. La dosis son 20 mg 3 veces/día.

Ketotifeno

Actúa sobre los receptores H1, también puede aumentar los niveles del cAMP; estabiliza los mastocitos y bloquea también los canales de calcio, previniendo la liberación de histamina.²⁰ Es más efectiva para la urticaria crónica y aquella inducida por frío, ejercicio y dermografismo.

Antiinflamatorios no esteroideos: indometacina

Son medicamentos eficaces contra las prostaglandinas, y se sabe que la liberación de ellas se relaciona con la degranulación de los mastocitos. Son especialmente recomendados para el manejo de la urticaria por presión, y contraindicados, al igual que la aspirina, en la urticaria crónica.

Se han utilizado otros medicamentos; entre ellos se encuentran:

Glucocorticoides

Indicados por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Proporcionan alivio sintomático y el darlos no elimina la necesidad de administrar otros medicamentos, pues no inhiben la degranulación de los mastocitos. Inhiben la acumulación de células inflamatorias, entre ellas los macrófagos y leucocitos, en los sitios de inflamación. Por su efecto inmunosupresor, evitan las reacciones inmunes mediadas por células, reduciendo así la acumulación de células T, monocitos y eosinófilos, e inhibe la síntesis de interleuquinas. Tienen gran cantidad de efectos adversos. El doctor Paradis y col²¹ publicaron que estos medicamentos disminuyen significativamente la actividad de los factores liberadores de histamina después de una semana de metilprednisolona, y por tanto, los síntomas.

Están indicados en urticaria aguda grave, por presión o en casos refractarios, cuando los pacientes no responden a los antihistamínicos y la enfermedad les impide llevar una vida normal.

Dosis: 30 mg/día ó 0.5-1 mg/kg que deben disminuirse cuando el cuadro esté controlado.^{8,22}

Ciclosporina

Su principal problema es la gran cantidad de efectos colaterales. Es un medicamento de segunda elección en el tratamiento de la urticaria, inhibe la liberación de los mediadores por parte del mastocito y, al parecer, interfiere con el calcio que es necesario para su liberación. El mecanismo de acción de este medicamento también puede estar relacionado con su efecto sobre las células T. La ciclosporina inhibe la liberación de las citoquinas por parte de las células T, y la interacción de las células T con los mastocitos puede ser requerida para el desarrollo de las lesiones de urticaria crónica. Fradin y colaboradores²³

Urticaria

publicaron un estudio en el cual los pacientes manejados con este medicamento presentaron completa resolución de los síntomas durante la primera semana del tratamiento, pero tuvieron que suspenderlo por sus efectos colaterales; una vez ésta se suspendía, los efectos colaterales desaparecían y la urticaria recurría. Dosis de 6 mg/kg/día.

En otro estudio realizado por Toubi y colaboradores²⁴ se concluyó que la ciclosporina A es efectiva en la urticaria crónica idiopática, a bajas dosis, por un tiempo de 3 meses (estudio en 35 pacientes de los cuales 19 recibieron la droga; de éstos 13 presentaron remisión completa). También está indicada en la urticaria solar.

Plasmaféresis

Se ha usado en urticaria crónica severa, cuya fisiopatología se ha relacionado con los autoanticuerpos IgG. Grattan y colaboradores²⁵ reportaron un estudio en el que se dio manejo a 8 pacientes con este método, obteniéndose una respuesta favorable en 6 de ellos.

Otros: -Interferon α -2a, es inefectivo en la urticaria crónica.^{26, 27}

-Dieta (Cuadro 2).

Cuadro 2

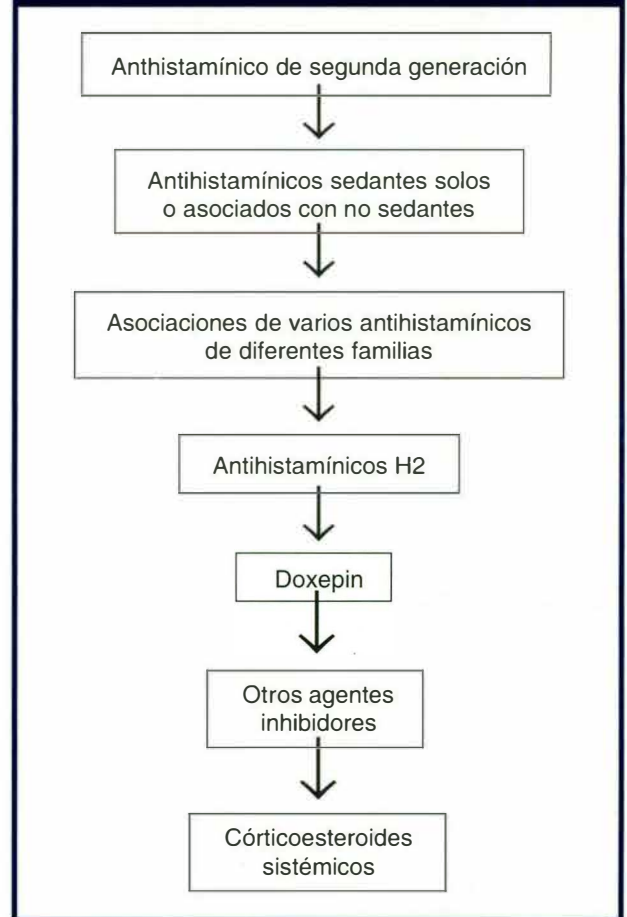
**Recomendaciones nutricionales.
Alimentos que deben evitarse:**

- ◆ Pescado, mariscos, caviar
- ◆ Clara de huevo
- ◆ Chocolate
- ◆ Maní
- ◆ Fresas y piña
- ◆ Espinacas y tomate
- ◆ Alimentos fermentados: quesos y vinos
- ◆ Colorantes amarillos

Cascada de manejo: 1. El medicamento de primera elección son los antihistamínicos de segunda generación, 2. Los antihistamínicos sedantes son de segunda elección, aunque en caso necesario pueden usarse al mismo tiempo, 3. Combinación de varios antihistamínicos de diferentes familias, 4. Los antihistamínicos H2, 5. Doxepin, 6. Otros agentes inhibidores como nifedipina, β -adrenérgicos, etc. 7. corticoesteroides sistémicos.^{5,9} (Cuadro 3).

Cuadro 3

Cascada de manejo para la urticaria crónica



SUMMARY

Approximately 15-20% of the population have sought medical attention because of urticaria sometime in their life. This article aims to review some aspects on its pathogenesis, making relevance on the mastocyte as a target cell in that process, as well as its management which includes antihistamines and other available agents. This review includes some aspects on chronic, acute and physical urticaria.

Key words: urticaria.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Humphreys F. Major landmarks in the history of urticarial disorders. *Int J Dermatol* 1997; 36:793-796.
- 2 Huston D, Bressler R. Urticaria and angioedema. *Medic Clin NA* 1992; 76:805-840.
- 3 Monroe E. Loratadine in the treatment of urticaria. *Clin Therap* 1997; 19:232-242 .
- 4 Weston W, Badgett T. Urticaria. *Pediatrics*. En: *Review en Español* 1998;19:302-306 .
- 5 Beltrani V. Urticaria and angioedema. *Dermatol Clinics* 1996; 14:171-198.
- 6 Charlesworth E. The spectrum of urticaria. *Immunol and Allergy Clinics NA* 1995; 15:641-656.
- 7 Mascaró JM. Urticaria crónica autoinmune. *Piel* 1998; 13:429-432.
- 8 Greaves M. Chronic urticaria. *NE J Med* 1995; 332:1767-1772.
- 9 Monroe E. Urticaria. *Curr Probl Dermatol Jul/Aug* 1993; 118-140.
- 10 Schafer C. Physical Urticaria. *Immunol Allergy Clin NA* 1995; 15:679-698.
- 11 Leenutaphong V, Hölzle E, Plewig G. Pathogenesis and classification of solar urticaria: a new concept. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:237-240.
- 12 Luong KV, Nguyen LT. Aquagenic urticaria: report of a case and review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 80:483-485 .
- 13 Sabroe R, Greaves M. The Pathogenesis as chronic idiopathic urticaria. *ArchDermatol* 1997; 133:1003-1008.
- 14 Wedi B, Wagner S, Werfel T et al. Prevalence of helicobacter pylori - associated gastritis in chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116:288-294.
- 15 Simons E, Simons K. The pharmacology and use of H1-receptor-antagonist drugs. *NE J Medicine* 1994; 330:1663-1670.
- 16 Smith S. Cardiovascular toxicity of antihistamines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111:348-354.
- 17 Yap YG, Camm J. The current cardiac safety situation with antihistamines. *Clinical and experimental allergy* 1999; 29:15-24.
- 18 Monroe E. Safety and efficacy of loratadine in urticaria. *Int J Dermatol* 1996; 35:837-841.
- 19 Sansom JE, Brooks J, Burton JL. Effects of H1 and H2 antihistamines on platelet-activating factor and bradykinin-induced inflammatory responses in human skin. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21:33-37.
- 20 Kennard C. Evaluation and treatment of urticaria. *Immunol and Allergy Clinics of NA* 1995; 15:785-800.
- 21 Paradis L, Lavoie A, Brunet C, et al. Effects of systemic corticosteroides on cutaneous histamine secretion and histamine-releasing factor in patients with chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1996; 26:815-820.
- 22 Negro Alvarez JM, Carrero Rojo A, Funes Vera E. Pharmacologic therapy for urticaria. *Allergol Immunopathol* 1997; 25:36-51.
- 23 Fradin M, Ellis E, Goldfarb MT. Oral cyclosporine for severe chronic idiopathic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:1065-1067.
- 24 Toubi E, Blant A, Kessel A. Low-dose cyclosporin A in the treatment of severe chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 1997; 52:312-316.
- 25 Grattan C, Francis D, Slater N. Plasmapheresis for severe unremitting, chronic urticaria. *The Lancet* 1992; 339:1078-1080.
- 26 Czarnetzki B, Algermissen B, Jeep S. Interferon treatment of patients with chronic urticaria and mastocytosis. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:500-501.
- 27 Torreló A, Harto A, Ledo A. Interferon treatment for chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:684-685.

Terapia fotodinámica

Terapia fotodinámica

Clara Inés Ortiz Serrano

RESUMEN

La terapia fotodinámica corresponde a una nueva modalidad terapéutica para el tratamiento de patologías premalignas, malignas y algunas inflamatorias de la piel, utilizando la generación de radicales libres de oxígeno a partir de la interacción de un fotosensibilizador con una fuente de luz apropiada. Se revisaron los diferentes fotosensibilizadores, fuentes de luz, mecanismo de acción y patologías en las cuales se ha utilizado.

Palabras clave: terapia fotodinámica, ácido 5-aminolevulínico.

INTRODUCCIÓN

Se define como terapia fotodinámica el tratamiento de patologías a través de la generación de radicales libres de oxígeno, generados a partir de la interacción de la luz con un fotosensibilizador.^{1,2} Inicialmente se administra el fotosensibilizador en forma tópica o sistémica, y luego los sitios a tratar se exponen a la fuente de luz.

FOTOSENSIBILIZADORES

Dentro de los fotosensibilizadores que se han utilizado en dermatología se encuentran: derivados de la hematoporfirina (HDP), porfimer sódico (Photofrin), ácido 5-aminolevulínico (ALA), derivados de benzoporfirinas (BPD), tin-etil-etioipurina (SnET2) y monoaspartil clorine 6.¹

Porfimer sódico

Es una mezcla compleja de éteres y ésteres oligoméricos de hematoporfirina, que se administra en forma intravenosa a dosis de 0.5-2.0 mg/kg. Luego de la inyección, el porfimer sódico se une a lipoproteínas de alta y baja densidad, y es retenido en forma preferencial en el hígado, riñones y tejido tumoral. La relación de acumulación de la droga en el tumor comparada con la piel es aproximadamente de 5-10:1 para los carcinomas basocelula-

res; 24-72 horas después se expone el área a tratar a una fuente de luz roja con longitud de onda aproximada de 630 nm. La principal desventaja es la fotosensibilidad a la luz visible y ultravioleta que persiste por 4-6 semanas, y algunas veces puede llegar hasta 23 semanas.¹

Ácido 5-aminolevulínico (ALA)

El paso que limita la biosíntesis de heme es la conversión de glicina y succinilCoA a alanina, a través de la alanina sintetasa. El heme tiene un efecto inhibitorio en la alanina sintetasa, y si ésta se administra en forma externa, se constituye en un paso limitante que conlleva a la acumulación de protoporfirina IX en las células y en menor cantidad coproporfirinas. La protoporfirina es un compuesto fotodinámico y fluorescente (Figura 1).

El ácido delta amino-levulínico se ha usado en forma tópica en concentraciones del 10-20% (5-40%), con dosis de 0.05/0.6 g/cm². Después de 4-6 horas de aplicación en forma oclusiva, se retira y se expone el sitio a una fuente de luz con longitud de onda entre 630-635 nm, que corresponden al pico en el espectro de absorción de la protoporfirina IX. La irradiación de la protoporfirina IX genera, a su vez, fotoproductos que pueden ser fotodinámicamente activos *in vivo* a 670 nm. La principal ventaja del ALA tópico es la ausencia de fotosensibilidad sistémica de larga duración y la posibilidad de realizar todo el procedimiento en un solo día.¹

La penetración de la droga a través de la piel es una limitante para la terapia fotodinámica con ALA tópico¹, pero la presencia de alteraciones en la permeabilidad del estrato córneo, sobre lesiones malignas y premalignas y el sistema vascular tumoral específico, pueden ser las causas de una localización aparentemente selectiva de la droga.³ La fluorescencia de protoporfirina IX en los carcinomas basocelulares varía entre pacientes; en algunos la fluorescencia del tumor es escasa o nula.

Derivados benzoporfirina, verteporfirin

Es una molécula hidrofóbica con un pico de absorción de 690 nm, pero también puede ser activada con luz ultravioleta A y luz azul. Viene en liposomas; después de la inyección se une a lipoproteínas y es rápidamente

Clara Inés Ortiz Serrano, Dermatóloga, calle 134 No. 13-83 consultorio 810, Santafé de Bogotá, Colombia.
E-mail: mruiz@impsat.net.co

Terapia fotodinámica

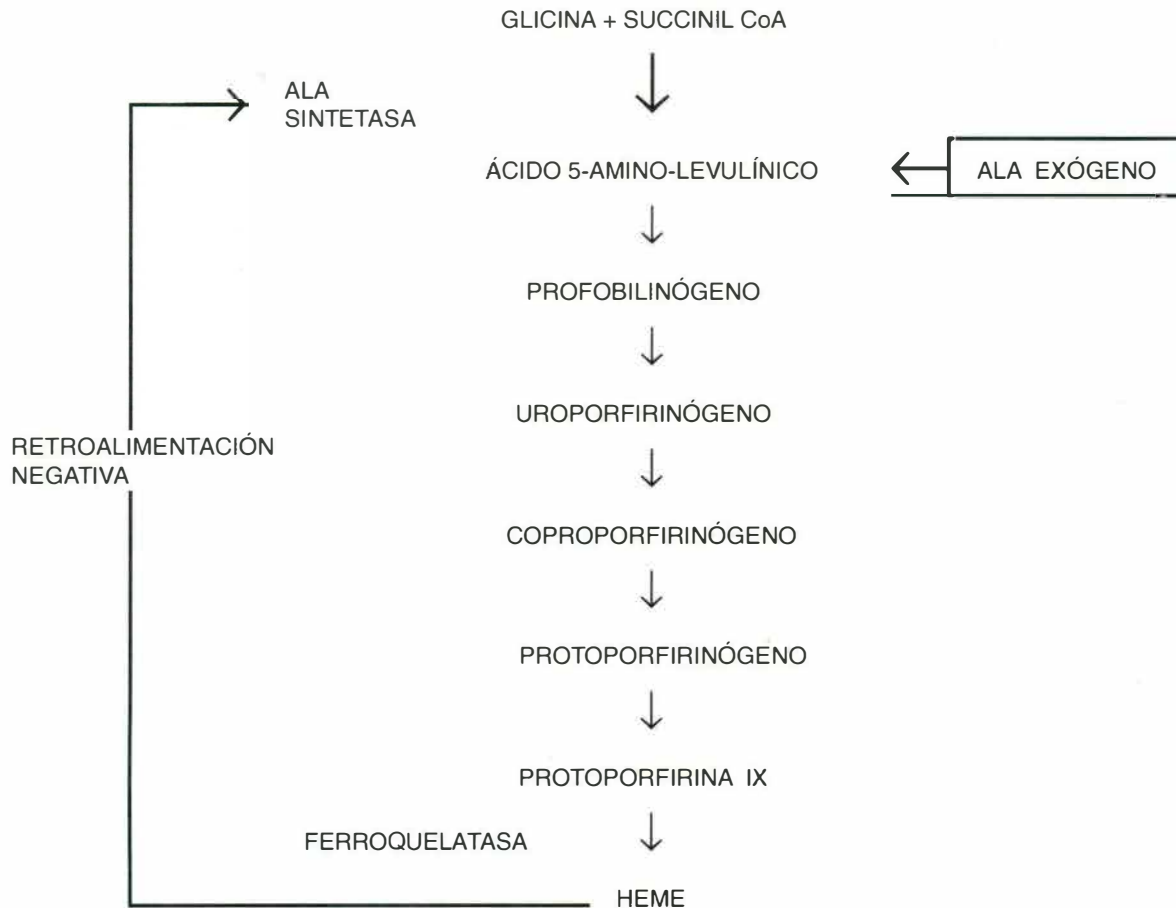


Figura 1. Biosíntesis del heme.

captada por los tejidos, logrando concentraciones en carcinomas basocelulares 5 veces mayores que en piel normal. La fotosensibilidad cutánea usualmente dura pocos días.¹

Tin etil etiopurina

El SnET2 es un análogo sintético de la clorofila, que se activa con longitudes de onda de 660 nm. La dosis usual es de 1-1.6 mg/kg, y la exposición a la luz se realiza 24-72 horas después de su administración; su eliminación es rápida. Actualmente se está probando, con buenos resultados, para el tratamiento de carcinoma basocelular, síndrome de carcinoma basocelular nevoide, sarcoma de Kaposi y metástasis cutáneas.¹

Otros

Para el tratamiento del carcinoma basocelular se ha usado el meso-tetra-fenil-porfine-sulfonato tópico, con respuestas del 93.5%. Actualmente hay estudios con mono-A-aspartil clorine 6, zinc ptalocianina, mesotetra-hidro-xifenil-clorin, tin-etil-etiopurina y porfirinas sintéticas.^{1,2}

FUENTES DE LUZ

Se han utilizado fuentes de luz láser y no láser. La primera puede seleccionarse en forma precisa, para que la longitud de onda corresponda con el pico de absorción del fotosensibilizador y así maximizar la eficiencia de la

Terapia fotodinámica

activación de la droga. Los fotosensibilizadores con picos de absorción entre 630-690 nm son los más usados, debido a la relativa baja absorción de la luz por cromóforos tisulares como hemoglobina, melanina y agua. Además, la luz roja penetra en forma más profunda en los tejidos, lo cual representa una ventaja para tratar lesiones malignas.¹

Dentro de las fuentes de luz no coherente se usan lámparas de arco (simuladores solares arco xenon) y lámparas incandescentes (lámparas de proyectores). La porción del espectro de luz, que está por fuera de las bandas de absorción del fotosensibilizador, causa un calentamiento tisular no específico, que no contribuye con el efecto de la terapia fotodinámica. Estas fuentes de luz generalmente tienen un filtro para seleccionar las longitudes de onda que activan la droga. Las luces de banda amplia podrían teóricamente ser superiores a la luz láser, si el fotosensibilizador tiene varios picos de absorción o si la luz genera fotoproductos que son fotodinámicamente activos a otras longitudes de onda.¹

MECANISMO DE ACCIÓN

El fotosensibilizador se aplica en forma tópica y oclusiva para aumentar su penetración tisular, o en forma sistémica. Cuando los niveles del fotosensibilizador son óptimos en el tejido a tratar, se expone a la luz. No se conoce bien el mecanismo de acumulación intratumoral preferencial; posiblemente se deba a la disminución en la actividad de la ferroquelatasa y/o al aumento de actividad de la porfobilinógeno deaminasa en el tumor.⁴ El ALA parece acumularse por transporte activo y, en menor proporción, por difusión pasiva.⁵ La retención del porfimer sódico por los tumores depende de la vascularización, la afinidad de las células tumorales por la droga y la presencia de macrófagos asociados con el tumor.^{1,6} La selectividad de la droga por el tumor puede aumentarse utilizando liposomas o anticuerpos monoclonales tumor específico.⁵

Las reacciones fotodinámicas se generan después de que las moléculas del fotosensibilizador absorben la luz. Si la longitud de onda de la luz corresponde al pico en el espectro de absorción del fotosensibilizador, la reacción va ser más eficiente. Luego de la absorción de la luz, el fotosensibilizador es excitado a un estado de energía más alto, pudiendo reaccionar con un sustrato para formar radicales libres (reacción tipo I), o transferir su energía a oxígeno molecular para formar oxígeno singlet (reacción tipo II) que es altamente reactivo.⁷ En la terapia fotodiná-

mica clínica parecen predominar las reacciones tipo II. El efecto del oxígeno singlet en el tejido blanco produce daño en el endotelio vascular y en las membranas celulares.¹

El daño tisular que resulta de la terapia fotodinámica está determinado por:^{8,9}

1. Dosis de fotones absorbidos a diferentes profundidades en el tejido blanco.
2. Concentración de la sustancia fotosensibilizadora en diferentes sitios del tejido.
3. Concentración del oxígeno molecular en el tejido.
4. Presencia de aceptores celulares para el oxígeno singlet.
5. Respuesta biológica del tejido al oxígeno singlet.

Los efectos de la terapia fotodinámica están disminuidos a concentraciones bajas de oxígeno. Los tumores hipóxicos pobremente vascularizados pueden tener una resistencia a la terapia fotodinámica, no sólo por las bajas concentraciones de oxígeno sino también por la poca entrega vascular de la droga en el sitio del tumor. El consumo *in situ* del oxígeno tisular durante la exposición a la luz es un factor determinante de la terapia fotodinámica. Las irradiaciones a baja fluencia o interrumpida periódicamente durante el tratamiento tienen efectos mayores, debido a que aumentan la disponibilidad de oxígeno, al igual que lo hace la hipertermia local.^{1,4,5}

Durante la exposición a la luz la droga se va "blanqueando"; representa la inactivación del fotosensibilizador. Este efecto es útil en la piel normal, donde los bajos niveles de la droga son fotoblanqueados en vez de ser fotoactivados; de esta forma, mayor fluencia de luz puede ser dada en el sitio blanco, sin efectos dañinos para el tejido normal alrededor. En el tejido enfermo los niveles de la droga son elevados, las reacciones fotodinámicas predominan llevando a una mayor tasa terapéutica.¹

En los tumores, la necrosis se debe al efecto citotóxico sobre las células tumorales causado por la liberación de oxígeno singlet y radicales libres de oxígeno, pero también puede haber un efecto sobre el endotelio de las paredes del sistema vascular del tumor, produciendo estasis, hemorragia vascular y posteriormente destrucción tumoral.² Numerosas citoquinas como interleuquina-1-beta, interleuquina-2, tromboxano y factor de necrosis tumoral alfa se producen después de la terapia fotodinámica, y pueden contribuir en forma significativa a la respuesta clínica final.⁷ También ocurre apoptosis.¹

Terapia fotodinámica

Durante el tratamiento, al exponer el tejido a la luz, se evidencia una reacción inflamatoria de toda el área tratada, con leve edema del tumor y la zona de piel normal que lo rodea. En algunos casos la reacción inflamatoria va más allá de la zona tratada. Existe aumento en la perfusión inmediatamente después del tratamiento, que puede ser una respuesta a la liberación de oxígeno singlet y radicales libres generados por el procedimiento.² En los primeros días se presenta una salida de fluido seroso, y aproximadamente a los 6 días el área tumoral está cubierta por una costra necrótica; a las 3-6 semanas la costra se desprende y se produce reepitelización de la zona tratada; en 2-4 meses está cubierta por una piel clara.^{2,3} Los resultados cosméticos son buenos, pero puede presentarse leve hiper o hipopigmentación.² Se debe tener en cuenta que, después de una sesión, la piel sana puede estar cubriendo remanente de células tumorales que están en un nivel más profundo.⁵

USOS CLÍNICOS EN DERMATOLOGÍA

No todas las áreas anatómicas están indicadas para esta modalidad terapéutica. Las lesiones en la nariz no responden completamente y las lesiones en los párpados, debido a la cicatrización, puede llevar a deformidades.⁷

Carcinoma basocelular

Se han publicado varios estudios sobre el uso de la terapia fotodinámica en carcinoma basocelular, con diferentes fotosensibilizadores y longitudes de onda. Con el porfimer sódico, a dosis de 1 mg/kg, y fluencias entre 72 y 288 J/cm², los resultados han sido del 88-95%.¹ Con el ALA al 20%, las respuestas han sido del 50-100% para la variedad superficial, y del 10-67% para los nodulares.^{3,4,10} Se han realizado estudios con derivados benzoporfirina con buenos resultados y tiene la ventaja de la corta duración de la fotosensibilidad. Las lesiones pigmentadas son más resistentes al tratamiento, posiblemente debido a que la melanina absorbe la luz del láser y disminuye la fluencia efectiva que le llega al tumor.¹

La adición de dimetil-sulfóxido o ácido etilenediaminotetraacético (EDTA) al vehículo del ALA, o un pretratamiento del tumor con dimetil-sulfóxido, aumenta la respuesta de los tumores nodulares de escaso grosor.^{1,9} En contraste, con la aplicación tópica, la fluorescencia de los carcinomas basocelulares, después de la administración de ALA sistémico, es más homogénea, con una intensidad constante. La relación de fluorescencia del tumor con la piel normal es de 5:1 a las 4.5 horas.¹

En tumores con grosor <3 mm, un solo tratamiento es suficiente. En lesiones nodulares o de grosor >3 mm se requieren 2-3 sesiones para que se logre tratar todo el grosor del tumor. Las mejores tasas de curación se obtienen en los que tienen un grosor <1 mm.¹¹ La limitación de la profundidad del tratamiento está determinada por la poca penetración del ácido delta-amino-levulínico. En casos de recurrencia tumoral puede repetirse el tratamiento.² Las lesiones de gran tamaño (>4 cm) no presentan buena respuesta al tratamiento, al igual que las lesiones nodulares, morfeiformes y ulceradas.⁵

Síndrome basocelular nevoide

Se han descrito respuestas parciales y completas de carcinomas basocelulares con HPD, porfimer sódico y ALA.^{1,12}

Enfermedad de Bowen

Hay buenas respuestas utilizando porfimer sódico a 1 mg/kg, fluencias de 185-259 J/cm², y luz de 630 nm de longitud de onda.¹ Usando ALA tópico, las respuestas han sido del 90-100% cuando se empleó luz de 630 nm, y del 50% cuando se utilizó luz halógena con filtro rojo. En otros estudios las respuestas han sido del 50-70% con tratamientos repetidos.⁵

Carcinoma escamocelular

El porfimer sódico se ha utilizado con éxito en el tratamiento de carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello, incluyendo los cutáneos. Con ALA tópico se han visto respuestas del 67-92%, fluencias de 60-180 J/cm² y con luz de proyector o luz de 630 nm en lesiones invasivas tempranas. Las lesiones más avanzadas o profundas responden menos (0-67%).^{1,4} La ausencia de respuesta en lesiones profundas y tumor residual puede ser debida a las propiedades fotofísicas limitadas de la terapia fotodinámica, la permeabilidad limitada del ALA y la presencia de islas de células tumorales encapsuladas, resistentes a la permeabilidad del ALA.⁵

Parece ser una terapia promisoriosa para el tratamiento de la eritroplasia de Queyrat, queilitis actínica y lesiones premalignas.⁵

Queratosis actínicas

Son ideales para terapia fotodinámica con ALA tópico. Se han encontrado respuestas clínicas totales en el 81-100% de los casos, utilizando irradiaciones entre 50-

Terapia fotodinámica

120 mw/cm² y fluencias de 60-180 J/cm².^{1,2} También se han visto buenas respuestas empleando ALA al 10%, con disminución de la sensación de quemadura que acompaña la terapia.⁴ Las lesiones hipertróficas y las localizadas fuera del rostro tienen una respuesta menor.⁴

Metástasis cutáneas

El porfimer sódico es capaz de inducir respuestas clínicas completas, pero las recurrencias son frecuentes, debido posiblemente a una penetración incompleta de la luz a los tumores metastásicos. La terapia fotodinámica es más efectiva cuando se utiliza en estadios tempranos de la enfermedad.^{1,5}

Micosis fungoides

Estudios con HPD intravenosa han mostrado buena respuesta de lesiones en placa y tumores de micosis fungoides.¹ Estudios con ALA tópica, con luz de proyector y filtro para dejar pasar la luz de 570 nm, han informado respuesta completa de lesiones en placa, inhibiendo la proliferación de células transformadas, después de 4-5 sesiones.^{1,4,13-15}

El acúmulo preferencial de protoporfirina IX por linfocitos cutáneos activados en micosis fungoides puede explicar la respuesta clínica benéfica. La expresión del receptor de transferrina en los linfocitos T malignos, debido a bajos niveles intracelulares del hierro, el cual es necesario para la conversión de protoporfirina IX a heme, puede explicar este acúmulo selectivo.^{1,13} También se ha pensado que el acúmulo de porfirinas en las células linfoma se debe a la ausencia de ferroquelatasa, necesaria para la inserción de hierro al anillo porfirina en las mitocondrias de estas células. Por lo tanto, la eficiencia de la terapia fotodinámica, después de la administración de ácido delta amino-levulínico, se basa en el daño mitocondrial citotóxico directo de los linfocitos T en la piel.^{16,17}

Melanoma

La terapia fotodinámica no es un tratamiento adecuado para melanoma cutáneo primario, debido a que la luz es absorbida por la melanina A, aunque puede ser útil para tratar lesiones metastásicas amelanóticas.¹

Sarcoma de Kaposi

Se han obtenido respuestas clínicas parciales y completas usando HPD y porfimer sódico. El SnET2 y el

porfimer sódico pueden inducir respuestas completas aún en tumores de gran tamaño.¹

Psoriasis

Se han realizado estudios con HPD en ungüento, porfimer sódico intravenoso con UVA, láser de kriptón o de argón con mejoría; también ALA tópico con UVA y luz de 600-700 nm, y BPD a dosis de 0.2 mg/kg con luz de 690 nm.

El mecanismo de acción en psoriasis no es claro. Además de la toxicidad directa sobre los queratinocitos y células endoteliales, la terapia fotodinámica puede suprimir la producción de citoquinas de las células mononucleares de sangre periférica, después de la inyección de HPD y luz de 630 nm de longitud de onda.¹

Alopecia

Dos casos de alopecia areata mostraron repoblamiento después de 8-10 semanas de tratamiento con hematoporfirina y luz de 360-365 nm.¹

Papilomavirus humano

El porfimer sódico se ha usado con éxito en el tratamiento de la papilomatosis laríngea. El ALA tópico produce una fluorescencia selectiva en los condilomas vulvares, y puede ser una alternativa terapéutica para el tratamiento de la infección genital por papilomavirus humano y las verrugas recalcitrantes.^{1,18}

Otros usc.

Puede ser útil en el tratamiento del hirsutismo. Se han realizado estudios con ALA tópico, luz de 630 nm, con disminución en el crecimiento del pelo.¹ En animales se ha demostrado daño de las glándulas sebáceas y folículos pilosos.¹⁸

EFFECTOS ADVERSOS

Fotosensibilidad de duración variable, dependiendo del fotosensibilizador que se utilice: 4-6 semanas con porfimer sódico, 2-6 días para BDP y < 24 horas para el ALA sistémico. Los protectores solares químicos no tienen la suficiente fotoprotección, debido a que la luz visible no se bloquea.¹

Terapia fotodinámica

El tumor tratado generalmente cicatriza en 4-8 semanas, aunque pueden presentarse cicatrices no estéticas, hipo o hiperpigmentación.^{1,19}

Ocurre con frecuencia dolor de corta duración en el sitio del tratamiento, pero puede controlarse con analgésicos. Los pacientes pueden experimentar sensación de quemadura durante la exposición a la luz.¹

VENTAJAS

La terapia fotodinámica presenta ventajas sobre la terapia convencional de tratamiento de lesiones, debido a que no es invasiva. Pueden tratarse varias lesiones en una sola sesión, es fácilmente aceptada por el paciente, no existe interacción con otras medicaciones y no se requiere anestesia general. Adicionalmente, permite el uso de varias sesiones para tratar el mismo o nuevos tumores, y no excluye el

uso de otras modalidades terapéuticas. Así mismo, puede emplearse como terapia coadyuvante o en áreas previamente tratadas con radioterapia, tumores muy grandes difíciles de tratar con cirugía, o en sitios donde otras alternativas terapéuticas son difíciles (pretibial, cerca de los ojos, nariz y orejas). Por último, no presenta efectos secundarios importantes.^{2,5}

SUMMARY

Photodynamic therapy is a new therapeutic modality for the treatment of premalignant, malignant and some inflammatory diseases of the skin, through the generation of free radicals of oxygen by the interaction of a photosensitizer with an appropriate light source. A revision of the different photosensitizers, light sources, mechanism of action and diseases, in which it has been used, is made.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bissonnette R, Lui H. Current Status of Photodynamic Therapy in Dermatology. *Dermatol Clin* 1997; 15:507-519.
2. Svanberg K et al. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical delta-amino-levulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994; 130:743-751.
3. Harth Y et al. A case of basal cell carcinoma treated with photodynamic therapy – changes in histological features and bcl-2 expression. *J Europ Acad Dermatol & Venereol* 1996; 7:163-166.
4. Kurwa HA, Barlow RJ. The role of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:143-148.
5. Fritsch C et al. Photodynamic therapy in Dermatology. *Arch Dermatol* 1998; 134:207-214.
6. Geronemus R, Ashinoff R. Laser in the treatment of skin cancer. *Dermatol Clin* 1991; 9:765-776.
7. Frazier CC. Photodynamic therapy in Dermatology. *Int J Dermatol* 1996; 35:312-315.
8. Robinson JK. Advances in the treatment of non-melanoma skin cancer. *Dermatol Clin* 1991; 9:757-764.
9. Tsoukas MM et al. Predictive dosimetry for threshold phototoxicity in photodynamic therapy on normal skin: red wavelengths produce more extensive damage than blue at equal threshold doses. *J Invest Dermatol* 1997; 108:501-505.
10. Alvanopoulos K et al. Photodynamic therapy of superficial basal cell carcinomas using exogenous 5-aminolevulinic acid and 534 nm light. *J Europ Acad Dermatol & Venereol* 1997; 9:134-136.
11. Morton CA et al. Photodynamic therapy for Basal Cell Carcinoma: Effect of tumor thickness and duration of photosensitizer application on response. *Arch Dermatol* 1998; 134:248-249.
12. Kopera D et al. Different treatment modalities for the management of a patient with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:937-939.
13. Ammann R. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:541.
14. Sinha AA, Helad P. Advances in the Management of Cutaneous T-cell Lymphoma. *Dermatol Clin* 1998; 16:301-311.
15. Gardeazabal G, Gonzalez-Pérez R, Mitxelena J. La terapia fotodinámica tópica con ácido 5-aminolevulinico en el tratamiento de cáncer cutáneo. *Piel* 1999; 14:480-484.
16. Wolf P. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:678-680.
17. Boehncke W et al. *In vitro* and *in vivo* effects of photodynamic therapy in cutaneous T cell lymphoma. *Acta Derm Venereol* 1994; 74:201-205.
18. Stables GI. Photodynamic therapy in dermatology. *J Dermatol Treat* 1999; 10:213-219.
19. Stender IM, Wulf HC. Koebner reaction induced by photodynamic therapy using delta-aminolevulinic acid. *Acta Derm Venereol* 1996; 76:392-393.

ROACCUTAN®

Isotretinoína



ROACCUTAN® Isotretinoína

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 escogido. Embarazo: ROACCUTAN es muy teratogénico. Su uso está contraindicado durante el embarazo o en cualquier mujer con probabilidades 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, aún durante períodos 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 si 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. Es TERATOGÉNICO. ROACCUTAN está contraindicado en toda mujer en edad de procrear. ASEGURARSE QUE LAS CONDICIONES PARA SU PRESCRIPCIÓN SE CUMPLAN ESTRICTAMENTE.

La función hepática debe chequearse antes y 1 mes después de iniciado el tratamiento y posteriormente cada 3 meses. Los lípidos séricos (exámenes en ayunas) deben chequearse también (antes y un mes después de iniciada la terapia; al igual que al finalizar períodos de 3 ó 4 meses de tratamiento). En pacientes con alto riesgo de hiperlipidemia (con diabetes, alcohólicos, obesos o con trastornos del metabolismo lipídico) y que estén bajo tratamiento con ROACCUTAN, se hacen necesarios chequeos con mayor frecuencia. Se recomienda el chequeo periódico de los niveles sanguíneos de glucosa en pacientes diabéticos.

EFFECTOS SECUNDARIOS: La mayoría de los efectos secundarios producidos por ROACCUTAN, dependen de la dosis. Como regla general a dosis apropiadas 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; resacamiento de la mucosa nasal que puede producir epistaxis y resacamiento de la mucosa faringea. El resacamiento 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 formación acrecentada de tejido granular en las erupciones de acné. Ocasionalmente se han observado adelgazamiento irreversible del cabello (enralecimiento), alopecia reversible con dosis altas y por períodos largos, o dolor en los músculos y articulaciones y muy raramente inflamación del intestino (colitis, ileitis, hemorragias), hiperuricemia y trastornos psíquicos o del SNC (e); trastornos de la conducta, crisis convulsivas y depresión. En niños se han observado alteraciones en el sistema óseo e hiperostosis (cierre precoz de la epifisis), 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, debido a que los síntomas de hipervitaminosis A pueden incrementarse. Evitar el tratamiento concomitante con tetraciclinas (puede producir hipertensión intracraneal benigna).

SOBREDOSIFICACIÓN: Aunque la toxicidad aguda del ROACCUTAN es baja, en 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 0.5mg/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 evalúan los resultados de la terapia, debe tenerse en cuenta que generalmente se observa mejoría aún 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, ingiriendo 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 doblarse la siguiente.

Tratamiento tópico concomitante: No se recomienda la administración concomitante de otros queratolíticos 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 con 30 cápsulas de 10 mg - Reg. San. No. Invima M-008122 R-1 y 20 mg - Reg. San. No. Invima M-008120 R-1.

Nota: Productos Roche S.A., informa que ROACCUTAN es de formulación exclusiva de especialistas. Información sobre su disponibilidad en Productos Roche S.A. Tel.: 4178860.



Mayor información
Productos Roche S.A.- Tel.4178860
A.A. 80372 - Bogotá, Colombia



DERMACARE

Ciencia y juventud para la piel

Exoline

**Gel contorno
de ojos y labios**

**Asc III
y acido
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**

Eritemas figurados

Eritemas figurados

Verónica Molina Vélez

RESUMEN

Los eritemas figurados son un grupo de enfermedades dermatológicas que se diferencian por presentar lesiones anulares, eritematosas y policíclicas, con diseminación centrífuga. Dentro de los más característicos se encuentran: el eritema anular centrífugo, eritema (*giratum*) *repens*, eritema crónico *migrans*, eritema necrolítico *migratorio* y el eritema *marginatum* reumático.

Palabras clave: eritemas figurados, causas múltiples.

INTRODUCCIÓN

Los eritemas figurados incluyen una variedad de enfermedades dermatológicas, con una presentación clínica muy característica conformada por lesiones eritematosas de patrón anular y policíclico; algunos son fijos pero muchos son migratorios. Muchas de estas entidades se relacionan con fenómenos de hipersensibilidad, reacciones a drogas, neoplasias, infecciones y picaduras de artrópodos, entre otros.^{1,2}

La clasificación de los eritemas figurados siempre ha sido controversial. En la literatura enumeran una gran cantidad de entidades no específicas. Algunos autores incluyen, dentro de los eritemas figurados, al estado de portador de la enfermedad granulomatosa crónica y a la erupción anular del lupus eritematoso, incluyendo el lupus eritematoso neonatal. Para su mayor comprensión, se han incluido como las principales entidades las siguientes:

ERITEMA ANULAR CENTRÍFUGO

Desde Darier en 1916 hasta Goltz en 1979, no existió claridad en la naturaleza precisa de las características

clínicas e histológicas de esta entidad. La descripción original se la debemos a Darier, quien lo define como lesiones recurrentes, arcuatas, sin descamación y sin vesículas. Pero más tarde se dividió en dos grupos: la forma superficial, con lesiones descamativas, rara vez con vesículas y con prurito, y una forma profunda, sin las anteriores características.³ (Figura 1).

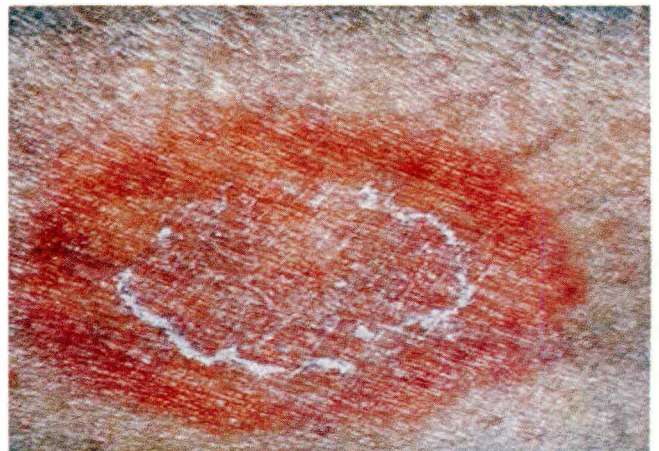


Figura 1. Placa anular superficial de bordes eritematosos, con anillo descamativo interno.

Se han presentado varias teorías sobre su verdadera causa; puede ser un signo de autosensibilización, una reacción de hipersensibilidad al hongo *penicilium* en pacientes que consumen el queso azul⁴, reacción antígeno- anticuerpo,

Verónica Molina Vélez, RII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín.

Correspondencia: Verónica Molina, Clínica Universitaria Bolivariana, teléfono-fax: 4415900, calle 78B No. 72A-109, Medellín, Colombia.

E-mail: veroandy@egresados.upb.edu.co

Eritemas figurados

reacción autoinmune o algún tipo de tolerancia a proteínas que actúan como alérgenos.⁵ Se ha descrito asociado con tumores malignos como el carcinoma de mama, estómago, páncreas y pulmón, entre otros.⁶ Las drogas más relacionadas son los salicilatos, antimaláricos, piroxicán, amitriptilina y espironolactona. Se ha descrito también en pacientes con infecciones estreptocócicas, virales, tuberculosas y micóticas.^{1,6-8} Igualmente se ha asociado con enfermedades tiroideas, sarcoidosis, enfermedades autoinmunes como lupus, anemia hemolítica y el embarazo.⁸⁻¹¹ Sin embargo muchos casos permanecen totalmente inexplicados, considerándose idiopáticos.

El diagnóstico es clínico, pero se complementa con la biopsia del borde activo de la lesión. En la histopatología se observa un infiltrado perivascular linfocitario, sin cambios en la epidermis.³

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran la urticaria anular, el eritema multiforme, tiña corporis, la psoriasis anular y el granuloma anular.⁶

El tratamiento está dirigido a la causa; los esteroides sistémicos usualmente suprimen las lesiones, pero se presentan recurrencias al suspender la droga. En general, los agentes empleados para la urticaria crónica pueden ser usados para el eritema anular centrífugo.³

ERITEMA GIRATUM REPENS

Fue descrito inicialmente por Gammel en 1952 en una paciente con carcinoma de mama. Igualmente lo diferenció del eritema anular centrífugo por ser más macular, descamativo, sin vesículas y por su relación con la malignidad. Se caracteriza por presentar figuras circinadas, serpiginosas, que semejan la corteza de la madera de los árboles.^{1,10} (Figura 2)

Dentro de su patogénesis se ha propuesto un mecanismo inmunológico, debido a que se han encontrado depósitos granulares de IgG y C3 en la zona de la membrana basal de la piel de algunos pacientes.¹² Se sugiere que las moléculas producidas por los tumores generan una respuesta de anticuerpos, y éstos, a su vez, inducen una reacción cruzada con antígenos de la membrana basal. Su diseminación característica se debe a la migración que



Figura 2. Placa conformada por lesiones circinadas, serpiginosas, con borde eritematoso y descamativo.

tienen las células dadas por las integrinas y sus proteínas citoesqueléticas.¹³

El tumor más frecuentemente asociado es el carcinoma broncogénico, también otros como esófago, próstata, y cervix.¹⁴ El eritema giratum *repens* puede preceder, estar concomitantemente o aparecer después del diagnóstico del tumor.

Otras asociaciones son las dermatosis ampollas autoinmunes, la tuberculosis y las ictiosis.¹² Un bajo porcentaje de pacientes no tienen enfermedad subyacente.

El diagnóstico está dado por la clínica tan característica, complementándose con la biopsia y la inmunofluorescencia directa de piel y el estudio de malignidad. En el estudio anatomopatológico se encuentran cambios consistentes con dermatitis espongiótica, hiperplasia epidérmica y presencia de neutrófilos y eosinófilos en el infiltrado dérmico.¹⁵

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentra la tiña *imbricata*, el lupus eritematoso subagudo y el eritema anular centrífugo.¹

No existe una terapia específica disponible para esta enfermedad.¹ El tratamiento está dirigido a la neoplasia de base mejorando notoriamente las lesiones en piel; en los casos que no presentan relación con malignidad puede persistir por 3 años o involucionar espontáneamente.¹⁵ Un caso reportado asociado con síndrome hipereosinofílico sin malignidad resolvió con diaminodifenilsulfona (DDS).¹⁶

ERITEMA MIGRATORIO NECROLÍTICO

Constituye una verdadera paraneoplasia. El síndrome del glucagonoma fue inicialmente descrito por Becker en 1942¹⁷, y consiste en la asociación del tumor de células α del páncreas, el eritema necrolítico migratorio y la diabetes. El aumento del glucagón produce un efecto catabólico que conduce a una franca disminución en la producción de aminoácidos y éstos, a su vez, a la depleción de proteínas en la epidermis produciendo su necrosis.

Las similitudes histológicas con la pelagra y la acrodermatitis enteropática sugieren que la deficiencia de zinc, ácidos grasos esenciales y aminoácidos son la causa del eritema necrolítico migratorio. También se han descrito otras causas como la enfermedad celíaca, cirrosis, pancreatitis, y carcinoma hepatocelular y bronquial.¹⁷

Clínicamente son placas eritematosas con vesículas centrales que posteriormente dejan erosión y costras. Se diseminan periféricamente en forma anular o serpiginosa, comprometiendo abdomen inferior, glúteos, periné y área perigenital.⁶

En la histopatología se observa paraqueratosis, pústulas subcórneas, necrosis y separación de la epidermis superior, además de la presencia de disqueratosis.¹⁸

Los diagnósticos diferenciales más importantes son las enfermedades ampollosas, la psoriasis pustular, la acrodermatitis enteropática y la dermatitis pustular subcórnea.¹⁶

El tratamiento está dirigido a la causa con la extirpación del tumor, o el uso de drogas como la dacarbazina con buenos resultados.¹⁹ También se ha reportado el uso de ácidos grasos esenciales y sulfato de zinc.²⁰

ERITEMA MARGINADO REUMÁTICO

En 1886 Cheadle definió el síndrome de la fiebre reumática compuesta por la carditis, la poliartitis, corea, nódulos subcutáneos y eritema marginado, que aparecía posterior a la faringitis estreptocócica. El eritema marginado se presenta en el estadio temprano de la enfermedad, y suele ocurrir solamente en los pacientes afectados por la carditis.

Clínicamente consiste en una mácula color rosado que afecta el tronco o las partes proximales de las extremi-

dades, formando anillos segmentarios, a veces con patrón reticular. Típicamente las lesiones desaparecen en pocas horas.

En la histopatología se observa un infiltrado de neutrófilos que pueden ayudar a diferenciar de otros eritemas anulares. El diagnóstico diferencial más importante es la enfermedad de Lyme.

El tratamiento es similar al de la fiebre reumática con penicilina benzatínica. El eritema desaparece espontáneamente.²¹

ERITEMA MIGRANS

La enfermedad de Lyme, a pesar de ser conocida desde antes del presente siglo, sólo fue descrita por Herxheimer y Hartmann en 1902. En 1909 el sueco Afzelius la asoció con la picadura de garrapata y la denominó eritema migratorio. En 1980 Burgdorfer demostró que la enfermedad era causada por espiroquetas nacidas en una garrapata, considerándose el agente etiológico actual.²²

Los vectores primarios son los ácaros del género Ixodes. En los Estados Unidos es la segunda enfermedad infecciosa más estudiada después del SIDA. En Suramérica no se ha podido aislar la espiroqueta, por lo tanto, la enfermedad no ha sido diagnosticada en forma concluyente. En Colombia se sugiere la existencia de la enfermedad, pero se requieren más investigaciones para aislar el microorganismo.²³

Basados en la clínica, la enfermedad se ha clasificado en tres estadios:

Fase temprana, con una infección localizada como es el eritema *migrans* y el linfocitoma *Borrelia*, sin síntomas o signos de infección diseminada.

Infección diseminada temprana, con lesiones de eritema *migrans* múltiples, manifestaciones tempranas de neuroborreliosis, artritis, carditis u otro compromiso de órganos.

Borreliosis tardía, con la acrodermatitis crónica atrófica y manifestaciones neurológicas y reumatológicas persistentes.

Eritemas figurados

El principal marcador cutáneo de la enfermedad de Lyme es el eritema *migrans*, que aparece en la primera semana en el sitio de la picadura. Inicia como una mácula eritematosa que se torna papular para extenderse en una placa anular, presentándose principalmente en tronco, extremidades y región pélvica. Las lesiones desaparecen espontáneamente en unas semanas.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, apoyado en la epidemiología, y se confirma con los estudios serológicos de IgG y/o M para *Borrelia burgdorferi*. El cultivo de la espiroqueta es positivo en el 40% en la piel.

En el estudio histopatológico hay un infiltrado intersticial perivascular superficial y profundo de linfocitos con células plasmáticas; con la tinción de Warthin-Starry se pueden encontrar las espiroquetas. La PCR estaría reservada para lesiones atípicas o con fines epidemiológicos. Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentra el

granuloma anular, la erupción fija por drogas y la reacción no específica a la picadura de insectos.

Existen varias alternativas para el tratamiento del eritema *migrans* no complicado, como son la doxiciclina a dosis de 100 mg, 2/d por 21 días, la amoxicilina 500 mg, 3/d por 21 días, o la cefuroxima 30 mg/d, por 21 días.²⁴

SUMMARY

The figurate erythemas include a variety of dermatological diseases, characterized by annular and polycyclic lesions with centrifugum dissemination. The main figurate erythemas are: erythema annulare centrifugum, erythema gyratum repens, erythema migrans, necrolytic migratory erythema and erythema marginatum rheumatic.

Key words: figurate erythemas, multiple causes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tschen K Figurate Erythemas. En: Amdt, Le Boit, Robinson, Wintrotib. Cutaneous Medicine and Surgery. Philadelphia. W.B. Saunders, 1996; 348-351.
2. Burgdorf HC. Erythema Annulare Centrifugum and Other Figurate Erythemas. En: Fitzpatrick Wolff K, Freedberg, Austen. Dermatology in General Medicine. New York McGraw-Hill 1999; 1149-1152.
3. Bressler S. Erythema Annulare Centrifugum. J Am Acad Dermatol 1981; 4:597-602.
4. Shelley W. Erythema Annulare Centrifugum. A Case due to Hypersensitivity to Blue Cheese Penicillium. Arch Dermatol 1964; 90:54-58.
5. Lazar P. Cancer, Erythema annulare Centrifugum, Autoimmunity.v. Arch Dermatol 1963; 87:246-250.
6. Braun-Falco O, Wolff HH, Plewig G, et al. Enfermedades Eritematosas y Eritematodescamativas. Dermatología. Barcelona. Springer-Verlag Ibérica 1995; 416-419.
7. Yaniv R, Shpielberg O. Erythema Annulare Centrifugum as the Presenting Sign of Hodgkin's Disease. Int J Dermatol 1993; 32:59-61.
8. García-Doval I, Peteiro C, Toribio J. Amitriptyline-induced erythema annulare centrifugum. Cutis 199; 63:35-36.
9. Launay P, Blanc D, Paris B. Erythème Annulaire Centrifuge Revelateur D'une Hyperthyroïdie. Ann. Dermatol. Venereol 1988; 115:721-723.
10. Leavell UW, Winternitz WW. Erythema Gyrum. Repens and Undifferentiated Carcinoma. Arch Dermatol 1967; 95:69-72.
11. Altomare GF, Capella GL, Frigerio E. Sarcoidosis presenting as erythema annulare centrifugum. Clin Exp Dermatol 1995; 20:502-503.
12. Albers SE, Fenske A. Erythema Gyrum Repens: Direct Immunofluorescence Microscopic Findings. J Am Acad Dermatol 1993; 29:493-494.
13. Caux F, Lebre C, Thomine E. Erythema Gyrum Repens. A case studied with immunofluorescence, immunoelectron microscopy and immunohistochemistry. Br J Dermatol 1994; 131:102-107.
14. Nicholes R. Erythema gyrum repens. Arch Dermatol 1985; 121:170-171.
15. Martins de Carvalho S. Erythema Gyrum Repens: relato de un caso. An Bras Dermatol 1994; 69: 389-392.
16. Morita A, Sakalabara N, Tsuji T. Erythema gyrum, repens associated with hypereosinophilic syndrome. J Dermatol 1994; 21:612-614.

Eritemas figurados

17. McLean D. Paraneoplastic Syndromes. En: Arndt, Le Boit, Robinson, Wintroub. Cutaneous Medicine and Surgery. Philadelphia. WB Saunders. 1996; 1843-1844.
18. Mullans EA, Cohen PR. Iatrogenic necrolytic migratory Erythema: a case report and review of non glucagonoma associated necrolytic migratory erythema. J Am Acad Dermatol 1998; 38:866-873.
19. Van der Loss TL, Lambreclit MB. Successful Treatment of Glucagonoma related necrolytic migratory erythema with dacarbazine. J Am Acad Dermatol 1987; 16:468-472.
20. Blackford S, Wright S. Necrolytic migratory erythema without glucagonoma: the role of dietary essential fatty acids. Br J Dermatol 1991; 125:460-462.
21. Sutei P, Jourizo J. Rheumatoid arthritis, Rheumatic Fever, and Gout. En: Fitzpatrick, Wolff K, Freedberg, Austen. Dermatology in General Medicine. New York. McGraw-Hill 1999; 2066-2067.
22. Pérez I, Olmos E. Enfermedad de Lyme, en Colombia: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev Col Dermatol 1996; 5:143-145.
23. Muñoz A, Orrego JJ, Salazar M. Reactividad humoral contra *Borrelia burgdorferi* en pacientes con enfermedades dérmicas y reumáticas. Acta Médica Colombiana 1995; 20:257-261.
24. Berger BW. Current aspects of Lyme disease and other *Borrelia burgdorferi* infections. Dermatologic Clinics 1997; 15:247-255.

Cigarrillo y piel

Cigarrillo y piel

Esperanza Meléndez Ramírez

RESUMEN

Los efectos de la nicotina en la piel son diferentes y deben tenerse en cuenta el tejido conectivo, el sistema vascular y el sistema inmune como base para entender qué papel tendrá el cigarrillo en diversas enfermedades inflamatorias, tumorales, en la cicatrización y en el envejecimiento.

Palabras clave: nicotina, vasopresina, elastina, envejecimiento.

INTRODUCCIÓN

Las campañas publicitarias realizadas a través de los medios de comunicación y en nuestros consultorios, que combaten el hábito de fumar, se centran en consecuencias del cigarrillo, tales como el cáncer de pulmón, enfisema, bronquitis crónica, infarto agudo de miocardio, muerte súbita, enfermedad vascular periférica¹, cáncer de páncreas y otras neoplasias, pero no conocemos campañas dirigidas a aquellas personas para quien su apariencia externa es de suma importancia; de allí la relevancia de conocer cuáles son los efectos cutáneos del cigarrillo.

Se hará una revisión de los efectos del cigarrillo en el sistema vascular, tejido conectivo y sistema inmune.

SISTEMA VASCULAR

Uno de los 4000 tóxicos que posee el cigarrillo es la nicotina, a la cual se le ha atribuido una propiedad vasoconstrictora en la piel, por estímulo del sistema nervioso simpático que produce una vasoconstricción periférica. Fumar disminuye la oxigenación tisular, aumenta la carboxihemoglobina y limita la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre; eleva la agregación plaquetaria, disminuye la formación de prostaciclina aumentando la viscosidad de la sangre.^{1,2}

Fumar un solo cigarrillo puede causar vasoconstricción cutánea por 90 minutos y es capaz de disminuir el flujo sanguíneo digital en un 42%.

Jensen encontró que fumar por diez minutos disminuye la oxigenación tisular casi por una hora, y concluye que el típico fumador de un paquete diario se mantiene hipóxico todo el día.³

Recientemente se publicó un trabajo que cambia todo el concepto de la vasoconstricción y el cigarrillo. Los autores hipotetizan que si la nicotina es usada pura, sin otro contaminante del tabaco, aumentará el flujo sanguíneo cutáneo resultando en una elevación de la temperatura cutánea. En 80 voluntarios se midió el flujo sanguíneo cutáneo y en 6 pacientes con enfermedad vascular periférica. Cada paciente masticó chicle de nicotina por 15 minutos y se determinó el flujo sanguíneo cutáneo (FSC) por flujo-metría láser. Se midió la temperatura en 35 voluntarios sanos antes y después de masticar el chicle; los que tenían menos temperatura antes del chicle, la aumentaron más: 55 de los 86 pacientes mejoraron el FSC en un 64% y en 20 de los 35 pacientes su temperatura aumentó en un 74%. Se postula que la nicotina podría ser útil en la enfermedad vascular periférica.^{4,5}

TEJIDO CONECTIVO

La elastina de la piel no expuesta, en fumadores es más gruesa y fragmentada que en el grupo control de los no fumadores. Estos cambios de la elastina, a diferencia de los efectos producidos por el daño actínico, se localizan en la dermis reticular. Las fibras elásticas también

Esperanza Meléndez R., Médica Dermatóloga, Barranquilla, Colombia.

Correspondencia: carrera 49C 80-55, consultorio 205, tels. 356 5353, 378 2673, Barranquilla.

Cigarrillo y piel

son blanco del daño producido por la isquemia. El cigarrillo aumenta la actividad de la elastasa neutrofilica plasmática, y bloquea los enlaces cruzados de la elastina^{1,6}, lo cual produce una elastina anormal.

El ion nitrito, producto derivado de óxidos del nitrógeno, fue estudiado investigando su reacción con la elastina *in vitro*, específicamente sobre la elastina de la aorta, y se encontró que producía una disrupción estructural severa, hallazgos que indican que la nitración no enzimática por nitrito puede tener efecto nocivo sobre la elastina *in vivo* y puede estar comprometida en la patogénesis de los procesos degenerativos de la elastina, como sería el aneurisma de la aorta, enfisema pulmonar y el envejecimiento prematuro.⁶

El cigarrillo disminuye la síntesis de colágeno y aumenta los enlaces cruzados de éste.^{7,8}

El hábito de fumar disminuye la vitamina A, afectando la protección contra los radicales libres. El cigarrillo se considera prooxidante, favoreciendo el envejecimiento prematuro. En las mujeres se aumenta la hidroxilación del estradiol, lo cual conlleva a un hipoestrogenismo relativo que se puede asociar con resequedad y atrofia.⁴

SISTEMA INMUNE

El cigarrillo afecta la supervigilancia inmunológica. Las células naturales asesinas de los fumadores tienen una actividad más baja contra las células de melanoma cultivadas que los no fumadores.¹ Disminuye la síntesis del IgG y de IgA.

Aumenta el leucotrieno B4 (LB4) en la mucosa gástrica, al igual que la mieloperoxidasa y la actividad de la sintetasa del ácido nítrico. Todo esto es importante para explicar cómo el cigarrillo potencia los efectos que tiene el alcohol sobre la mucosa gástrica, e igualmente cómo reduce el flujo de mucosa, lo cual produce isquemia y aumento de la actividad de la xantina oxidasa.⁹

Después de fumar se aumenta la actividad fagocítica de los PMN. Ryder señala que en 20 voluntarios sanos con gingiva sana se evalúa su actividad fagocítica antes y después de fumar. En términos generales, la actividad fagocítica que estaba en un 33.2% después de fumar, llega hasta 44%, y es importante destacar que no hubo diferencias con los fumadores pasivos.¹⁰

El cigarrillo altera la combustión oxidativa del neutrófilo, liberando anión superóxido O₂ y peróxido de hidrógeno, que alteran las macromoléculas del tejido conectivo, conduciendo la distribución de esos tóxicos de radicales libres a través de la corriente sanguínea. Esto podría explicar la localización de la elastosis solar en dermis media y reticular, mientras que la dermis papilar está indemne.^{10,11}

Conociendo un poco la fisiopatogenia del cigarrillo sobre la piel, se señalarán sus efectos en eventos importantes como la cicatrización, el envejecimiento y patologías específicas tumorales y no tumorales.

CICATRIZACIÓN

Partiendo de un colágeno disminuido y una elastina alterada, tendremos entonces un proceso alterado de cicatrización.

En 1977, Mosley y Finsett declararon que fumar era perjudicial para la cicatrización.¹² En 1978, Mosley, Finsett y Goody, en un modelo animal experimental, mostraron que la administración sistémica de nicotina empeoraba la cicatrización de las heridas.¹³

En 1984, Lawrence reveló que la supervivencia de un injerto en ratones expuestos a cigarrillo estaba severamente comprometida; sin embargo, no mostró que las ratas expuestas a cigarrillo tenían un porcentaje más significativo de necrosis que los injertos en animales de control.¹⁴

Siana y colaboradores estudiaron 120 mujeres admitidas consecutivamente para laparatomía, a las cuales se les practicó incisión mediana. La cicatriz final media fue \pm 7.4 cm en fumadores y 2.7 cm en no fumadores.¹⁵

En un estudio de 1186 pacientes sometidos a cirugía para estiramiento de la piel se presentaron 10.2% de complicaciones, de las cuales el 80% eran fumadores al momento del procedimiento. Estos autores calculan que un paciente que se somete a estiramiento y es fumador tiene 12.46% más probabilidades de complicaciones que los no fumadores.¹

Goldzminz estudia 916 injertos y colgajos en relación con el número de paquetes fumados y el desarrollo de necrosis, encontrando que había una respuesta significativa efecto-dosis. Los fumadores de más de un paquete

diario tienen necrosis 3 veces más frecuentes que los no fumadores; 2 paquetes diarios tendrán 6 veces más necrosis que los no fumadores.¹⁶

Se debe tener en cuenta que un paciente expuesto a cirugía estética o a cualquier procedimiento en piel debe evitar fumar antes y después de la cirugía; tiempo que para algunos autores va desde un día hasta 3 semanas preoperatorio, y de 5 días a 4 semanas postoperatorio.¹⁶

ARRUGAS

El fumar causa envejecimiento prematuro y arrugas de la cara. En 1965 se definió la piel cigarro como una piel pálida, gris envejecida, con líneas óseas prominentes, apariencia atrófica, arrugas faciales alrededor de ojos y boca.¹⁷ (Figura 1).

Emster y colaboradores evaluaron arrugas faciales y cigarrillo. Tomaron 1136 voluntarios de ambos sexos y encontraron que el riesgo relativo de arrugas para los fumadores es de 2.3% para hombres y 3.1% para mujeres. Este estudio fue el primero en sugerir que la mujer puede ser más susceptible de presentar arrugas por el cigarrillo que el hombre.¹⁸ Recordemos el relativo hipoestrogenismo adicional que causa el cigarrillo.¹



Figura 1. Arrugas en una paciente fumadora.

Daniel asegura que el cigarrillo tiene más efecto sobre las arrugas faciales que el sol, reporta que fumadores blancos con menos de dos horas diarias de sol tenían

significativamente más arrugas que los no fumadores con la misma exposición solar.¹⁹

Recordemos el riesgo relativo para envejecer: fumar 3.1%, exposición solar 1.5%, y edad 1.18%.²⁰

PATOLOGÍA TUMORAL Y NO TUMORAL

Psoriasis. Kavli y colaboradores estudiaron 14.667 pacientes en búsqueda de factores de riesgo para enfermedad coronaria, y encontraron que el cigarrillo estaba asociado con un aumento en la prevalencia de psoriasis. Existen estudios que muestran esta asociación.²¹

Naldi y colaboradores realizan un estudio multicéntrico para averiguar la importancia epidemiológica de factores de riesgo para la psoriasis y encuentran que el factor de riesgo para la psoriasis era más alto en fumadores que en aquellos que nunca habían fumado.²²

Otro estudio informa que los pacientes con psoriasis fumaban significativamente más que los sujetos control, antes y después de la aparición de la enfermedad. También se ha informado que las mujeres que fumaban 20 cigarrillos diarios eran 3.3 veces más probable que presentaran psoriasis que las no fumadoras.²³⁻²⁵

Psoriasis pustulosa. Existe un estudio publicado por O'Doherty, quien encuentra que en 216 pacientes con psoriasis pustulosa palmo-plantar el 80% eran fumadores al tiempo de aparecer la enfermedad, y que el riesgo relativo de tener este tipo de psoriasis es de 7.2% para los fumadores en comparación con los no fumadores.²⁶

En la fisiopatogenia de la psoriasis pustulosa palmo-plantar el neutrófilo es una célula que juega un papel muy importante, y el cigarrillo aumenta la quimiotaxis de neutrófilos e induce alteración morfológica en éste. Además del neutrófilo, hay un aumento de mastocitos triptasa positivo y eosinófilos en la dermis superficial y debajo de la pústula, la cual contiene gran cantidad de eosinófilos y neutrófilos. En un trabajo realizado en 59 pacientes exfumadores y 56 pacientes fumadores, los autores encuentran que la nicotina induce cornificación del queratinocito *in vitro*, el cual posee un receptor acetilcolina nicotina que regula la adhesión celular y motilidad, y altera el ducto de la glándula sudorípara, donde se encuentra también el infiltrado de esta patología.^{27,28}

Dermatitis atópica

El cigarrillo puede exacerbar la dermatitis atópica, y los fumadores poseen un nivel sérico más alto de IgE que los no fumadores.²¹

El fumar durante el embarazo está asociado con parto prematuro, peso y talla bajos. Se sabe que la nicotina atraviesa la placenta y es excretada por la leche materna. Los niños de madres que fumaron durante el embarazo van a tener IgE e IgA elevados en la sangre del cordón. Niveles elevados de IgE al nacimiento se han asociado con dermatitis atópica.²⁹

Los niños de madres que fuman tienen significativamente más infecciones del tracto respiratorio superior y empeoraron su función pulmonar.^{1,29}

Hay datos muy concretos en relación con el cigarrillo y la atopia; hoy sabemos que fumar durante el embarazo y la lactancia aumenta el riesgo en 2.3 veces de padecer el niño eczema atópico, y este hallazgo en una madre que fuma puede culminar en asma.³⁰

Infección HIV

Burns et al observaron en un grupo de 202 hombres homosexuales que los fumadores tenían más posibilidades de presentar seroconversión que los no fumadores. Sin embargo, no hay diferencia en la progresión a SIDA entre los fumadores y no fumadores.³¹

Halsey et al realizan un estudio en 418 haitianos, y encuentran que los fumadores era más probable que fueran HIV positivos que los no fumadores.³²

En otra publicación postulan que fumar aumenta el riesgo para la infección por papovavirus en un estudio realizado en 65 hombres homosexuales.³³

Urticaria

La nicotina puede desencadenar urticaria. Se reporta un paciente con prueba intradérmica (parche de nicotina) donde se produjo el prurito y la lesión urticariana.³⁴

Hidradenitis supurativa

La nicotina altera la glándula sudorípara. Se han informado casos de hidradenitis que mejoran después de abandonar el hábito de fumar.³⁵

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Nagata et al estudian 282 mujeres con LES, en una población control de 292, donde se presenta una significativa relación entre la aparición del lupus en fumadores activos relacionada igualmente con el número diario de cigarrillos.³⁶

Enfermedad de Berger

Es la asociación más indiscutible entre el cigarrillo y una patología.¹

Líquen escleroso y atrófico de la vulva

Esta dermatosis se presenta más en no fumadores que fumadores.³⁷

Infección HSV

Es menos frecuente en fumadores que no fumadores.^{30,38}

Aftas

Los fumadores tienen menos aftas que los no fumadores. Se piensa que sea debido a una disminución del flujo sanguíneo en la mucosa; también puede deberse al aumento de la queratinización en algunos fumadores.³⁹

Leucoplasia

El 72-99% de los pacientes con leucoplasia oral fuman.⁴⁰ Su transformación maligna es de un 6-10%.⁴¹

Estomatitis nicotínica

Lesión oral vista exclusivamente en fumadores. Es una queratosis uniforme del paladar duro, con múltiples pápulas umbilicadas eritematosas que representan el orificio inflamado de una glándula salival menor. Es común en personas que fuman hacia dentro y los fumadores de pipa.⁴²

Lengua de los fumadores

Leucoplasia homogénea, con depresiones hemisféricas que afectan los dos tercios anteriores del dorso de la lengua.⁴²

Gingivitis necrotizante ulcerativa aguda

Úlcera de la papila interdental, dolorosa, fétida, sangrante, se acompaña de linfadenopatía y síntomas sistémicos. Ocurre casi exclusivamente en fumadores.⁴³

ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Carcinoma de pene

El riesgo relativo de tener cáncer de pene, según Helberg et al, para fumadores de más de 10 cigarrillos diarios es de 2.2%, comparado con no fumadores.⁴⁴ Un estudio publicado por Maden, Sherman nos señala que el 46% de los pacientes con cáncer de pene son fumadores activos, comparado con el grupo control (26%).⁴⁵

Carcinoma anal

El 53.8% de las mujeres con cáncer anal eran fumadoras al momento del diagnóstico.⁴⁶

Carcinoma de vulva

En un estudio de 204 pacientes con carcinoma de vulva fue significativo el número de pacientes fumadores (49.3%), a diferencia del grupo actual (29.0%).⁴⁷

Melanoma

Shaw et al presentan un estudio con 2.583 pacientes, del cual se deducen conclusiones interesantes: el 22.9% de fumadores o exfumadores, sexo masculino, tenían metástasis comparado con el 11.2% de no fumadores.

En las mujeres el 12.6% de fumadoras o exfumadoras presentó metástasis. El 5.8% de las no fumadoras tenían enfermedad avanzada.

Los fumadores tenían porcentaje significativamente alto de primera recurrencia en un sitio visceral (sistema nervioso central, pulmón, hueso) que los no fumadores.

La supervivencia a 10 años en hombres era significativamente más alta que en los no fumadores. En mujeres no hay ninguna diferencia.⁴⁸

Koh HR y colaboradores, en un estudio de 196 pacientes, encontraron que fumar era una variable significativa que predecía la muerte en pacientes con melanoma. Igualmente observaron que los fumadores tenían lesiones más gruesas que los no fumadores.⁴⁹

El fumar no causa melanoma, pero...

- Es más probable que los fumadores tengan metástasis en sus fases iniciales.
- Los fumadores tienen una supervivencia disminuida después del diagnóstico.
- Los fumadores tienen metástasis visceral más frecuente.
- Es más probable que los fumadores tengan metástasis dentro de los dos primeros años después del diagnóstico.
- Es más probable que los fumadores mueran por su enfermedad.

La razón de todo esto sería que el cigarrillo afecta la vigilancia inmunológica.^{49,50}

Carcinoma espinocelular

Aubry F y colaboradores encontraron que 311 pacientes con carcinoma espinocelular tenían alta asociación con el hábito de fumar.⁵¹

Graistein F y colaboradores, en un estudio de 107.900 fumadores, encontraron que tenían un aumento en el 50% del riesgo de desarrollar carcinoma espinocelular, comparado con los no fumadores.⁵⁰

¿QUÉ BENEFICIOS PUEDE TRAER EL CIGARRILLO?

El cigarrillo disminuye significativamente la respuesta inflamatoria en la piel después de la aplicación de irritantes y rubefascentes. La nicotina por sí sola puede jugar un papel importante en los efectos observados sobre los procesos inflamatorios. Cuando se colocan parches de nicotina 15 mg sobre la inflamación cutánea inducida por un irritante (lauril sulfato de sodio, UVB, irradiación), durante un período de 4 semanas, se reduce la respuesta de inflamación cutánea a irritantes y UVB. Con esto se plantea la posibilidad que el parche de nicotina pueda emplearse para manejar enfermedades inflamatorias cutáneas; por tal razón se usa en el pioderma gangrenoso.⁵⁴

Cigarrillo y piel

En un estudio de 165 pacientes con acné encuentran que el número de pacientes fumadores es bajo en relación con el grupo de referencia. En otro estudio de rosácea en 46 pacientes, observan que los fumadores son menos prevalentes que el grupo control.⁵⁵

Actualmente la nicotina se está investigando en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, colitis ulcerativa, apnea del sueño y desórdenes del déficit de atención.⁵⁴

ABSTRACT

A review of the noxious and beneficial effects of the nicotine on the skin is presented. The connective tissue, the vascular, and the immune system have been considered the basis to understand the role of cigarette on several inflammation diseases, in cancer, healing and aging.

Key words: nicotine, vassopresin, elastin, aging.

BIBLIOGRAFÍA

- Smith J, Fenske N. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:717-773.
- Mills C. Transdermal nicotine suppress cutaneous inflammation. *Arch Dermatol* 1997; 133:823-825.
- Jensen JA, Goodson W, Hopt HN et al. Cigarette smoking decrease tissue oxygen. *Arch Surg* 1991; 126:1131-1134.
- Usuki K, Aradonok, Kanzakit et al. Effects of nicotine on peripheral cutaneous blood flow and skin temperature. *J Dermatol Sci* 1998; 16:173-181.
- Narkiewicz K, Hausbery H. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation* 1998; 98:528-534.
- Paik CA. The nitrite/elastin reaction: implications for *in vivo* degenerative effects. *Conn Tis Res.* 1997; 36:241-251.
- Jorgensen L, Kallehave F, Gottrup E. Less collagen production in smokers. *Surgery* 1998; 123:450-455.
- Madhukimar E. Influence of cigarette smoke on cross-linking of dermal collagen. *Ind J Exper Biol* 1997; 35:483-486.
- Chow JY. Effect of cigarette smoke on ethanol induced gastric mucosal lesions: the role of nitric oxide and neutrophils. *Eur J Pharmacol* 1998; 342:253-260.
- Ryder M, Fujitak R, Hyan W. Alterations of neutrophil oxidative burst by *in vitro* smoke exposure. *Ann Periodontol* 1998; 3:76-87.
- Numabe Y, Kanoi H, Salo S et al. Phagocytic function of salivary PMN after smoking or secondary smoking. *Ann Periodontol* 1998; 3:102-107.
- Mosley LH, Finseth F, Godoy M. Cigarette smoking: impairment of digital blood flow and wound healing in the hand. *Hand* 1997; 9:97-101.
- Mosley LH, Finseth F, Godoy M. Nicotine and its effects on wound healing. *Plast Reconstruc Surg.* 1978; 61:570-575.
- Lawrence WT, Murphy TC, Robson MC et al. The detrimental effect of cigarette smoking on flap survival: an experimental study in the rat. *Br J Plast Surg* 1984; 37:216-219.
- Siana JE, Rex S, Ggottrup F. The effect of cigarette of Reconstructive Hand Surgery 1989; 23:207-209.
- Goldminz D, Bennet RG. Cigarette smoking and flap and full-thickness graft necrosis.
- Frances C. Smoking and Skin. *Int J Dermatol* 1992; 31:779-780.
- Emster VL, Grady D, Mike R et al. Facial wrinkling in men and women by smoking status. *Ann Intern Med* 1991; 114:840-844.
- Daniel HW. Smoker's wrinkles. *Ann Intern Med* 1971; 75:873-880.
- López-Hernández, Tercedor J, López S et al. Skin aging and smoking. *Rev Clin Exp* 1997; 195:147-149.
- Smith JB. Cigarette smoking and inflammating skin diseases. *Arch Dermatol* 1997; 133:901-903.
- Nald L, Parazzani F, Brevi A et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992; 127:212-217.
- Mills CM. Smoking habits in psoriasis: a case control study. *Arch Dermatol* 1993; 127:18-21.
- Bult A. Cigarette smoking in men may be a risk factor for increased severity of psoriasis. *Brit J Dermatol* 1996; 135:852-866.

25. Poikolainen K. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Brit J Dermatol* 1994; 130:473-477.
26. O'Doherty CJ, MacIntyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br Med J* 1985; 291:861-864.
27. Ikson M, Magforsen E, Michaelson G. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Brit J Dermatol* 1998; 138:390-398.
28. Cox NH. Neutrophil leukocyte morphology, cigarette smoking and palmoplantar pustulosis. *Int J Dermatol* 1987; 26:445-447.
29. Morsen MA. Atopic Dermatitis: Triggering Factors. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:467-473.
30. Shelleg NB. Portrait of a practice. *Cutis* 1995; 55:73-80.
31. Burns DN, Kramer A, Yellin F et al. Cigarette smoking: a modifier of human immunodeficiency virus tipe I infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:76-83.
32. Halsey N, Coberly J, Holt E. Sexual behavior smoking and HIV-1 infection in Haitian women. *JAMA* 1992; 267:2062-2066.
33. Newell G. Risk factor analysis among men referred for possible acquired immune deficiency syndrome. *Prevention Medicine* 1985; 14:81-91.
34. Lee YW. Urticarial reaction following the inhalation of nicotine in tobacco smoke. *Brit J Dermatol* 1998; 138:486-488.
35. Bassuks I. Acne inversa and smoking. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:1029.
36. Nagata C, Fijila S, Ivala H et al. Systemic lupus erythematosus. *Int J Dermatol* 1995; 34:333-337.
37. Sideri M, Prazzini F, Rynone MT et al. Risk factors for vulvar lichen sclerosus. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:38-42.
38. Arell T, Leidhom R. Occurrence of recurrent herpes labiales in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1990; 48:119-123.
39. Salonen L, Axel T, Heiden L. Occurrence of oral mucosal lesions. The influence of tobacco habits in an adult Swedish population. *J Oral Pathol Med* 1990; 19:70-76.
40. Banoczy J, Rigo O. Prevalence study of oral precancerous lesions within a complex screening system in Hungary. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991; 19:261-265.
41. Dorey JL, Blasberg B, Conklin RJ et al. Oral Leukoplakia: current concepts in diagnosis, management and malignant potential. *Int J Dermatol* 1984; 23:638-642.
42. Siefert L. Prevalence of leukokeratosis nicotine palati among 3819 danes. *Community Dent Oral Epidemiol* 1975; 3:80-85.
43. Johnson BD, Engel D. Acute necrotizing ulcerative gingivites; a review of diagnosis, etiology and treatment. *J Periodontol* 1986; 57:141-150.
44. Helberg D, Valentin J, Ekland T et al. Penile cancer: Is there an epidemiological role for smoking and sexual behavior? *Brit Med J* 1987; 245:1306-1308.
45. Maden C, Sherman KJ, Beckman AM. History of circumcision, medical condition and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:19-24.
46. Daniels HN. Causes of anal Cancer. *JAMA* 1985; 245-358.
47. Brinton LA, Nasca PC, Mallin J et al. Case control study of cancer of vulva. *Obstet Gynecol* 1990; 75:859-866.
48. Shaw HM, Milton GW. Smoking and the development of metastases from malignant melanoma. *Med J Aust* 1979; 1:208-209.
49. Koh HR, Soler AJ, Day CI et al. Cigarette smoking and malignant melanoma. *Cancer* 1984; 53:2570-2573.
50. Hersey P. Effects of cigarette smoking on the immune system. *Med J Aust* 1983; 2:424-425.
51. Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer* 1985; 55:907-911.
52. Graistein F, Speizer FE, Hunter DJ. A prospective study of incidence squamous cell carcinoma of the skin in the nurses health study. *J Natl Cancer Inst* 1993; 87:1061-1066.
53. Frish MB. New primary cancers after squamous cell skin cancer. *Am J Epidemiol* 1995; 141:916-922.
54. Silverstein MD, Lashner BA, Hanover SB. Cigarette smoking and ulcerative colitis. *Mayo Clin Proceed* 1994; 69:424-425.
55. Mills CM. Does smoking influence acne?. *Clinic Experim Dermatol* 1993; 18:100-101.

Eucerin®

PLUS
PIEL SECA/RESECA

***Ya tiene una fórmula
para tratar la piel de sus
pacientes con:***

Xerosis severa

Eczema atópico

Psoriasis

Ictiosis

Resequedad diabética



BDF●●●●●
un producto de calidad

El tratamiento que se siente en pieles extremadamente secas

Eucerin®

PLUS

PIEL SECA/RESECA

El renacimiento de la piel



• **EUCERIN RENOVACION 118 ml**
4% UREA - 6.67% LACTATO DE SODIO

Es la única crema especializada en la piel del rostro, para problemas de extrema sequedad. Elaborada con Urea y AHA (lactato de sodio).

• **EUCERIN CREMA CORPORAL LIQUIDA 177 ml**
5% UREA - 5% LACTATO DE SODIO

• **EUCERIN CREMA CORPORAL 113 ml**
10% UREA - 5% LACTATO DE SODIO



BDF un producto de calidad

El tratamiento que se siente en pieles extremadamente secas

Apligraf®: Un novedoso y efectivo tratamiento para heridas agudas y crónicas de la piel

Anna F. Falabella B
Isabel C. Valencia G.

RESUMEN

Durante las últimas décadas se han desarrollado equivalentes de piel humana para el uso clínico en la cicatrización de heridas cutáneas. Apligraf® es la primera piel humana reconstruida en el laboratorio, que ya ha sido aprobada por la FDA para su uso en úlceras venosas y diabéticas. El potencial de su empleo en numerosas situaciones clínicas en úlceras de difícil tratamiento se torna realidad a medida que se conocen su comportamiento y eficacia.

Palabras clave: injertos, cultivos *in vitro*, cicatrización

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, el área de cicatrización de heridas ha evolucionado de una manera explosiva. Finalmente, después de muchos años de investigación, se están obteniendo resultados positivos, con la introducción de nuevos productos en el mercado que incluyen factores de crecimiento y piel humana reconstruida en el laboratorio.

Recientemente, la administración de drogas y alimentos (FDA) de Estados Unidos aprobó el uso comercial de Apligraf®, que se convierte en la primera piel humana reconstruida en laboratorio que existe en el mercado.¹

Esta piel, constituida por células vivas, se comporta de una manera muy similar a la piel normal. Comparte muchas características físicas y biológicas; es elástica y fácil de manejar, secreta citoquinas y factores de crecimiento, entre otras moléculas. Apligraf® se considera el primer órgano humano para trasplante que se ha creado en un laboratorio.

QUÉ ES APLIGRAF®?

Apligraf® es piel humana reconstruida en el laboratorio, y contiene células vivas. La piel a cultivar se obtiene en el momento de la circuncisión de recién nacidos. En vez de descartar el prepucio, éste es esterilizado, procesado y convertido en una suspensión celular, con el fin de obtener dos tipos de células: queratinocitos y fibroblastos. Estas células se congelan y se guardan en un banco de tejidos, hasta el momento en que se vayan a utilizar para fabricar la piel. Al momento de empezar a producir la piel se descongelan cantidades pequeñas de fibroblastos y queratinocitos.²

Para iniciar el proceso de producción de la piel reconstruida en el laboratorio, los fibroblastos se mezclan con colágeno bovino tipo I, en un medio de cultivo concentrado, los cuales empiezan a sintetizar colágeno, formando una matriz que se contrae al sexto día de iniciar el cultivo. En este momento se adicionan los queratinocitos, que proliferan y se diferencian por un período de cuatro días. Seis días más tarde, el cultivo de piel se expone al aire y se incrementa la concentración de calcio del medio de cultivo, con el fin de obtener una epidermis madura que incluye la capa cornea.¹ Del día 10 al 20 la piel está lista para ser utilizada en los pacientes. El producto final es muy similar a la piel humana normal. Apligraf está compuesto por una dermis gruesa, una membrana basal rudimentaria, y una epidermis de varias capas. Se diferencia de la

Anna F. Falabella, M.D., C.W.S. Departamento de Dermatología y Cirugía Cutánea, Universidad de Miami, Florida, USA.

Isabel C. Valencia, M.D., Departamento de Dermatología y Cirugía Cutánea, Universidad de Miami, Florida, USA.

piel normal por tener una unión dermoepidérmica plana, y porque carece de algunas células como melanocitos, células de Langerhans y células endoteliales, y no contiene folículos pilosos ni glándulas sebáceas,³ lo cual termina siendo beneficioso.

MONITOREO MICROBIOLÓGICO

Las células del banco de tejidos, la madre del donante de piel y el recién nacido donante son sometidos a numerosos y rigurosos análisis que se llevan a cabo en varias etapas, al comienzo, durante y al final de la producción de la piel, para descartar todo riesgo de contaminación, infección o anomalías cromosómicas de cualquier clase.

Entre otros, se realiza un monitoreo para los anticuerpos y antígenos contra VIH, para hepatitis A, B y C, citomegalovirus, sífilis, virus de Epstein Barr, y herpes tipo 2.²

INMUNOLOGÍA

El Apligraf® es un producto considerado inmunológicamente inerte o neutro, debido a que carece de las células presentadoras de antígenos, entre las que se encuentran las células de Langerhans, y células endoteliales; durante el proceso de lavados y cultivos seriados, los antígenos se van perdiendo.⁴ En el campo clínico, los expertos que han manejado Apligraf® durante muchos años de investigación han concluido que no hay rechazo agudo de la piel transplantada. Se han llevado a cabo estudios de laboratorio para determinar si los pacientes desarrollan anticuerpos contra la piel humana reconstruida en el laboratorio, y los resultados han sido negativos.⁴ Igualmente, al tomar biopsias de los lugares injertados, no se encuentra evidencia de rechazo agudo o crónico. En cuanto a la persistencia de la piel, se ha documentado que la piel persiste en ratones por un periodo de 90 días. En humanos, la piel se ha detectado hasta seis semanas después del trasplante.⁵ Actualmente se llevan a cabo estudios clínicos para determinar específicamente por cuánto tiempo se detecta la piel transplantada en el sitio receptor. Se ha postulado que probablemente ocurre un rechazo silencioso a largo plazo, y que durante este periodo la piel transplantada es reemplazada lentamente por la piel de la persona que recibe el injerto.¹

MODO DE EMPLEO

Apligraf® es relativamente fácil de usar. Una vez la piel cultivada es enviada desde el lugar de su producción, debe ser usada en el paciente a tratar durante los 5 días siguientes, puesto que se ha determinado que durante este tiempo la piel tiene una viabilidad del 95%. Se puede mantener en una incubadora o a temperatura ambiente, mientras ésta se mantenga estable.

El área receptora debe ser preparada antes de aplicar la piel; sin embargo, en algunas ocasiones se puede preparar inmediatamente antes de realizar el injerto. Idealmente la piel se debe aplicar sobre un buen tejido de granulación en una herida que sea de espesor parcial. Si hay áreas necróticas o cubiertas de fibrina, ellas deben ser desbridadas, con la precaución de hacer una buena hemostasis, pues el sangrado, por mínimo que sea, actúa como un obstáculo para que el injerto prenda, e incluso puede remover el injerto de la herida. En situaciones en las que la herida requiere desbridamiento extenso, es conveniente llevar a cabo este procedimiento con dos o tres días de anticipación, para obtener buena hemostasia. Una vez se haya alcanzado el estado óptimo y la herida se haya preparado para el injerto, el disco plástico que contiene la piel se remueve del empaque estéril. Teniendo cuidado de no perforar la fina membrana que sostiene el Apligraf®, la piel se remueve delicadamente de las paredes del disco central, debido a que durante el envío la piel crece y se adhiere a las paredes. Para despegar la piel de los bordes se puede utilizar un bisturí con cuchilla No. 15, el extremo de madera de un aplicador de algodón, o pinzas sin garra. Se debe trasladar a una superficie dura y estéril. El paso siguiente es hacer pequeñas perforaciones en la piel, para que el exudado de la herida tenga orificios para drenaje y no remueva el injerto. Las incisiones que se hacen en la piel pueden ser de aproximadamente 5 mm de largo. Otra opción para hacer las perforaciones es utilizar un expansor de injertos de piel, con una proporción de 3:1.⁶

Un aspecto muy importante durante el periodo de preparación de la piel es no perder la orientación de la epidermis, pues, si esto sucede, es difícil orientarla de nuevo. Algunos investigadores mencionan que el lado de la dermis es más brillante y húmedo que el lado de la epidermis, pero esto es muy difícil de determinar en el momento de practicar el injerto. Lo más fácil es desarrollar una secuencia de pasos a seguir en cada procedimiento. La epidermis se debe mantener hacia arriba, desde el momento de

Apligraf®: Un novedoso y efectivo tratamiento

remover la piel del disco hasta finalizar el trasplante de piel, y de esta manera no se pierde la orientación.

Hechas las perforaciones, la piel puede ser aplicada a la herida. Si la herida a tratar es pequeña, se puede cortar de manera que semeje la forma y el tamaño de la úlcera. Idealmente, si el tamaño de la herida lo permite, se debe dejar un borde de 5 mm cubriendo piel normal. Estudios llevados a cabo en Canadá han demostrado que, de esta manera, se aumentan las posibilidades para que el injerto prenda. El paso siguiente es crítico y corresponde a la inmovilización del injerto. En nuestra práctica hemos obtenido resultados excelentes, utilizando steri-strips u octil-cianoacrilato (Dermabond) para sujetar los bordes de la piel transplantada. Algunos optan por suturar la piel al tejido del área receptora, aunque esto prolonga el procedimiento y puede producir más trauma e inflamación en los tejidos adyacentes. Una vez inmovilizado, el Apligraf® debe ser cubierto con gasas vaselinadas, con el fin de mantener la piel hidratada y húmeda. Sobre las gasas vaselinadas se pueden aplicar apósitos no adherentes, como por ejemplo Telfa®, y sobre ésta se coloca el apósito que se crea necesario, de acuerdo con la cantidad de exudado que la herida esté produciendo. Los vendajes no se deben remover durante los próximos siete días.⁶ Al final de este período, los vendajes se pueden remover muy cuidadosamente, para inspeccionar la herida tratada e identificar cualquier signo de infección. Varias situaciones se pueden observar en este punto: se puede encontrar que la piel haya prendido adecuadamente y se observará una herida seca, cicatrizada, cubierta por piel "madura", opaca. Esto tiende a suceder cuando se están tratando heridas agudas. En muchos casos se puede encontrar la herida cubierta por un gel de color crema o amarillo. Esto corresponde al Apligraf® hiperhidratado, y en esta situación se debe tener cuidado de no remover el gel. Esta presentación es común cuando se están tratando heridas crónicas.

Algunos podrían confundir este gel con exudado fibrinoide o con pus. La única manera de diferenciar este cuadro clínico con una úlcera infectada es examinando el tejido adyacente, y si no hay eritema, calor local o edema, lo más probable es que se esté observando sobre la úlcera el Apligraf® hidratado. En otras situaciones se puede observar la herida limpia y una membrana seca transparente (como papel celofán) que puede estar cubriendo la úlcera o puede estar adherida a los apósitos. Cualquiera de estas situaciones descritas es normal. En este momento la herida no se debe manipular de ninguna manera,

debido a que esto causaría la remoción de células viables que están presentes en la úlcera. El sitio tratado se puede irrigar un poco con solución salina, muy cuidadosamente, sin presión, por la misma razón descrita anteriormente. Cualquier otra acción en este momento está contraindicada, porque se removería el Apligraf®. El sitio tratado debe cubrirse nuevamente con gasa vaselinada, apósitos no adherentes (Telfa®), y los apósitos se escogerán de acuerdo con la cantidad de exudado. Si la herida tratada produce cantidades muy altas de exudado, los vendajes externos se pueden cambiar tan frecuentemente como sea necesario, teniendo cuidado de no remover ninguno de los vendajes del apósito no adherente (Telfa®) colocados en la zona más profunda. Si después de dos semanas la herida continúa húmeda, se debe manejar con mucha precaución, pues se considera que las células del Apligraf® se encuentran presentes hasta seis semanas después del injerto. Si después de este tiempo se debe estimular nuevamente el proceso de cicatrización, puede considerarse el reinjerto de la úlcera con Apligraf®.

CÓMO ACTÚA APLIGRAF®?

Se desconoce aún el mecanismo exacto por el cual Apligraf® actúa, aunque se postula que lo hace de varias maneras. Se cree que puede promover la cicatrización simplemente por secretar citoquinas y factores de crecimiento que, a su vez, estimulan los bordes de la herida, la cual empieza a cicatrizar desde la periferia.²

Otra hipótesis es que Apligraf® interactúa con la base de la úlcera, las células nuevas se mezclan y las estimulan por medio de citoquinas y factores de crecimiento, haciendo que la herida cierre desde la base en un período de tiempo mucho más corto del que se hubiese requerido si no se hubiera tratado con Apligraf®. El tercer mecanismo que se conoce es que el Apligraf® prende en los primeros días de aplicación. Esto, aunque se ha visto en úlceras crónicas, sucede más frecuentemente cuando se tratan heridas agudas, como por ejemplo úlceras del pie diabético que se han desbridado recientemente, o úlceras causadas por trauma o quemaduras.

Entre las citoquinas inducidas por el Apligraf® se han encontrado interleuquina 1, interleuquina 3, interleuquina 6, interleuquina 8, y entre los factores de crecimiento producidos por Apligraf® están TGF alfa y beta, FGF 1, 2 y 7, EGF, IGF 1 y 2, PDGF A y B y VEGF, entre otros.²

Apligraf®: Un novedoso y efectivo tratamiento

APLICACIONES CLÍNICAS

El Apligraf® ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de úlceras venosas de las piernas que sean resistentes a tratamientos convencionales (Figuras 1a, b, c), y para úlceras del pie diabético. En un estudio publicado recientemente por Falanga y su grupo de investigación, los pacientes con úlceras venosas fueron organizados en dos grupos de tratamiento: un grupo fue tratado con compresión solamente y el otro grupo recibió tratamiento combinado de compresión y Apligraf®.⁷ Este estudio incluyó 298 pacientes, de los cuales se evaluaron 275. En el grupo tratado con Apligraf® y compresión un número mayor de pacientes cicatrizaron, en comparación con los que recibieron compresión solamente (63% vs 49%, $p=0.02$). En este mismo estudio se identificaron subgrupos de pacientes y se halló que, de todos los subgrupos, los que más se beneficiaron del tratamiento con Apligraf® fueron los pacientes que tenían úlceras de más de un año de evolución.⁷⁻⁹, y se demostró que el Apligraf® es efectivo, seguro y que no causa reacción inmunológica. Actualmente se están llevando a cabo otros estudios para demostrar que el Apligraf® es eficiente en el tratamiento de úlceras



Figura 1b. Aplicación de Apligraf® sobre la úlcera venosa.



Figura 1a. Úlcera venosa recalcitrante a tratamiento convencional de varios meses de evolución.



Figura 1c. Úlcera venosa, dos semanas más tarde, completamente cicatrizada después del tratamiento con Apligraf®.

Apligraf®: Un novedoso y efectivo tratamiento

de otros tipos. Sin embargo, basados en la experiencia clínica, se puede decir que el Apligraf® puede ser usado en el tratamiento de úlceras de varias etiologías, agudas y crónicas, y en situaciones especiales, tales como en el caso de úlceras demasiado grandes que normalmente tardan mucho tiempo en cicatrizar, o úlceras en pacientes en quienes la cicatrización es lenta debido a condiciones sistémicas como malnutrición, inmunosupresión y anticoagulación.

En nuestra experiencia, aparte de úlceras venosas, hemos usado el Apligraf® para tratar numerosas condiciones, tales como úlceras causadas por trauma (Figuras 2a, b, c), úlceras por drepanocitosis, úlceras de decúbito, úlceras agudas y crónicas en epidermolisis ampollosa, heridas agudas quirúrgicas secundarias a cirugía de Mohs u otros procedimientos, heridas quirúrgicas crónicas, pioderma gangrenoso y quemaduras de segundo y tercer grado, entre otras. En la gran mayoría de los casos, las úlceras se mejoran notablemente.



Figura 2a. Úlcera de etiología traumática, de 8 meses de evolución, tratada previamente con injertos autólogos, sin mejoría.

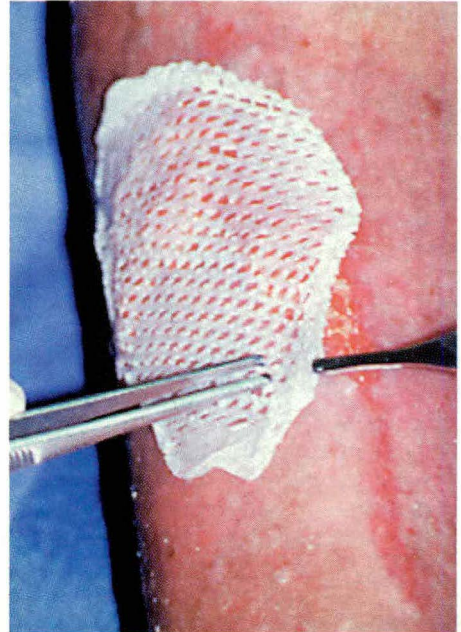


Figura 2b. Aplicación de Apligraf® perforado sobre úlcera traumática.



Figura 2c. Úlcera traumática, completamente cicatrizada después del tratamiento con Apligraf®.

Apligraf®: Un novedoso y efectivo tratamiento

PRECAUCIONES

Apligraf® no debe ser utilizado en casos en que la herida esté infectada o que el paciente tenga alergia documentada al colágeno bovino tipo I. Hasta el momento, no se han informado reacciones alérgicas secundarias al colágeno que se está usando para producir el Apligraf®; sin embargo, esto es algo que debe tenerse presente, pues se ha determinado hasta un 3% de pacientes que pueden ser alérgicos a este tipo de colágeno.

CONCLUSIÓN

El Apligraf®, la primera piel humana reconstruida en laboratorio, se convierte en un adelanto científico que ha revolucionado el campo de la cicatrización de heridas. Es la opción ideal para el tratamiento de úlceras de gran tamaño que tomarían mucho tiempo en cicatrizar, así como para

heridas resistentes a tratamientos convencionales. Es un producto eficiente, fácil de usar y que, a largo plazo, reduce el costo del tratamiento de las úlceras de la piel, disminuye la morbilidad durante el tratamiento y, entre las terapias alternativas, es superior a las conocidas hasta ahora.

SUMMARY

During the last few decades, human skin equivalents have been developed for clinical use in cutaneous wounds healing. Apligraf® is the first living skin engineered in a laboratory, approved by the FDA for use in venous and diabetic ulcers. The potential of its use in numerous clinical situations in ulcers of difficult treatment becomes a reality, as its behavior and efficacy are known.

Key words: grafts, *in vitro* culture, healing.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eaglstein WH, Falanga V. Tissue engineering and the development of Apligraf, a human skin equivalent. *Cutis*, 1998 ; 62:1-8.
2. Trent JR, Kirsner RS. Tissue-Engineered Skin: Apligraf, a bilayered living skin equivalent. *Int J Clin Pract* 1998; 53:408-413.
3. Eaglstein WH, Falanga V. Tissue engineering for skin: An update. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:1007-1010.
6. Falanga V. There is a new excitement these days in the way we view and treat chronic wounds. *J Cutan Med Surg*. 1998; 3:S1-1.
7. Falanga V, Margolis D, Alvarez O et al. Rapid healing of venous ulcers and lack of clinical rejection with an allogeneic cultured human skin equivalent. *Arch Dermatol* 1998; 134:293-300
8. Phillips T. New skin for old: Developments in biological skin substitutes. *Arch Dermatol* 1998; 134:344-349.
9. Falanga V, Sabolinski M. A bilayered living skin construct (APLIGRAF) accelerates complete closure of hard-to-heal venous ulcers. *Wound Repair Regen* 1999; 7:201-207.

Cantaridina: Una alternativa en molusco contagioso

Cantaridina: Una alternativa en molusco contagioso

Juan Erasmo González O.
Hipólito René González G.

RESUMEN

El molusco contagioso es una enfermedad viral autolimitada de la piel y membranas mucosas. Ocurre a cualquier edad; sin embargo, afecta principalmente niños en edad escolar y preescolar. Se han empleado múltiples tratamientos, la mayoría causan algún tipo de dolor, por lo cual sigue siendo un reto terapéutico.

Se informa el caso de 15 niños que presentaban esta entidad, quienes respondieron al tratamiento con cantaridina.

Palabras clave: molusco contagioso, cantaridina.

INTRODUCCIÓN

El molusco contagioso (MC) es causado por un poxvirus. Es un virus ADN de doble cadena, que se replica en el citoplasma de las células huésped e induce hiperplasia; no ha podido ser cultivado *in vitro*.^{1,2}

La enfermedad tiene una distribución mundial, predomina en los niños menores, adultos jóvenes e inmunocomprometidos.³ Se transmite por contacto estrecho con personas infectadas y posiblemente vía fomites, cuando existe una fisura cutánea y la susceptibilidad inmunológica para su inoculación.⁴

Se han reportado epidemias en niños que asisten a piscinas, y las lesiones genitales en adultos son probablemente de transmisión sexual.⁵

En vista de que la mayor parte de los pacientes son niños de corta edad, el dolor mínimo no es bien tolerado, por lo que la mayoría de los procedimientos terapéuticos, aún con anestesia tópica previa, presentan dificultades.

CASOS CLÍNICOS

Se informan 15 niños tratados con cantaridina, un método indoloro y eficaz. Las edades de los niños fluctuaban entre 4-10 años de edad, las lesiones se presentaban preferiblemente en tronco y extremidades, y tenían entre 2-15 meses de evolución. En todos se presentó ampollamiento en las primeras 24 horas posteriores a la aplicación de la cantaridina. (Figuras 1-6).



Figura 1. Niña de 5 años con 6 meses de evolución de molusco contagioso en región glútea y muslo.

Juan Erasmo González, MD, RIII Dermatología Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Hipólito René González, MD, Dermatólogo, Centro Médico Paitilla, Ciudad de Panamá, Panamá.

E-mail: jegonzalez@emcali.net.co

Cantaridina: Una alternativa en molusco contagioso



Figura 2. Fue tratada con cantaridina puntualmente en cada lesión. Se produjo vesiculación; a los 4 días hay erosión superficial.



Figura 4. Niña de 6 años con lesiones de molusco de 10 meses de evolución en tórax y abdomen.



Figura 3. Curación clínica de los moluscos a las 6 semanas de iniciado el tratamiento.



Figura 5. Tratamiento con cantaridina. Requirió dos sesiones.

DISCUSIÓN

Los virus del MC y de la viruela son los únicos poxvirus específicos para el hombre.⁶ El MC causa tumores cutáneos principalmente en niños e individuos inmunocomprometidos, y no se ha logrado replicar en cultivo de tejidos o animales. La incidencia del MC se estima entre 1.2-

22% de la población mundial y su edad pico es entre los 2-12 años. Predomina en pacientes con dermatitis atópica y una variedad de estados de inmunodeficiencia, incluyendo la presencia del VIH. Estas asociaciones sugieren una alteración inmune de linfocitos T. La involución espontánea de lesiones de MC se atribuye a una respuesta inmunocelular del huésped y mediadores inflamatorios como

Cantaridina: Una alternativa en molusco contagioso



Figura 6. Curación clínica al mes de tratamiento.

neutrófilos, involucrados en la lisis del virus de MC. También se han encontrado anticuerpos específicos de este virus.⁷ Recientemente se ha detectado la secuencia del ADN del genoma del MC. Posee 59 genes programados para codificar nuevas proteínas, incluyendo las del complejo mayor de histocompatibilidad clase I, quemoquinas y glutación peroxidasa no encontrada en otros poxvirus. La investigación del genoma del virus permite estudiar los mecanismos de defensa y proporciona nuevas posibilidades de tratamiento y prevención. Sin embargo, en estos momentos continúa siendo un reto terapéutico en niños al ser, en su mayoría, procedimientos dolorosos.^{8,9}

La cantaridina (en latín *Cantaris* o *Lytta vesicatoria*) es un vesicante contenido en el fluido corporal del escarabajo ampollador o mosca española. Perteneció al orden *coleoptera* que tiene más de 350.000 especies de escarabajos, a la familia Meloidae y Oedemeridae. Miden aproximadamente 2 cm y se encuentran en el sur de Europa cerca del Mediterráneo.¹⁰ La cantaridina ha sido empleada desde la antigüedad; fue mencionada por Hipócrates y Celsus. Su mecanismo de acción tóxico se ha estudiado. Actúa liberando proteasas endógenas que inducen proteólisis y disolución desmosomal, y que conlleva a la acantolisis de queratinocitos suprabasales, produciendo así el ampollamiento intraepidérmico.¹¹

Entre algunas de las complicaciones por su ingestión están las convulsiones, insuficiencia cardíaca y hematemesis; por su excreción renal produce necrosis tubular aguda y una uretritis que puede resultar en priapismo; de allí su uso como afrodisíaco.¹²

Otras drogas o procedimientos utilizados son la tretinoína tópica, cinta adhesiva, enucleación con aguja, curetaje y crioterapia.¹³ Estos últimos pueden producir dolor, aún con anestesia tópica. Otros son la cimetidina, cuya efectividad ha sido reevaluada y finalmente la observación, que generalmente no es bien aceptada por los pacientes o sus padres.⁷

La aplicación de la cantaridina es completamente indolora, debe ser puntual en las lesiones, utilizando un palillo de dientes en 3 ó 4 lesiones en la primera cita para evaluar su respuesta. Se permite secar 3 minutos y se debe lavar a las 3 horas.^{13,14} Las vesículas aparecen entre las 12 y 24 horas posteriores a su aplicación, luego a los 3 a 5 días deja una erosión superficial y resuelven 2 ó 3 semanas después. No se debe aplicar en mucosas, párpados ni región perioral.

El Cantarone® es uno de los nombres comerciales de la cantaridina; es un producto volátil que está compuesto por los cristales blancos al 0.7% (52.5 mg) en un vehículo de colodión elástico (7.5 ml) al cual se le agregan 2 ml de acetona para disolverlo.

En este grupo de 15 niños su tolerancia fue excelente, se presentó ampollamiento en las primeras 24 horas posteriores a la aplicación de la cantaridina. Su aplicación fue efectiva en 12 de ellos; la mitad requirieron 2 ó 3 aplicaciones y fueron controlados cada 2 semanas por 3 meses. La aplicación de cantaridina es indolora; empleándose de manera controlada, es segura y efectiva, pudiendo así considerarse una alternativa para tratar el MC en niños.⁷

SUMMARY

Molluscum contagiosum is a viral autolimited disease of skin and mucous membranes. It can occur at any age, but affects mainly schoolage children. Multiple treatments have been employed, most of them cause some type of pain; so, it continues being a therapeutic challenge.

We report 15 children presenting this entity, that responded to treatment with cantaridin.

Key words: Molluscum contagiosum.

Cantaridina: Una alternativa en molusco contagioso

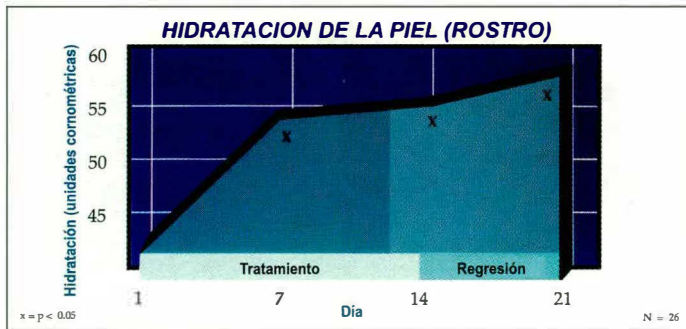
BIBLIOGRAFÍA

1. Buller RML, Palumbo GJ. Poxvirus pathogenesis. *Microbiol Rev* 1991; 55:88-122.
2. Moss B. Poxviridae and their replication. En: Fields BN, Knipe DM, Melnick JL, et al, eds. *Virology* 2^a. ed. New York, NY. Raven Press 1990; cap. 74.
3. Gottlieb SL, Myskowski PL. Molluscum contagiosum. *Int J Dermatol* 1994; 33:453-461.
4. Yamashita H. Molecular epidemiologic analysis of Japanese patients with molluscum contagiosum. *Int J Dermatol* 1996; 35:99-105.
5. Bugert JJ, Darai G. Recent advances in molluscum contagiosum research. *Arch Virol* 1997; 13:35-47.
6. Myskowski PL. Molluscum contagiosum. New insights, new directions. *Arch Dermatol* 1997; 133:987-990.
7. Silverberg N, Sidbury R, Mancini AJ. Childhood molluscum contagiosum: Experience with cantharidin therapy in 300 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:503-507.
8. Lewis EJ, Lam M, Crutchfield CE. An update on molluscum contagiosum. *Cutis* 1997; 60:29-34.
9. Rothman KF. Pain management for dermatologic procedures in children. *Adv Dermatol* 1995; 10:287-308.
10. Nicholls DS, Christmas TI, Greig DE. Oedemerid blister beetle dermatosis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 815-819.
11. Yell JA, Burge SM, Dean D. Cantharidin induced acantholysis: adhesion molecules, proteases, and related proteins. *Br J Dermatol* 1994; 130:148-157.
12. Karras DJ, Farrel SE, Harrigan RA. Poisoning from cantharidin. *Am J Emerg Med* 1996; 14:478-483.
13. Baker B. Approach molluscum lesions with benign therapies first. *Pediatric News* 1998; 32:14.
14. Epstein E. Cantharidin Treatment of Molluscum Contagiosum. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 91-92.

Tres efectos que actuarán de manera eficaz en la piel extremadamente seca

EFEECTO HIDRATANTE:

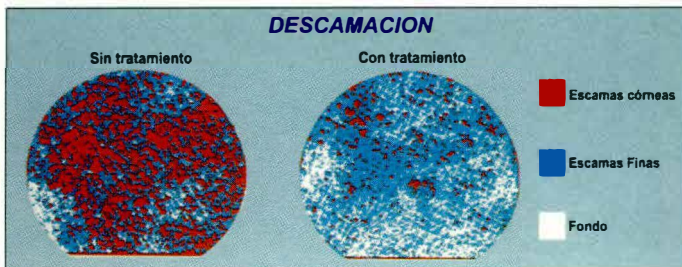
Su concentración de Urea permite incrementar la humedad en la capa córnea, garantizando una correcta hidratación.



Comparado con Vaselina, los niveles de hidratación de la piel se incrementaron en un 36.3%. Inclusive al final de la etapa de regresión fue significativamente superior.

EFEECTO EXFOLIANTE:

Gracias al Lactato de Sodio que activa la regeneración celular.



Las áreas expuestas al tratamiento mejoraron significativamente, si se compara con las áreas no tratadas, teniendo en cuenta todos los parámetros de la escala; particularmente en el caso de las escamas córneas y el índice de descamación. Este índice también muestra un significativo decrecimiento, 32.2%

EFEECTO ESTABILIZADOR:

Contiene Eucerit, sustancia que restaura el contenido de lípidos, sin irritar la piel.

Eucerin[®]
PLUS
PIEL SECA/RESECA



BDF●●●●●
un producto de calidad

El tratamiento que se siente en pieles extremadamente secas

En

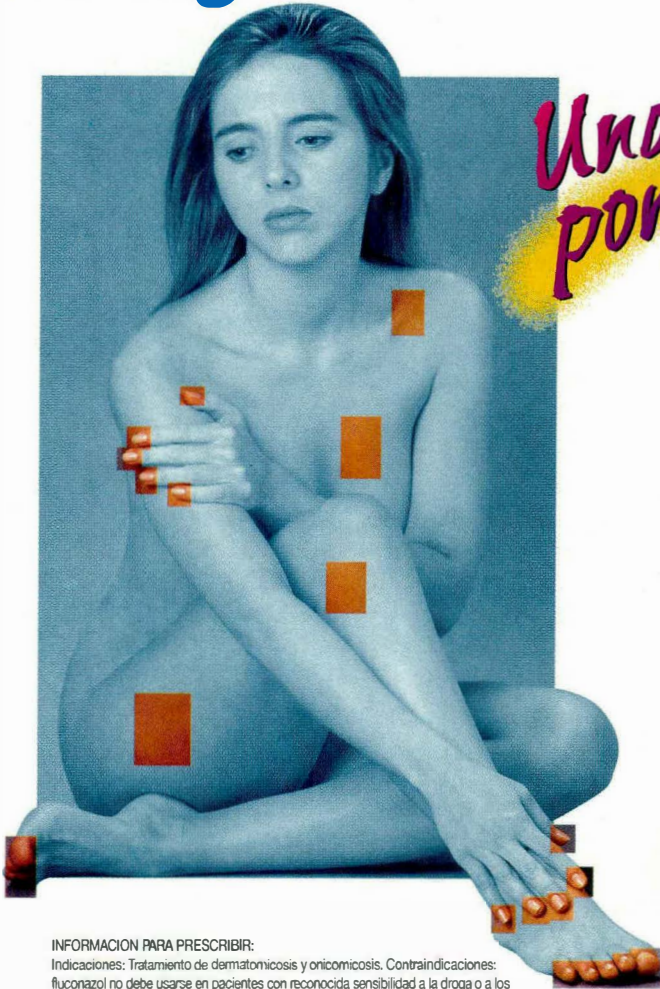
Onicomycosis y Dermatomicosis

DIFLUCAN®-4

150 mg

fluconazol / Cápsulas

Una sola vez
por semana



Es ampliamente eficaz y más cómodo.

- Alta eficacia clínica al final del tratamiento^(1,2)
 - Onicomycosis 97%
 - Dermatomicosis 96%
- Amplio espectro antimicótico⁽²⁾
- Mejor tolerabilidad y seguridad a largo plazo⁽²⁾



Línea
Antiinfecciosa Pfizer



INFORMACION PARA PRESCRIBIR:

Indicaciones: Tratamiento de dermatomicosis y onicomycosis. Contraindicaciones: fluconazol no debe usarse en pacientes con reconocida sensibilidad a la droga o a los compuestos relacionados con triazoles. Precauciones: En aquellos pacientes en los cuales se presenta un aumento significativo de las enzimas hepáticas, deberá evaluarse la relación beneficio-riesgo. En embarazo debe considerarse la relación beneficio-riesgo. No se recomienda su uso en madres lactando. Reacciones adversas: los efectos secundarios son poco frecuentes. Los más comunes asociados con fluconazol son: náusea, dolor de cabeza y dolores abdominales. Otros efectos adversos ocurrieron muy rara vez (incidencia 1%). Dosificación y administración: DIFLUCAN de 150 mg debe ser administrado en dosis semanales únicas; la duración del tratamiento depende de la severidad de la micosis y de la respuesta (2-6 semanas en dermatomicosis; 3-12 meses en onicomycosis); 300 mg dosis semanal única por 2 semanas en la pitiriasis versicolor. Presentaciones: Colombia: Caja de 1 cápsula de 150 mg, caja de 2 cápsulas de 150 mg, caja de 4 cápsulas de 150 mg (INVIMA M - 0029990); Ecuador: Cápsulas 150mg en caja x 2; Venezuela: Cápsulas 150mg en caja x 1, caja de 150 mg en caja x 2.

Mayor información en la División Médica de Pfizer, teléfonos Colombia: (571) 427 0027, Ecuador: (593) 2-267007-09-10 y Venezuela: (582) 2633322.

REFERENCIAS: 1. Montero-Gei F. MD, Robles-Soto M. MD and Schlager H. MD, Fluconazole in the Treatment of Severe Onychomycosis. International Journal of Dermatology, Vol. 35, No. 8, Aug. 1996. 2. Kotogyan A., Harmanyer Y., et al. Efficacy and Safety of oral fluconazole in the treatment of patients with tinea corporis, cruris or pedis or cutaneous candidosis. A multicentre, open, noncomparative study. Clin Drug Invest 1996; Aug. 12 (2): 59-66.



SOMOS PARTE DE LA SOLUCION
© Marca Registrada por Pfizer Inc. N.Y.

Granuloma anular generalizado

Presentación de un caso

Víctor Otero Marrugo

Ricardo Rueda Plata

RESUMEN

Paciente masculino de 11 años de edad, con dermatosis diseminada a tronco y extremidades, 6 años de evolución, constituida por múltiples pápulas de 2-4 mm, color piel, confluentes, poco prurito. La histopatología fue compatible con granuloma anular. Se trató con vitamina E-800 UI diarias vía oral, con resolución total de las lesiones en 3 meses.

Palabras claves: granuloma anular, vitamina E.

INTRODUCCIÓN

El granuloma anular generalizado (GAG) es una de las formas atípicas del granuloma anular (GA), estimándose su frecuencia en un 10% de los casos totales de esta enfermedad. En el 80% aparecen entre la cuarta y séptima décadas, siendo infrecuentes antes de los 10 años.¹

HISTORIA CLÍNICA

Paciente masculino de 11 años de edad, quien presenta dermatosis diseminada a tronco, escote y espalda, extremidades, dorso de antebrazos y de manos, caras anteriores piernas y pies, bilateral y tendiente a la simetría. Respeta cabeza, palmas y plantas.

Constituida por múltiples pápulas de 2-4 mm, color piel, confluentes con una evolución de seis años, persistentes y muy escaso prurito (Figura 1).

No presentaba antecedentes familiares o personales de diabetes ni uso de medicamentos. El paciente había usado corticoides tópicos, antihistamínicos y antihelmínticos como tratamientos previos.



Figura 1. Múltiples pápulas color piel que tienden a agruparse. Nótese en base del pulgar derecho el sitio de la biopsia.

LABORATORIO

Los exámenes de hemograma, glicemia, creatinina, transaminasas y fosfatasa alcalina fueron normales. La serología para virus de hepatitis B resultó negativa.

PATOLOGÍA

Epitelio ligeramente acantótico, hiperqueratótico y ortoqueratótico en su centro, con atrofia del epitelio subyacente en esa área. En la dermis se observa una inflamación granulomatosa crónica, formada por histiocitos epiteloideos, que en algunos focos muestran necrosis fibrinoide con distribución en empalizada hacia la periferia, hallazgos éstos compatibles con GA (Figura 2) se hicieron tinciones para bacilo ácido-alcohol resistente, las cuales fueron negativas.

Víctor Otero Marrugo, Médico Dermatólogo, Centro Médico Valle del Sinú, Montería.

Ricardo Rueda Plata, Dermatopatólogo, Docente Adjunto, Universidad del Valle, Cali.

Correspondencia: Víctor Otero Marrugo, calle 27 No. 13-08, of. 210, teléfono: 781 0341, Montería Colombia.

E-mail: votero@monteria.cetcol.net.co

Granuloma anular generalizado

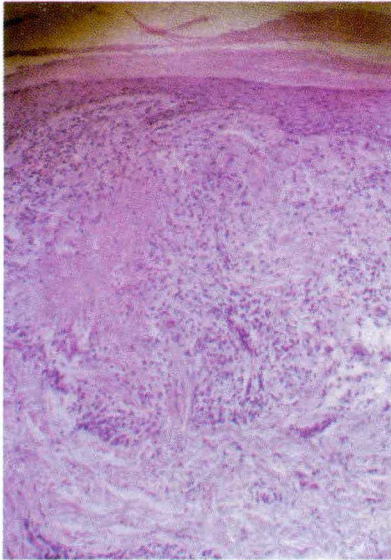


Figura 2. En la dermis se observa una inflamación granulomatosa crónica formada por histiocitos epiteloides, linfocitos y escasos fibroblastos que se distribuyen en empalizada alrededor de un colágeno alterado (necrosis fibrinoide).



Figura 3. Excelente involución de las lesiones posterior al tratamiento. Se aprecia atrofia puntiforme residual.

TRATAMIENTO

Se realizó tratamiento con vitamina E, 400 UI cada doce horas, vía oral, por tres meses, lográndose resolución completa de las lesiones (Figura 3). Después de dos años de seguimiento, no se han presentado recidivas.

COMENTARIOS

La patogenia del GA es desconocida, pero muy posiblemente representa una forma de reacción de hipersensibilidad retardada a un antígeno desconocido.² La elevada incidencia de HLA-Bw35 en el GAG, frente a las formas localizadas, ha sugerido que ambas formas tengan bases genéticas distintas.² La relación entre GA y diabetes permanece incierta.³

Las lesiones de GA pueden ser pápulas o nódulos en número variable que tienden a coalescer o formar patrones reticulares o circinados. Son de color piel, eritematosas, amarillentas o café claras que tienden a distribuirse simétricamente sobre áreas acrales, aunque pueden aparecer en

el tronco. Las lesiones pueden involucionar espontáneamente en dos años^{1,2,4}, lo cual es menos frecuente en adultos.

CONCLUSIÓN

La importancia de este caso radica en la poca frecuencia de la presentación clínica de la dermatosis (GAG), el sexo del paciente, el largo tiempo de evolución (6 años), y la respuesta excelente en corto tiempo a un tratamiento inocuo, vitamina E.

SUMMARY

A case of a 11-year-old boy with generalized granuloma annulare is described. Examination revealed numerous small 2-4 mm skin-tone papules in diffuse pattern, symmetrically disposed over acral areas, but lesions were also found on the trunk.

The duration of lesions was six years, almost asymptomatic. A biopsy specimen of the right arm showed histopathologic features of granuloma annulare. Vitamin E, 800 UI daily, was given with complete clearing in 3 months.

Key words: granuloma annulare, vitamina E.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muntöbauer J. Granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1980; 3:217-230.
2. Krzysztof D, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare. J Am Acad Dermatol 1989; 20:39-46.
3. Dabski K, Winkelmann RK. Generalized granuloma annulare: clinical and laboratory findings in 100 patients. J Am Acad Dermatol 1989; 20:39-47.
4. Garate MT, Martull C. Erupción papular generalizada en un niño. Piel 1994; 9:142-144.

La fórmula para el acné

más vendida en el mundo



Benzac Kombi®

Peróxido de Benzoilo 5% + Eritromicina 3%

La combinación ideal

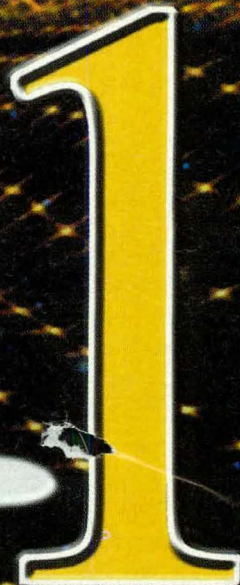
- Minimiza la resistencia bacteriana
- Brinda eficacia superior

Con compuestos naturales

- Alantoína
- Alfa-bisabolol
- Aloe Vera



Reg. INVIMA M-014510



GALDERMA
COLOMBIA
Hemos elegido la dermatología

Unico como
Producto Farmacéutico



Monovel®

Furoato de Mometasona

Potencia segura

La eficacia
que da la
potencia
y la seguridad
que da el
cuidado



- ✓ UNA VEZ AL DIA
- ✓ Corticoide de potencia media alta
- ✓ No fluorado
- ✓ Uso en todo tipo de pacientes
- ✓ Dermatitis atópica, de contacto y seborreica.



Descripción: Cada gramo de MONOVEL CREMA al 0.1% contiene 1 mg de Furoato de Mometasona. Cada ml de MONOVEL LOCIÓN al 0.1% contiene 1 mg de Furoato de Mometasona. **Acciones:** El Furoato de Mometasona, corticosteroide sintético, presenta propiedades antiinflamatorias, antipruríticas y vasoconstrictoras. **Indicaciones y uso:** La crema y la loción de MONOVEL al 0.1% están indicadas para el alivio de las manifestaciones inflamatorias y pruríticas de las dermatosis corticosteroides susceptibles, como psoriasis, dermatitis de contacto, dermatitis atópica y dermatitis seborreica. La loción puede aplicarse en las lesiones del cuero cabelludo. **Posología y administración:** Debe aplicarse una capa fina de crema al 0.1% en las áreas cutáneas afectadas, una vez al día. Se debe aplicar unas gotas de loción, una vez al día, en las áreas cutáneas afectadas incluyendo lesiones en cuero cabelludo, masajear suave y profundamente hasta hacer desaparecer la loción. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas locales referidas muy rara vez, con MONOVEL CREMA al 0.1%, incluyen: parestesias, prurito y signos de atrofia cutánea. Las reacciones adversas locales comunicadas, en raras ocasiones, con MONOVEL LOCIÓN al 0.1% incluyen: ardor, foliculitis, reacción aneiforme, prurito y signo de atrofia cutánea. Las siguientes reacciones adversas locales se han comunicado con menor frecuencia con el uso de corticosteroides tópicos y podrían presentarse con MONOVEL: Irritación, hipertricosis, hipopigmentación, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, maceración de la piel, infección secundaria, estrías y miliaria. **Contraindicaciones:** MONOVEL crema y loción al 0.1% están contraindicadas en pacientes sensibles al Furoato de Mometasona, a otros corticosteroides o a cualquier componente de estas preparaciones. **Precauciones:** Si se desarrolla irritación o sensibilización con el uso de las presentaciones de MONOVEL debe suspenderse la administración e instituirse el tratamiento adecuado. En presencia de una infección debe suspenderse el uso de un agente antimicrobiano o antibacteriano apropiado. Si no ocurre respuesta favorable rápidamente, el corticosteroide debe suspenderse hasta que la infección se haya controlado satisfactoriamente. Cualquiera de los efectos secundarios que se comunican con la administración de corticosteroides sistémicos, incluso depresión suprarrenal, también puede ocurrir con la administración de corticosteroides, especialmente en lactantes y niños. La absorción sistémica de los corticosteroides tópicos aumenta si se tratan superficies corporales extensas o si se usa una técnica oclusiva. Se deben tomar las precauciones apropiadas en estos casos o cuando se espera el uso a largo plazo, especialmente en lactantes y niños. La administración de corticosteroides tópicos a niños debe limitarse a la menor cantidad compatible con un régimen terapéutico eficaz. El tratamiento crónico con corticosteroides puede interferir con el crecimiento y desarrollo de los niños. MONOVEL no se recomienda para uso oftálmico. **Uso durante el embarazo y período de lactancia:** Como no se ha establecido el uso de MONOVEL sin peligro en mujeres embarazadas y en período de lactancia los corticosteroides tópicos deben usarse solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto o recién nacido. **Sobredosis:** El uso excesivo y prolongado de los corticosteroides tópicos puede deprimir la función hipotálamo-hipofisis-adrenal, causando insuficiencia adrenal secundaria. **Tratamiento:** Está indicado el tratamiento sintomático apropiado. Los síntomas hipercorticoideos agudos son virtualmente reversibles. Se debe tratar el desequilibrio electrolítico, si es necesario. En caso de toxicidad crónica se aconseja suspender lentamente el uso de los corticosteroides. **Presentación:** Crema: Tubo por 15 g. Reg. INVIMA No. M-002958. Loción: Frasco por 30 ml. Reg. INVIMA No. M-002955. **Mayor información disponible e solicitud del cuerpo médico.** En Santafé de Bogotá, Tel.: 2903301. Fuera de Bogotá el 9800-13302. A.A. 4597. Santafé de Bogotá, Colombia.

Hipoplasia dérmica focal: Reporte de un caso

Hipoplasia dérmica focal: Reporte de un caso *(Síndrome de Goltz)**

Martha Lucía González T.
Ricardo Rueda P.

RESUMEN

Se informa el caso de una paciente de 14 meses de edad, quien presenta diferentes lesiones cutáneas, alteraciones óseas, oculares, en dientes y pelo correspondientes a un síndrome de hipoplasia dérmica focal. La histopatología de las lesiones de piel atróficas revela una dermis notablemente hipoplásica, con tejido adiposo adyacente a la epidermis confirmatoria del diagnóstico clínico.

Palabras clave: hipoplasia dérmica focal, Síndrome de Goltz.

HISTORIA CLÍNICA

Se reporta un neonato de raza negra, con talla y peso bajos al nacer, aplasia cutis, esfacelaciones superficiales e hiperpigmentación en extremidades y tronco (Figura 1), asociado con implantación baja de las orejas, hipertelorismo y paladar ojival. La impresión diagnóstica inicial fue Incontinencia *Pigmenti* en fase resolutive y la paciente no regresa a control.

Paciente producto del tercer embarazo de madre de 24 años de edad, parto a término por cesárea sin complicaciones.

Dos hermanos sanos. No consanguinidad de padres.

A los 14 meses de edad presenta lesiones papilomatosas en área genital, cuello y peribucal (simulando condiloma) (Figura 2), por lo cual fue remitida a nuestro servicio con diagnóstico de Condilomatosis. Al examen



Figura 1. Placas hiperpigmentadas e hipopigmentadas, atróficas, que siguen patrón lineal en los miembros inferiores.

físico se observaron áreas poiquilodérmicas con atrofia, telangiectasias, hipo e hiperpigmentaciones (Figura 3) lineales siguiendo las líneas de Blaschko en tronco y extremidades, cicatrices anetodérmicas con herniaciones de tejido adiposo en glúteos. Otros hallazgos fueron displasia y malposición dentaria, microdoncia y alteraciones en el

Martha Lucía González T., Residente III año Dermatología, Universidad del Valle, Cali.

Ricardo Rueda, Dermatopatólogo, Docente Adjunto Dermatología, Universidad del Valle, Cali.

Correspondencia: Avenida 9ª. Norte 13N-12, Apto. 102, Tel. 6680701, Cali, Colombia.

* Trabajo presentado como poster en el IV Congreso Colombiano de Dermatología Pediátrica, Medellín.

Hipoplasia dérmica focal: Reporte de un caso



Figura 2. Obsérvense los papilomas peribucales.



Figura 3. Atrofia, telangiectasias, hipo e hiperpigmentación en tronco.

esmalte dental (Figura 4); además, alteraciones en el cabello como pelo fino y quebradizo con áreas de alopecia focal; sindactilia 2-3 y 4-5 dedos del pie izquierdo y distrofia ungueal que también compromete las uñas de los dedos de la mano. Con estos hallazgos se decidió realizar biopsia de la lesión papilomatosa, encontrándose acantosis, papilomatosis, paraqueratosis y elongación de la red de crestas; la histopatología de lesión atrófica (Figura 5), mostró epidermis normal y dermis marcadamente hipoplásica, con tejido adiposo

adyacente a la epidermis y algunas fibras de colágeno entre el tejido subepidérmico y la grasa subcutánea, confirmando el diagnóstico de Hipoplasia Dérmica Focal. La radiografía de huesos largos reveló estriaciones longitudinales radiodensas alternando con bandas radiolúcidas en las metafisis, reportado como osteopatía estriata. Oftalmología descartó colobomas y el examen de fondo de ojo fue normal. No presentaba papilomatosis del tracto respiratorio confirmada mediante laringoscopia rígida y broncoscopia.

Hipoplasia dérmica focal: Reporte de un caso

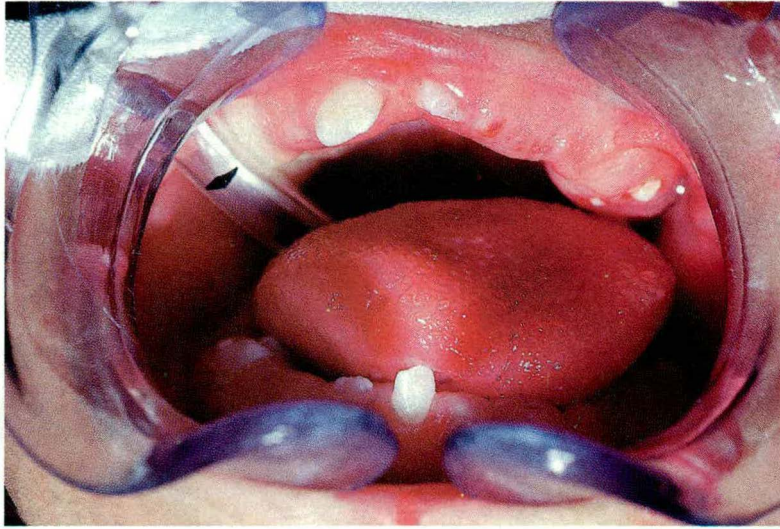


Figura 4. Displasia y malposición dentaria.

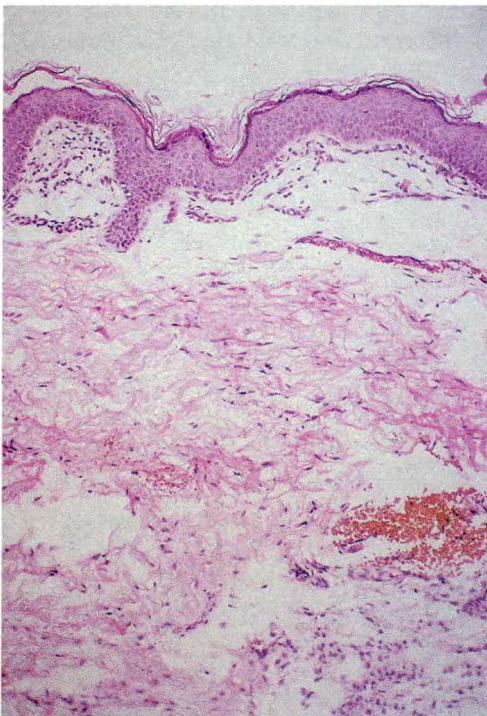


Figura 5. Epidermis normal, dermis muy hipoplásica con tejido adiposo adyacente a la epidermis y algunas fibras de colágeno entre el tejido adiposo sub-epidérmico y la grasa subcutánea.

COMENTARIOS

La hipoplasia dérmica focal es una displasia genética poco frecuente de los tejidos mesodérmicos y ectodérmicos, con aproximadamente 200 casos reportados en la literatura. El 95% de todos los casos son esporádicos, pero la transmisión familiar ha sido bien documentada. El 90% de los casos son mujeres, sugiriendo un patrón de herencia dominante ligado al cromosoma X, letal para los hombres homocigotos¹. La variación en la severidad entre las mujeres afectadas significa que tiene algún cromosoma X activo normal y otro cromosoma X que porta la hipoplasia dérmica focal (Hipótesis de Lyon)². Existen reportes de transmisión padre-hija, los cuales sugieren otro patrón de herencia diferente.³ Estudios de microscopía electrónica han revelado que los defectos de la membrana basal sugieren una fuerte asociación con formación anormal de colágeno tipo IV, que se correlaciona con los signos clínicos de atrofia cutánea.⁴

En la mayoría de los casos predominan los hallazgos en piel, los cuales están presentes desde el nacimiento, tal como se presenta en nuestro paciente. Adicionalmente puede verse desarrollo progresivo de lesiones papilomatosas en cualquier localización, pudiendo comprometer

Hipoplasia dérmica focal: Reporte de un caso

la vía respiratoria. Otras manifestaciones incluyen alteraciones esqueléticas, cardíacas, renales y del SNC, las cuales hasta el momento no se han presentado en nuestra paciente.

No existe ningún tratamiento efectivo para esta enfermedad. El manejo debe ser multidisciplinario de acuerdo con las manifestaciones clínicas de cada paciente, considerándose incluso la corrección quirúrgica de los defectos esqueléticos. Es de gran importancia la consejería genética.

SUMMARY

A 14-month-old girl with different cutaneous lesions, associated with bone, ocular, dental, and hair abnormalities; corresponding to a focal dermal hypoplasia syndrome (Goltz's syndrome) is described. The histopathology of atrophic cutaneous lesions consists of a highly hypoplastic dermis and adipous tissue next to the epidermis, which is characteristic and confirmatory of the clinical diagnosis.

Key words: focal dermal hypoplasia, Goltz's syndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schachner LA, Hansen RC, et al. *Pediatric Dermatology* 2^a. ed. Vol 2, 1995.
2. Goltz RW. Focal dermal hypoplasia: Un Update. *Arch Dermatol* 1992; 128:1108-1111.
3. Mahe A, Couturier J, Mathe C et al. Minimal focal dermal hypoplasia in a man: a case of a father to daughter transmission. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:879.
4. Lee IJ, Cha MS, Kim SC, et al. Electronmicroscopic observation of the basement membrane zone in focal dermal hypoplasia. *Pediatric Dermatol* 1999; 13:5-9.

En Psoriasis

UNGÜENTO Bonalfa® TACALCITOL

Calidad de vida con eficacia



- *Bonalfa® se puede aplicar incluso en cara y pliegues*
- *Eficacia demostrada tanto en monoterapia como en terapia combinada*

BONALFA®

Tacalcitol

DESCRIPCIÓN: Cada 100 gramos de **Bonalfa®** contienen: Tacalcitol monohidrato 0,417 mg, equivalentes a 0,400 mg de Tacalcitol Anhidro. **ACCIONES:** **Bonalfa®** (Tacalcitol) es un análogo de la vitamina D que inhibe la hiperproliferación de los queratinocitos, estimula su diferenciación y modula el proceso inflamatorio; mecanismos que han demostrado ser la base en el tratamiento de la psoriasis. **FARMACOLOGÍA. Farmacodinamia:** En biopsias de pacientes tratados con **Bonalfa®**, se observó una mejoría de los indicadores específicos de la inflamación. **Bonalfa®** se une al receptor de la vitamina D del queratinocito en la misma forma que la vitamina D natural. **Farmacocinética:** A través de la piel con psoriasis, la absorción sistémica del fármaco es inferior al 0,5% tras su aplicación única o repetida. **Bonalfa®** (Tacalcitol) se une completamente a las proteínas plasmáticas (proteínas transportadoras de la vitamina D₃). Su metabolito principal es la 1 α ,24,25 (OH)₂ Vitamina D₃, al igual que la vitamina natural, posee una actividad 5 a 10 veces inferior a la de la vitamina D. En estudios realizados en ratas y perros, Tacalcitol y sus metabolitos se excretaron principalmente por heces, mientras que la excreción en el hombre se lleva a cabo por vía urinaria. **INDICACIONES:** Psoriasis vulgar. **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN: Adultos:** Aplicar una vez al día en las áreas afectadas, preferentemente antes de acostarse. La duración del tratamiento depende de la gravedad de las lesiones, por lo que deberá ser establecida por el médico. Por lo general, no debe ser mayor de dos períodos de 12 semanas de duración por año. Se aplicará una pequeña cantidad del preparado, directamente sobre la región afectada, practicando un ligero masaje. Deben lavarse cuidadosamente las manos después de cada aplicación. **Niños:** No se recomienda su uso; no se dispone de experiencia clínica. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Pacientes con hipercalcemia u otros trastornos conocidos del metabolismo del calcio. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:** En pacientes con riesgo de hipercalcemia se debe vigilar estrechamente la concentración de calcio sérico corregida a los niveles de albúmina. En caso de presentarse hipercalcemia, debe suspenderse el tratamiento. Los niveles de calcio también se deben monitorizar en pacientes con insuficiencia renal. Reg. INVIMA No. M-012951

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico. En Santafé de Bogotá, teléfono: 2903301. Fuera de Santafé de Bogotá, teléfono: 980013302 Apartado Aéreo 4597.

DE HABER SABIDO QUE ERA ALERGICA,
HUBIERA PENSADO EN REGALARLE
OTRA COSA...

En el proceso alérgico

ALATRIN[®]

Loratadina Schering-Plough

La solución integral sin limitaciones



- Efectivo en la fase temprana y tardía de la reacción alérgica
- Rápido control sintomático con una sola dosis al día
- Potencia antialérgica sin sedación

Descripción: Cada tableta de Alatrín[®] contiene 10 mg de Loratadina micronizada. Jarabe. Cada 5 ml contienen 5 mg de Loratadina micronizada. **Acciones:** Alatrín[®] es un potente antihistamínico no sedante trifenólico, de acción prolongada, con actividad selectiva, antagonista a los receptores H₁ periféricos y de un rápido inicio de acción. **Indicaciones y usos:** Alatrín[®] está indicado en el control rápido y efectivo de los síntomas y signos asociados con afecciones de origen alérgico como: Rinitis aguda o crónica, rinoconjuntivitis, sinusitis alérgica, urticaria aguda o crónica, dermatitis alérgicas agudas o crónicas de diferente etiología (reacción a medicamentos o alimentos). **Interacciones farmacológicas:** Cuando se administra concomitantemente con alcohol y otros depresores del sistema nervioso central, Alatrín[®] no ejerce efectos de potenciación como lo demuestran las mediciones hechas en estudios de desempeño psicomotor. Los antihistamínicos deben ser descontinuidos 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. **Efectos secundarios:** Alatrín[®] no posee efectos sedantes clínicamente significativos con la dosis diaria recomendada (10mg). Los efectos secundarios más frecuentemente referidos incluyen: Fatiga, cefalea, somnolencia, resequeced oral, síntomas gastrointestinales tales como náuseas, gastritis y también síntomas alérgicos como rash. En raras ocasiones se han informado casos de alopecia, anafilaxia, función hepática anormal y taquicardias supraventriculares. **Contraindicaciones:** Alatrín[®] está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad o idiosincrasia a sus componentes. **Precauciones:** Uso durante el embarazo y madres en periodo de lactancia. No se ha establecido si el uso de Alatrín[®] tabletas

puede acarrear peligros durante el embarazo. Por lo tanto, el compuesto debe usarse solamente si los beneficios potenciales para la madre justifican el riesgo potencial para el feto. Se ha establecido que Alatrín[®] tabletas se excreta en la leche humana y debido al riesgo potencial de los antihistamínicos para lactantes, particularmente para recién nacidos y bebés prematuros, se debe tomar una decisión acerca de suspender la lactancia o suspender la administración del fármaco. Se debe proceder con cautela cuando se administra Alatrín[®] a niños menores de dos años. En pacientes con menoscabo grave de la función hepática, se les debe administrar una dosis menor recomendada de 5 mg ó 5 ml una vez al día, ó 10 mg ó 10 ml en días alternos, ya que estos pacientes pueden tener una depuración más lenta de Alatrín[®]. **Sobredosis:** Hasta la fecha no han ocurrido sobredosis con Alatrín[®]. Una sola toma de 250 mg no produjo efectos adversos. En el caso de una sobredosis, el tratamiento que debe iniciarse inmediatamente es sintomático y coadyuvante. **Posología y administración:** Adultos y niños mayores de 12 años: 1 tableta ó 2 cucharaditas una vez al día. Niños de 2 a 12 años, 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. **Presentación:** Caja por 10 tabletas (Reg. San. INVIMA No. M-002950). Jarabe, fresco por 60 ml (Reg. San. INVIMA No. M-002955)

Mayor información disponible a solicitud del cuerpo médico en Santafé de Bogotá, tel.: 230 3301; fuera de Bogotá al tel.: 9800 13302

Lupus eritematoso sistémico

*Lupus eritematoso sistémico asociado con lupus eritematoso tegumentario generalizado**

Marcela González Zapata
Clara Marcela Jaramillo García
Walter León Herrera

RESUMEN

Se informa el caso de una paciente de 39 años, con lupus eritematoso tegumentario, quien durante 9 años no presentó ningún síntoma extracutáneo; al cabo de este tiempo, inicia manifestaciones de lupus eritematoso sistémico, tales como artritis, pleuritis y trombocitopenia. Se analiza el comportamiento de los autoanticuerpos en esta paciente y la relación con las manifestaciones clínicas que ella presenta.

Palabras clave: lupus eritematoso discoide, lupus eritematoso sistémico.

INTRODUCCIÓN

Sobre la relación del lupus eritematoso tegumentario (LET) con el lupus eritematoso sistémico (LES) se conoce que sólo el 5% de los pacientes con LET desarrollan LES y que, de éstos, los que más riesgos tienen son los que se presentan con LET generalizado, telangiectasias periungueales, eritrosedimentación persistentemente elevada, leucopenia y anticuerpos antinucleares (ANAS) positivos.^{1,2}

CASO CLÍNICO

Paciente de 39 años, sexo femenino, quien a los 15 años inició con lesiones eritemato-descamativas en región malar, con áreas de atrofia y taponamiento folicular. El cuadro progresa durante varios años, comprometiendo con las mismas lesiones toda la cara, región pre-esternal, bra-

zos y cuero cabelludo, donde deja como secuela una alopecia cicatrizal (Figura 1).

La paciente durante 9 años no presentó ninguna manifestación extracutánea. Al cabo de este tiempo empiezan las manifestaciones sistémicas incluidas dentro de los criterios de la Asociación Americana de Reumatología (ARA) para diagnóstico de LES, tales como: artritis de ambas rodillas, serositis manifestada como pleuritis, trombocitopenia, ANAS positivos, fotosensibilidad y LET.¹ Además, presentó Síndrome de Waldenstrom (trombosis de la arteria cerebelar media), trombosis de miembro inferior izquierdo y úlceras por vasculitis en ambas extremidades.

Entre los exámenes que se le realizaron en estos años la paciente ha tenido hemoglobina, hematocrito y sedimentación normales; plaquetas que han estado entre 90.000 y 215.000; proteína C reactiva normal; TP y TPT dentro de límites normales y exámenes oftalmológicos sin alteraciones retinales. Durante el curso de la enfermedad no ha presentado compromiso renal comprobado por múltiples

Marcela González Zapata, R II Dermatología, Instituto de Ciencias de la Salud (CES), Medellín.

Clara Marcela Jaramillo García, Dermatóloga, Docente, Instituto de Ciencias de la Salud (CES), Medellín.

Walter León Herrera, Patólogo, Docente, Instituto de Ciencias de la Salud (CES), Medellín.

* Presentado en la "Reunión de los Jueves" de la Sociedad Antioqueña de Dermatología (SADE), y en el Simposio Internacional del CES, 03-00, Medellín, Colombia.

Correspondencia: sanvez@epm.net.co

Lupus eritematoso sistémico



Figura 1. Paciente con compromiso de la región malar que se extiende hasta la mandíbula, región auricular y cuero cabelludo con lesiones eritematosas, atróficas depigmentación, y taponamiento folicular.

citoquímicos de orina, BUN, creatinina, proteinuria en orina de 24 horas y depuración de creatinina normales. Relacionado con épocas de actividad franca de la enfermedad, presentó disminución del C3 y C4. En cuanto a la inmunofluorescencia de piel sana expuesta, tuvo al inicio de la enfermedad una que reportó depósitos de IgM y C3 en la unión dermo-epidérmica y un control hace 2 meses que fue negativa.

Los resultados de los autoanticuerpos en esta paciente son:

ANAS:	positivos. 1:640 con patrón homogéneo
Anti-DNA nativo:	negativo
Anti-RNP:	31.3 (normal: < 20)
Anti-Sm:	22.3 (normal: < 20)
Anti-Ro:	42.3 (normal: < 20)
Anti-La:	20 (normal: < 20)
Antifosfolípidos:	negativo

HISTOLOGÍA

A la paciente se le han realizado múltiples biopsias, en las que se observan cambios consistentes con taponamiento folicular, folículos pilosos atróficos y disminuidos en número, y membrana basal con vacuolización y reforzamiento eosinofílico; además, zonas de edema en la dermis papilar (Figura 2).

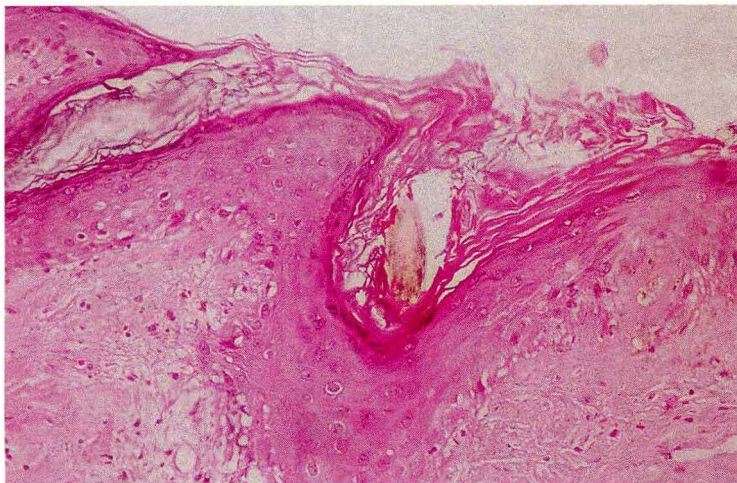


Figura 2. Se observa un epitelio atrófico con hiperqueratosis en el infundíbulo folicular, e infiltrado linfocítico en la unión dermoepidérmica que induce degeneración hidrópica de la membrana basal.

Lupus eritematoso sistémico

DISCUSIÓN

Haciendo un análisis del comportamiento de cada uno de los anticuerpos en esta paciente, y su asociación con el curso y manifestaciones clínicas de la enfermedad, tenemos:

ANAS: positivos 1:640 patrón homogéneo.

Estos autoanticuerpos son poco específicos de LES y aparecen en el 95% de los pacientes con esta enfermedad. Son considerados actualmente una prueba de tamizaje más que diagnóstica. Exhibe 6 patrones asociados con los antígenos con los cuales reaccionan los anticuerpos, siendo éstos el patrón homogéneo, periférico, moteado, nucleolar, centromérico y citoplasmático.^{2,3}

Anti-DNA nativo: negativo.

Se considera buen marcador de LES, se presenta en el 60-70% de los pacientes; su presencia está asociada con nefropatía lúpica y fluctúan con la actividad de la enfermedad. Poco comunes en LET.^{2,3}

Anti-Sm: 22.3 (normal: < 20).

Este anticuerpo es altamente específico de LES y se presenta en el 30% de los pacientes con esta enfermedad. Se sabe que cuando se encuentra asociado con Anti-RNP positivo es protector de nefropatía, como ocurre en nuestra paciente.^{2,3}

Anti-RNP: 31.3 (normal: < 20).

Se encuentra asociado generalmente con enfermedad mixta del tejido conectivo y sólo se presenta en el 45% de los pacientes con LES. Cuando un paciente tiene asociado un Anti-DNA nativo negativo, como nuestra paciente, el riesgo de enfermedad renal es bajo.³

Anti-Ro: 42.3 (normal: < 20).

Está asociado principalmente con síndrome de Sjogren, lupus subagudo y lupus neonatal. Es positivo en

el 25-40% de los pacientes con LES. Es un factor adicional que predispone a fotosensibilidad. Cuando se presenta con Anti-La positivo el riesgo de nefritis es bajo, y cuando se asocia con complemento bajo y Anti-Ro positivo las manifestaciones cutáneas son severas.^{3,4}

Anti-La: 20 (normal: < 20)

Se presenta sólo en el 10-15% de los pacientes con LES y siempre está asociado con Anti-Ro positivo.^{3,4}

Antifosfolípidos: negativo

Es positivo en el 30% de los pacientes con LES. Se asocia con manifestaciones clínicas características tales como trombosis, abortos a repetición, anemia hemolítica y trombocitopenia.^{3,5}

En conclusión, se presenta el caso de una mujer de 39 años con historia de un LET generalizado, que después de 9 años de compromiso puramente cutáneo, empieza a presentar manifestaciones de LES, y que probablemente por el comportamiento de los autoanticuerpos anteriormente mencionados, ha estado protegida de presentar daño renal.

SUMMARY

A case of a 39-year-old woman with discoid lupus erithematosus, who for 9 years did not have any other systemic manifestation is presented. After this period of time, she started to have clinical manifestations of systemic lupus erithematosus, such as arthritis, pleuritis, and thrombocytopenia. The significance of the autoantibodies in this patient was studied, and how it relates to the clinical manifestations.

Key words: discoid lupus erithematosus, systemic lupus erithematosus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sontheimer R.D. Lupus Erythematosus. En: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Dermatology in General Medicine*, 5ª. ed., New York, McGraw-Hill 1999:1993.
2. Callen JP. Collagen Vascular diseases. *Med Clin NA* 1998; 82:1217-1237.
3. Laman SD, Provost TT. Cutaneous manifestations of Lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:195-212.
4. Provost TT, Watson R, Simmons-O'Brien E. Significance of the anti-Ro (SS-A) antibody in evaluation of patients with cutaneous manifestations of a connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:147-169.
5. Panush R, Greer JM, Morshedjian KK. What is Lupus?, What is not Lupus?. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19:223-234.

Lo nuevo
Translúcido...



... exclusiva protección solar y
maquillaje, en un solo paso

Sunaid®

Polvo compacto

*el protector solar
para el rostro de la mujer*



Pantalla solar :

Por su contenido de sustancias opacas a la radiación como el Dióxido de Titanio micronizado y el Oxido de Zinc que reflejan la radiación UVA y UVB, **Sunaid** es una efectiva pantalla solar.



Doble protección contra los rayos UVB:

Adicionalmente a los bloqueadores físicos, **Sunaid** incorpora a su formulación el Octilmetoxicinamato, eficaz filtro químico de la radiación UVB.



Exclusiva fórmula en polvo compacto:

La original fórmula de Sunaid : garantiza una completa y duradera protección solar, a la vez que proporciona a la piel un aspecto natural y sin brillo gracias a sus presentaciones tonalizadas que se adecúan a los diferentes tipos de piel (1, 2, 3 piel clara; 4, 5, 6 piel oscura) .

Sunaid® Estuche x 12 g en tono claro y en tono oscuro


NovaDerma
LABORATORIOS

Teléfonos 4365103 - 2528629 A.A.101001 Santafé de Bogotá

Para sus pacientes enfrentados a un futuro sin cabello



El primer tratamiento oral
para la pérdida de cabello
con patrón masculino.
Solo para hombres.

Estudios clínicos de hasta dos años demuestran eficacia en hombres 18 a 41 años, con pérdida de cabello leve a moderado en las áreas del vertex y frontal. No se ha establecido eficacia en el área de recesión bitemporal.¹

Detuvo la pérdida de cabello

83% de los hombres tomando PROPECIA^{MR} mantuvo o aumentó el recuento de cabellos (v. 28% placebo) en estudios vertex en el mes 24. Resultados pueden ser visibles en el 3^{er} mes basado en la auto-evaluación del paciente.¹

Crece cabello natural y visible

66% de los hombres tomando PROPECIA notó un crecimiento de cabello visible (v. 7% placebo) en estudios del área vertex, basado en evaluación global fotográfica. Además, los investigadores evaluaron que 80% de los pacientes demostraron mejoría (vs. 47% placebo).¹

Excelente perfil de seguridad

<2 Cada efecto adverso asociado con la droga ocurrió en <2% de los hombres.¹

Efecto Adverso en 12 Meses	PROPECIA 1mg (N=945)	Placebo (N=934)
Disminución de la libido	1.8%	1.3%
Disfunción eréctil	1.3%	0.7%
Irregularidades de eyaculación (principalmente menor volumen de eyaculación)	1.2%	0.7%

Los pacientes completaron un cuestionario auto-administrado para detectar cambios más sutiles en la función sexual; los resultados fueron consistentes con este cuadro.

La conveniencia de una dosis oral

Una tableta de 1mg, una vez al día.¹

No usar en mujeres o niños

Mujeres que están o pueden estar embarazadas no deben usar PROPECIA ni manipular tabletas rotas o partidas ya que PROPECIA puede causar anomalías en los genitales externos del feto masculino.¹

Si no ha visto resultados positivos en 12 meses de tratamiento continuo, es poco probable que el seguimiento del mismo le sea beneficioso.

Antes de prescribir PROPECIA, por favor refiérase a la información para prescribir adjunta.

El Original
Propecia^{MR}
(finasteride, MSD)

 **MERCK SHARP & DOHME**
09-99-PPC-98-CANDEAN-3267-C

1. Datos en archivo, MSD-CANDEAN.

+ Marca registrada de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., E.U.A.
©1998 de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., E.U.A. Derechos reservados.

Mucinosi s folicular en un niño*

Mucinosi s folicular en un niño*

Marcela González Z.
Laureano Osorio G.
Walter León Herrera

RESUMEN

Paciente de 14 años, sexo masculino, con cuadro clínico de 1 año de evolución de placas de superficie micropapular con ausencia de pelos, localizadas en cuello, espalda y rodillas asintomáticas.

La histología revela depósito de mucina en la dermis alrededor de los folículos, confirmado por tinción con hierro coloidal. Estos hallazgos son consistentes con el diagnóstico de Mucinosi s folicular.

Palabras clave: mucinosi s, folicular, cutáneas.

INTRODUCCIÓN

Las mucinosi s cutáneas representan un grupo heterogéneo de enfermedades, en las cuales la mucina se acumula en la piel o en los folículos. La mucina es una sustancia gelatinosa compuesta de glucosaminoglicanos, especialmente ácido hialurónico y dermatan sulfato ligado a pequeñas cantidades de condroitin sulfato y heparin sulfato. Aunque las causas de las mucinosi s permanecen aún sin conocerse, éstas se pueden dividir en dos grupos: el primero en el que el depósito de mucina es el signo histológico principal, porque produce lesiones que son clínicamente distinguibles (mucinosi s primarias ó cutáneas específicas), y el segundo grupo, donde el depósito de mucina es un hallazgo histológico asociado con otros (mucinosi s secundarias o lesiones asociadas con depósito de mucina).

CASO CLÍNICO

Paciente de 14 años, sexo masculino, con lesiones de 1 año de evolución que se iniciaron como máculas hipocrómicas en cuello, espalda y rodillas, las cuales fueron progresando a placas levemente eritematosas de superficie micropapular, con pérdida de pelo en estas zonas. Las lesiones eran asintomáticas y no había recibido tratamientos previos (Figura 1).

Al examen físico el paciente presentaba placas de superficie micropapular de un tamaño aproximado de 4-5 cm



Figura 1. Clínica Placa de superficie micropapular localizada en el cuello.

de ancho por 3 cm de largo, localizadas en los sitios anteriormente descritos. No tenía antecedentes personales ni familiares de importancia.

Se toman biopsias de las diferentes placas, donde se observa un depósito de mucina folicular que se confirma con la tinción de hierro coloidal. Con los hallazgos clínicos y la histología se hace un diagnóstico de mucinosi s folicular (Figura 2).

DISCUSIÓN

Las mucinosi s cutáneas primarias, también llamadas mucinosi s cutáneas específicas, están divididas en mucinosi s dérmicas y foliculares; éstas últimas, a su vez, se clasifican en mucinosi s folicular de Pinkus y mucinosi s folicular como urticaria. El cuadro clínico e histopatológico de nuestro paciente correspondería al de la mucinosi s folicular de Pinkus.¹

Esta entidad fue descrita por primera vez por Pinkus en 1957, y es llamada también alopecia mucinosa. Se puede clasificar en tres patrones clínicos; el primero se presenta en niños y adultos jóvenes, y se caracteriza por presentar lesiones localizadas principalmente en cabeza y cuello; el curso

Marcela González, RII Dermatología, Instituto de Ciencias de la Salud (CES), Medellín.

Laureano Osorio, Docente Dermatología CES, Medellín.

Walter León Herrera, Patólogo, Instituto de Ciencias de la Salud (CES), Medellín.

* Presentado en la "Reunión de los Jueves" de la Sociedad Antioqueña de Dermatología (SADE), Medellín.

E-mail: sanvez @epm.net.co

Mucinosi folicular en un niño

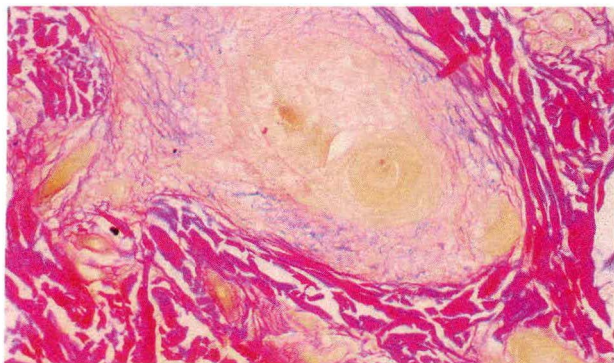


Figura 2. Histología depósito de mucina folicular. Tinción con hierro coloidal.

general de estas lesiones es a la remisión espontánea en meses hasta 2 años en promedio. El segundo patrón se presenta en pacientes un poco mayores donde las lesiones tienden a ser más generalizadas, y aunque la patología es benigna el curso suele ser más crónico con historia de recaídas. El tercer patrón ocurre en adultos y está asociado con enfermedades linfoproliferativas, incluyendo la micosis fungoides a la que puede preceder en un 15% de los casos.² En los tres grupos las lesiones están caracterizadas por presentar pápulas foliculares con alopecia.

La mucinosi folicular en niños es una entidad poco común, y aunque generalmente está asociada con buen pronóstico, un curso benigno y una remisión espontánea de las lesiones, hay informes en la literatura que demuestran la presencia de una enfermedad más agresiva en algunos de estos niños, que puede progresar hasta la micosis fungoides.³ Se han propuesto varios criterios para diferenciar la mucinosi folicular idiopática de curso benigno con la asociada con micosis fungoides. Entre éstos están: el grado de depósito de la mucina sugiriendo que es menos prominente en la micosis fungoides; el porcentaje de eosinófilos, el grado de infiltrado perianexial y la pre-

sencia de infiltrado en banda.⁴ Nickoloff y Wood⁵ reportaron que en la forma juvenil benigna el infiltrado linfocítico sólo se confinaba alrededor del folículo o los vasos, y que no había extensión hacia la epidermis ni dermis reticular; además, que no se presentaba formación de microabscesos de Pautrier ni había en el infiltrado plasmocitos y eosinófilos.

Estudios de clonalidad también han tratado de diferenciar la mucinosi folicular idiopática de la asociada con micosis fungoides, llegando a la conclusión que la expansión clonal no es sinónimo de malignidad, pero sí indica una proliferación anormal de células que pueden progresar a malignidad.³

Como no hay ninguna característica completamente confiable que diferencie estos tipos de mucinosi⁴, se sugiere que los niños a los que se les diagnostique una mucinosi folicular deben ser seguidos para descartar que desarrollen en el curso de la enfermedad una micosis fungoides.³

No hay un tratamiento estándar que sea efectivo para todos los pacientes con mucinosi folicular; se han propuesto diferentes tratamientos como los esteroides tópicos, la radiación, el uso de interferon α -2b, terapia con psoralenos más luz ultravioleta A (PUVA), dapsona e indometacina, todos ellos con respuestas variables. Nuestro paciente esta siendo tratado con esteroides tópicos, presentando buena respuesta al tratamiento.²

SUMMARY

A case of a 14 year-old boy with 1 year of evolution of erythematous plaques with follicular papular surface and alopecia on neck, back and knees, is presented.

Histology shows mucin deposit in dermis around the follicles, which was confirmed with special staining techniques using colloidal iron. These clinical findings are related with follicular mucinosi.

Key words: follicular, mucinosi.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rongioletti F, Rebora A. Les Mucinoses cutaneés. *Presse Med* 1996; 25:631-636.
2. Gregory P, et al. Follicular mucinosi presenting as an acneiform eruption: Report of four cases. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:849-851.
3. Hess Schmid M, Dummer R, Kempf W, et al. Mycosis fungoides with mucinosi follicularis in childhood. *Dermatology* 1999; 198:284-287.
4. Mehregan DA, Gibson LE, Muller SA. Follicular mucinosi: Histopathologic review of 33 cases. *Mayo Clinic Proc* 1991; 66:387-390.
5. Nickoloff BJ, Wood C. Benign idiopathic versus mycosis fungoides associated follicular mucinosi. *Pediatr Dermatol* 1985; 2:201-206.



Virex®

El manejo integral del herpes

- ◆ **Acción antiviral** altamente específica ya que se activa únicamente en presencia del virus, sin ocasionar perjuicio en su ausencia.
- ◆ **Disminuye** la duración de los síntomas y de las lesiones.
- ◆ **La terapia** de elección en infecciones herpéticas.
- ◆ **Acción combinada** (sistémica y local) que permite **"El manejo integral del herpes"**.

	Tratamiento sistémico	Tratamiento tópico
Herpes Genital	▶ Virex® 400	▶ Virex® UNGUENTO TOPICO ▶ Virex® CREMA VAGINAL
Herpes Zóster	▶ Virex® 800	▶ Virex® SPRAY
Varicela	▶ Virex® PEDIATRICO ▶ Virex® 200	▶ Virex® SPRAY
Queratoconjuntivitis herpética y herpes zóster oftálmico	▶ Virex® 200 ▶ Virex® 400 ▶ Virex® 800	▶ Virex® UNGUENTO OFTALMICO
Gingivoestomatitis herpética	▶ Virex® PEDIATRICO ▶ Virex® 200	▶ Virex® LABIAL
Herpes Labial	▶ Virex® 200	▶ Virex® LABIAL
Infecciones herpéticas severas	▶ Virex® INYECTABLE	



En Herpes... ...cuando su paciente requiera además de eficacia, mayor comodidad posológica... **Valcyclo^r*** le brinda la mejor opción.

Valcyclo^r*

VALACYCLOVIR

comodidad posológica para su paciente con herpes genital y zóster

Posología:

En Herpes Genital

Valcyclo^r 500 mg
Caja x 10 Tab

2 Tab. / día
1 c / 12 h. x 5 días

Valcyclo^r 1 g
Caja x 5 Tab

1 Tab. / día
x 5 días

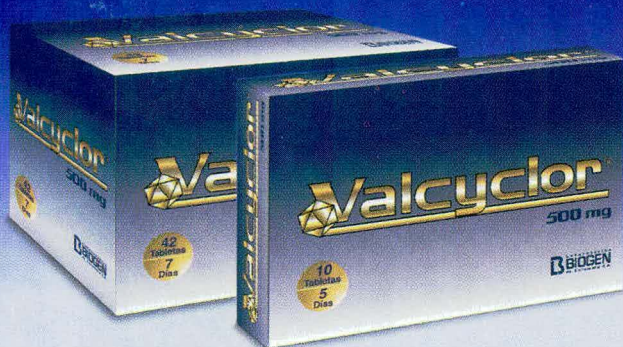
En Herpes Zóster

Valcyclo^r 500 mg
Caja x 42 Tab

6 Tab. / día
2 c / 8 h. x 7 días

Valcyclo^r 1 g
Caja x 21 Tab

3 Tab. / día
1 c / 8 h. x 7 días



Registro Invima: M-005740



Registro Invima: M-13745

Por su excelente biodisponibilidad reduce el número de ingestas diarias, garantizando la adherencia del paciente a la terapia antiherpética.

Quiste del rafé medio del pene*

Quiste del rafé medio del pene*

Luz Adriana Vásquez O.
Guillermo Jiménez C.
Luz Stella Abisaad
Rodrigo Restrepo Molina

RESUMEN

Se informa el caso de un niño de 3 años, quien desde el nacimiento presenta pápula color piel, asintomática, localizada en la cara ventral del pene.

Se hace diagnóstico de quiste del rafé medio, el cual representa una separación anormal del epitelio columnar de la uretra que ocurre en jóvenes y se caracteriza por la presencia de pápulas solitarias, localizadas con mayor frecuencia en el glande. El diagnóstico se confirma con la histopatología y más específicamente con inmunohistoquímica. El tratamiento es quirúrgico.

Palabras clave: quiste del rafé medio.

HISTORIA CLÍNICA

Niño de 3 años de edad, quien consultó por presentar lesión asintomática en pene desde el nacimiento. Al examen físico presentaba una pápula color piel, de consistencia blanda, poco móvil, indolora, localizada en pene (Figura 1).

Con diagnóstico de quiste del rafé medio, el paciente fue programado para resección quirúrgica. El estudio histopatológico a la tinción con hematoxilina-eosina demostró la presencia de un quiste rodeado por epitelio columnar pseudoestratificado (Figura 2). Se hizo el diagnóstico de quiste del rafé medio, el cual fue confirmado mediante la coloración de PAS.

COMENTARIOS

El quiste del rafé medio del pene representa, más que un defecto en el cierre del rafé medio, una separación anormal del epitelio columnar uretral. Sin embargo, se han postulado tres teorías para tratar de explicar su origen.¹



Figura 1. Pápula color piel en pene desde el nacimiento.

1. Ocurren por un defecto en el cierre embriológico del rafé medio, puesto que durante el desarrollo de los genitales externos hay una fusión incompleta de los pliegues uretrales, lo cual facilita la presencia de restos de epitelio uretral a través del rafé medio.
2. Son quistes ricos en células mucosas que se desarrollan a partir de las glándulas periuretrales ectópicas de Littre, o de los conductos parauretrales externos.
3. O bien, hay un sobrecrecimiento del epitelio columnar después del cierre del rafé medio, llevando a la formación de quistes no mucinosos.

Es más frecuente en jóvenes por considerarse una lesión congénita; sin embargo, se han reportado casos en adultos, con posible asociación con trauma.^{1,2}

Luz Adriana Vásquez, RIII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Guillermo Jiménez C. MD, Dermatólogo Docente Departamento de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Luz Stella Abisaad MD, Dermatóloga Docente Departamento de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Rodrigo Restrepo M. MD, Patólogo, Docente Departamento de Patología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.
Correspondencia: Luz Adriana Vásquez, calle 78B 72 A-109, Clínica Universitaria Bolivariana, diagonal 75DD 4-41, teléfono 441 5900, Medellín, Colombia. E-mail: gigonzal epm.net.co.

* Presentado en la Reunión de los Jueves de la Sociedad Antioqueña de Dermatología (SADE), Medellín.

Quiste del rafé medio del pene

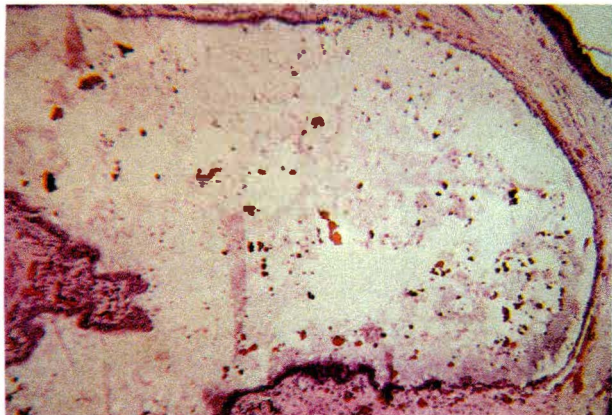


Figura 2. Hematoxilina-eosina: quiste rodeado por epitelio columnar pseudoestratificado.

Se localizan en la línea media del periné, desde el ano hasta el pene, ocurriendo con mayor frecuencia en glánde y escroto.²

Se caracteriza por la presencia de pápulas solitarias color piel, que miden generalmente milímetros o rara vez centímetros, asintomáticas.³

Ocasionalmente pueden sobreinfectarse, siendo la *Neisseria gonorrhoea* el agente implicado.¹

HISTOPATOLOGÍA

Los quistes están rodeados por epitelio columnar pseudoestratificado, constituido por 1-4 células, semejando el epitelio transicional de la uretra.⁴

Algunas de las células epiteliales pueden tener citoplasma claro por poseer mucina, y se han descrito oca-

sionalmente algunos quistes rodeados por epitelio ciliar. El diagnóstico se realiza con hematoxilina-eosina y PAS.

Estudios microestructurales demuestran que estos quistes están constituidos por mucosa uretral.⁵

Debe hacerse diagnóstico diferencial con poroma ecrico, hidroacantoma simple; fibroepitelioma de Pinkus, quiste epidermoide, divertículo uretral y quiste dermoide. El tratamiento es la resección quirúrgica.³

CONCLUSIONES

Los quistes del rafé medio son lesiones poco frecuentes, que ocurren en la línea media del periné como consecuencia del desarrollo embriológico anormal de los genitales masculinos. Son más frecuentes en la niñez, pero se han reportado casos en adultos. Histopatológicamente los quistes están constituidos por un epitelio pseudoestratificado en la dermis media. El tratamiento es quirúrgico.

SUMMARY

A case of a 3-year-old man with a 3-year history of a papule on ventral aspect of the penis is presented. Clinical and histopathological examination revealed a median raphe cyst. Median raphe cyst of the penis represents an anomalous separation of urethral columnar epithelium from the urethra, that arises usually in young adults. They are solitary papules located most commonly on the glans. The diagnostic is histopathological and with immunohistochemical analyses. The treatment is surgery.

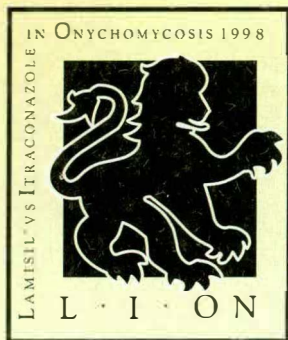
Key words: median raphe cyst.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharkey M, Grabski W, McCollugh MI et al. Postcoital appearance of a median raphe cyst. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:1273-1274.
2. Scelwyn M. Median raphe cyst of the perineum presenting as a perineal polyp. *Pathol* 1996; 28: 201-201.
3. Le Vasseur JC, Perry VE. Perineal Median Raphe Cyst. *Ped Dermatol* 1997; 14:391-392.
4. Nagore E, Sanchez JM, Febrer MI et al. Median raphe cyst of the penis: a report of five cases. *Pediatr Dermatol* 1998; 15:191-193.
5. Otsuka T, Ueda Y, Terauchi M et al. Median raphe cysts of the penis. *J Urol* 1998; 159:1918-1920.

Fungicida

Lamisil®
terbinafina

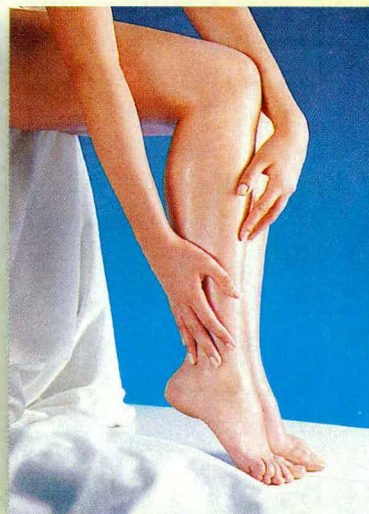


- Altas tasas de curación¹
- Corto tiempo de tratamiento¹
- Bajo índice de recidivas²
- Bien tolerado³

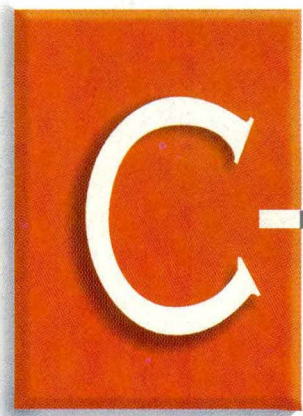
LAMISIL. Antimicótico oral y tópico. **Composición:** Terbinafina como clorhidrato: tabletas ranuradas de 250 mg. Terbinafina clorhidrato: crema 1%. Terbinafina como clorhidrato: solución y spray para administración tópica: 10 mg/lg. **Indicaciones terapéuticas:** Infecciones de las uñas, cabello, cuero cabelludo, piel, incluyendo dermatofitosis e infecciones por levaduras. Crema: Infecciones de las uñas, cabello, cuero cabelludo, piel, incluyendo dermatofitosis e infecciones por levaduras. Pityriasis versicolor. Ver información completa del producto. **Posología y método de administración:** Tabletas: la duración del tratamiento varía de acuerdo a la indicación y severidad de la afección. Niños: (2 años y más): <20 kg de peso corporal: 62.5 mg una vez al día; 20-40 kg de peso corporal: 125 mg una vez al día; >40kg de peso corporal: 250 mg una vez al día. Adultos: 250 mg una vez al día. Crema: Aplicar LAMISIL crema mañana y tarde en la zona afectada y en la superficie alrededor del área. La duración del tratamiento varía de acuerdo a la indicación y severidad de la afección. Ver información completa del producto. LAMISIL Spray y Solución: Dependiendo de la indicación. Se aplica en la zona de piel afectada y alrededor, una vez al día por una semana. Ver información completa. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes. **Advertencias:** Tabletas: Disfunción hepática crónica estable preexistente, estrecho seguimiento. En caso de signos o síntomas de disfunción hepática deberá verificarse el origen y discontinuarse la terapia con LAMISIL. Alteración de la función renal. Embarazo y lactancia. Crema: Para uso externo solamente; evitar el contacto con los ojos. Spray y Solución: deberá ser administrado con precaución en pacientes con lesiones en donde el alcohol podría ser irritante. LAMISIL Spray y Solución es únicamente para uso externo. Puede ser irritante para los ojos. No deberá utilizarse en la cara. **Interacciones con otros medicamentos:** Tabletas: De acuerdo a los resultados de los estudios llevados a cabo in vitro y en voluntarios sanos la terbinafina muestra un potencial insignificante para inhibir o incrementar la depuración de la mayoría de los medicamentos que son metabolizados vía citocromo P450 (p. ej. ciclosporina, terfenadina, triazolam, tolbutamida o anticonceptivos orales). Los estudios in vitro han demostrado que la terbinafina inhibe el metabolismo de C Y P 2D6. Por esto los pacientes que reciben concomitantemente tratamiento con medicamentos predominantemente metabolizados por esta enzima tales como los antidepresivos tricíclicos, betabloqueadores, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e IMAO tipo B deberán ser monitorizados, si los medicamentos suministrados tienen una estrecha ventana terapéutica (ver instrucciones). **Efectos secundarios:** Tabletas: Síntomas gastrointestinales, reacciones cutáneas (incluyendo casos muy raros de S. De Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) y muy raros casos de reacciones anafilactoides; poco comunes: trastornos del gusto; raros: disfunción hepato-biliar (incluyendo casos muy raros de falla hepática); muy raros: trastornos hematológicos (tales como neutropenia, granulocitosis, trombocitopenia). Tópico: Ocasionalmente enrojecimiento y prurito en el sitio de la aplicación. **Presentaciones:** LAMISIL 250 mg Caja por 14 tabletas (Reg. M-014163 M.S.) LAMISIL 1% crema Tubo X 15g (Reg. M-014164 M.S.) LAMISIL spray y solución frasco X 30 ml (Reg. Invima M-011379). Mayor información en la Dirección Médica de Novartis de Colombia S.A. Apartado Aéreo 12323 de Santafé de Bogotá. Tel.: 4206055/4206100 Exts.: 2356-2358 Fax: 2614276. ® Marca Registrada. Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza. S. S. 16.02.99.

REFERENCIAS:

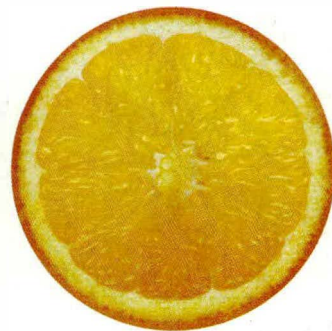
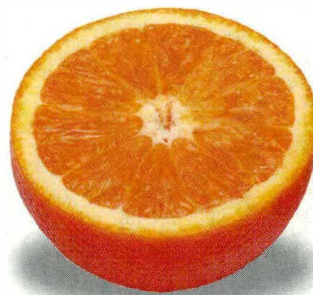
- Havu V. et al. "A study to compare the efficacy of Lamisil® (terbinafina) and Diflucan® (Fluconazol) in patients with onychomycosis". Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 1996. Vol 7 (suppl 2) p P154 (Abs. P132).
- Savin R. et al. "Efficacy and safety of terbinafina 1% solución in the treatment of Pityriasis Versicolor". Sandoz PH data on file.
- Hall M, Monka C, Krupp P, O'Sullivan D. "Seguridad de Terbinafina Oral. Resultados de un estudio de vigilancia realizado en 25.884 pacientes" Arch. Dermatol. 1997; 133: 1213-1219.2. Savin R. et al. "Efficacy and safety of terbinafina 1% solución in the treatment of Pityriasis Versicolor". Sandoz PH data on file.



NOVARTIS



C-vit



Crema facial hidratante antiarrugas 100% Vitamina C Pura y Fresca



INVIMA 2000AC00476

- Vitamina C encapsulada en microesferas en forma de L-ascorbil 2-fosfato magnésico ó ascorbato PMG, una forma estable de vitamina C (estabilidad garantizada). La encapsulación se obtiene mediante una trama de proteínas y polisacáridos naturales. Por acción de fosfatasa presentes en la piel, el ascorbato PMG se transforma en ácido L-ascórbico, la única forma activa de vitamina C. Además contiene agentes hidratantes y dermoprotectores (glicerina y dimethicona) y extractos de naranja.
- No graso, para todo tipo de piel
- Antioxidante, fotoprotector UVA/UVB
- Activador del colágeno
- Rápida Absorción
- Acción inmediata
- Reafirma, revitaliza, rejuvenece, protege e ilumina la piel
- Excelente tolerancia
- pH: 4



Carrera 49C No. 79-81
Barranquilla, COLOMBIA
e-mail: sescol1@celcaribe.net.co
Línea de atención al Cliente:

(5) 3687805



Grabador Esteve, 22
(46004) Valencia, España
[http:// www.sesderma.com](http://www.sesderma.com)
e-mail: ses@sesderma.com
Línea de atención al Cliente:

902 100 223

*Carcinoma escamocelular in situ y trasplante renal**

*Carcinoma escamocelular in situ y trasplante renal**

Luz Adriana Vásquez Ochoa

Beatriz Orozco Mora

Alejandro Vélez Hoyos

RESUMEN

Hombre de 50 años de edad, con placa violácea en índice derecho de un año de evolución. Historia de trasplante renal en tratamiento con ciclosporina y prednisona. Con diagnóstico clínico e histopatológico de enfermedad de Bowen, recibió tratamiento con crioterapia.

La alta incidencia de cáncer de piel en pacientes con historia de trasplante renal se atribuye al efecto de la inmunosupresión crónica. Estos tumores se caracterizan por ser agresivos e invasivos y las recurrencias son frecuentes. Existen diferentes modalidades de tratamiento, como cirugía, radioterapia y crioterapia.

Palabras clave: cáncer de piel, trasplante renal.

HISTORIA CLÍNICA

Hombre de 50 años, quien consultó por presentar placa rojo-violácea, descamativa, localizada en la falange distal del índice derecho (Figura 1).

Historia de trasplante renal hace 18 años por insuficiencia renal crónica, en tratamiento actual con ciclosporina y prednisona. Los exámenes paraclínicos: hemoleucograma, úrea, creatinina, citoquímico de orina y radiografía de tórax fueron normales.

El estudio de histopatología con hematoxilina-eosina reportó acantosis en epidermis, células disqueratóicas con citoplasma eosinofílico abundante, células atípicas y pleomórficas con núcleos hiper cromáticos, además de un infiltrado inflamatorio en dermis superior (Figuras 2, 3).

Con diagnóstico de carcinoma escamocelular *in situ* recibió como tratamiento tres sesiones de crioterapia, utili-



Figura 1. Placa eritemato-violácea descamativa en región periungueal del índice derecho.

zando el método abierto (spray), cada ciclo con tiempos de descongelación de 80 segundos. Se ha realizado seguimiento durante 1 año, sin presentar recidivas.

Luz Adriana Vásquez Ochoa MD, RIII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Beatriz Orozco Mora MD, Dermatóloga, Docente Departamento de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Alejandro Vélez Hoyos MD, Patólogo, Docente Departamento de Patología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Correspondencia: Luz Adriana Vásquez Ochoa, calle 78B 72 A-109, Clínica Universitaria Bolivariana, diagonal 75DD 4-41, teléfono 441 5900. E-mail: gizonzal@epm.net.co - Medellín, Colombia.

*Presentado en la "Reunión de los Jueves" de la Sociedad Antioqueña de Dermatología (SADE), Medellín.

Carcinoma escamocelular in situ y trasplante renal

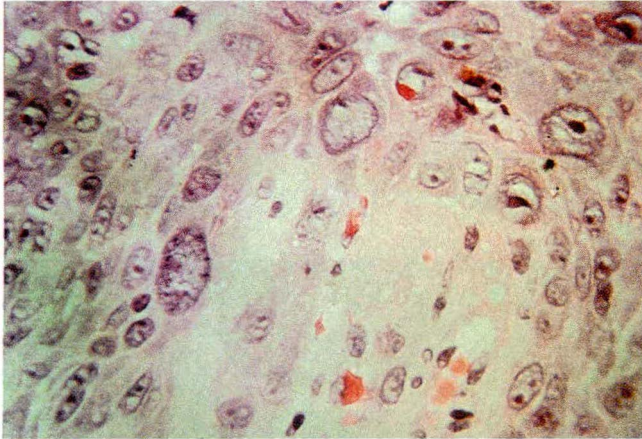


Figura 2. Células atípicas, pleomórficas y con núcleo hiper cromático 40X.

COMENTARIOS

La incidencia de neoplasias en receptores de trasplante renal es 2000 veces más frecuente que en inmunocompetentes.¹ Los informes más recientes indican que el cáncer de piel y los tumores linfoproliferativos son los más frecuentes, seguidos por el cáncer de riñón, cervix y vagina.² El carcinoma escamocelular es el más frecuente en los trasplantados renales (65%), seguido por el basocelular (10%), melanoma maligno (3%), carcinoma de células de Merkel y sarcoma de Kaposi (2%).

Se caracterizan por ser tumores agresivos, invasivos, de rápido crecimiento y las recurrencias son frecuentes.

Respecto a la fisiopatogenia, se ha involucrado el sistema mayor de histocompatibilidad HLA-A11 y HLA-DR. Se ha demostrado también que ocurre una mutación del gen p53 como factor oncogénico, y el grado de inmunosupresión es un factor determinante.¹

Como factores de riesgo se consideran el sexo masculino, edad comprendida entre 15 y 35 años, la radiación ultravioleta, antecedentes de infecciones por el papova virus humano (PVH) 5 y 8 e historia de diálisis.^{3,4}

El tratamiento inmunosupresor se constituye en un factor de riesgo según el régimen que se utilice. El riesgo con la asociación de ciclosporina, azatriopina y prednisona

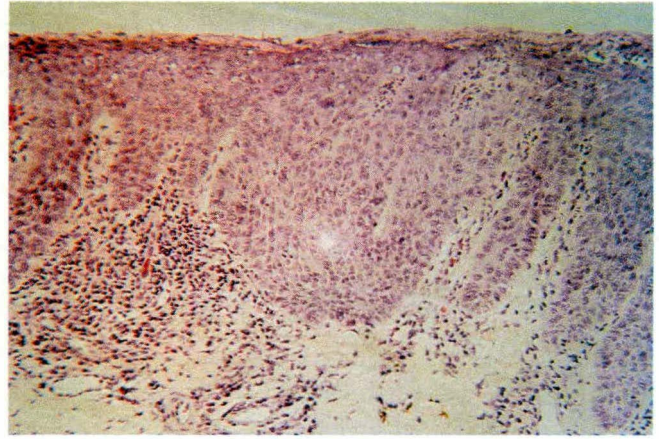


Figura 3. Acanthosis, disqueratosis e infiltrado inflamatorio en dermis superior 10X.

es mayor que con azatriopina más prednisona. A mayor tiempo de exposición y a mayores dosis y concentraciones sanguíneas, mayor riesgo de desarrollar carcinoma escamocelular.⁵

El diagnóstico del carcinoma escamocelular se realiza mediante los hallazgos clínicos e histopatológicos. Se han postulado múltiples modalidades de tratamiento para el carcinoma escamocelular, tales como betacarotenos, protección solar, crioterapia, radioterapia y cirugía.

Los retinoides orales tienen un efecto benéfico en la prevención del cáncer de piel en trasplantados renales.

CONCLUSIONES

Los pacientes sometidos a trasplante renal y a tratamiento inmunosupresor tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de piel, especialmente carcinoma escamocelular. Es importante, por lo tanto, detectar los factores de riesgo y realizar en ellos el diagnóstico y tratamiento oportunos.

SUMMARY

A case of a 50-year-old man with purplish plaque in right index, one year evolution, is presented. Renal transplant history. Cyclosporine and Prednisone treatment.

Carcinoma escamocelular in situ y trasplante renal

Clinical and histopathological examination revealed a Bowen disease. The treatment was cryosurgery.

A consistently increased incidence of skin cancer in renal transplant recipients has been attributed to the effect of chronic immunosuppression required to prevent transplant rejection.

Skin cancers in renal transplants are more aggressive and the relapses are frequent. There are different therapeutic modalities as surgery, radiotherapy and cryosurgery.

Key words: skin cancer, renal transplant.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barba A, Tessari G, Talamini G et al. Analysis of risk factors for cutaneous warts in renal transplant recipients. *Nephron* 1997; 77:422.
2. McCann J. Can skin cancers be minimized or prevented in organ transplant patients? *J Nat Cancer Inst* 1999; 91:911-913.
3. Cowen EW, Billingsley EM. Awareness of skin cancer by kidney transplant patients. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:697-701.
4. Newstead CG. Assessment of risk of cancer after renal transplantation. *Lancet* 1998; 351:1610-1611.
5. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: Randomised comparison of two cyclosporine regimens. *Lancet* 1998; 351:623-628.

Hidradenoma papilífero*

Hidradenoma papilífero*

Luz Adriana Vásquez O.
Guillermo Jiménez Calfat
Rodrigo Restrepo Molina

RESUMEN

Mujer de 56 años de edad, con pápula color piel de 2 años de evolución en región perianal. Con diagnóstico histopatológico de hidradenoma papilífero, fue sometida a resección quirúrgica.

El hidradenoma papilífero es un tumor con diferenciación apocrina, caracterizado por la presencia de un nódulo solitario, localizado en labios mayores, periné o región perianal.

Se localiza en dermis, es circunscrito y está rodeado por una cápsula fibrosa, con estructuras tubulares y quísticas en su interior. El tratamiento es quirúrgico.

Palabras clave: hidradenoma, apocrina.

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 56 años de edad, quien consultó por presentar una pápula color piel de 0.8 cm de diámetro, asintomática, localizada en la región perianal (Figura 1).

Se realizó resección quirúrgica, y el estudio de histopatología con la tinción de hematoxilina-eosina reportó un tumor benigno, constituido por una proliferación circunscrita de células en la dermis, rodeada por una cápsula fibrosa, sin conexión con la epidermis. Dentro del tumor se observaron estructuras quísticas y tubulares, además de pliegues papilares entre los espacios quísticos, con una doble capa de células secretoras alrededor de la luz y una capa externa de células cuboidales. Se encontró secreción por decapitación (Figura 2).

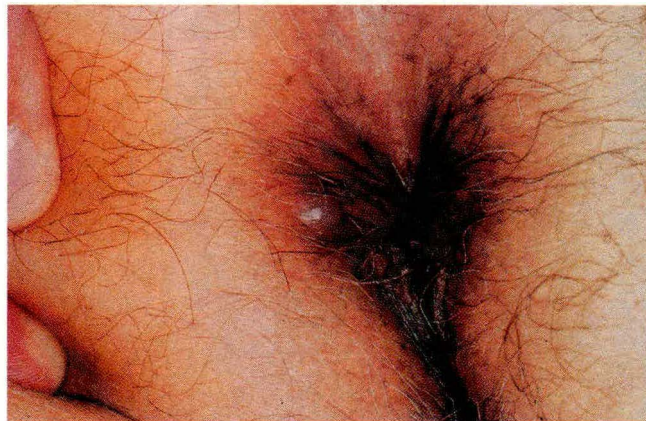


Figura 1. Pápula color piel asintomática en región perianal.

COMENTARIOS

El hidradenoma papilífero es un tumor papilar benigno, quístico, que se localiza en la región anogenital de mujeres con un rango de edad de 30-49 años. Son lesiones generalmente asintomáticas, ocasionalmente con dolor,

Luz Adriana Vásquez Ochoa MD, R III Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Guillermo Jiménez Calfat MD, Dermatólogo Docente Departamento de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Rodrigo Restrepo Molina MD, Patólogo, Docente Departamento de Patología Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

* Presentado en la "Reunión de los Jueves" de la Sociedad Antioqueña de Dermatología (SADE), Medellín.

Correspondencia: Luz Adriana Vásquez, calle 78B 72 A-109. Clínica Universitaria Bolivariana, diagonal 75DD 4-41, telefax 441 5900. E-mail: gigonat@epm.net.co Medellín, Colombia.

Hidradenoma papilífero

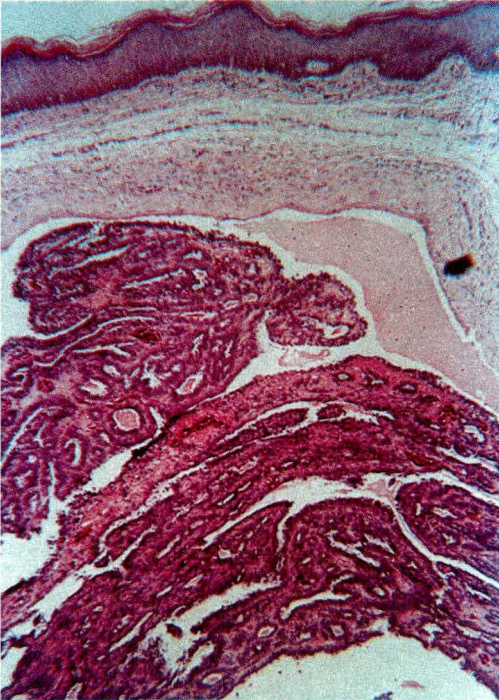


Figura 2. Hematoxilina-eosina: tumor benigno rodeado por una cápsula fibrosa, con estructuras quísticas en su interior.

sangrado o ulceración.¹ Se han informado casos en el sexo masculino.²

Clínicamente se manifiestan como una pápula roja y firme o como un nódulo umbilicado.

Se localizan con mayor frecuencia en la región anogenital; sin embargo, existen hidradenomas papilíferos ectópicos, ubicados donde existen glándulas apocrinas modificadas, como cabeza y cuello, párpados, espalda, mamas, axilas, extremidades o labios mayores.^{1,3}

Se ha demostrado la expresión de receptores estrogénicos en el hidradenoma papilífero anogenital¹; por tal razón, ocurren después de la pubertad.

El diagnóstico es histopatológico, donde se demuestra un nódulo quístico en la dermis, con papilas proyectadas desde la pared del quiste hacia su cavidad. La pared

está constituida por una capa basal de células pequeñas y una capa luminal de células grandes. En las papilas pueden observarse linfocitos y ocasionalmente células plasmáticas.¹

Con inmunohistoquímica se observan las células luminales con estereasa y fosfatasa ácida, PAS positivas.

El CD44 es un marcador que se expresa intensamente en las células que están en contacto con el estroma y focalmente en el lado luminal del hidradenoma papilífero.⁴

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con siringocistoadenoma papilífero, adenoma apocrino tubular, quistes epidérmicos, quistes de Bartholin, hemangiomas, nevus melanocíticos, queratosis seborreicas y neurofibromas.⁵ El pronóstico es bueno y el tratamiento es quirúrgico.

CONCLUSIONES

El hidradenoma papilífero es un tumor benigno con diferenciación apocrina, más frecuente en mujeres, y cuya localización predominante es la región anogenital.

El diagnóstico se realiza con la tinción de hematoxilina-eosina, y existen marcadores como el CD44 y la inmunohistoquímica como ayudas diagnósticas. Con la cirugía el tratamiento es definitivo.

SUMMARY

A case of a 56 year-old-woman with a 2-year history of a perianal papule is presented. Clinical and histopathological examination revealed a hidradenoma papilliferum. The treatment was surgical.

Hidradenoma papilliferum is a benign tumor with apocrine differentiation, usually on the labia majora or in the perineal or perianal region. It is located in the dermis, is well circumscribed, surrounded by a fibrous capsule and within the tumor one observes tubular and cystic structures. The treatment is surgery.

Key words: hidradenoma, apocrine.

Hidradenoma papilífero

BIBLIOGRAFÍA

1. Vang R, Cohen P. Ectopic hidradenoma papilliferum: A case report and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:115-118.
2. Loane J, Kealy WF, Mulcahy G. Perianal hidradenoma papilliferum occurring in a male: a case report. *Ir J Med Sci* 1998; 167:26-27.
3. Veraldi S, Schianchi VR, Marini D. Hidradenoma papilliferum of the vulva: report of a case characterized by unusual clinical behavior. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16:674-676.
4. Fernandez F, Puig L, Calatrava A et al. CD44 distribution in sweat gland tumors suggest it has different functional roles in the various cell types. *Am J Dermatopathol* 1996; 18:483-489.
5. Hood AF, Lumadue J. Benign vulvar tumors. *Dermatol Clin* 1992; 10:371-385.

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

Visitenos en Internet:
www.ScheringLatina.com.mx

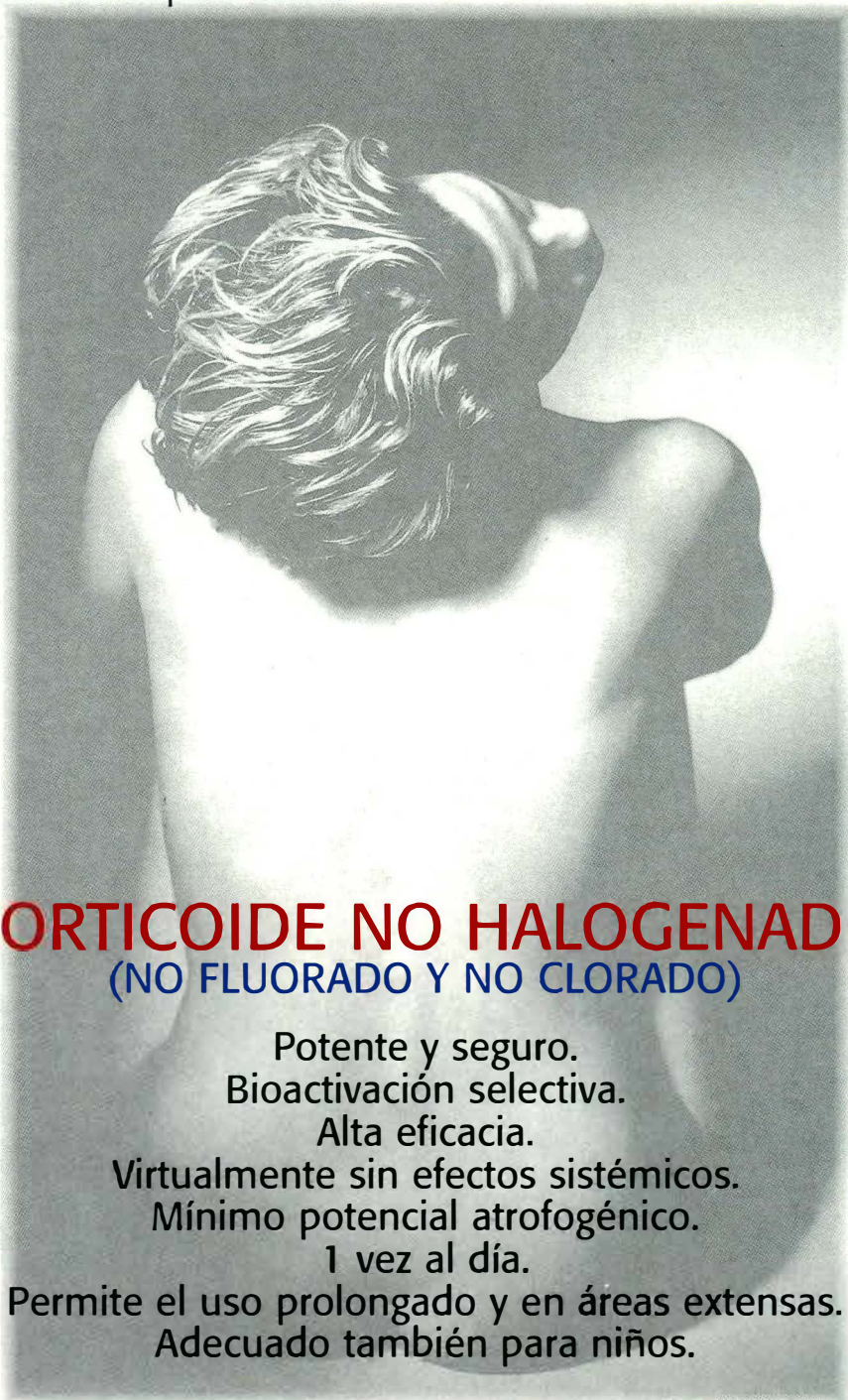
MÍRAME

ES **Diane[®] 35**

Para una piel más limpia *y bonita*

AdvANTAN

Aceponato de metilprednisolona



CORTICOIDE NO HALOGENADO (NO FLUORADO Y NO CLORADO)

Potente y seguro.
Bioactivación selectiva.
Alta eficacia.
Virtualmente sin efectos sistémicos.
Mínimo potencial atrofogénico.
1 vez al día.
Permite el uso prolongado y en áreas extensas.
Adecuado también para niños.

La piel es nuestro mundo



Resúmenes de la literatura

ESCORBUTO EN ADULTOS

Hirachmann JV et al. J Am Acad Dermatol 1999; 4:895.

Los humanos requieren de fuentes exógenas como la vitamina C, la cual obtienen principalmente de las frutas y las verduras. El escorbuto se desarrolla por un consumo inadecuado de estos alimentos, ya sea por ignorancia acerca de su nutrición, desórdenes psiquiátricos, alcoholismo o aislamiento social.

La fatiga, el primer síntoma, aparece 9-12 semanas después de esta deficiencia, y los síntomas cutáneos 3-4 meses después. En piel encontramos: hiperqueratosis folicular, hemorragias perifoliculares, xerosis, edema de miembros inferiores, equimosis y pobre cicatrización.

En este artículo los autores realizan una actualización de la enfermedad, presentando una visión de ella por la historia, patogénesis, características clínicas y tratamiento.

CÁNCER DE PENE EN PACIENTES CON LÍQUEN ESCLEROSO EN GENITALES

Nasca MR et al. J Am Acad Dermatol 1999; 41:911.

El propósito de los autores es estudiar el riesgo de 86 pacientes con diagnóstico de líquen escleroso en pene de desarrollar degeneración maligna. Cambios malignos fueron encontrados en 5.8% de los pacientes estudiados; 4 de los 5 pacientes con cambios neoplásicos en pene presentaron un PCR positivo para papilomavirus (PVH) 16; resaltan, además, el papel que el PVH juega en esta transformación. Concluyen que los pacientes con líquen escleroso en pene presentan riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas, carcinoma verrugoso y eritroplasia de Queyrat.

FALLA PARA DEMOSTRAR TAQUIFILAXIS TERAPÉUTICA A LOS ESTEROIDES TÓPICOS EN PACIENTES CON PSORIASIS.

Miller JJ et al. J Am Acad Dermatol 1999; 41:546.

La taquifilaxis se define como "la disminución rápida de la respuesta a un medicamento o a un agente físico después de unas pocas dosis". En encuesta realizada entre dermatólogos se encontró que el 57% de ellos creen que este fenómeno ocurre cuando tratan pacientes con placas de psoriasis, en un lapso de tiempo de 8 semanas. Sin

embargo, en este estudio de 12 semanas la taquifilaxis no se detectó de acuerdo con parámetros clínicos determinados por los investigadores. Los autores terminan preguntándose si en realidad este fenómeno ocurre en pacientes con psoriasis, o si, aquello que los dermatólogos llaman taquifilaxis en su práctica clínica, pueda corresponder a otros factores (efectividad limitada del esteroide, exacerbación de la psoriasis, etc). Concluyen que es necesario realizar estudios más amplios y mejor controlados para dar respuesta a este interrogante.

ERISIPELAS AMPOLLOSAS: ESTUDIO RETROSPECTIVO EN 26 PACIENTES

Guberman D et al. J Am Acad Dermatol 1999: parte I, 41:733.

La erisipela es una forma superficial de celulitis producida por estafilococo y estreptococo principalmente. En los últimos 5 años los autores encuentran 26 pacientes con la forma ampollosa de erisipela que compromete miembros inferiores. El mecanismo de formación de esta ampolla no es claro, y recomiendan no hacer biopsia por la probabilidad de causar una úlcera secundaria en un miembro ya bastante comprometido. Concluyen los investigadores que estas formas severas de celulitis requieren un tratamiento intrahospitalario más prolongado, que aquellos pacientes con la forma no ampollosa de erisipela, durante 20 días (rango entre 12 y 46 días) y un seguimiento médico prolongado.

LÍQUEN PLANO ORAL: HALLAZGOS CLÍNICOS EN PACIENTES CON SEROLOGÍA POSITIVA Y NEGATIVA PARA EL VIRUS DE LA HEPATITIS C

Mignogna MD et al. Intern J Dermatol 2000; 39:134.

El líquen plano es una enfermedad inflamatoria mucocutánea crónica, de etiología incierta, que frecuentemente compromete la mucosa oral, en donde se presenta bajo 6 formas clínicas que pueden aparecer separada o simultáneamente: reticular, papular, placa, atrofia, erosiva y ampollosa.

Los autores estudiaron 263 pacientes con líquen plano oral, con un promedio de edad de 55.5 años. Encontraron 76 pacientes con serología positiva para hepatitis C y 187 pacientes con hepatitis C negativa. Las características clínicas en ambos grupos fueron la presencia de formas mixtas.

Resúmenes de la literatura

ACANTOLISIS INDUCIDA POR UV-B EN PÉNFIGO FOLIÁCEO ENDÉMICO (FOGO SELVAGEM) Y PÉNFIGO VULGAR.

Reis V y el Grupo Cooperativo de Investigación sobre fogo salvaje. J. Am Acad Dermatol 2000; 42:571.

La forma endémica del pénfigo foliáceo es conocida como fogo salvaje. Ha sido descrita en ciertas regiones del Brasil y recientemente en Colombia y Túnez. Clínicamente se caracteriza por la presencia de ampollas superficiales que fácilmente se erosionan y se extienden a mucosas. Las lesiones se inician en cara, hombros, región preesternal y subsecuentemente comprometen otras partes del cuerpo; en algunos casos se llega a eritrodermias exfoliativas.

El propósito de este estudio fue investigar el papel de la exposición a UVB en la producción de acantolisis en estos pacientes. Para ello se estudiaron 3 grupos de pacientes: 21 pacientes con fogo salvaje, 8 pacientes con pénfigo vulgar y pacientes control. Los investigadores llegaron a la conclusión que la exposición a UVB en la mayoría de los pacientes pénfigo vulgar y fogo salvaje precipitan la aparición de acantolisis y, por lo tanto, la prescripción de protectores solares es importante como parte de su tratamiento.

DOSIFICACIÓN DE CICLOSPORINA MICROEMULSIÓN INDEPENDIENTE DEL PESO CORPORAL ES EFECTIVA EN DERMATITIS ATÓPICA SEVERA Y MEJORA LA CALIDAD DE VIDA.

Czech W et al. J Am Acad Dermatol 2000; 42:653.

La dermatitis atópica es una enfermedad con alta prevalencia e incremento en la incidencia. En pacientes con enfermedad extensa y severa que no responden a los tratamientos estándar, la ciclosporina ha mostrado ser efectiva. Los autores en estudio doble-ciego, randomizado, investigan una microemulsión de ciclosporina en dermatitis atópica severa a dosis independiente del peso en pacientes mayores de 18 años suministrando 300 mg o 150 mg por día, por 2 semanas, con reducción de las dosis según mejoría de la enfermedad. Después de 8 semanas de tratamiento, se presenta una marcada mejoría clínica. Ellos concluyen que se puede utilizar ciclosporina en microemulsión, dosis independiente del peso, y que es más confiable iniciar con dosis de 150 mg/día que es tan efec-

tiva como la de 300 mg/día, con una excelente tolerabilidad renal.

DERMATITIS LIQUENOIDE Y GRANULOMATOSA

Magro C et al. Intern J Dermatol 2000; 39:126.

De la revisión de 350.000 biopsias estudiadas durante 4 años, los autores encuentran 40 pacientes con cuadros histopatológicos de reacción liquenoide y granulomatosa. La mayoría de los cuadros clínicos corresponden a una erupción aguda o de reciente aparición y fueron divididos en 4 grupos de acuerdo con el posible factor etiopatogénico: idiopático, infeccioso, relacionado con drogas y enfermedades hepatobiliares - linfomas de células T.

PÉNFIGO VULGAR EN RECIÉN NACIDOS, NEONATOS Y EN LA NIÑEZ

Bjarnason B et al. Intern J Dermatol 1999; 38:680.

Aunque el pénfigo vulgar es una enfermedad de adultos, se puede presentar en niños y los médicos debemos estar atentos para un diagnóstico rápido e iniciar lo más pronto posible su tratamiento. Los autores revisan los casos publicados en la literatura mundial, desde la introducción de la inmunofluorescencia como ayuda en el diagnóstico de la enfermedad. Se encontraron 46 casos en edad infantil, 9 neonatos y 3 en gestación. En los niños en edad infantil la relación por sexo fue igual, promedio de edad de 12 años con sólo 11 casos en menores de 10. Los casos de neonatos son probablemente el resultado de la transmisión transplacentaria de anticuerpos maternos.

Los corticoesteroides continúan siendo el medicamento de elección para el manejo de estos pacientes, teniendo muy presentes sus efectos colaterales y reducir la dosis inmediatamente el brote cese. En algunos pacientes de difícil tratamiento se combinan corticosteroides con azatiopina.

DESIDERATUM DERMATOLOGICUM - CAUSA Y CONTROL DEL ACNÉ PREMENSTRUAL.

Fisher DA. Intern J Dermatol 2000; 39:334.

El autor comenta esta forma de acné que se presenta en mujeres adolescentes los días previos a la

Resúmenes de la literatura

menstruación, y que es poco mencionada en la literatura mundial. Como el título de su artículo lo anuncia, presenta aspectos primordiales en su etiopatogenia y tratamiento.

TRATAMIENTO CON UVB DE BANDA ESTRECHA (TL-01) EN NIÑOS CON VITILIGO GENERALIZADO.

Njoo MD et al. J Am Acad Dermatol, Parte I, 2000; 42:245.

El vitiligo en niños menores de 12 años se presenta hasta en un 26% de la población general, pero, aún así, pocos estudios clínicos se han realizado para su tratamiento.

Los autores realizan un estudio abierto para evaluar la eficacia y seguridad de UVB de banda estrecha (311 nm) en niños con vitiligo generalizado. En el estudio participaron 51 niños con edades comprendidas entre los 4 y 16 años y compromiso mínimo del 5% de la superficie corporal, a los que se les efectúa un seguimiento durante 12 meses. Al final del estudio se encontró repigmentación de más del 75% en el 53% de los pacientes y en el 80% de ellos la enfermedad se estabilizó. Se encontró que la UVB de banda estrecha era efectiva, segura y mejoraba la calidad de vida del niño.

CONTACTANTES RELEVANTES EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LÍQUEN PLANO ORAL.

Yiannias JA et al. J Amer Acad Dermatol 2000; 42:177.

La causa exacta del líquen plano es desconocida, pero se piensa que mecanismos inmunes puedan ocasionarlo. El concepto de que el líquen plano oral es inducido o agravado por alergias de contacto es reconocido, pero también controvertido. Teniendo como base este dilema, los autores estudian 46 pacientes con diagnóstico de líquen plano oral, a los que les efectúan pruebas de contacto estándar, a preservativos, a metales, estomatitis y la serie dental.

Veinticinco pacientes (54%) resultaron positivos a estos parches de pruebas específicas. Llama la atención el alto porcentaje de positividad al oro. A todos los pacientes que presentaban pruebas positivas a los metales se les hizo cambiar estos elementos, con una marcada mejoría de su enfermedad. Los autores recomiendan hacer pruebas de contacto estándar y específicas a todos los pacientes con posible diagnóstico de líquen plano oral para descartar que no se trata de una mucositis liquenoide oral por metales (amalgamas, oro, cobre), plásticos, cauchos, resinas acrílicas, enjuagues etc.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE IVERMECTINA ORAL Y PERMETRINA CREMA EN EL TRATAMIENTO DE ESCABIOSIS

Usha V et al. J Amer Acad Dermatol, Parte I, 2000; 42:237.

La ivermectina es un medicamento antiparasitario oral que se ha mostrado efectivo en el tratamiento de la escabiosis. Los autores realizan un estudio de 85 pacientes con escabiosis comparando la efectividad de ivermectina oral a dosis de 200 µg por kg de peso contra crema de permetrina al 5%. Concluyen que una simple aplicación de permetrina 5% es efectiva en el 97.8% frente al 70% de efectividad con una dosis única de ivermectina. Refieren que la ivermectina llega al 95% de cubrimiento si se hace una segunda toma dos semanas después, y con permetrina 5% se llega al 100% si se hace una segunda aplicación dos semanas después.

PITIRIASIS RUBRA PILARIS (PRP) AGUDA INFANTIL POSTINFECCIOSA

Barcala L et al. Actas Dermosifilog. Acad Españ Dermatol Venereol 2000; 91:25.

En 1983, Larregue y colaboradores describieron una nueva forma de pitiriasis rubra pilar a la que denominaron PRP aguda infantil. Está debe cumplir los siguientes criterios clínicos: ausencia de antecedentes familiares, no presentarse en niños menores de un año de edad, erupción precedida de un episodio infeccioso febril, comienza unos días después del episodio infeccioso, eritema escarlatíniforme seguido de la aparición de pápulas foliculares semanas después, extensión rápida de las lesiones que se generalizan en un mes, dando el aspecto típico de Pitiriasis Rubra Pilar.

Los autores presentan dos casos clínicos que encuadran bien en esta patología y que responden muy bien a acitretin a dosis de 1 mg/ kg/ día.

SIMPATECTOMÍA TORÁCICA ENDOSCÓPICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERHIDROSIS PALMAR PRIMARIA. A PROPÓSITO DE 28 CASOS.

Moya Amoros J et al. Actas Dermosifil Acad Españ Dermatol Venereol 2000; 91:43.

La hiperhidrosis primaria es una disfunción consistente en sudoración profusa de predominio palmo- plantar y

Resúmenes de la literatura

axilar. Esta disfunción del control vegetativo conlleva importantes inconvenientes sociales y laborales. Debido a la limitada eficacia de los tratamientos tópicos y quirúrgicos, se presenta la experiencia en la práctica quirúrgica de simpatectomía torácica por vía toracoscópica.

Un total de 28 simpatectomías por esta vía se efectuaron por un equipo de trabajo formado por dermatólogos, cirujanos de tórax y el servicio de anestesiología.

Los resultados a dos años de control fueron: curación del 100% de los pacientes, con efectos secundarios mínimos.

APLICACIONES DE LAS MÁSCARAS DE COLÁGENO, POLIPROPILENO Y PAPEL SILICONADO EN DERMATOLOGÍA Y COSMÉTICA.

SERRANO G. Et al. Piel y Dermocosmética Iberoamericana, No. 4, 1999, página 17.

Las máscaras de colágeno (Colamask ®), de polipropileno (PropiMask ®) y de papel siliconado han sido desarrolladas recientemente por la industria cosmética, teniendo como base los parches transdérmicos empleados en medicina (parches de estrógenos para tratar la menopausia, de nicotina para quitar el hábito de fumar o de nitroglicerina para anginas de pecho). Al igual que los parches transdérmicos, estas máscaras permiten la liberación de los principios activos que se incorporan dentro de su matriz o tejido, a una dosificación y un tiempo previamente determinados. Estas máscaras actúan por oclusión de la piel, induciendo un grado notable de hidratación en un breve período de tiempo, y constituyen un sistema original, nuevo y eficaz de introducir desde la epidermis multitud de ingredientes activos hasta la dermis, consiguiendo que estas sustancias actúen desde adentro hacia afuera y proporcionando beneficios muy significativos en el tratamiento complementario de envejecimiento, acné, melasma, cuperosis, celulitis, úlceras, estrías de distensión, quemaduras (solares, peelings químicos, nitrógeno líquido, láser, resurfacing). Además, la aplicación de estas máscaras proporcionan un efecto de belleza inmediata, con atenuación transitoria de las arrugas faciales, mejoría de la tersura y de la elasticidad cutánea. Dado que el tiempo de contacto de estas máscaras con la piel es breve (20-30 minutos), la posibilidad de efectos indeseables locales o sistémicos, derivados de la oclusión prolongada o de la absorción sistémica del producto, son nulos. La aplicación de estas máscaras puede combinarse con otros tratamientos dermatológicos o con procedimientos como los peeling químicos.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS EN RELACIÓN CON LA ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA. ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO.

Fariña MC. Actas Dermosifilog 2000; 91: 4.

Durante los últimos años estamos asistiendo a una gran revolución de tratamientos oncológicos tanto por la aparición de nuevos agentes quimioterápicos como de regímenes terapéuticos mucho más agresivos y un aumento en el número de trasplante de médula ósea. Todo ello ha hecho surgir un número importante de erupciones cutáneas, unas bien estudiadas como la alopecia y la mucositis que la autora excluye de su trabajo para centrarse en aquellas otras erupciones, y eritema acral, exantemas, hidradenitis ecrina neutrofílica, siringometaplasia ecrina escamosa, hiperpigmentaciones cutáneo-mucosas, y principalmente lo relacionado con nuevos fármacos como la gemcitabina y raltitrexed.

VITAMINA C TÓPICA EN EL CUIDADO DE LA PIEL

Sheldon R et al. Piel y Dermocosmética Iberoamericana 1999; No. 4, pág. 76.

La vitamina C es uno de los principales protectores del daño causado por el oxígeno reactivo, pero se agota durante la exposición a los ultravioletas. La vitamina C actúa como el principal antioxidante de fase acuosa de la piel. No sólo neutraliza las especies de oxígeno reactivo destructoras de la piel, sino que también recicla activamente la vitamina E, que sirve para proteger a los lípidos y las membranas celulares de estos ataques oxidantes. Los seres humanos no pueden sintetizar la vitamina C; la ingieren y los mecanismos de control corporales limitan la absorción y el subsiguiente suministro a los tejidos. La piel comprende alrededor del 8% de los tejidos del cuerpo, y obtiene aproximadamente la misma cantidad de vitamina C oral. La vida media tras la ingestión es de 12 a 20 días.

Los avances tecnológicos han resuelto el problema de cómo estabilizar la molécula inestable del ácido L-ascórbico e introducirla en la piel, que es, por regla general, una excelente barrera frente a sustancias extrañas. Debido a que los mecanismos de control del cuerpo limitan la cantidad de vitamina C ingerida disponible para la piel, la aplicación del ácido L-ascórbico tópicamente produce concentraciones mayores que proporcionan una protección adicional. A diferencia de la mayoría de los filtros solares, una vez la vitamina C se introduce en la piel, no puede ser eliminada mediante frotado, lavado o

Resúmenes de la literatura

transpiración. La protección parece permanecer invariable durante días. La vitamina C de uso tópico previene también la inmunosupresión inducida por la radiación ultravioleta, una reacción que ha sido implicada en los cánceres de piel, tanto melanoma como no-melanoma.

Los niveles altos de ácido L-ascórbico, logrados por la aplicación tópica, proporcionan fotoprotección a la piel. El fotodaño, producido por UVB o UVA, que se mide histológicamente por la aparición de las células de "quemadura", puede ser disminuido por el ácido L-ascórbico, con la protección contra el daño UVA especialmente. Como el ácido L-ascórbico no absorbe UVB o UVA, su mecanismo de acción es diferente al de los filtros solares. El ácido L-ascórbico parece proteger al neutralizar especies reactivas de oxígeno generadas por la LUV.

Formulada apropiadamente, la vitamina C de uso tópico parece ser un complemento útil para los filtros solares, velocidad de cicatrización de las heridas, reducción de las arrugas y prevención del eritema asociado al láser resurfacing.

PENFIGOIDE AMPOLLOSO INFANTIL: A PROPÓSITO DE DOS CASOS.

Asegurado MA et al. *Actas Dermosifilog* 2000; vol. 91, No. 4.

El penfigoide ampolloso es una enfermedad propia de los pacientes de edad avanzada; se caracteriza por la presencia de grandes ampollas tensas de base inflamada preferentemente en zonas de pliegues de la mitad inferior del cuerpo, pero con tendencia a generalizarse rápidamente. Su presencia en la edad infantil es poco frecuente; el cuadro clínico es muy similar a la forma adulta, sólo diferente en la preferencia de ampollas en palmas y plantas, afectación de la mucosa oral, pronóstico más favorable y muy buena respuesta a dosis bajas de esteroides orales. Se describen dos casos de dos lactantes de 8 y 4 meses de edad que consultaron y se les diagnosticó penfigoide ampolloso. Concluyen los autores que, ante cualquier lactante que consulte por la aparición de lesiones ampollas tensas en palmas y plantas, debe considerarse el diagnóstico de penfigoide ampolloso infantil.

ACTUALIZACIÓN EN SÍNDROMES DE CÁNCERES CUTÁNEOS FAMILIARES.

Tsao H. *J Amer Acad Dermatol* 2000; 42:939.

Síndromes cutáneos familiares reflejan una predisposición genética para desarrollar tumores benignos o

malignos. Clínicamente los tumores aparecen a corta edad, con múltiples focos y en varias partes. En los últimos diez años, las bases moleculares de estos síndromes cancerosos han sido aclaradas con el poderoso avance de la tecnología genética. Este artículo revisa algunos de los recientes avances en la clínica y en el aspecto molecular de estos síndromes cutáneos familiares y, al final, hace un cuadro con 16 de estas enfermedades, presentando la localización, el gen, la proteína comprometida y el daño funcional producido.

EXACERBACIÓN DE LA PUSTULOSIS PALMO-PLANTAR DESPUÉS DE LA APLICACIÓN TÓPICA DE METALES ACOMPAÑADA POR NIVELES ALTOS DE LEUCOTRIENO B4 EN LAS PÚSTULAS.

Nakamura K. et al. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:1021.

La pustulosis palmo-plantar es un proceso inflamatorio crónico que se exagera frecuentemente con infecciones de amígdalas u otros focos infecciosos. El objetivo del estudio fue determinar cómo al contacto con metales (prueba de parches con 17 metales) se comportaba la enfermedad. Los investigadores concluyen, que los metales juegan un papel importante en la patogénesis de la pustulosis palmo-plantar con la inducción de una gran concentración de leucotrienos B4 en las pústulas presentándose un empeoramiento de la enfermedad.

REVISIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE LA EPIDERMOLISIS AMPOLLOSA HEREDADA INFORME DEL II CONGRESO INTERNACIONAL DE DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN DE LA EPIDERMOLISIS AMPOLLOSA.

David JO et al. *J Amer Acad Dermatol* 2000; 42:1051.

En mayo de 1999, 15 dermatólogos que trabajan en epidermolisis ampollosa revisan las características clínicas, epidemiológicas y datos de laboratorio para discutir y modificar la clasificación de éstas. Las epidermolisis ampollas hereditarias se clasificaron en tres tipos mayores: epidermolisis ampollar epidermolítica, epidermolisis ampollar de unión y epidermolisis ampollar dermolítica; cada una de ellas presentan una serie de subtipos y se les determinaron los genes y proteínas comprometidas.

Resúmenes de la literatura

PSORIASIS GUTATA EXACERBADA POR UNA DERMATITIS PERIANAL STREPTOCÓCCICA EN UN NIÑO DE 4 AÑOS.

Herbst RA et al. J Amer Acad Dermatol 2000; parte II, 42:885.

Los autores describen un caso de psoriasis gutata en un niño de 4 años, para recordar a dermatólogos y pediatras que niños con psoriasis del tipo en gotas puede estar asociada con infecciones y, como en este caso, con una dermatitis perianal estreptocócica.

HEMANGIOMAS INFANTILES GIGANTES DE CABEZA Y CUELLO CON MALFORMACIONES DE FOSA POSTERIOR.

Torrelo A. et al. Actas Dermosifilogr 2000; 91:207.

Los hemangiomas infantiles son neoplasias benignas del endotelio vascular, caracterizadas clínicamente por un rápido crecimiento neonatal y una lenta involución.

Constituyen los tumores más frecuentes en la infancia, afectando a un 10-12% de niños <1 año. En los últimos años se ha descrito la asociación entre hemangioma facial y malformaciones de la fosa posterior que se ha denominado con el acrónimo PHACE, para englobar un espectro de malformaciones como anomalía de la fosa posterior, hemangiomas gigantes de cabeza y cuello, anomalías arteriales, coartación de la aorta, anomalías cardíacas y alteraciones oculares.

Los autores describen tres niñas con síndrome de PHACE que respondieron muy bien a esteroides sistémicos.

HEMANGIOMAS INFANTILES LUMBOSACROS GIGANTES ASOCIADOS CON MALFORMACIONES MÉDULO-ESPINALES.

Asegurado A et al. Actas Dermosifilogr 2000: 91:213.

Los hemangiomas infantiles lumbosacros pueden ser un marcador de defectos en la médula espinal. Pueden aparecer aislados o acompañados por otros defectos cutáneos de la línea media, como lipomas, senos dérmicos, hipertricosis, cola o pseudocola

Los autores presentan dos pacientes de 1 y 8 meses de edad que asociaban hemangiomas infantiles gigantes

en estas localizaciones con lipomas intra-raquídeos y disrafismo espinal con médula anclada, respectivamente.

GENÉTICA DEL MELANOMA: ACTUALIZACIÓN ENFATIZANDO LOS SUPRESORES DE TUMORES: CDKN2A (p16)/ARF.

Piepkorn M. J Amer Acad Dermatol 2000; 42:705.

Estudios sobre nevus atípicos y familias con melanoma han contribuido a identificar una serie de locos en el genoma humano de personas candidatas a melanoma. En recientes estudios, defectos moleculares, tanto en genes supresores de tumores como en oncogenes, han sido ligados con la patogénesis del melanoma. El loco más comúnmente comprometido reside en el cromosoma 9p; este gen es más conocido como CDKN2A y muta o maneja la mayoría de las líneas celulares del melanoma. Estos avances recientes sobre la posibilidad de la transmisión genética del melanoma en las familias susceptibles sugieren la posibilidad terapéutica basada en la manipulación genética.

DEPIGMENTACIÓN EN VITILIGO UNIVERSAL CON 4-METOXIFENOL TÓPICO Y LÁSER DE RUBÍ Q-SWITCHED.

Njoo MD. et al. J Amer Acad Dermatol 2000; parte I, 42:760.

En este estudio se reporta el buen resultado obtenido en 16 pacientes con vitiligo universal, tratados con crema al 20% de 4-methoxyphenol y /o láser QSR para remover el pigmento residual desfigurante.

TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS CAPILARES EN LA NIÑEZ TEMPRANA CON UN MÉTODO NUEVO DE CRIOCIRUGÍA

Reischle S. et al. J Amer Acad Dermatol 2000; parte I, 42:809.

En este ensayo, 19 niños con 24 hemangiomas fueron tratados con criocirugía de contacto con la aplicación de tan sólo menos 32 grados centígrados producido por un aparato llamado Kryomed, que produce frío sin necesidad de cargarlo con un elemento.

Los autores concluyen que este es un método excelente, rápido, seguro y cosméticamente aceptable para el tratamiento de hemangiomas capilares en niños.

Guillermo González R., Dermatólogo, Universidad Libre-Universidad del Valle, Cali.

Carta al Editor

SUGERENCIAS PARA SER INCLUIDAS EN ÍNDICES MÉDICOS

La Sociedad Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, a la cual pertenecemos, ha hecho un esfuerzo muy grande para tener una publicación de calidad científica y periódica, que sea un aporte importante para la formación de los dermatólogos y demás profesionales interesados en esta disciplina, y una oportunidad para que las diferentes escuelas o personas en forma independiente compartan sus trabajos con la comunidad científica. Todos conocemos el esfuerzo que significa mantener vigente una publicación, y esto se debe al empeño de todos y en especial a los editores anteriores y la actual editora, pero igualmente quisiéramos que la revista fuera incluida en los índices médicos internacionales, para lo cual son necesarios varios requisitos como periodicidad, número de volúmenes editados, etc. Pero hoy quiero referirme a la falta de conocer o creer en lo propio, y por eso hago un llamado a consultar y referenciar en las bibliografías de los artículos que publiquen los autores nacionales, porque otro parámetro para incluir la Revista es el número de veces que aparece referenciada en las publicaciones nacionales e internacionales, y esto es una cadena que difunde nuestros trabajos científicos. La dificultad en aparecer en los índices internacionales se debe en parte a la escasa consulta que se hace de las publicaciones nacionales.

Esta misma propuesta ha sido presentada anteriormente por el Dr. Santiago Estrada¹ en donde dice "...creo que es el momento de valorar los artículos que se publican en las revistas nacionales, los cuales se sabe cuentan con un comité editorial responsable, académico y con experiencia, el cual definirá la aprobación o no de los trabajos y manuscritos. Pienso que es hora de ponernos en el plan de creer en lo nuestro..."

Además, me adhiero a la propuesta del Dr. Carlos E. Sánchez² "...sugerimos que como parte de las **indicaciones a los autores** se incluya un párrafo que señale que para la aceptación en la publicación de la bibliografía del artículo se deben incluir referencias a autores colombianos..."

Debe ser un sentir de todos el creer en lo nuestro, y es el único medio para hacernos conocer en el ámbito nacional e internacional.

Beatriz Orozco, MD

Dermatóloga - Epidemióloga
Profesora de Dermatología
Universidad Pontificia Bolivariana

BIBLIOGRAFÍA

1. Estrada S. Indicación de las publicaciones biomédicas. Acta Med Colomb 1996, 21:350.
2. Sánchez CE. Recomendaciones para incluir publicaciones médicas en el índice médico, el medline y bancos internacionales. Acta Med Colomb 1996,21:202.

ALGUNOS COMENTARIOS ACERCA DE LA MORFEA



Dermis con colágeno que se tiñe de amarillo y las Borrelias de negro.

La morfea es una enfermedad caracterizada por escleroderma localizada en placas; clínicamente se presenta como una lesión circunscrita que pasa por etapas sucesivas de esclerosis brillante con acromia, rodeada por un anillo eritematoso que al involucionar, deja una pigmentación residual. Hay formas eritematosas puras y otras tipo atrofoderma de varios centímetros de diámetro, que usualmente se presentan en el tronco y difieren de la morfea por formar una depresión. También se han descrito formas pseudopoiquilodérmicas, como placas blancas con puntos pigmentados y telangiectasias. Igualmente pueden existir formas ampollares, con contenido sanguíneo y algunas ulceradas.

Adicionalmente, dentro de las diversas presentaciones clínicas, se encuentran las formas en gotas, que semejan el líquen esclero-atrófico; otras en placas lineales, las formas segmentarias y las subcutáneas o profundas, como la fasciitis eosinofílica. La forma en gotas semeja el líquen escleroatrófico. En algunos pacientes hemos encontrado la presentación en placas coexistiendo con lesiones de líquen escleroatrófico, siendo la localización más frecuente en frente y cara. En algunos casos informados, especialmente de Europa, se han encontrado borrelias.

Existen estados pseudoesclerodérmicos, que se observan en diversas afecciones y se diferencian de la esclerodermia verdadera. Una de ellas es el escleromixedema, que forma parte del grupo de las mucinosis. Asimismo,

Carta al Editor

hay placas morfeiformes en cuadros de amiloidosis y en ciertos tipos de porfiria cutánea tarda, en los pacientes intoxicados con aceite de colcha, pseudoesclerodérmicos en la fenilcetonuria, y en el síndrome carcinoide pueden verse especialmente en los miembros inferiores y en el síndrome de injerto vs. huésped.

Histopatología. Inicialmente la epidermis puede estar intacta; en la dermis hay aumento del colágeno que a veces es hialino, con edema intersticial y pocos infiltrados inflamatorios perivasculares, y algunos fenómenos de hipodermis. En los cuadros tardíos la epidermis está atrófica y los haces del colágeno están muy engrosados con tendencia a la horizontalidad. Los vasos muestran paredes gruesas con luz reducida, los folículos pilosos están ausentes y las pocas glándulas ecrinas están en posición alta, lo cual indica engrosamiento de la dermis.

Es muy importante que la biopsia muestre epidermis, dermis e hipodermis, pues es allí en donde se ven los primeros cambios. Grandes zonas de grasa son reemplazadas por colágeno que se dispone en bandas homogéneas, hialinizadas y escleróticas. La fascia muestra fibrosis y el músculo subyacente vacuolización, especialmente en las formas lineales y subcutáneas, y están separadas por infiltrados inflamatorios. En los casos observados se utilizó repetidamente la coloración de Warthin Starry, que fue siempre negativa. Granter y colaboradores¹ utilizaron la coloración de Dieterle modificado², y nosotros al usar esta coloración hemos encontrado dos casos positivos.

Pacientes con diagnóstico de Morfea son enviados al Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), en donde les toman el suero y se les realiza la prueba de Western blot para IgG de *Borrelia burgdorferi*, siguiendo los criterios del CDC de Atlanta. De éstos, cuatro casos han resultado positivos, tres con enfermedades dermatológicas y uno con enfermedad neurológica, pero han informado que creen que se trata de genoespecies diferentes a la *Borrelia burgdorferi sensu stricto*.³ La morfología de las borrelias es polimorfa, igual que en los cultivos donde se observan formas cortas, difíciles de identificar, y su escasez confirma la dificultad para su identificación. La demostración directa de las espiroquetas, especialmente en las placas de morfea, se tiñen de negro sobre un fondo amarillo, y se acompañan de abundantes infiltrados inflamatorios constituidos por linfocitos, plasmocitos y polimorfos nucleares. En estos casos se justifica hacer la coloración. La demostración de las espiroquetas

es un hallazgo que sustenta fuertemente el diagnóstico de borreliosis. Sin embargo, pueden haber falsos positivos, puesto que las coloraciones de plata pueden producir artefactos en las fibras del elástico.⁴

Hay formas atípicas que representan variables morfológicas de estas bacterias. Con las coloraciones de plata, que visualizan exitosamente estas espiroquetas en los tejidos, no se puede identificar la especie. Ahora se utilizan anticuerpos monoclonales específicos, que han mejorado su identificación.

Las diversas formas que se observan son filamentosas, elongadas, con gránulos en su superficie o enrolladas, y se ven más en las áreas de inflamación. Las formas granulares se observan más en la epidermis; algunas se disponen en espacios perineurales y otras pueden localizarse dentro de los macrófagos (sitio difícil para destruir con los antibióticos). Las borrelias se han encontrado en aproximadamente el 25% de los casos con eritema crónico *migrans* y acrodermatitis crónica atrófica. Las borrelias muestran una fuerte afinidad por membranas sinoviales, trabéculas del bazo y sinusoides hepáticos. Penetran dentro de las células endoteliales, fibroblastos y macrófagos, en donde pueden evadir los antibióticos.

Antonio Torres, MD

Dermatología, Universidad del Valle

BIBLIOGRAFÍA

1. Granter SR, Barnhill RL, Duray PH. Borrelial fasciitis: diffuse fasciitis and peripheral eosinophilia associated with borrelia infection. *Am J Dermatopathol* 1996; 18:465-473.
2. Duray PH, Kusnitz A, Ryan J. Demostración de espiroquetas de Lyme con la coloración de Dieterle modificado. *Lab Med* 1985; 16:685-687.
3. Palacios R, Osorio LE, Giraldo LE, et al. Positive IgG Western blot for *Borrelia burgdorferi* in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 4:499-503.
4. Aberer E, Kersten A, Klade H et al. Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the skin. *Am J Dermatopathol* 1996; 18:571-579.

Agradecimientos especiales a los doctores Carlos Cuello, Carlos Restrepo y Harold Cuello por su colaboración.

Correspondencia

Bogotá, 11 de septiembre de 2000

Doctora
MARIA ISABEL BARONA
Cali

Estimada María Isabel:

Nuevamente te agradecemos la comunicación del 21 de Agosto y el sentido homenaje que como Directora de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología le rendiste a nuestra queridísima hija, María Mérida Durán Merchán, al dedicarle el último número.

El enorme vacío dejado por Memeyita no se llenará nunca y cada día nos hace más falta, pero las demostraciones de admiración, respeto y cariño hacia María Mérida alivian nuestro inmenso dolor.

Felicitaciones para tan excelente publicación; gracias por los ejemplares que nos enviaste, si de pronto quedaron algunos, hazlos llegar a la calle 97 #19 A-71, para complacer a la numerosa familia que quiere conservar uno.

Deseamos que sigas teniendo éxito en todas tus actividades y te abrazamos estrechamente.

Jorge – Mérida – Marcelo – Hermanas



Santiago de Cali, 22 de agosto de 2000

Doctora
EVELYNE HALPERT
Presidenta XXIII Congreso Colombiano de Dermatología
Doctor
CARLOS HORACIO GONZÁLEZ
Presidente Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica
Doctor
HERNÁN DUQUE
Coordinador General XXIII Congreso Colombiano de Dermatología.

“LAS OBRAS SON EL REFLEJO DE SUS ACTORES”

Quiero expresarles mi más sincera felicitación por el excelente congreso nacional que nos ofrecieron en la acogedora Pereira, que bien lleva el nombre de “ciudad de las puertas abiertas”.

Fue emocionante ver y sentir cómo cuidaron de cada uno de los detalles académicos, científicos, humanos y sociales. Tenía la seguridad desde hace 2 años, cuando conversábamos con Carlos Horacio en la hoy inexistente cafetería al lado de la unidad de Criocirugía en Armenia sobre la planeación del congreso, que éste sería extraordinario, pero fue aún mejor de lo imaginado; ver realidad sus sueños me emocionó como quizás sólo yo mismo puedo entenderlo.

El recibimiento, la organización, las conferencias, los minicasos, los concursos, la muestra farmacéutica, la puntualidad, el Advantanews, la atención hotelera, la presentación del último número de la revista, la actividad social incomparable en el Club Campestre con un recorrido folclórico impecable, el paseo al parque del café y la inolvidable noche en los termales, es el mejor reflejo del trabajo y el cariño que nos brindaron y que sin duda habría sido imposible sin la colaboración de todo el equipo de la junta directiva, el comité organizador y la industria farmacéutica, a quienes hago por su conducto extensivo este mensaje de felicitación y de manera muy especial a sus familias que los apoyaron y comprendieron el tiempo dedicado a este evento.

Tuvo cierre con broche de oro la elección de la doctora Ángela Zuluaga como nueva Presidenta de la Asociación, y del doctor Rafael Falabella como presidente del próximo congreso.

Cada uno de ustedes plasmó en cada instante del congreso su carisma, respeto, sencillez, amabilidad, don de gentes, pero sin duda lo más importante: su amor; creo que esto fue lo que marcó el congreso para hacerlo inolvidable y mostrarnos a propios y extranjeros lo bello que es Colombia y su gente.

FELICITACIONES Y MUCHAS GRACIAS.

César Iván Varela Hernández, M.D.
Presidente
Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, capítulo Valle del Cauca.

Correspondencia

Bogotá, Agosto 28 de 2000

Doctora

MARIA ISABEL BARONA

Editora

REVISTA ASOCIACION COLOMBIANA DE
DERMATOLOGIA Y CIRUGIA DERMATOLOGICA

Ciudad

Ref: CARTAS AL EDITOR

- a. Selección de artículos J.A.A.D.
- b. Ética de la discusión

Respetada Doctora María Isabel:

Le envío estas dos comunicaciones; la primera se refiere al esquema de selección de artículos sometidos al "JOURNAL OF AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY"; el segundo trata del comportamiento ético en las discusiones culturales y académicas escrito por el Profesor ALBERTO VALENCIA GOMEZ, del Departamento de Ciencias Sociales de la Universidad del Valle.

Espero que la remisión de estos artículos sea de utilidad tanto al Comité Editorial de la Revista que usted preside como a la comunidad Dermatológica Colombiana.

Cordialmente,

(Fdo.) **Dr. Michel Faizal**
Profesor Asistente Dermatología
Medicina Interna
Universidad Nacional de Colombia

"PARA REFLEXIONAR"

Ética de la Discusión*

Alberto Valencia Gutiérrez

Una práctica ancestral de la educación ha arraigado en cada uno de nosotros una representación de la verdad como un hecho físico acabado, como un bien material

que existe en algún lugar, o que es posesión de algún sujeto o grupo particular, hasta el punto de excluir a los demás de su disfrute, o exigir normas o rituales para acceder a él. La educación, desde este punto de vista, sería entonces el acto a través del cual un maestro que "posee" un saber –porque "se supone que sabe"- lo comunica a otro que "carece" de él. Cuando alguien "posee" la verdad sólo es posible el monólogo, ante un auditorio pasivo.

Esta concepción desconoce que nuestra "condición de existencia" es el diálogo y que no es posible imaginar algo distinto por fuera de él, en sentido afirmativo o negativo. La verdad, por su propia naturaleza, es un resultado del diálogo, a la que sólo se llega por la "constante cooperación de los sujetos" a través de "la interrogación y la réplica recíprocas". Pero como el diálogo no es un mero instrumento para alcanzarla, sino su hábitat propio e insuperable, la verdad no es un resultado final y definitivo, como lo han prometido siempre las grandes religiones, sino una construcción relativa y provisional, un momento que hace parte de un proceso de búsqueda permanente y sin fin, cuya definición es, precisamente, el diálogo. La verdad, por lo tanto, no es un objeto empírico apropiable, sino el componente de una relación social.

La principal enseñanza de un siglo en el que los totalitarismos de todos los pelambres trataron de imponer, a través del ejercicio del poder, su propia "verdad", es que la pluralidad de perspectivas es irreductible a una verdad única y definitiva. El diálogo entre diversas posiciones no sería entonces la simple aceptación resignada de un hecho inevitable, sino el reconocimiento, como en la mejor tradición liberal (J.S.Mill), del carácter creador y productivo de la diversidad de miradas sobre el mundo. El diálogo ha llegado a ser hoy en día el principal instrumento de que disponemos los habitantes de este planeta para enfrentar un futuro lleno de dudas e incertidumbres.

* Este ensayo constituye un trabajo de circunstancia, elaborado para responder a la demanda del foro La Universidad del Valle. Una agencia para el próximo milenio, convocado por el periódico El País, Cali, noviembre de 1998. Se permite su reproducción total o parcial. El autor es profesor titular del Departamento de Ciencias Sociales de la Facultad de Ciencias Sociales y Económicas de la Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Tomado del boletín de la Sede Santafé de Bogotá, Universidad Nacional de Colombia, abril 1990, pág. 13-15. Autorizada su reproducción.

Correspondencia

No obstante, en Colombia sufrimos atávicamente el predominio de una cultura retórica y parlamentaria, orientada a persuadir, vencer en una causa, ganar adeptos, suscitar pasiones en cualquier dirección que sea, halagar la sensibilidad de un auditorio, provocar su imaginación o influir sobre su voluntad. El "buen decir" y el virtuosismo verbal se imponen así, cuando lo que se quiere ante todo es la confirmación de la propia posición, y no la búsqueda de sentidos nuevos que se puedan llegar a convertir en patrimonio de todos los que participan en una discusión. Una tarea urgente consiste, entonces, en llevar a cabo el aprendizaje de las condiciones mínimas que hacen posible el diálogo como un interés colectivo, y no simplemente como un instrumento al servicio de la imposición de una tesis o de la dominación social o política.

La primera condición del diálogo es el reconocimiento del valor y la legitimidad del interlocutor. No existe diálogo alguno cuando la actitud inicial consiste en descalificar de antemano al adversario. El otro es por definición alguien distinto a mí, dada su condición social, sexo, raza, posición o carácter; pero las diferencias no pueden ser que su discurso ocupa una posición inferior respecto al mío, o que debe ser evaluado sobre la base de condiciones diferentes a las que uso para evaluar mi propio discurso. La presunción de igualdad es una condición ineludible de la aspiración a un diálogo efectivo.

Una vía regia para descalificar al interlocutor consiste en convertirlo en un espejo de la propia imagen, o en un eco que repite mi propio discurso, cuya función sería corroborar con su asentimiento, pero no con su crítica, la validez de lo que yo afirmo. El otro es verdaderamente un "otro" cuando le ofrezco todas las posibilidades de oponerse y diferir, porque reconozco su heterogeneidad respecto a mí, y acepto que tiene cosas que enseñarme. No obstante su desacuerdo no se puede convertir tampoco en el criterio de autocorroboração de mi discurso. La tolerancia no es una simple virtud negativa que consista en aceptar resignadamente la existencia de la posición adversa, sino un valor positivo que significa asumir, en todas sus consecuencias y direcciones, el carácter creador y enriquecedor de las diferencias.

Por ello la primera exigencia del diálogo es delimitar claramente las razones y los argumentos del interlocutor. No se debe "caricaturizar para después criticar": hay que hacer todo lo posible para que el otro tenga sus mejores argumentos y los ilustre con los mejores ejemplos; si él

mismo no los puede presentar debemos incluso ayudarlos a construir. Su error no debe ser el fundamento para imponer nuestra tesis; por el contrario, debemos contribuir a dar la mayor fuerza posible a su posición.

Lo que está comprometido en un debate no es la "aniquilación retórica" del oponente sino la búsqueda de una "verdad que nos libera a todos", en el sentido platónico del mito de la caverna. El interlocutor adquiere en estas condiciones una importancia decisiva, porque de él no se espera propiamente la adhesión incondicional, sino la participación. El resultado de un diálogo debe ser reconocido también por ese "otro", ya que en la refutación de una opinión no se busca su anulación, sino su acuerdo y colaboración. Como en la mayéutica socrática, en un diálogo no hay ganadores ni perdedores. El que estaba en un error por estar inscrito en una opinión equivocada, ha sido liberado de ella, ha ganado un conocimiento nuevo, no se encuentra propiamente vencido sino enriquecido.

La segunda condición del diálogo es la actitud crítica frente a la propia posición que se trata de sustentar. El debate y el diálogo no ocurren necesaria, ni prioritariamente, con relación a un contendiente externo sino, en primer lugar, con uno mismo. La dialéctica, parafraseando a Platón, es "el diálogo del alma consigo misma".

Por tal motivo no se deben presentar argumentos que a nosotros mismos no nos convencen o que no estamos en capacidad de sustentar. Los argumentos que ponen en cuestión la tesis que queremos promover deben surgir en primera instancia de nosotros mismos. El emisor de un discurso debe tener en cuenta de antemano las posibilidades de crítica, refutación o diferenciación que podrían surgir de aquellos a los que se dirige, o que no están de acuerdo con sus tesis. No existe reconocimiento del otro si no existe autocrítica, y si las limitaciones del discurso no comienzan a ser definidas por el mismo emisor.

La autocrítica y la autolimitación del alcance de la propia tesis no son un simple acto de modestia, sino la aceptación realista de que nadie está en capacidad de abarcar desde un solo punto de vista la complejidad de un problema, ya que "agotarlo" sería una tarea infinita, sólo concebible imaginariamente en el marco de múltiples perspectivas.

La contraposición de tesis conduce muy a menudo a un "diálogo de sordos" si no colocamos sobre el tapete el punto de vista desde el cual hablamos. Querámoslo o no,

Correspondencia

sepámoslo o no, hablamos siempre desde una posición y toda proposición es relativa al lugar en que nos ubicamos. Por ello la proliferación de puntos de vista enriquece el desarrollo de un problema y no es simplemente la expresión de un desacuerdo insuperable. Max Weber, un notable sociólogo alemán de comienzos del siglo XX, recomendaba en las discusiones, no sólo hacer explícitos los puntos de vista, sino también las valoraciones desde las cuales se construyen, bajo la idea de que toda posición remite una última instancia a una forma de valoración o, en otros términos, a un postulado ético.

La tercera condición del diálogo, consecuencia de las dos anteriores, es el reconocimiento de que por encima de las partes comprometidas en una discusión existen unas normas mínimas, universales y abstractas, a las cuales se debe acoger la interlocución. La discusión no es una confrontación excluyente a la manera sofística, sino un debate que se da en el marco de la aceptación de las normas de la lógica, de la demostración, del pensamiento y de la investigación, que existen y se sustentan por sí mismas, y que las partes comprometidas asumen como válidas, y reconocen como la mediación impersonal y externa que hace posible su comunicación, los acuerdos y desacuerdos.

El diálogo efectivo no es compatible con un objetivismo extremo, que a nombre de una "naturaleza en sí" de las cosas, inspirado en un modelo de ciencias naturales, no reconoce la inevitable relatividad del conocimiento; ni con un subjetivismo a ultranza que considera, que como todo punto de vista relativo a su emisor, su validez se debe limitar a quien lo afirma y carece por consiguiente de objetividad.

La primera posición conduce a la idea de verdad como una realidad objetiva, apropiable por un sujeto particular, y por consiguiente al dogmatismo, que ya hemos presentado y criticado al comienzo de este ensayo. La segunda posición conduce a la tolerancia pasiva y resignada frente a la opinión del otro, a una convivencia pacífica en la que cada uno "tiene su punto de vista y respeta el ajeno con tal de que no se metan con el suyo". En estas condiciones "no habría diálogo sino monólogos superpuestos".

El diálogo efectivo, al decir de E. Zuleta, sólo es posible en el marco del respeto, tanto por el otro como por uno mismo. Respeto no es indiferencia, ni tolerancia resignada y pasiva, y por ello no excluye sino que, por el contrario, implica el debate y la discusión. Respeto significa "to-

mar en serio el pensamiento del otro", pero también "asumir la defensa del pensamiento propio". Y ello sólo es posible si los sujetos comprometidos en una discusión saben reconocer que existe un tercero por encima de las partes, que son precisamente las leyes de la lógica y del pensamiento. Un punto de vista es relativo a la posición en que se encuentra quien lo emite, pero no por ello está exento de sustentar su objetividad.

Las discusiones efectivas que llevamos a cabo en la vida cotidiana no se amoldan nunca a las tres exigencias del diálogo que hemos presentado, pero no por ello éstas últimas carecen de importancia. Al presentarlas, no buscamos propiamente describir las condiciones filosóficas del razonamiento o de la lógica de la argumentación, sino construir la ética de un "mundo posible", cuya realización nunca se alcanza, pero que ha de llevarse siempre en la intención. Y en este sentido se podrían llegar a convertir en elementos fundamentales para la crítica y la autocrítica, y para el desarme de los "espíritus beligerantes".

Una práctica del debate y la controversia orientada idealmente por estos criterios, haría posible la afirmación de unos valores intelectuales que ponen en cuestión la sofística y la retórica características de nuestra "cultura colombiana", de corte parlamentario, en casi todos sus matices, políticos, pero también académicos."

LISTA GANADORES PREMIOS ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE DERMATOLOGÍA - GALDERMA XXIII CONGRESO NACIONAL DE DERMATOLOGÍA PEREIRA 10-13 AGOSTO DE 2000

Concurso de Residentes:

Premio: "Profesor Rafael Falabella"

Primer puesto compartido:

PRIMER PUESTO

Trabajo: Experiencia de micosis fungoide tratado con PUVA en el Hospital Militar Central entre los años 1991 y 2000.

Correspondencia

Residentes Universidad Militar Nueva Granada - Hospital Militar Central - Bogotá.

PRIMER PUESTO

Trabajo: Vítigo. Discriminación de factores genéticos y ambientales y búsqueda de genes mayores mediante desequilibrio de ligamiento.

Dres. Elba Parodi, Elina Bedoya, Diego Jaramillo, Gabriel Ceballos, Alberto Uribe, Marta Salgar, Juan José Builes, Natalia Rivera y Mauricio Arcos.

Residentes Universidad de Antioquia - Hospital San Vicente de Paúl - Medellín.

Concurso de Profesores:

PRIMER PUESTO

Trabajo: Histoplasmosis y SIDA

Dres. Gerzaín Rodríguez, Nelly Ordóñez y Adriana Motta
Laboratorio de Patología - Instituto Nacional de Salud, Facultad de Medicina Universidad Nacional y Hospital Simón Bolívar - Bogotá.

SEGUNDO PUESTO

Trabajo: Presencia del Pian en la Costa Pacífica

Dres. Marcos Restrepo, Bertha Nelly Restrepo, Beatriz Orozco, Julio Padilla, Claudia María Cuervo y Gilberto Alvarez.

Instituto Colombiano de Medicina Tropical, LDSP, OPS, Min. Salud y Universidad Pontificia Bolivariana - Medellín.

Posters:

Premio: "Profesor Fabio Londoño"

PRIMER PUESTO

Trabajo: Evaluación molecular y citogenética de un paciente con piebaldismo.

Dres. Alexandra Santoro, Mauricio Camargo, María Cristina Lotero, Angela Zuluaga y Kazuyoshi Sukai.

Instituto Ciencias de la Salud CES - Medellín.

SEGUNDO PUESTO

Trabajo: Hamartoma angiomatoso ecrico

Dres. Adriana Motta y René Rodríguez

Universidad El Bosque - Bogotá.

Minicasos

Premio: "Profesor Luis Alfredo Rueda"

PRIMER PUESTO

Trabajo: Mucormicosis

Dra. Alexandra Llanos

Universidad del Valle - Cali

SEGUNDO PUESTO

Trabajo: Parafinoma (Lipogranuloma esclerosante)

Dres. Bernardo Castro, Hernán Mejía, Carlos Bohórquez

Hospital Militar Central - Bogotá.

Trabajos Libres:

Premio Profesor "Alonso Cortés"

PRIMER PUESTO

Trabajo: Pénfigo Abreu-Manu. Un eslabón perdido en autoinmunidad cutánea en forma endémica.

Dres. Ana María Abréu, Walter León y Sergio Tobón

Universidad de Antioquia - Medellín.

SEGUNDO PUESTO

Trabajo: Etiología de la úlcera infecciosa no genital en Apartadó, Zona del Urabá Antioqueño.

Dra. Liliana Tamayo

Universidad Pontificia Bolivariana - Medellín.

¿QUIÉN ES QUIÉN EN MINICASOS?

¿Quiere conocer quién es quién en Minicasos (MC)? Colocamos en cifras la participación de las ciudades y de las instituciones que representan, el resultado muestra que la mayor participación la tiene la ciudad de Medellín, ¡felicidades!

Correspondencia

CIUDADES	# MC		
1. Medellín	38	-	54%
2. Bogotá	13	-	18%
3. Cali	11	-	15%
4. Barranquilla	4	-	6%
5. Manizales	2	-	3%
6. Villavicencio	2	-	3%
7. Pasto	1	-	1%

INSTITUCIONES	#MC
- Universidad Pontificia Bolivariana	15
- Universidad de Antioquia	14
- Universidad del Valle	10
- Instituto Ciencias de la Salud - CES	8
- Hospital Militar Central	6
- Hospital General Barranquilla	3
- Instituto Nacional de Cancerología	2
- Hospital Simón Bolívar	2

HOMENAJE A LA DOCTORA MARÍA MÉLIDA DURÁN, DURANTE EL "V SIMPOSIO DE AVANCES EN TERAPIA DERMATOLÓGICA" CALI, OCTUBRE 13-15, 2000

Hace un año ella estuvo con nosotros, como están todos ustedes aquí.

Hace 5 años, cuando nació este simposio, ella vino a nuestros 25 años.

Hace 6 años nos acompañó en nuestro congreso colombiano de dermatología.

Hace 10 años inauguró los seminarios de dermatología pediátrica.

Hace 15 años vino a nuestras primeras tertulias.

Desde hace más de 20 años hace parte de nuestra historia.

Y desde hace pocos meses no volverá a estar con nosotros aquí.

Al igual que la canción:

Cuando una amiga se va queda un espacio vacío.
Que no lo puede llenar la llegada de otro amigo.
Cuando una amiga se va queda un tizón encendido.
Que no se puede apagar ni con las aguas de un río.

La amistad que la unió con nuestra Escuela no fue un barco frágil de papel, ya que no pudo con él la más violenta tempestad, por tener aferrado a su timón el más grande timonel: nuestros corazones.

Tuvo éxito porque obtuvo lo que deseó, y fue feliz porque disfrutó lo que consiguió. Fuimos sus amigos porque "Un amigo es quien rie nuestra risa y llora nuestras lágrimas!

Razón tenía Calderón de la Barca al decir, y por su corta existencia: "La vida es un sueño y los sueños, sueños son".

Pablo Neruda dijo: "Es tan corto el amor y tan largo el olvido". Y en su poema hermosamente canta:

Me gustas cuando callas porque estás como ausente,
distante y dolorosa como si hubieras muerto,
una palabra entonces, una sonrisa bastan,
y estoy alegre, alegre de que no sea cierto.

Al decir de Isabel Allende: La muerte no existe. La gente se muere cuando la olvidan. Siempre te recordaremos, siempre estaremos contigo, te querremos por siempre querida amiga.

Jairo Victoria Ch., MD

Octubre 14 de 2000

Barranquilla, Octubre 20 de 2000

Señores
DERMATÓLOGOS
ACD & CD
Colombia

Apreciados compañeros y queridos miembros de la
ACD & CD:

Correspondencia

Ante todo reciban mi cordial saludo y mi deseo para que tengan un fin de año lleno de mucha paz, fraternidad y amor con sus familiares y ciudadanos donde viven.

En esta oportunidad les comunico que el 25 de Junio del 2000 la Junta Directiva de la **ACD & CD** escogió a la empresa www.encolombia.com (Internet de Colombia S.A.) para construir el Web Site (Home Page) oficial de la Asociación. Esta empresa estará encargada del diseño y mantenimiento permanente del Web Site de **ACD & CD** en la red mundial de Internet, además publicará la Revista Oficial de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, cada vez que se edite un número, sin ningún costo para la asociación.

Aparecer en el Servidor que tiene la mayoría de los Web Site de las Sociedades Médicas Científicas de Colombia le garantiza un buen posicionamiento a nuestra asociación, a la revista, en Latinoamérica y el resto del mundo.

Las secciones de nuestro Home Page se podrán modificar permanentemente de acuerdo a sus sugerencias, para mantenernos actualizados de acuerdo a la tecnología de vigente.

El contenido de la publicación será revisado previamente por un comité designado por la Junta Directiva de la **ACD & CD**. Sus sugerencias serán tenidas siempre en cuenta. Será muy importante para nosotros poder mensualmente determinar el número de usuarios nacionales y extranjeros que consulten nuestro Home Page. El número de visitas que realicen los usuarios al Web Site de la **ACD & CD** será determinante para poder comercializar las páginas del Web Site.

Entre las secciones que inicialmente se están construyendo podemos citar las siguientes:

- Sección de Mensaje del Presidente
- Sección de Historia de la Asociación
- Sección Junta Directiva Actual y sus Comités
- Sección para la Oficina de la **ACD & CD** (Organigrama Administrativo)
- Sección de Historia de la Dermatología en Colombia
- Programa Académico Anual de la Asociación (Eventos y Congresos)
- Sección Especial para la divulgación oficial del Congreso Nacional de Dermatología organizado por la **ACD & CD**, donde se incluyen los requisitos para recibir los Trabajos Libres, Minicasos, Posters y plazos para su inscripción. Ayudas para el transporte y alojamiento en la ciudad sede del evento, además orientación para escoger los diferentes paquetes turísticos que ofrecen las empresas de viajes.
- Otros Eventos Regionales e Internacionales de Dermatología
- Estatutos de la Asociación.
- Requisitos para nuevos Dermatólogos que desean ingresar a la Asociación.
- Lista de los Dermatólogos de la **ACD & CD** y Motor de Búsqueda para encontrar un resumen de la hoja de vida de cada asociado.
- Escuelas de Dermatología en Colombia (Links).
- Programas de Dermatología de Pre-grado en Colombia.
- Espacio para Residentes de Dermatología en Colombia.
- Educación Dermatológica Continuada.
- Sección ¿Cual es su Diagnóstico?
- Sección de Asuntos Gremiales de los Dermatólogos y Médicos en Colombia (Publicación de las Últimas Disposiciones, Leyes, Decretos, Resoluciones, etc. que regulan el ejercicio de la profesión en Colombia) Incluye Links con el Ministerio de Salud.
- Forum en línea entre Dermatólogos de la **ACD & CD** (Chat de Discusión de Temas Dermatológicos).
- Sección Novedades en Dermatología (¿Qué hay de Nuevo?).
- Sección de Monografías de Nuevos Medicamentos.
- Programa de Becas y Premios de la **ACD & CD**.
- Revista Oficial de la **ACD & CD**. El servidor escogido para hacer el Web Site se comprometerá a reconstruir todos los números de las Revistas de la Asociación que se han editado desde la fundación de ésta. Además estará obligada a publicar todos los ejemplares nuevos, en la misma fecha que salen los números de la imprenta.

Correspondencia

- Otras Publicaciones Dermatológicas Colombianas (Libros y Revistas).
- Bibliotecas de Dermatología en Colombia.
- Bibliotecas Virtuales de Dermatología y Medline Gratis.
- Otras Asociaciones (Capítulos Regionales y asociaciones especializadas) de Dermatología en Colombia.
- Empresas Farmacéuticas con Productos Dermatológicos en Colombia (Links).
- Sección Interactiva de las Principales Sociedades del Mundo en Dermatología y sus respectivas revistas en América, Europa, Australia, Asia y África. Ejem:

v www.aad.org
v www.sbd.org
v www.sbcd.org
v www.amd.org.mx
v www.asds.net.org
v www.dermatology.ca
v www.sad.org.ar
v www.cilad.org.ar
v www.eadv.org
v www.sfdermato.com
v www.aedv.es
v www.telemedicine.org.ids.htm
v <http://tray.dermatology.uiowa.edu/DermSoc.htm>

- Sección del CILAD (Colegio Ibero-Latino-Americano de Dermatología) Links.
- Sección de la Federación Bolivariana de Dermatología (Links).
- Sección de las Principales Escuelas de Dermatología en Ibero Latino América (Links).
- Lista de las Facultades de Medicina en Colombia (Links).
- Otros contactos (Links) Dermatológicos como Dermaweb.
- Sección de las Sociedades Médico Científicas de Colombia, que incluye a las sociedades Miembros de la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC), Federación Médica Colombiana (FMC) y Colegios Médicos Respetivos, Asociación Médica Colombiana (AMC), Academia Colombiana de Medicina, ASMEDAS y CONSIMED. (Links de C/U).

- Sección Corcho (Tablero para Noticias Internas (Boletín Interno) de la Sociedad para anunciar los Nacimientos de los hijos, Matrimonios de los Asociados y sus hijos, Grados Superiores y Especialidades de los asociados y sus Hijos, Enfermedades y Defunciones de los Miembros, además de los Nombramientos en Cargos Públicos y Privados. También se pueden ofrecer venta o trueque de implementos médicos entre los dermatólogos. Cualquier otra novedad se puede sugerir.
- Sección de Información para Pacientes (Resumen Instructivo de Enfermedades para Pacientes y recomendaciones a seguir).

Aunque el Web Site de la **ACD & CD** aparezca en otro servidor, la única la propietaria de los derechos de las páginas del Home Page es la propia Asociación, como también lo es el registro de los logotipos y diseños en colores oficiales que identificarán institucionalmente a la Asociación.

IMPORTANTE: LOS INVITO A REVISAR NUESTRO WEB SITE ACTUALMENTE EN CONSTRUCCIÓN EN LA SIGUIENTE DIRECCIÓN:

www.encolombia.com/dermatología.htm

Atentamente

Bernardo José Huyke Urueta, MD

Ex-Vicepresidente
Asociación Colombiana de Dermatología y
Cirugía Dermatológica

PARA SUS SUGERENCIAS:

Todas sus inquietudes y sugerencias acerca de cómo mejorar el Web Site de la ADC & CD pueden ser enviadas al Dr. Bernardo Huyke.

Además pueden aprovechar para actualizar sus datos de dirección y teléfonos escribiendo al:

E-MAIL: berhuyke@col3.telecom.com.co y bernardohuyke@hotmail.com

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

2000/2002

2000

Octubre 31 y 1-4 de noviembre

XIX Congreso Mexicano de Dermatología. Organiza la Sociedad Mexicana de Dermatología. Tampico. México. Informes: Home Page: www.servimed.com.mex y E-Mail: servimed@compuserve.com

Noviembre 9-12

XXXVI Reunion Anual de la Sociedad Venezolana de Dermatología, organizada por la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Dermatología, Maracaibo, Venezuela. Informes: Home Page: <http://www.socvenderm.org.ve/> E-Mail: derma@telcel.net.ve y rpa1@telcet.net.ve

Noviembre 21-25

XXII Congreso Centroamericano de Dermatología, organizado por la Sociedad Centroamericana de Dermatología y la Asociación Panameña de Dermatología. Hotel El Panamá, Ciudad de Panamá, Panamá. Informes: Home Page: www.mipagina.com/apd y E-mail: dianas@sinfo.net

2001

Marzo 2-7

59ª. Reunión Anual de la Academia Americana de Dermatología, Washington, D.C. Informes: Home Page: www.aad.org

Mayo 4, 5

II Simposio Dermatológico del Oriente Colombiano, organizado por los capítulos santandereano y nortesantan-

dereano de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Cúcuta, Norte de Santander, Colombia. Informes: Ricardo Flaminio Rojas: dermocontacto@latinmail.com y Melba Herrera: cristin@col1.telecom.com.co

Junio 29, 30 y julio 1

Simposio Internacional de Dermatología Ciudad de Medellín (tema: Dermatopatología) organizado por los departamentos de Dermatología de la Universidad Pontificia Bolivariana, el Instituto de Ciencias de la Salud (CES) y la Universidad de Antioquia. Avalado por la Sociedad Antioqueña de Dermatología, la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica y la Sociedad Nacional de Patología, Medellín, Antioquia, Colombia. Informes E-Mail: Luz Marina Gómez Vargas, Jefa de Dermatología U.P.B.filmcuartas@epm.net.co Angela Zuluaqa de Cadena, Jefa de Dermatología CES azuluaga@ces.edu.co Fernando Vallejo Cadavid, Jefe de Dermatología de la U. de A. fvallejo@intic.net

Julio 19-22

X Congreso Ecuatoriano de Dermatología, organizado por la Sociedad Ecuatoriana de Dermatología, Guayaquil, Ecuador. Informes: E-Mail: franklinmadero@hotmail.com

Agosto 17-19

V Congreso Colombiano de Dermatología Pediátrica, organizado por la Asociación Colombiana de Dermatología Pediátrica. Hotel Tequendama, Bogotá DC, Colombia. Informes: E-Mail: jairovic@emcali.net.co, evelyne_halpert@hotmail.com y jasoto@impsat.net.co

Correspondencia

Septiembre 20-23

III Simposio Dermatológico del Caribe y CILAD Colombia, organizado por la Sociedad Bolivarensis de Dermatología, avalado por la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica y el CILAD Colombia, Sala de Convenciones del Hotel Hilton, Cartagena de Indias, Colombia. Informes: E-Mail: gmarrugo@yahoo.com y gmarrugo@col3.telecom.com.co

Octubre 20-24

9º Congreso Mundial de Dermatología Pediátrica, organizado por los profesores Lourdes Tamayo y Ramón Ruiz-Maldonado, auspiciado por la Sociedad Internacional de Dermatología Pediátrica, Sociedad Latinoamericana de Dermatología Pediátrica y el Colegio Mexicano de Dermatología Pediátrica, Cancún, México. Informes: home page: www.servimed.com.mx y e-mail: servimed@compuserve.com

2002

Febrero 22-27

60ª Reunión Anual de la Academia Americana de Dermatología, New Orleans, La. (USA) Informes: Home Page: www.aad.org

Julio 1-4

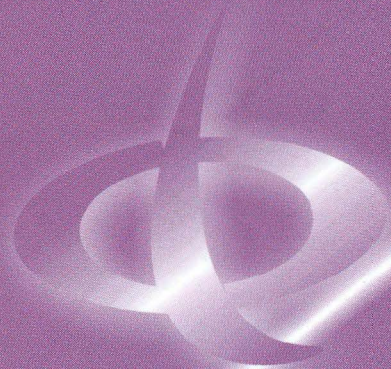
Congreso Mundial de Dermatología, París, Francia.

PARA ANUNCIAR SU EVENTO:

Con la debida anticipación, envíe las comunicaciones de los programas dermatológicos y sus fechas de realización al Dr. Bernardo Huyke.

E-mail: berhuyke@col3.telecom.com.co y bernardohuyke@hotmail.com

R E V I S T A



Cra 38 A N° 5A 100, Of 604 Torre B Centro Médico Imbanaco de Cali Teléfono 5 58 42 74, Fax. 558 4238
e-mail:mabarona@colnet.com.co

Calle 134 N° 13-83 Of 601 Telefax: 633 3603 Santafé de Bogotá.
Avenida Bolívar 18N-04 Teléfono 749 6176 Fax. 749 7179 Armenia.

COLOMBIA