



R E V I S T A

Asociación Colombiana de

DERMATOLOGÍA & CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Terapéutica

Terapia biológica para psoriasis

Ciencias Básicas

Barrera epidérmica

Revisión de Temas

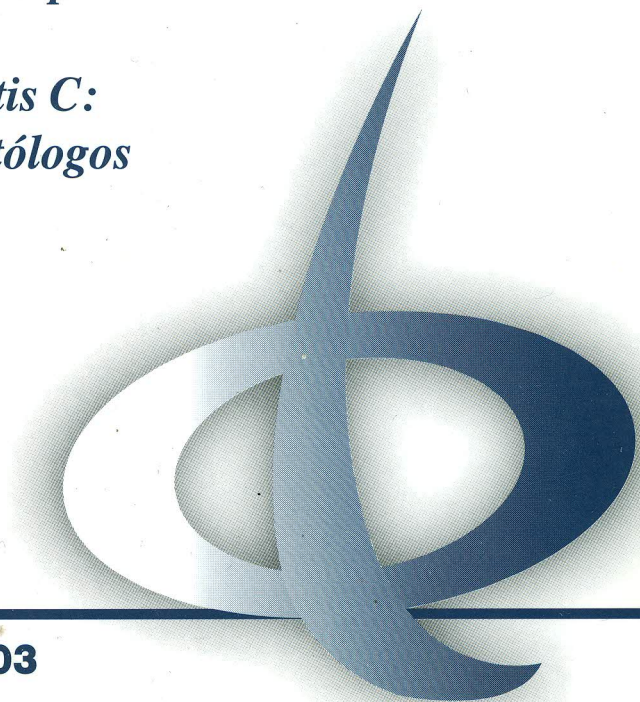
Lepra - Un trastorno bipolar

*Infección por hepatitis C:
enfoque para dermatólogos*



Asociación Colombiana de

**DERMATOLOGÍA
& CIRUGÍA DERMATOLÓGICA**



Volumen 11, Número 2, Junio de 2003

R E V I S T A



Asociación Colombiana de

DERMATOLOGÍA
& CIRUGÍA DERMATOLÓGICA



Asociación Colombiana de

DERMATOLOGÍA & CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Directivas

Presidenta

Evelyne Halpert
(Bogotá, D.C.)

Presidenta honoraria

Stella Prada de Castañeda
(Medellín)

Vicepresidenta

Esperanza Meléndez
(Barranquilla)

Secretario

Elkin Peñaranda
(Bogotá, D.C.)

Tesorera

Clara Inés Ortiz
(Bogotá, D.C.)

Vocales

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

Editor - Jefe

Luis Fernando Balcázar Romero

Comité Asesor

María Isabel Barona Cabal
Lucy García Rodríguez

Director Comercial

Carlos Horacio González

Armenia

Ángela Seidel

Barranquilla

Álvaro Julio Correa
Jairo Fuentes
Esperanza Meléndez
Adelita Vargas

Bogotá, D.C.

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

Bucaramanga

Luz Stella Montoya
Miguel Zárate

Cali

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

Cartagena

Gonzalo Marrugo

Manizales

Felipe Jaramillo
Lucía van den Enden

Medellín

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

Montería

Víctor Otero

Pasto

César Arroyo

Pereira

Adolfo Hormaza
Hernán Duque

Popayán

Édgar Altuzarra

Santa Marta

Teresita Diazgranados

Índice

Editorial	107
------------------	------------

Carta de la presidenta	108
-------------------------------	------------

Terapéutica	
--------------------	--

Terapia biológica para psoriasis	111
---	------------

Lucy García Rodríguez
Universidad del Valle
Cali

Ciencias Básicas	
-------------------------	--

Barrera epidérmica	123
---------------------------	------------

Claudia Juliana Díaz Gómez
Universidad del Valle
Cali

Revisión de temas	
--------------------------	--

Lepra - Un trastorno bipolar	131
-------------------------------------	------------

Adriana R. Cruz A.
Universidad del Valle
Cali

Infección por hepatitis C: enfoque para dermatólogos	145
---	------------

Ximena Hormaza Llanos
Universidad del Valle
Cali

Minicasos	
------------------	--

Hidradenitis ecrina neutrofílica asociada con un síndrome mielodisplásico	157
--	------------

Luis F. Gómez Echeverri
Margarita Velásquez Lopera
Francisco Cuéllar Ambrosi
Luis Alfonso Correa Londoño
Universidad de Antioquia
Medellín

Enfermedad de Kyrle	160	Telangiectasia nevoide unilateral	179
Silvia Emelia Herrera Higueta Juan Guillermo Hoyos Gaviria Luis Alfonso Correa Londoño Universidad de Antioquia Medellín		Silvia Emelia Herrera Higueta Juan Carlos Wolff Idárraga Luis Alfonso Correa Londoño Universidad de Antioquia Medellín	
Sarcoidosis sobre cicatriz	165	Xantogranuloma juvenil	182
Guillermo Jiménez Calfat Ángela María Londoño García Rodrigo Restrepo Molina Universidad Pontificia Bolivariana Medellín		Roberto Carlos Bustamante Pineda Elisiane Magnabosco Rinede Luis Manfredini Clovis Klock Clínica Cirugía Plástica Erechim, Brasil	
Nevus de Ito reticulado	168	Resúmenes de la literatura	185
Milton Mejía Montoya Guillermo Jiménez Calfat Rodrigo Restrepo Molina Universidad Pontificia Bolivariana Medellín		Guillermo González R. Universidad Libre Universidad del Valle Cali	
Herpes zoster: variedad verrucosa en un paciente transplantado renal	173	Carta al editor	189
Beatriz Orozco M. Ángela María Londoño G. Andrés Mauricio Ángel Rodrigo Restrepo M. Universidad Pontificia Bolivariana Medellín		Calendario de eventos	191

Información general

Los Editores y la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica no asumen ninguna responsabilidad sobre cualquier daño o injuria a personas u objetos resultantes de la utilización o aplicación de cualquier producto, procedimiento, cirugías, instrucciones o ideas contenidas en el material publicado en esta revista. Ningún procedimiento, prueba o terapia deben 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 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica o de los Editores, a la calidad de cualquier producto anunciado.

Copyright 1991

Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Todos los derechos reservados.

Depósito legal: 2377 S

Versión electrónica: www.asocolderma.org

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES



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

Luis Fernando Balcázar R., Editor - Jefe
Revista Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica

Clínica Materno-Infantil Los Farallones, Cali
Calle 9°C No. 50-25. Cons. 1101

Teléfono: PBX 518 2000. Extensión 4311. Directo: 680 8937.
Fax: 680 8437

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 libres.

2. Revisión de temas (monografías)

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

3. Artículo original

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

4. Investigación clínico-terapéutica

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

5. Investigación epidemiológica

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

6. Ciencias básicas

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

7. Educación médica continuada

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

8. Trabajos del concurso de residentes

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

9. Minicases

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

11. Cirugía dermatológica

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

12. Dermatología en internet

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

13. Noticias y eventos

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

14. ¿Conoce usted el diagnóstico?

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

15. Remanso dermatológico

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

16. Correspondencia

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

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

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

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

La primera página incluye:

Título del trabajo

Subtítulo (si lo amerita)

Apellidos y nombres completos de los autores

Cargo y categoría académica de los mismos

Nombre de la institución donde se realizó el trabajo

Nombre, dirección, número de teléfono, fax y correo electrónico 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 debe incluir **2-3 Palabras Clave** referentes al tema central del trabajo.

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

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

Las referencias se identificarán en el texto con números arábigos 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 suplementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo podrá llevar un número razonable de fotos en blanco y negro y 4 fotos en color (minicasos: 3). El número de fotos a color podrá ser aumentado a 6 cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del Comité Editorial. Para éstas deben enviarse la diapositiva original y dos copias en papel brillante (liso) del tamaño "doble postal". Para las fotos en blanco y negro se requieren igualmente copias de este tipo. Los cuadros, gráficos en línea o diagramas deberán ser enviados en forma de fotografía de alto contraste, similar a las fotos en blanco y negro. No enviar obras de arte, radiografías u otro tipo de material original. Deben numerarse con cifras arábigas, tener un título breve y ser autoexplicativas. 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.

Editorial

Se cumplen cincuenta años del descubrimiento de la estructura del DNA por James Watson y Francis Crick en Cambridge, Inglaterra, hecho que cambió en forma definitiva la forma de ver y entender la ciencia. El interés de Watson se inició a partir de los trabajos de Maurice Wilkins, del King's College de Londres, quien demostró por difracción de rayos X que los genes podían tener una estructura regular.

Los primeros pasos en esta dirección los dieron Linus Pauling, quien en 1948 descubrió que muchas proteínas tenían forma helicoidal; Erwin Chargaff, quien describió el arreglo de las pares de bases; y más importante, Rosalind Franklin, quien encontró que el DNA podía existir en dos formas según la humedad relativa del aire que lo rodeaba. Su modelo de difracciones de rayos X le indicaba que cuando existía mayor humedad el DNA tenía las características de una hélice. Watson y Crick dieron el paso clave al sugerir que la molécula estaba hecha de dos cadenas de nucleótidos, cada una como una hélice como había encontrado Franklin, pero cada una en direcciones opuestas; Crick añadió al modelo el concepto de Chargaff sobre los pares de bases. Watson encontró que los pares de bases adenosina y timidina y los de guanina y citosina podían ser unidos para formar pares con formas similares. Construyeron un modelo de DNA, demostrando que se trataba de una doble hélice y cómo las moléculas se replicaban y transmitían la información genética. Watson, Crick y Wilkins ganaron el premio Nobel en 1962; si Rosalind Franklin lo habría merecido (murió en 1958) es otro asunto.

La noción de que los genes estaban formados por químicos que podían manipularse llevó a un crecimiento asombroso del conocimiento en genética. Es así como los avances en biología molecular, la tecnología de DNA recombinante, los estudios de genoma y proteoma, la terapia génica, el desarrollo de terapias nuevas con tecnología génica, tienen la piedra angular en su descubrimiento. Es indudable lo mucho que la humanidad debe a este hecho, considerado uno de los hitos de la ciencia; por eso hemos querido recordar este acontecimiento histórico.

Queremos también traer a la memoria la historia del mítico monstruo Quimera, mencionado en relación con los anticuerpos quiméricos para el tratamiento de psoriasis en uno de los artículos de la presente edición. La Real Academia de la Lengua da tres acepciones para el término quimera. La primera se refiere al monstruo imaginario que, según la mitología, tenía cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de dragón o serpiente. La segunda se refiere a pendencia, riña o contienda. La tercera se refiere a aquello que se pro-

pone a la imaginación como posible o verdadero, sin serlo; por extensión, algo utópico o imposible.

Cuenta la mitología griega que Belerofonte era hijo de Poseidón, pero entre los hombres se lo consideraba descendiente de Glauco, rey de Corinto y de Eurimode, hija del rey de Mégara, Niso. El héroe fue llamado así tras haber dado muerte, por pura casualidad, a Belero, tirano de Corinto. Después de la muerte de Belero, tuvo que huir de su tierra y llegó a Tirinto, al reino de Preto, para purificarse. Durante su estancia, Antea, mujer de Preto, se enamoró de él. Belerofonte, por respeto al anfitrión, no respondió a Antea. Herida en su amor propio, ella lo acusó ante su marido de haber tratado de seducirla y clamó por su muerte. Como las leyes de la hospitalidad no permitían a Preto matar a Belerofonte con sus propias manos, pensó enviarle a Licia (actual Turquía), a la corte del rey Yóbates, para que su suegro consumara la venganza. Yóbates recibió a Belerofonte con agasajos y lo alojó nueve días, durante los cuales se sacrificaron en su honor nueve toros. Al décimo día abrió la carta de su yerno; al leerla, decidió enviar a Belerofonte a exterminar a la Quimera, que había sido criada por Amisodaro, rey de Caria. La Quimera, descendiente de Tifón y Equidna, cuya cabeza de cabra en el centro de su cuerpo arrojaba fuego, tenía el poder de tres bestias y había devastado al país. Belerofonte aceptó el trabajo, cuya mayor dificultad era evitar las llamas que lanzaba la Quimera. El hombre más sabio de Licia le aconsejó pedir la ayuda de Atenea, quien le dio una brida de oro y le indicó el pozo donde bebía Pegaso, al que logró dominar gracias a sus habilidades como jinete. Volando en Pegaso pudo entonces atacarla con flechas y atravesarla con una lanza. La venció definitivamente cuando clavó la lanza, que tenía la punta de plomo, en la boca de fuego y el metal derretido la sofocó.

Se cuenta que Belerofonte se enorgulleció en exceso de sus triunfos y quiso elevarse hasta el Olimpo montado en Pegaso para conocer la morada de Zeus, pretendiendo incluso formar parte del consejo de los dioses. Zeus, enfadado frente a tanto atrevimiento, hizo que el caballo tirara a su jinete desde lo alto. El caballo volvió al Olimpo a sus oficios, ayudando a llevar el rayo a Zeus y sirviendo a la diosa Eos (La Aurora). En Corinto y Licia, Belerofonte era honrado y venerado como héroe.

Enfrentemos nuestras propias quimeras con decisión, imaginación y entrega; que nuestras metas personales, académicas y profesionales se vuelvan realidad depende de ello.

Luis Fernando Balcázar R.
Editor en Jefe

Carta de la presidenta

La Asociación Colombiana de Dermatología & Cirugía Dermatológica es de todos nosotros, y podemos seguir creciendo en la medida que un mayor número de asociados y asociadas se comprometa en las diferentes actividades. Hoy quiero destacar el esfuerzo hecho por algunos de nuestros asociados y que merece el reconocimiento y apoyo de todos.

Nuestro editor, el doctor Luis Fernando Balcázar, con su grupo de trabajo y la gestión financiera del doctor Carlos Horacio González, se propuso la meta de sacar cuatro números de la revista al año con el fin de que se la incluya en el Index Médico Internacional. Tratando de cumplir la meta, nos presenta este segundo número en el tiempo programado. Se trata de un trabajo conjunto con los asociados y con la colaboración de diferentes escuelas dermatológicas del país. Esperamos para el próximo número poder contar con el primer artículo de educación continuada con las respectivas preguntas de revisión del tema seleccionado. Como ya es sabido, dicho material hará parte importante de la recertificación. Para estimular a las escuelas dermatológicas interesadas en producir este tipo de artículos, la Junta Directiva de la Asociación aprobó un apoyo económico en insumos necesarios para la docencia y la investigación.

La Junta Directiva ha continuado avanzando en el proyecto de recertificación de los dermatólogos y dermatólogas. Ya se cuenta con una propuesta que se divulgará oportunamente con el fin de facilitar el proceso a los asociados una vez el Gobierno fije los términos. La Junta aspira a que la Asociación mantenga un papel importante en la recertificación de los asociados.

Se ha conformado el Comité Gremial Nacional, integrado por representantes de todas las regionales, con la dirección del doctor César Iván Varela y el apoyo permanente del doctor César Burgos en Bogotá. El Comité ha empezado a desempeñar una importante labor en el campo del bienestar de los asociados. Invitamos a las regionales y a todos los asociados a ponerse en contacto con el Comité y a ofrecerle apoyo efectivo para poder cumplir con los objetivos propuestos. En el mismo sentido, hemos estado muy activos en el esfuerzo por lograr la unión de las diferentes organizaciones médicas a nivel nacional, con el fin de superar divisiones innecesarias y facilitar la representación y el logro de objetivos comunes en el difícil momento que viven las diversas profesiones en el país. Con tal fin, estamos participando en la conformación del Colegio Médico Colombiano, tema que debemos discutir en el interior de la Asociación.

Hemos venido trabajando también con el programa HINARI de la OMS, que facilita el acceso a textos completos,

con la coordinación de la doctora Gloria Sanclemente. Se está tratando de tener acceso a otros programas que permitan acceso a otros materiales, para lo cual se requiere de sugerencias y contactos de los asociados.

Es preciso reconocer y destacar el éxito tanto nacional como internacional de nuestra página web. Gracias a la persistente labor del doctor Jairo Mesa y del doctor Gabriel Peña, de laboratorios Aldoquin, se ha logrado el objetivo de poner al servicio de todos este importante medio de comunicación que nos permite mantenernos informados de los diferentes eventos nacionales e internacionales y participar en el concurso de minicasos, del programa interactivo de correos electrónicos, del programa de educación a la comunidad, etc. Invitamos a todos los asociados a participar con sus aportes en cualquiera de los programas en marcha en la página web.

Seguimos activos en la preparación de las guías de tratamientos dermatológicos, coordinadas por el doctor Juan Guillermo Chalela y patrocinadas por laboratorios Galderma. Las guías médicas deben estar en los consultorios, ya que son uno de los requisitos exigidos en este momento.

Uno de los objetivos de la Asociación es la creación de los Capítulos regionales que permitan tener una mejor organización gremial y académica. Recientemente se conformó el Capítulo Centro del país que incluye Bogotá y Boyacá. Esperamos crear muy pronto otros nuevos Capítulos para ir logrando el objetivo de que todos los asociados estén activamente vinculados a uno de ellos.

De conformidad con los estatutos, la doctora Ángela Zuluaga, por su carácter de ex presidenta de la Asociación, empezó a desempeñarse como representante del CILAD en Colombia. Le deseamos nuevos éxitos en su gestión.

En el campo de la dotación de equipos para la Asociación, se logró adquirir una fotocopidora con escáner e impresora, mediante un convenio con Laboratorios Novartis. Los equipos están a disposición de los socios en la sede de la Asociación en Bogotá.

Por último, quiero informarles que seguimos trabajando en la preparación del próximo Congreso Colombiano de Dermatología. Se ha invitado a los dermatólogos que han mostrado interés, a las diferentes regionales del país y a las escuelas de dermatología a hacer sus aportes para la programación científica. Aprovecho para invitar a todos los demás que quieran hacer sus aportes a la organización tanto científica como logística del Congreso.

Evelyn Halpert

Differin

adapalene



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



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



**Disfrute
con su sonrisa**

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

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

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

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

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

Quanox[®]

Gotas - Ivermectina 0,6%

...el compromiso de ser los primeros!



...con innovación e investigación!



DERMACARE

dermacare@dermacare.com.co

Terapia biológica para psoriasis

Lucy García Rodríguez

RESUMEN

La psoriasis es considerada una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta al paciente tanto en forma física como psicológica, para la que la mayoría de las terapias sistémicas existentes presentan toxicidad hepática renal o hematológica, como mopsalem y luz ultravioleta, metotrexate y ciclosporina, entre otros, lo que hace difícil el tratamiento a largo plazo. Con el desarrollo en las últimas décadas de la biología molecular y ciencias afines como la inmunología se han hecho evidentes los mecanismos inmunes en la patogénesis de la enfermedad y, por lo tanto, el desarrollo de medicamentos dirigidos contra las moléculas de adhesión, activación, migración de los linfocitos T y sus productos efectoras, las citoquinas. Estos medicamentos se han elaborado con técnicas de biología molecular utilizando la clonación por medio de ADN recombinante.

Cada paso inmunológico cuenta por lo menos con un intento de terapia para frenar la cascada inmunológica o para alterarla; ejemplos los constituyen anticuerpos monoclonales contra el receptor de células T, contra interleuquina 2 o su receptor, contra las moléculas de las señales primarias y las señales accesorias como el CD2, además de bloqueo de las citoquinas efectoras como el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 8 e interferon gamma.

De éstos, la FDA ha aprobado el alefacept, anticuerpo monoclonal dirigido contra CD2; el infliximab, dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), y muchos otros se encuentran en fase II o III de investigación. Aunque son medicamentos prometedores y esperanzadores, se debe estar atento a la aparición de efectos colaterales a largo plazo y conocer los ya descritos.

Palabras clave: terapia biológica, psoriasis, anticuerpos monoclonales.

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad multifactorial caracterizada por presentar alteración en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos, con hiperproliferación de la epidermis y acortamiento de la duración del ciclo celular del queratinocito, conjugado con reacciones biológicas inflamatorias de dermis y epidermis. Estos cambios son debidos a la respuesta inmune mediada por linfocitos T frente a un estímulo antigénico no identificado; intervienen, además, mecanismos genéticos, ambientales y neurogénicos.¹

MECANISMOS PATOGENÉTICOS

Factores genéticos en psoriasis

La psoriasis presenta una influencia genética clara: un tercio de los pacientes con psoriasis tiene historia de otro miembro de la familia con la enfermedad, y existe una concordancia del 70% en gemelos monocigotos y un 25% en gemelos dicigotos.² Se han reconocido asociaciones de HLA y psoriasis, tanto HLA clase I como clase II, incluyendo HLA-B13, B17, B39, B57, Cw6, Cw7, DR4 y DR7. De éstos el HLA-Cw6 es el que presenta una mayor asociación con el riesgo para el desarrollo de la psoriasis.³ El gen involucrado parece estar ubicado sobre un área del cromosoma 6p, denominada "S" o gen de la piel.⁴ Aplicaciones de este conocimiento en cuanto a terapia son objeto de investigación.

Los HLA clase I como B13, B57, y Cw6 y algunos clases II como HLA-DR7, DQA1-02 importantes en la psoriasis están implicados en las reacciones inmunológicas y la presencia de ellos en las células psoriáticas implica la existencia de una reacción inflamatoria de naturaleza inmunológica.

Lucy García Rodríguez. Docente Dermatología, Universidad del Valle, Hospital Universitario del Valle, Correspondencia: Calle 31 No. 31-63. Cons 205. Tel.: (2) 275 6132. Fax: (2) 272 8318, Palmira, Valle, Colombia. E-mail: lucyga@latinmail.com

Terapia biológica para psoriasis

Aspectos inmunológicos de la psoriasis

El conocimiento de la patogénesis de la psoriasis se ha beneficiado con el advenimiento de ciencias como la inmunología y la biología molecular, especialmente en las dos últimas décadas, lo que ha permitido el desarrollo de terapias nuevas.

El papel de las células T se ha examinado en un modelo experimental, en el cual la piel no afectada de un paciente con psoriasis fue transplantada a un ratón inmunodeficiente, al injerto se le inyectaron células mononucleares activadas del paciente y la enfermedad se reprodujo en el ratón.⁵ Esta evidencia, junto con el infiltrado inflamatorio de predominio de células T CD3+ en las lesiones psoriáticas, sugiere que la inmunidad mediada por células es crucial para la inducción de la enfermedad.⁶

El infiltrado inflamatorio en las lesiones psoriáticas está constituido por linfocitos T CD8+ en epidermis y CD4+ en dermis. La presencia de linfocitos T CD8+ Vβ dentro de la epidermis de la lesión psoriática, sugiere un estímulo de manera antígeno específico.⁷ Se han postulado diferentes antígenos como el estreptococo y el papiloma virus humano, pero estudios *in vitro* no han logrado corroborarlo.

Esta respuesta se inicia con el reconocimiento del antígeno por la célula presentadora de antígeno (CPA) que migra al ganglio linfático, y por medio de señales primarias provenientes de la CPA y el linfocito se asegura un contacto inicial adecuado y, por lo tanto, la activación del linfocito T. Estas moléculas son, entre otras: el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) I o II para CD8+ y CD4+, respectivamente, y su ligando, el receptor de las células T (TCR); el antígeno asociado con la función del leucocito 1 (LFA-1) y su ligando, la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1); estas señales son denominadas primarias. Una vez ocurrida la activación, el linfocito T pasa a la etapa de maduración y diferenciación asociada con la producción o incremento de las señales accesorias o co-estimuladoras, entre las cuales están el CD80 (B7-1), CD86 (B7-2) y su ligando el CD80 para los dos y el CTLA4 para el CD80, el LFA-3 y su ligando la molécula CD2 y el CD40 y CD40L (CD40L). La expresión del antígeno cutáneo, asociado con el linfocito (CLA) sobre el mismo, favorece la migración de los linfocitos T antígeno reactivos. Este linfocito, estimulado por el antígeno en la piel, produce sustancias efectoras denominadas citoquinas. El perfil de citoquinas dentro de una placa de psoriasis es predominantemente del subtipo Th1 como interleuquina 2 (IL-2), IL-12 e interferón gamma (IFN-γ) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). La IL-2

actúa induciendo proliferación y diferenciación de los linfocitos T aumentando la respuesta inmune. Todo esto termina activando los queratinocitos que, activados, secretan a su vez citoquinas que tienen una variedad de efectos sobre sí mismos y otros tipos de células como los linfocitos T, células endoteliales y leucocitos. Estas citoquinas incluyen IL-1, IL-6, IL-8, IFN-α, TNF-α y factor transformante de crecimiento alfa (TGF-γ)⁸ (Figuras 1,2).

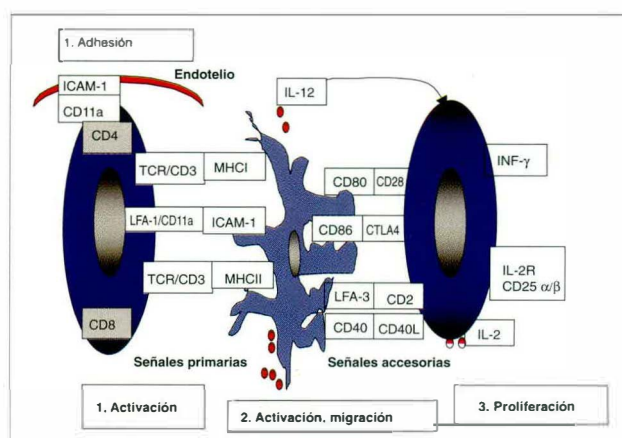


Figura 1. Mecanismos inmunopatogénicos en psoriasis. Adhesión, migración y activación del linfocito T, estimulado por la célula presentadora de antígeno. 1, 2 y 3: Estrategias terapéuticas por biología molecular. Modificado de: Singri P, et al. Arch Dermatol 2002; 138:657-663.

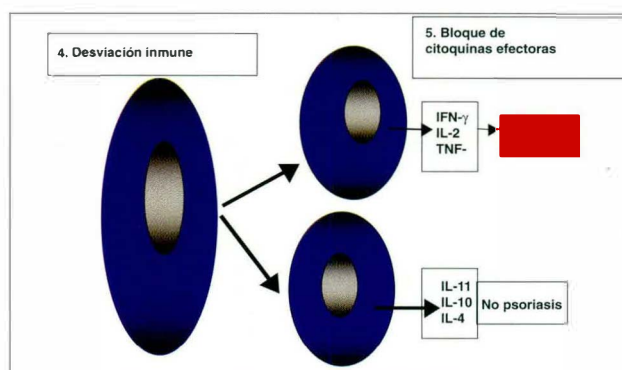


Figura 2. Patrón de citoquinas en psoriasis. Citoquinas de predominio Th1; IL-2, IFN-γ y TNF-α se asocian con lesiones clínicas de psoriasis con ausencia de citoquinas Th2; IL-10, IL-11, IL-4. 4, 5. Estrategias terapéuticas por biología molecular. Modificado de: Singri P, et al. Arch Dermatol 2002; 138:657-663.

Terapia biológica para psoriasis

La cascada psoriática de inflamación e hiperproliferación de los queratinocitos es el resultado final de una interacción compleja entre la célula T, la célula presentadora de antígeno y, por supuesto, el antígeno o superantígeno. Esto explica por qué la mayoría de las terapias útiles para la psoriasis son inmunosupresoras como los corticoesteroides, el metotrexate, la ciclosporina, los psoralenos con radiación ultravioleta A o la radiación ultravioleta B (UVB).^{9,10}

El problema que plantean estas terapias es la seguridad a largo plazo, dado que los efectos secundarios, como la toxicidad renal y la hepática, no permiten mantenerla durante mucho tiempo. Los hallazgos inmunopatogénicos han permitido la construcción de terapias altamente específicas contra blancos inmunes, lo que podría redundar en mayor seguridad y tiempo de remisión de la enfermedad.¹¹

TERAPIA BIOLÓGICA

El conocimiento de las bases moleculares de la psoriasis y de la expresión de los genes para las diferentes citoquinas y moléculas accesorias que participan en el proceso inflamatorio, nos permite intervenir mediante la tecnología del DNA recombinante para ofrecer un nuevo enfoque terapéutico dirigido a elementos que son importantes en la enfermedad, y emplear una copia del gen o genes relevantes para producir moléculas proteicas específicas que incluyen anticuerpos monoclonales, citoquinas, factores de crecimiento y proteínas de fusión, entre otros.

La terapia biológica utiliza copias de genes para producir la molécula terapéutica, pero no involucra ninguna modificación en los genes de los pacientes, lo que la diferencia de la terapia génica. La terapia biológica puede actuar imitando las acciones de las proteínas normales o interactuando con proteínas circulantes o sus receptores celulares.

Se podría decir que esta historia se inicia con la descripción del ADN por Watson y Crick en 1953. En 1972 los científicos Stanley Cohen y Herbert Boyer lograron partir un fragmento del ADN humano, insertarlo dentro del material genético bacteriano, introducirlo dentro de la *Escherichia* y hacer que esa célula produjera millones de veces la copia del gen insertado. En 1978, Boyer clona el gen de la insulina humana, a continuación lo inserta en bacterias, lo que permitió que el gen reprodujera una mayor cantidad de insulina; finalmente, en 1982, aplicando la biotecnología, se produce insulina comercialmente.¹² A partir de este hallazgo se hizo posible desarrollar agentes para tratar diversas patologías, como disolver el coágulo en pacientes con in-

farto de miocardio, hormona de crecimiento para niños con problemas de desarrollo y otros productos para tratar enfermedades como anemia, artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, trastornos metabólicos, y vacunas.

Los productos obtenidos por tecnología molecular para la terapia biológica en psoriasis pueden resumirse en: proteínas humanas recombinantes, anticuerpos monoclonales y proteínas de fusión.

Proteínas humanas recombinantes: son réplicas exactas de proteínas humanas normales o de fragmentos proteicos que interactúan con receptores celulares normales y, por lo tanto, realizan sus funciones fisiológicas normales.

Anticuerpos monoclonales: son proteínas que, a su vez, se unen específicamente a otras proteínas sobre la superficie celular, circulantes o en tejido, alterando la actividad de la proteína blanco y causando un efecto inhibitorio.

Anticuerpos quiméricos: son anticuerpos monoclonales obtenidos mediante la técnica del DNA recombinante con la unión artificial de DNA no homólogos que suelen proceder de organismos diferentes, regiones variables murinas, acopladas con regiones constantes humanas. Se denominan anticuerpos quiméricos en referencia al monstruo de la mitología griega *Quimera* (unión de cabeza de león, cuerpo de cabra y cola de serpiente).

Anticuerpos humanizados: contienen sólo las regiones hipervariables del anticuerpo murino original, acopladas a un esqueleto de la inmunoglobulina humana. Actualmente están empezando a producirse, por técnicas de ADN recombinante, anticuerpos monoclonales completamente humanos.

Proteínas de fusión: son moléculas que combinan secciones de diferentes proteínas; ejemplos los constituyen la fusión de proteína humana con una toxina como la IL-2 con la toxina diftérica, y proteínas con receptores humanos para proteínas.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS BASADAS EN EL COMPORTAMIENTO INMUNOLÓGICO EN PSORIASIS

Por todo lo anteriormente expuesto, la psoriasis es un buen modelo para la terapia biológica. Se pueden plantear estrategias para intervenir en cada uno de los pasos inmunológicos como la activación, maduración, diferenciación, producción de citoquinas y proliferación de células T patogénicas. Los artículos de Krueger J y Singri^{10,13} proponen cada

Terapia biológica para psoriasis

uno un modelo para explicar de manera lógica el desarrollo de la terapia biológica en la psoriasis. Tratando de unir los dos modelos, se sugiere el esquema de las Figuras 1 y 2.

1. Bloqueo de la activación del linfocito T actuando sobre las señales primarias

La activación de las células T requiere interacción entre la célula presentadora de antígeno (APC) y la célula T, para lo que necesita un perfecto ensamblaje iniciando con las señales primarias. La terapia se enfoca en:

1.1 Bloqueo de la interacción de LFA-1 con ICAM -1

1.2 Bloqueo del TCR

2. Inhibición de la adhesión y migración de las células T actuando sobre las señales accesorias

Una vez activadas, las células T necesitan moléculas que les permitan adherirse para poder migrar y llegar al sitio blanco; por esto, la estrategia busca provocar:

2.1 Bloqueo de la interacción de CD80/CD86 con CD28

2.2 Bloqueo de la interacción de LFA-3 con CD2

3. Inhibición de la proliferación y reducción del número de células T patogénicas

Como antecedente de efectividad de esta estrategia terapéutica tenemos los psoralenos y la ciclosporina. Los psoralenos con luz ultravioleta inducen apoptosis de las células T epidérmicas, lo que explicaría las remisiones prolongadas por el tiempo que se toman los linfocitos T para repoblar. Esta estrategia tiene como blanco las células T CD45RO+, y se debería lograr sin alterar otros procesos patológicos como defensa contra microorganismos.

La ciclosporina bloquea la formación de un factor esencial para la transcripción del gen de IL-2 y, como consecuencia, disminuye la producción de IL-2. Esta citoquina es necesaria para la proliferación de células T activadas.

Las terapias existentes están enfocadas a:

3.1 Bloqueo de la interacción de IL-2 con IL-2R (α CD25)

3.2 Bloqueo de la interacción de LFA-3 con CD2

4. Desviación inmune

Los linfocitos T activados en psoriasis secretan un perfil de citoquinas tipo Th1 como IFN- γ , IL-2. Esta estrategia busca introducir citoquinas Th2 como IL-4, IL-10 e IL-11,

producidas por tecnología recombinante, para frenar toda la cascada de inflamación y proliferación.

5. Bloqueo de las citoquinas efectoras

Las citoquinas producidas por células T, células dendríticas, monocitos y queratinocitos locales generan una actividad inmune, provocan cambios en el queratinocito e inducen angiogénesis. Esta estrategia busca unirse a las citoquinas secretadas bloqueando su actividad.

5.1 Bloqueo de FNT- α

5.2 Bloqueo de IL-8

AGENTES TERAPÉUTICOS BIOLÓGICOS DESARROLLADOS PARA PSORIASIS DE ACUERDO CON LAS ESTRATEGIAS INMUNOLÓGICAS PROPUESTAS

1. Bloqueo de la activación y migración del linfocito T actuando sobre las señales primarias.

1.1 Efalizumab: anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD11, subunidad de LFA-1, manufacturado en Estados Unidos por laboratorios Genentech, conocido como Xanelin®, Raptiva®, anti-CD-11^a MAb, hu1124 y MHM24 humanizado.

El LFA-1 es una molécula de adhesión heterodimérica (CD11a/CD18) perteneciente a la familia de las integrinas, expresada sobre los leucocitos, requerida para la activación inicial de las células T y migración de leucocitos al sitio de la inflamación;¹⁴ se une a la ICAM-1 localizada sobre los queratinocitos, células endoteliales y CPA. El efalizumab reduce el número de células T dérmicas y epidérmicas en placas psoriáticas, y disminuye el grosor epidérmico y la producción de citoquinas de células T *in vivo*.

Estudios clínicos han mostrado eficacia con seguridad en pacientes con psoriasis tratados con efalizumab. Gottlieb et al¹⁵ administraron dosis de 0.3, 1 y 2 mg/kg / semana, subcutánea, a 39 pacientes por 7 a 12 semanas y obtuvieron una mejoría del PASI hasta del 75% por 2 meses. En otro estudio,¹⁶ en fase III, placebo controlado, con 498 pacientes con psoriasis en placas, moderada a severa, que recibieron 1 ó 2 mg/kg/semana, subcutáneo, de efalizumab o placebo, se obtuvo una mejoría del PASI de 75% en 39%, 27% y 2% de los pacientes, respectivamente, después de 12 semanas de tratamiento. Los efectos adversos reportados incluían fiebre, cefalea, escalofríos, náuseas y astenia.

Terapia biológica para psoriasis

1.2 HuM291: en psoriasis las células T que infiltran la piel expresan $V\beta 3$ y $V\beta 13.1$ como receptor de células T (TCR). Anticuerpos a varias subunidades proteicas del complejo TCR pueden ser utilizados para modulación inmune terapéutica. Recientemente se utilizó un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD3 de laboratorios Fretmont, California, denominado HuM291, que provocó depleción selectiva de células T antígeno reactivas; ha demostrado su utilidad en enfermedad injerto vs. huésped y estudios en psoriasis se encuentran en desarrollo.¹⁷

2. Inhibición de la activación, adhesión y migración de las células T actuando sobre las señales accesorias.

2.1 El CD80 (B7) se une a dos ligandos: al antígeno asociado con el linfocito T citotóxico- 4 (CTL-4) y al CD28. Si esta unión es bloqueada, interfiere con la activación y proliferación de la célula T y la producción de citoquinas. Esta coestimulación puede ser reducida o bloqueada por anticuerpos monoclonales anti CD80 y anti CD86 o por la proteína de fusión CTLA4Ig.

CTLA4Ig: anticuerpo monoclonal quimérico que combina un dominio extracelular de CTLA4 con una secuencia de la cadena pesada de IgG; se une con una alta afinidad a CD80 y CD86 (B7) sobre la CPA. En una serie de 64 pacientes que recibieron CTLA4Ig endovenoso, 46% presentaron una mejoría de 50% o más.¹⁸ Se necesitan estudios adicionales para establecer la eficacia y seguridad de esta terapia.

IDEC-114: anticuerpo monoclonal anti B7-1(CD80) primatizado, bloquea la interacción de CD80 con CD28 sin afectar CTLA. Los datos clínicos, aún muy tempranos, sugieren eficacia clínica con moderados efectos adversos: 40% de los pacientes con reducción del PASI del 50% que recibieron 2 dosis semanales.¹⁹

2.2 Probablemente donde más se han alcanzado logros terapéuticos en psoriasis es en el bloqueo de la interacción de LFA-3 con CD2.

Alefacept (Amevive®, laboratorios Biogen, USA): proteína de fusión que combina la inmunoglobulina G1 (IgG1) con el antígeno asociado con la función del linfocito - 3 (LFA-3). Es un dímero glicosilado de 115 kilodaltons (kD), consistente del primer dominio extracelular de LFA-3 humano fusionado con las secuencias CH2 y CH3 de IgG1 humana. Se conoce también como BG-9273, BG-9712, proteína de fusión LFA3TIP, LFA-3/IgG1 o proteína de fusión recombinante LFA-3/IgG.

Aprobado por la FDA en mayo de 2002 (# STN BL 125036/0) para el tratamiento de la psoriasis crónica en placas, en adultos, su mecanismo de acción consiste en bloquear la interacción entre la célula presentadora de antígeno y la molécula CD2 sobre la célula T. El alefacept se une al receptor CD2 sobre los linfocitos T de memoria CD45RO+, inhibiendo la activación y proliferación de las células T, provocando una depleción dosis dependiente de células CD2+, CD4+ y CD8+ y bloqueando la subsiguiente liberación de citoquinas (Figura 3). Está indicado en psoriasis de moderada a severa; menos eficaz en artritis psoriática, está siendo investigado en esclerodermia y artritis reumatoidea. Se utiliza a dosis de 7.5 mg, dos veces por semana endovenosas, o 15 mg intramusculares una vez por semana por 12 semanas, con una vida media de 37 días y se obtienen mejorías clínicas prolongadas por 7 meses o más.²⁰

En un estudio multicéntrico, randomizado, controlado, doble ciego, 229 pacientes con psoriasis crónica recibieron alefacept (0.025, 0.075 ó 1.50 mg/kg) o placebo semanalmente por 12 semanas con seguimiento de 12 semanas adicionales. Los valores iniciales del PASI de 14 y 20 redujeron a las 2 semanas de iniciado el tratamiento, dependiendo de la dosis, en un 38%, 53% y 53% y en el grupo placebo un 21%, respectivamente. A las doce semanas después del tratamiento los pacientes que recibieron alefacept presentaron una disminución del PASI del 75%.²¹

Se han reportado como efectos colaterales: infección, escalofrío, prurito, náusea, síntomas similares a un resfriado común y disminución transitoria en el conteo de linfocitos.

3. Inhibición de la proliferación y reducción del número de células T patogénicas

3.1 Horas más tarde de ocurrido el estímulo primario sucede la proliferación de las células T bajo el control de IL-2R, lo que se correlaciona con un incremento en la síntesis de IL-2 y de la subunidad α (CD25) del receptor de IL-2 que confiere una LTA afinidad para la unión con IL-2.

Daclizumab (Zenapax®, Hoffman- La Roche): Anticuerpo monoclonal humanizado que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento del rechazo agudo del trasplante renal. El daclizumab se une a la subunidad CD25 del receptor para IL-2 sobre las células T, bloqueando la proliferación de estas últimas. Un estudio con 19 pacientes que recibieron daclizumab a 2 mg/kg dosis inicial, seguido por 1 mg/kg a la semana 2, 4, 8 y 12, mostró una reducción del PASI de 30% y una disminución de 44.8%

Terapia biológica para psoriasis

en la expresión de IL-2 con una mejoría sostenida hasta por 4 semanas.²²

Basiliximab (Simulect®, Novartis): Anticuerpo monoclonal quimérico que se une selectivamente a la cadena alfa de IL-2R, denominado CD25, bloqueando así la activación de los linfocitos T inducida por IL-2. Utilizado para prevenir el rechazo a trasplante, en psoriasis severa ha resultado efectivo en pacientes que recibieron 20 y 40 mg endovenosos semanales, con mejoría del PASI del 83.5% y disminución del conteo de células T CD25+ durante el tratamiento, con una mejoría sostenida por 4 meses.²³

3.2 Bloqueo de la interacción de LFA-3 con CD2

Alefacept. Molécula discutida ampliamente como la estrategia en la inhibición de la activación de la célula T. El alefacept ejerce dos acciones en el tratamiento para psoriasis: inhibe la activación y promueve la muerte de la célula T por la formación de un puente dado por la unión de la porción IgG1 del alefacept al receptor Fc sobre las células asesinas naturales y el LFA-3 con el linfocito T.²⁰ (Figura 3).

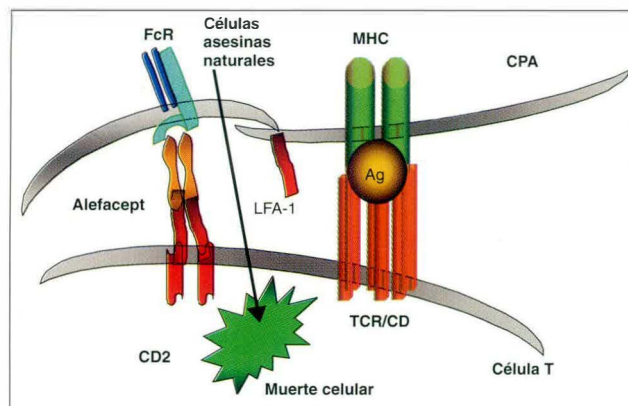


Figura 3. Mecanismo de acción de Alefacept: inhibe la activación de células T por unión a CD2, e induce la muerte de las células T de memoria por su acción sobre las células asesinas naturales. Modificado de: Millard TP, Birch KE, Young ER, et al. *N Engl J Med* 2001; 345:1853-1855.

Centocor es una subsidiaria de Johnson & Johnson. Centocor tiene los derechos de distribución para REMICADE® en los Estados Unidos. La corporación Schering-Plough tiene los derechos de distribución de REMICADE® en todos los otros países, excepto en Japón.

4. Desviación inmune

Las placas de psoriasis se caracterizan por la presencia de múltiples citoquinas producidas por células T. Esas citoquinas son predominantemente del subtipo Th1 y la resolución de la psoriasis parece estar asociada con el restablecimiento del equilibrio entre citoquinas Th1 y Th2.

IL-10 humana recombinante (Tenovil®, Schering, Berlin, Alemania): Citoquina recombinante, en fase temprana; de 10 pacientes que recibieron Tenovil® 3 v/semana en inyecciones subcutáneas, a dosis de 8 µg/kg diarios ó 20 µg/kg semanales, 9 respondieron favorablemente al tratamiento con disminución del PASI hasta en un 55%, y en 3 pacientes del 90%;²⁴ además, se observa una reducción en la concentración de B7-2 (CD86) sobre células dendríticas, con una disminución del 50% en su capacidad de estimular la célula T.^{25,26}

Oprelvekin (rhIL-11): Citoquina recombinante humana IL-11 aprobada por la FDA para el tratamiento de la trombocitopenia inducida por quimioterapia. En 7 de 12 pacientes con psoriasis severa se obtuvo mejoría de la enfermedad, disminución de la proliferación de queratinocitos, normalización de ICAM-1, y disminución de la inflamación y de la expresión de mRNA de IL-12, IFN-γ e IL-8.²⁷

5. Bloqueo de las citoquinas efectoras

El factor de necrosis tumoral es una citoquina pro-inflamatoria, pleiotrópica, liberada por monocitos y mastocitos, que actúa sobre la proliferación, inflamación y apoptosis celular. El TNF traduce sus acciones celulares a través de dos receptores: el tipo I expresado en todas las células y el tipo II expresado solamente sobre células inmunes y células endoteliales. En psoriasis existe un incremento de TNF-α, sus receptores solubles (p55 y p75),²⁸ y otras citoquinas proinflamatorias tales como IL-1β e IL-8, especialmente en artritis psoriática.²⁹ (Figura 4).

5.1 Infliximab (Remicade®): Desarrollado por Johnson & Johnson, Centocor,ⁱ es un anticuerpo IgA monoclonal quimérico humanizado (humano/murino) considerado una de las "estrellas" de los anticuerpos monoclonales. Se une de forma selectiva al TNF-α inhibiendo sus efectos biológicos. Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y artritis reumatoidea desde noviembre de 1999, asociado con metotrexate. El bloqueo del TNF-α provoca, además de una reducción sustancial de los niveles de la citoquina, marcada disminución de la infiltración por células inflamatorias y de la proteína C reactiva (PCR),

Terapia biológica para psoriasis

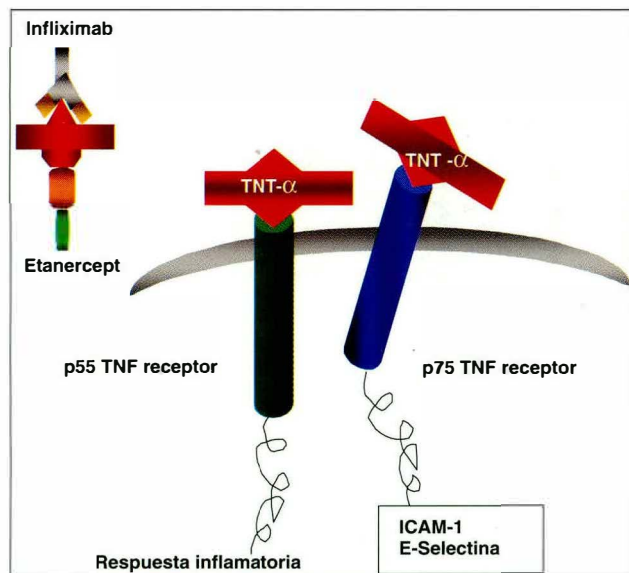


Figura 4. Bloqueadores de TNF- α . Modificado de: Mease PJ, Goffe BS, Metz J, et al. *Lancet* 2000; 356:385-390.

sin afectar de manera significativa el recuento de leucocitos periféricos ni la capacidad funcional de los monocitos. En ensayos clínicos en psoriasis en fase II, el 77% de los pacientes (17/22) tratados con 1 a 3 dosis de infliximab de 5 y 10 mg/kg en infusión endovenosa por 2 horas semanales alcanzaron una mejoría del 75% en el PASI, después de 6 semanas de terapia;³⁰ estudios en artritis psoriática muestran disminución de dolor e inflamación articular con remisiones prolongadas. Se ha utilizado en forma concomitante con metotrexate con resultados excelentes.³¹ Aunque el infliximab ha sido bien tolerado, es un medicamento relativamente nuevo y se debe estar alerta a posibles reacciones indeseables. Como efectos colaterales se han reportado: infecciones del tracto respiratorio superior, dolor abdominal, tos, escalofríos, fatiga, cefalea, náuseas y vómito, además de efectos potenciales como la enfermedad del suero, infecciones oportunistas, e incluso linfomas.

Etanercept (Enbrel®, Amgen/Wyeth): Es un receptor soluble recombinante humano para TNF- α efectivo en el tratamiento de la psoriasis, aprobado por la FDA para artritis psoriática. Los estudios para psoriasis en placas se encuentran en fase III. Mease PJ y colaboradores³² obtuvieron una mejoría en el 26% (5/19) de los pacientes con una reducción del PASI del 75%. Además, en un ensayo clínico controlado en 112 pacientes se determinó que la dosis recomendada para artritis psoriática es 25 mg, 2 veces por semana en inyecciones subcutáneas separadas 72 y 96 horas. Como efectos adversos se incluyen positividad de anticuerpos, adinamia e infecciones del tracto respiratorio superior.

5.2 Bloqueo de IL-8. La IL-8 es una quemoquina secretada por queratinocitos y células inmunes en placas psoriáticas, importante para la atracción de linfocitos y neutrófilos a la piel y en la respuesta vascular en psoriasis.

ABX-IL-8 (Abgenix, Inc, Fretmont, California): Anticuerpo humano anti IL-8, se une a IL-8 libre, disminuye la atracción de linfocitos y neutrófilos, se da a dosis de 3 mg/kg/semana, con mejorías de PASI hasta en un 75% en un pequeño estudio. Produce astenia y fiebre.³³

5.3 Bloqueo de INF- γ . El INF- γ es importante como mediador de la inflamación patológica e hiperproliferación de los queratinocitos en psoriasis.

SMART anti INF- γ (HuZAF, Protein Design Labs): Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, contra INF- γ . Los estudios se encuentran en fase temprana.¹⁰

CONCLUSIÓN

Los avances en biología molecular, genética e inmunología han originado un conocimiento mayor de diversas enfermedades, especialmente aquellas con componente inflamatorio, y han dado lugar al desarrollo de la denominada terapia biológica que se ha constituido en una de las áreas experimentales de desarrollo y expansión más rápidos.

El futuro de la terapéutica en psoriasis se beneficia del conocimiento cada vez más preciso y minucioso de la biología de la enfermedad, lo que permite tener blancos exactos para el desarrollo de medicamentos elaborados por técnicas biológicas como la tecnología del DNA recombinante. Numerosas moléculas han sido manejadas por esta modalidad; algunas de las utilizadas en psoriasis se ilustran en la Figura 5. Constantemente se están desarrollando nuevos intentos terapéuticos con la esperanza de conseguir un excelente medicamento con efectos colaterales mínimos.

Terapia biológica para psoriasis

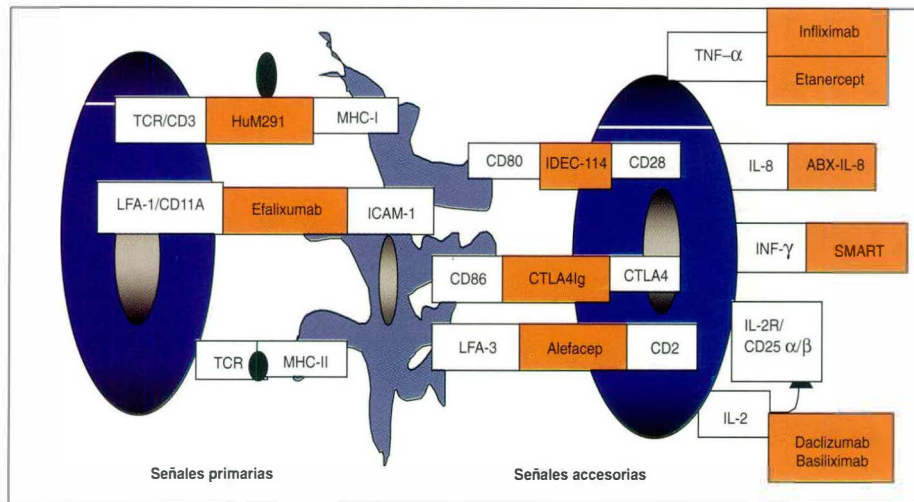


Figura 5. Sitios de acción de las diferentes terapias biológicas.

SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory disease that affects the patient both physically and psychologically. Its treatment includes medications with hepatic, renal or hematology toxicity, such as photochemotherapy with psoralens and ultraviolet A (PUVA), retinoids, methotrexate and cyclosporine. With the development of the molecular biology techniques and immunology, it has become evident that immune mechanisms play a key role in the pathogenesis of the disease. This has led to the development of medications directed against adhesion, activation and migration factors affecting T lymphocytes and their end products, cytokines and other mediators in the immunologic cascade. These medications have been elaborated with molecular biology techniques including recombinant DNA technology.

Each step in the immunologic activation cascade has been targeted for the production of medications; examples being, monoclonal antibodies against T cells receptors, interleukin 2 or its receptor, and molecules in the primary and accessory signaling pathways such as the CD2, and blockade of cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha), interleukin 8 and gamma interferon.

The FDA has approved so far the following monoclonal antibodies: alefacep, directed against CD2, infliximab, directed against the TNF-alpha. Many others are in phase II or III trials, and even though they appear to be promising medications, close attention needs to be directed to their safety and development of long-term side effects.

Key words: biological therapy, psoriasis, monoclonal antibodies.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirby B, Griffiths CE. Psoriasis: the future Br J Dermatol 2001; 144:37-43.
2. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. Arch Dermatol 1974; 109:207-211.
3. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. Br J Dermatol 1999; 140:1-7.
4. Jenisch S, Koch S, Henseler T, et al. Corneodesmosin gen polymorphysm demonstrates strong linkage disequilibrium with HLA and association with psoriasis vulgaris. Tissue Antigens 1999; 54:439-449.
5. Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. J Clin Invest 1996; 98:1878-1887.
6. Nickoloff BJ, Wrone-Smith T. Injection of pre-psoriatic skin with CD4+ T cells induces psoriasis. Am J Pathol 1999; 155:145-158.
7. Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. Br J Dermatol 1996; 135:1.
8. Karasek MA. Progress in our understanding of the biology of psoriasis. Cutis 1999; 64:319-322.
9. Granstein RD. New treatments for psoriasis. N Engl J Med 2001; 345:284-287 (Editorial).
10. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. N Engl J Med 1995; 332:581-588.
11. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002; 46:1-23.
12. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. Lancet 2000; 355: 735-740.
13. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis. The new therapeutic frontier. Arch Dermatol 2002; 138:657-663.
14. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, et al : The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11 a monoclonal antibody. J Am Acad Dermatol 2001; 45:665-674.
15. Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, et al. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. Arch Dermatol 2002; 138:591-600.
16. Guttman Ch. Psoriasis agents show promise: efalizumab results hopeful. Dermatology Times, Cleveland 2001; 8:1-18.
17. Carpenter PA, Appelbaum F, Deeg MJ, et al. A humanized non-FCR-binding anti-CD3 versus host-disease. Blood (en prensa).
18. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA, et al. CTLA4Ig mediated blockade of T-cell coestimulation in patients with psoriasis vulgaris. J Clin Invest 1999; 103:1243-1252.
19. Gottlieb A, Abdulghani A, Totoritis M, et al. Results of a single-dose, dose-escalating trial of an antiB7.1 monoclonal antibody (IDEC-114) in patients with psoriasis. J Invest Dermatol 2000; 114:840. Abstract 546.
20. Millard TP, Birch KE, Young ER, et al. Treatment of plaque psoriasis. N Engl J Med 2001; 345:1853-1855.
21. Ellis CN, Krueger JG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. N Engl J Med 2001; 345:248-255.
22. Krueger JG, Walters IB, Miyazawa M, et al. Successful in vivo blockade of CD25 (high-affinity interleukin 2 receptor) on T cells by administration of humanized anti-Tac antibody to patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2000; 43:448-458.
23. Mrowietz U, Zhu K, Christophers E. Treatment of severe psoriasis with anti-CD25 monoclonal antibodies. Arch Dermatol 2000; 136:675-676.
24. Asadullah K, Docke WD, Ebeling M, et al. Interleukin-10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase 2 trial. Arch Dermatol 1999; 135:187-192.
25. Reich K, Blaschke V, Maurer C, et al. Response of psoriasis to interleukin-10 is associated with suppression of cutaneous type 1 inflammation, downregulation of the epidermal interleukin-8/CXCR2 pathway and normalization of keratinocyte maturation. J Invest Dermatol 2001; 116:319-329.
26. Mitra RS, Judge TA, Nestle FO, et al. Psoriatic skin-derived dendritic cell function is inhibited by exogenous IL-10: differential modulation of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) expression. J Immunol 1995; 154:2668-2677.
27. Trepicchio WL, Ozawa M, Walters IB, et al. Interleukin-11 therapy selectively downregulates type I cytokine proinflammatory pathways in psoriasis lesions. J Clin Invest 1999; 104:157-1537.

28. Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, *et al.* Elevated tumor necrosis factor - alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriasis skin lesions. Clin Exp Immunol 1994; 96:146-151.
29. Wollina U, Konrad H. Treatment of recalcitrant psoriatic arthritis with anti-tumor necrosis factor- α antibody. JEADV 2002; 16:127-129.
30. Chaudari U, Romano P, Mulcahy LD, *et al.* Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. Lancet 2001; 357:1842-1847.
31. Kirby B, Marsland AM, Carmichael AJ, *et al.* Successful treatment of severe recalcitrant psoriasis with combination of infliximab and methotrexate. Clin Exp Dermatol 2001; 27-29.
32. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, *et al.* Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. Lancet 2000; 356:385-390.
33. Lohner ME, Krueger JG, Gottlieb A, *et al.* Clinical trials of a fully human anti-IL8 antibody for the treatment of psoriasis. Br J Dermatol 1999; 141:989 (Abstracto 76).



Ahora sus pacientes podrán darle la cara al **Acné** con **Lurantal®**.

Lurantal® (Isotretinoína) es el antiacnéico más revolucionario, respaldado con la calidad Schering®, indicado para que sus pacientes combatan de una manera efectiva el acné, mejorando así sensiblemente su apariencia y por lo tanto, su autoestima.

Lurantal®, en su presentación caja con 30 cápsulas blandas por 20 mg:

- Reduce la cantidad de aceite (sebo) que produce la piel.
- Previene la acumulación de piel sobre las aperturas de los poros.
- Reduce la hinchazón (inflamación).

El embarazo debe evitarse sin excepción antes, durante y por un período de cuatro semanas después de completar el tratamiento con Lurantal®. Por lo tanto, debe usarse un método anticonceptivo efectivo. Para mayor información, en especial lo referente a Efectos Secundarios y Observaciones, favor consultar nuestros impresos más detallados.

nuevo

Para Darle la Cara al Acné

 **Lurantal®**
ISOTRETINOINA

Resultados Definitivos...
que Se Ven y Se Sienten

Lurantal®

Composición: Lurantal 20 mg cápsulas blandas. Cada cápsula blanda contiene 20 mg de isotretinoína.

Indicaciones: Tratamiento del acné conglobata y quístico y del acné severo resistente a otros tratamientos con retinoides como lo es isotretinoína.

Presentación: Caja con 30 cápsulas blandas por 20 mg. Para una mayor información, consúltense nuestros impresos más detallados.
Schering AG
Alemania

Nuevo

ELIDEL®

(pimecrolimus) crema 1%

EL CONTROL DEL ECZEMA ESTÁ AQUÍ

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

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

ELIDEL® Reducción significativa de prurito, escoriación y liquenificación¹

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



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

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

Barrera epidérmica

Claudia Juliana Díaz Gómez

RESUMEN

La piel cumple una función muy importante de barrera; el estrato córneo no sólo protege al organismo contra la pérdida de agua, sino que también impide el ingreso de microorganismos y toxinas del medio ambiente, y las capas más profundas de la piel nos protegen de diferentes fuerzas mecánicas, de la luz ultravioleta (UV) y de las corrientes de bajo voltaje.

El objetivo básico de este trabajo es revisar el papel de los lípidos como componentes primordiales de la barrera epidérmica.

Palabras clave: estrato córneo, lípidos de barrera.

INTRODUCCIÓN

El estrato córneo pasó de ser visto como un envoltorio plástico hace varias décadas a ser comprendido como un sistema bicompartamental y dinámico. Con su contenido proteico y lipídico celular ha sido descrito como "brick and mortar model" patrón de "mezcla y ladrillo". Los conceptos recientes aportan una visión nueva sobre el mecanismo de homeostasis de la barrera cutánea; se discuten los procesos básicos de la formación de la barrera epidérmica y su contenido lipídico.¹

ONTOGÉNESIS

En modelos *in vivo* se ha observado que el proceso de cornificación empieza a las 15 semanas de gestación con un patrón folicular central, continuado con un patrón interfolicular a las 24 semanas. En el tercer trimestre ya se observa un aumento de la capa córnea, que estará enriquecida

con el producto lipídico de ceramidas, colesterol y ácidos grasos. Al nacimiento debe haber una barrera competente que proteja al neonato de la pérdida transepidérmica de agua.

Aquéllos que nacen por debajo de las 33 semanas de gestación se ven sometidos a hipotermia, imbalance hidroelectrolítico e infecciones por inmadurez de su barrera, debido al menor contenido lipídico de ésta; los que logran sobrevivir, la recuperarán dentro de las 2 a 4 semanas siguientes.²

El colesterol, ácidos grasos y ceramidas han sido medidos en humanos en la vernix caseosa durante diferentes etapas del desarrollo embrionario, encontrándose que a medida que aumenta la gestación las concentraciones de cada uno van aumentando. Los porcentajes lipídicos de un neonato son 52.8%, 27.7% y 20.1%, respectivamente.^{3,4}

Se encuentran, además, diferencias del contenido de lípidos a medida que aumenta la edad y hay un incremento paulatino de ceramidas aproximadamente hasta los 20 años, posteriormente empiezan a decaer.³ Ellas contribuyen a evitar la pérdida de agua en la barrera.

Las diferencias lipídicas entre un adulto y un niño explican por qué el prematuro tiene una barrera menos eficaz que la de aquél, haciéndolo más susceptible a una pérdida transepidérmica importante de agua y a todo lo que ésta conlleva.^{3,5}

El comportamiento de las enzimas implicadas en el metabolismo lipídico ha sido estudiado en modelos murinos, donde se demuestra el incremento de actividad durante la gestación, sobre todo de la sulfatasa esteroidea y la β -glucocero-brosidasa, que intervienen en la síntesis de colesterol y ceramidas respectivamente. Esto, extrapolado a modelos humanos, confirma el aumento de los lípidos en las diferentes etapas del desarrollo.³

Hay también factores implicados en la estimulación de la barrera epidérmica durante la ontogénesis demostrados en modelos animales, tales como: glucocorticoides, tiroxina, estrógenos, antiandrógenos y fibratos; otros como el factor de

Claudia Juliana Díaz Gómez, *RI Dermatología, Universidad del Valle*, teléfono 556 0233, fax 558 5412, Cali, Colombia. E-mail: clajudiaz@yahoo.com

Barrera epidérmica

necrosis tumoral (FNT) alfa, IL-1 alfa, factor de crecimiento epidérmico (FGE) y la 1,25 2(OH) D3 que no producen efecto.^{2,3} Las diferencias entre machos y hembras, en cuanto a mayor morbilidad en los primeros, se explicarían por el contenido estrogénico de ellas, que estimula el desarrollo de la barrera; esto aún es discutido en humanos.^{2,6}

ESTRATO CÓRNEO

La importancia del estrato córneo en la función de barrera radica en que es aquí donde está ubicado el contenido lipídico producido por las células epidérmicas durante la diferenciación celular.

Es considerado como un sistema bicompartamental constituido por células geométricas poliédricas llamadas corneocitos, que dan elasticidad a la barrera por su envoltura lipídica. Un 80% del corneocito son queratinas de alto peso molecular y el 20% restante es contenido lipídico. El enriquecimiento lipídico del corneocito ha sido aportado por los cuerpos lamelares que extruyen colesterol, ceramidas y ácidos grasos desde las células granulares al estrato córneo.^{1,7,8}

ENVOLTURA LIPÍDICA DEL CORNEOCITO

La envoltura del corneocito protege de las agresiones del medio ambiente; consta de proteínas que constituyen el 90% de la envoltura, el resto es contenido lipídico. Estos lípidos son principalmente ceramidas unidas a la involucrina (proteína de membrana) mediante un enlace covalente.^{9,10}

La involucrina contiene un 20% de residuos de glutamato y es, por lo tanto, la que da el soporte a la envoltura lipídica. Esta envoltura da la impermeabilidad a la barrera.

Hay además diferencias anatómicas regionales en cuanto a la cantidad de lípidos unidos a la proteína; es así como en las palmas y plantas el contenido lipídico unido a la proteína es menor, ocasionando poca resistencia al paso del agua, a pesar de ser un estrato mucho más grueso.¹¹

Cualquier disrupción en la barrera, ya sea aguda o crónica, ocasionará un aumento en la expresión de ciertas proteínas de membrana, tales como la involucrina y algunas queratinas del corneocito como la 6, 16 y 17.^{9,10}

LÍPIDOS EPIDÉRMICOS

La piel es un sitio primordial en la síntesis de diferentes lípidos y el más importante de la síntesis del colesterol (20 a

25% de la síntesis total del organismo). La mayoría se lleva a cabo en la capa basal y un número considerable en otras capas bajo la influencia de algunas hormonas.

Se considera a la epidermis como autónoma, aunque incorpora ciertos lípidos exógenos circulantes pero en pequeñas proporciones.

La mezcla lipídica de la epidermis está dada básicamente por fosfolípidos, colesterol, ácidos grasos y glucosílicerasmidas producidas por las células epidérmicas, junto con escualeno, ésteres de cera y triglicéridos aportados por las glándulas sebáceas.^{12,13} Estos lípidos cumplen ciertas funciones en todos los organismos, no sólo como cubierta protectora sino que hacen parte de membranas celulares, transporte, almacenamiento de energía y especificidad de especie.^{12,14}

La permeabilidad de la barrera está en relación inversa con el contenido lipídico, y cualquier alteración de ella está en proporción directa con la pérdida de agua.

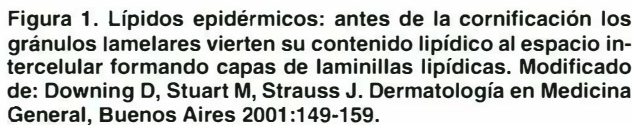
Los lípidos también median la función de barrera, dependiendo de la localización, cantidad, organización lamelar, composición hidrofóbica, proporción molar y estructura molecular.

Ya se mencionó cómo los lípidos epidérmicos se sintetizan en la capa basal; un gran porcentaje se lleva a cabo en la suprabasal, en donde se empiezan a acomodar en discos lipídicos envueltos en unos corpúsculos llamados cuerpos lamelares dentro de las células granulares; luego, mediante mecanismos que se mencionarán más adelante, pasan por exocitosis al espacio intercelular, donde sufrirán un reordenamiento y terminarán formando láminas de bicapa lipídica. Estas láminas o laminillas resultantes estarán compuestas de: ceramidas 30 al 40%, colesterol 25%, ácidos grasos libres 15%, esfingosinas, sulfato de colesterol 2 al 3% y triglicéridos 2 al 3%.^{12,14,15} (Figura 1).

Las ceramidas, por ser el mayor componente del contenido lipídico, se detallarán a continuación.

CERAMIDAS

Hacen parte del grupo de los esfingolípidos con otros constituyentes como acilglucoceramidas, glucoceramidas, esfingomielina y acilceramidas. Son el mayor componente lipídico del estrato córneo, y median múltiples procesos biológicos como apoptosis, transducción de señales y mitogénesis. Hasta la fecha se han descrito 8 tipos denominados del 1 al 8; son transportadas por los cuerpos lamelares al



Su estructura está compuesta por una esfingosina unida mediante un grupo amida a un ácido graso de cadena larga (ácido linoleico), lo que le confiere la impermeabilidad a la membrana. Las ceramidas 2 y 5 derivan de las esfingomielinas y el resto de las glucosilceramidas; no se ha podido establecer qué importancia tiene esto. Se sabe que la ceramida 5 está en proporción más alta con respecto a las otras.^{16,17} La síntesis y metabolismo de las ceramidas se realizan en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi; se han encontrado ciertos estímulos extracelulares tales como FNT-alfa, IL-1 y endotoxinas que generan ceramidas mediante hidrólisis de esfingomielina por esfingomielinasas localizadas en las membranas plasmáticas.^{16,18,19} Hay también receptores celulares de superficie internos que regulan la actividad de esas esfingomielinasas, como son el receptor de FNT-alfa, IL-1 beta y receptor de vitamina D3 (Figura 2). Las ceramidas también actúan como segundos

[illegible]

Figura 2. Síntesis de ceramidas y su implicación en dermatitis atópica. La síntesis de ceramidas contribuye a la formación de otros esfingolípidos: glucocerebrósidos y esfingomielin. En dermatitis atópica la esfingomielinadecilasa desdobla estos esfingolípidos, disminuyendo indirectamente la concentración de ceramidas (Modificado de: Jara J, Hoguchi K, Okamoto R, et al. *J Invest Dermatol* 2000; 115:406-413).

El otro componente en segundo orden de importancia en la barrera lipídica es el colesterol. Su biosíntesis se lleva a cabo en la membrana de la célula epidérmica a partir de la acetil coenzima A, y mediante diferentes pasos enzimáticos se obtendrá como producto final vitamina D3 y colesterol (Figura 3).

Se destaca el paso de colesterol sulfato a colesterol por medio de la enzima sulfatasa esteroidea; esta enzima se encuentra deficiente en la ictiosis ligada al X, impidiendo la formación de colesterol y ocasionando acumulación de colesterol sulfato. Este compuesto tiene propiedades

Barrera epidérmica

inhibitorias sobre proteasas que están implicadas en el proceso de descamación. Así se explica en alguna medida la disrupción de la barrera que se observa en esta enfermedad.²⁰

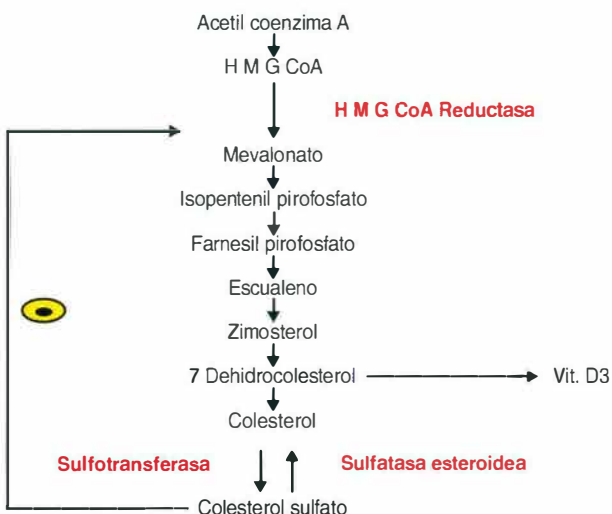


Figura 3. Síntesis de colesterol. El punto primario para la biosíntesis es la HMGCoA reductasa catalizando el paso a mevalonato. A su vez, el colesterol efectúa retroinhibición de su propia síntesis, inhibiendo la HMGCoA reductasa preexistente. La vitamina D3 es sintetizada en las capas más externas de la epidermis por un proceso fotodinámico.

GRÁNULOS LAMELARES

Descritos por Selby y Odland hace ya varias décadas, son estructuras sintetizadas en el aparato de Golgi en el citoplasma de las células espinosas y granulares de la epidermis; miden 100-500 nm y poseen membrana de 0.2-0.3 μm, son ricos en lípidos como esteroides, fosfolípidos y glucoceramidas. Contienen, además, enzimas en su interior como glucosiltransferasas, hidrolasas ácidas, fosfolipasas y proteasas. Estas enzimas cumplen la función de desdoblar el contenido lipídico que desempeña la función de barrera, y están involucradas en los procesos de liberación y degradación desmosomal durante la descamación. Curiosamente la sulfatasa esteroidea no hace parte de los cuerpos lamelares.

Los factores que desencadenan el proceso de secreción e inhibición de los gránulos lamelares no son bien entendidos aún; sin embargo, el estrés y cualquier disrupción

de barrera hacen que la secreción de los cuerpos lamelares se realice en 30 minutos a una hora y la inhibición se dé por oclusión de la piel. También se han implicado niveles bajos de calcio en la exocitosis de los gránulos y en la síntesis lipídica. Un sistema de red túbulo-reticular ubicado en el citosol de las células granulares asociado con un sistema Golgi, facilita la secreción de los cuerpos al estrato córneo^{7,21-23} (Figura 4).

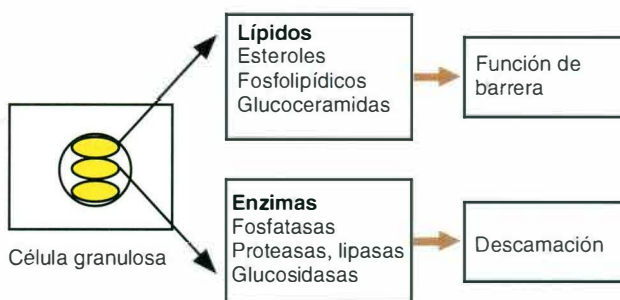


Figura 4. Contenido de los gránulos lamelares y su función: los lípidos de los gránulos son degradados por hidrolasas extracelulares que los convierten en colesterol, ácidos grasos y ceramidas.

LAMINILLAS INTERCELULARES

El contenido lipídico de los gránulos lamelares se encuentra apilado en discos o liposomas; éste, al depositarse en el espacio intercelular forma las laminillas que a su vez sufren una fusión, conformando láminas anchas de monocapas entre bicapas. Su metamorfosis se da en la interfase estrato granuloso - estrato córneo por medio de enzimas hidrolíticas y por cambios de pH.^{22,24}

PÉRDIDA DE BARRERA

La pérdida de función de barrera da como resultado una síntesis aumentada de lípidos y de DNA; el 50% se realiza en dos fases dentro de las primeras 12 a 72 horas. La fase temprana se caracteriza por aumento de la síntesis de cuerpos lamelares y de colesterol, y la fase tardía por aumento de ceramidas y síntesis de glucocerebrosidas.

Existen también factores que modulan la recuperación de barrera tales como el calcio y el potasio, otros

Barrera epidérmica

intervienen regulando la síntesis lipídica como IL-1 alfa, FNT-alfa, mitógenos, óxido nítrico, neuropéptidos, histamina y eicosanoides, entre otros.

Algunos mediadores inflamatorios, la melanina, vitamina D, vitamina C y algunos antioxidantes son factores protectores de la barrera.²⁵

LÍPIDOS Y ENFERMEDADES

Muchas enfermedades dermatológicas tienen implicado el metabolismo de los lípidos como causa de la pérdida de función de barrera; para mencionar sólo un ejemplo clásico, la dermatitis atópica, en donde el nivel de ceramidas está bajo, principalmente la ceramida 1 y en la que se ha encontrado una enzima llamada esfingomielina deacilasa (EMDasa) que desvía los sustratos para la producción de ceramidas hacia una vía diferente.^{18,19,26,27} (Figura 2).

LÍPIDOS ESPECÍFICOS VS. MEZCLAS

Muchos son los fármacos que se han utilizado para evitar la pérdida transepidérmica de agua y recuperar la hidratación de la piel. Los mejores productos son aquéllos

que humectan y a la vez son oclusivos como: vaselina, aceite mineral, parafina, siliconas, grasas animales y vegetales, ceras, fosfolípidos y esteroides.

Se ha demostrado que mezclas de los tres componentes lipídicos en iguales proporciones fisiológicas son necesarias para la recuperación de la barrera; lo contrario sucede si se aplica individualmente cada uno de los componentes, lo que retrasa la curación.^{15,28} Queda entonces mucho por descubrir todavía en el comportamiento de la barrera y las necesidades terapéuticas.

SUMMARY

One of the most important functions of the skin is that of acting barrier. The barrier function includes protection against damage from toxic agents, microorganisms, mechanical insults, ultraviolet (UV) radiation, and low-voltage electric current.

This review is focused on providing a comprehensive overview of epidermal barrier lipids.

Key words: stratum corneum, barrier lipids.

BIBLIOGRAFÍA

1. Micali G. The Skin barrier. En: Freinkel RK, Wooley D, et al. *Biology of the Skin*. Chicago 2001:219-229.
2. Williams ML, Hanley K, Elias PM, et al. Ontogeny of the epidermal permeability barrier. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1998; 3:75-79.
3. Hoeger PH, Schreiner V, Klaassen IA, et al. Epidermal barrier lipids in human vernix caseosa: corresponding ceramide pattern in vernix and fetal skin. *Br J Dermatol* 2002; 146:194-201.
4. Pickens WL, Warner RR, Boissy YL, et al. Characterization of vernix caseosa: water content, morphology, and elemental analysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115:875-881.
5. Kalia YN, Nonato LB, Lund Ch, et al. Development of skin barrier function in premature infants. *J Invest Dermatol* 1998; 111:320-326.
6. Kao J, Garg A, Mao-Qiang M, et al. Testosterone perturbs epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2001; 116:443-451.
7. Freinkel RK. Metabolism of the skin. En: Freinkel RK, Wooley D, et al. *Biology of the Skin*. Chicago 2001:194-199.
8. Haake AR, Halbrook K. Estructura y desarrollo de la piel. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. En: *Dermatología en Medicina General*. Edit Med Panamericana, Buenos Aires 2001:74-118.
9. Behne M, Uchida Y, Seki T, et al. Omega hidroxceramides are required for corneocyte lipid envelope (CLE) formation and normal epidermal permeability barrier function. *J Invest Dermatol* 2000; 114:185-192.
10. Ekanayake-Mudiyanselage S, Aschauer H, Schmook FP, et al. Expression of epidermal keratins and the cornified envelope protein involucrin is influenced by permeability barrier disruption. *J Invest Dermatol* 1998; 111:517-523.
11. Schwindt DA, Wilhelm KP, Maibach HI. Water diffusion characteristics of human stratum corneum at different anatomical sites in vivo. *J invest Dermatol* 1998; 111:385-389.

12. Elias PM. Role of lipids in barrier function of the skin. En: Mukhtar H. *Pharmacology of the Skin*. Boca Raton, FLA. 1992:29-38.
13. Sher HM, Chao SC, Wong TW, et al. Human skin surface lipid film: an ultrastructural study and interaction with corneocytes and intercellular lipid lamellae of stratum corneum. *Br J Dermatol* 1999; 140:385-391.
14. Lehninger A. Lípidos, lipoproteínas y membranas. En: Lehninger A. *Bioquímica*, Barcelona 1978:285-314.
15. Berardesca E. Disorders of skin barriers: Clinical implications. *J Eur Acad Derm & Ven* 2002; 16:559-561.
16. Vielhaber G, Pfeiffer S, Brade L, et al. Localization of ceramide and glucosylceramide in human epidermis by immunogold electron microscopy. *J Invest Dermatol* 2001; 117:1126-1136.
17. Hamanaka S, Hara M, Suzuki H, et al. Human epidermal glucosylceramides are major precursors of stratum corneum ceramides. *J Invest Dermatol* 2002; 119:416-423.
18. Hara J, Hoguchi K, Okamoto R, et al. High-expression of sphingomyelin deacylase is an important of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000; 115:406-413.
19. Imokawa G. Lipid abnormalities in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:S29-32.
20. Sato J, Denda M, Nakanishi J, et al. Cholesterol sulfate inhibits proteases that are involved in desquamation of stratum corneum. *J Invest Dermatol* 1998; 111:189-193.
21. Madison KC, Sando GN, Howard EJ, et al. Lamellar granule biogenesis: a role for ceramide glucosyltransferase, lysosomal enzyme transport, and the Golgi. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1998; 3: 80-86.
22. Fartasch M, Bassukas ID, Diepgen TL. Structural relationship between epidermal lipid lamellae, lamellar bodies and desmosomes in human epidermis: an ultrastructural study. *Br J Dermatol* 1993; 128:1-9.
23. Elias PM, Cullander C, Mauro T, et al. The secretory granular cell: the outermost granular cell as a specialized secretory cell. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1998; 3: 87-100.
24. Downing D, Stewart M, Strauss J. Lípidos de la epidermis y de las glándulas sebáceas En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatología en Medicina General*, Buenos Aires 2001:149-159.
25. Uchida Y, Behne M, Quiec D, et al. Vitaminan C stimulates sphingolipid production and markers of barrier formation in submerged human keratinocyte cultures. *J Invest Dermatol* 2001; 117:1307-1313.
26. Bouwstra JA, Gooris G, Dubbelaar FE, et al. Phase behavior of stratum corneum lipid mixtures based on human ceramides: the role of natural and synthetic ceramide 1. *J Invest Dermatol* 200; 118:606-617.
27. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, et al. Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47:198-208.
28. Zettersten E, Ghadially R, Feingold KR, et al. Optimal ratios of topical stratum corneum lipids improve barrier recovery in chronologically aged skin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:403-408.

La **VERDADERA DIFERENCIA** en
el tratamiento de la **ESCABIOSIS**

Gamabenceno® Plus

Permetrina 5%

Loción y Crema

Sin riesgo de toxicidad
desde los 2 meses de edad

Efectiva en una sola aplicación

Seguridad y eficacia comprobada en más de
1'000.000 de pacientes Colombianos



Tratamiento Eficaz, Seguro y Confiable

USO EXTERNO. COMPOSICION: CREMA: Tubo por 60 g contiene: Permetrina al 5%. **LOCION:** frasco por 60 g contiene: Permetrina al 5%. **CHAMPU:** Frasco x 60 mL contiene: Permetrina al 1%. **INDICACIONES:** Escabidida (sarna), Pediculosis (piojos y ladillas). **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a los componentes. Su uso durante el embarazo, lactancia y en niños debe hacerse bajo instrucción y control médico. No usar en niños menores de 2 meses de edad. **DOSIS Y ADMINISTRACION:** Escabiosis: (sarna) **GAMABENCENO® PLUS** Crema o loción al 5%. Se aplica en toda la superficie corporal, del cuello a los pies, se deja actuar por 8 a 12 horas y se retira mediante baño con agua y jabón. Deben tratarse simultáneamente todos los contactos familiares y huéspedes regulares con el fin de evitar el riesgo de infestación. Debe lavarse y plancharse las ropas de pacientes y contactos. Si la crema es removida durante el período de tratamiento, debe reapplicarse en las áreas donde se requiera. En casos de escabiosis costrosa donde generalmente se encuentran más de 50 lesiones o el compromiso es crónico y refractario a otras terapias, se requiere repetir la aplicación de **GAMABENCENO® PLUS** Crema o Loción al 5% una semana después de la primera aplicación. **Pediculosis de la cabeza (piojos):** **GAMABENCENO® PLUS** Champú al 1% se aplica sobre el cabello, en cantidad suficiente para saturar el cuero cabelludo y el cabello, se deja actuar por 10 minutos y se enjuaga con abundante agua. Un tratamiento es suficiente para eliminar la infestación por piojos de la cabeza. Las liendres que están adheridas al cabello pueden ser retiradas con un peine fino para efectos cosméticos, no porque sea necesario este procedimiento con el fin de incrementar su eficacia terapéutica. La acción residual se mantiene por 14 días. Deben tratarse simultáneamente todos los contactos familiares y huéspedes regulares con el fin de evitar el riesgo de reinfestación. Debe lavarse en agua caliente las ropas del paciente y elementos de uso personal, los elementos que no se puedan lavar, se deben guardar durante dos semanas en una bolsa plástica cerrada. **Pediculosis del pubis: (ladillas)** Se aplica **GAMABENCENO® PLUS** Champú al 1%, siguiendo una modalidad similar a la anterior. Repetir a los 10 días. **PRESENTACIONES:** **GAMABENCENO® PLUS** Crema: Tubo colapsible por 60 g de permetrina al 5% Reg. No. M-012172 M.S. Venta con fórmula médica. **GAMABENCENO® PLUS** Loción: Frasco por 60 mL de permetrina al 5% Reg. No. M-012173 M.S. Venta con fórmula médica. **GAMABENCENO® PLUS** Champú: Frasco por 60 mL de permetrina al 1% Reg. No. V-000139 Venta Libre. **BIBLIOGRAFIA:** USP DI. Permethrin Topical. Drug Information for the Health Care Professional. 2002;1:2457-2359. Taplin D; Meinking TL. Pyrethrins and pyrethroids in dermatology. Arch Dermatol, 1990 Feb, 126:2:213-21

Laboratorios Bussié S.A., Bogotá, D.C.-Colombia Teléfono: (571) 335 1135 - E mail: laboratorios@bussie.com.co

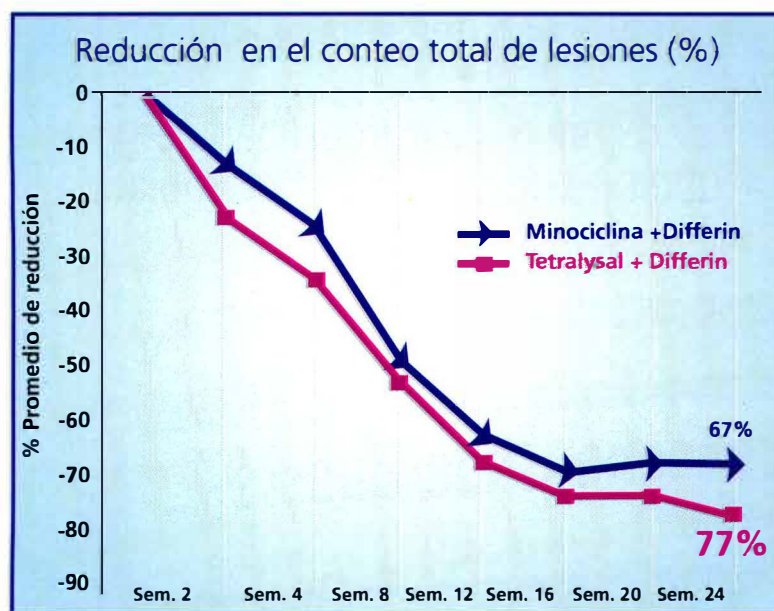


Tetralysal[®]

l i m e c i c l i n a



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



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

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

Presentaciones:

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

150 mg Caja x 8 caps. Reg. INVIMA No. M-006071

Nuevo

Lepra: Un trastorno bipolar

Adriana Cruz A.

RESUMEN

El *Mycobacterium leprae*, agente causal de la lepra o enfermedad de Hansen, es un bacilo ácido-alcohol resistente de muy lenta replicación, con características muy especiales en su estructura, las cuales son responsables de varias de las respuestas inmunológicas presentadas por el huésped. Se cree que la vía de entrada del bacilo es a través de secreciones nasales y orales, para luego diseminarse e invadir el tejido nervioso por el cual presenta un tropismo especial. Una vez se desarrolla la enfermedad, diferentes factores, entre los cuales se encuentran los genéticos, hacen que las manifestaciones clínicas, inmunológicas y patológicas varíen de paciente a paciente, en un espectro que va desde el polo tuberculoide hasta el polo lepromatoso. En el polo tuberculoide, la respuesta de inmunidad celular del tipo Th 1 logra erradicar de manera eficiente la infección pero ocasiona daño tisular importante. En el polo lepromatoso, la respuesta celular Th 1 es inefectiva, predominando la inmunidad humoral y la inadecuada destrucción del agente causal. El espectro de la enfermedad es dinámico, lo cual permite el desarrollo de los estados reaccionales de tipo I, tipo II y tipo III, los cuales empeoran los síntomas cutáneos y neurales y entorpecen la recuperación clínica del paciente. Los tratamientos para las reacciones buscan frenar esta exagerada respuesta inmunológica, y los esteroides y la talidomida son los medicamentos utilizados por excelencia. Se necesitan más investigaciones para una mejor comprensión del comportamiento inmunológico y patológico de la infección por el bacilo de Hansen.

Palabras clave: lepra, inmunología de la lepra, reacciones leproíticas.

Adriana Cruz A. RII Dermatología, Universidad del Valle, Cali.
Correspondencia: Hospital Universitario del Valle, Dermatología.
Tel.: 556 0233. Fax: 558 5412, Cali, Colombia.
E-mail: adri_cruz@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad, el hombre ha descrito la lepra o enfermedad de Hansen como una enfermedad infecto-contagiosa, y ha construido una serie de mitos y tabúes que la acusan de ser el resultado de la impureza, de una maldición o del pecado. Desde aproximadamente 600 años dC se describen sus diferentes manifestaciones clínicas, haciéndose evidente dos grandes grupos: el lepromatoso y el neural. Luego del descubrimiento de su agente causal, el *Mycobacterium leprae*, por A. Hansen en 1873, se han adelantado múltiples estudios microbiológicos, patológicos, inmunológicos y clínicos, aunque hasta el día de hoy no han terminado de aclarar todos los aspectos relacionados con esta entidad. La lepra es una enfermedad inmunológica por excelencia. Se requiere el estudio de su inmunología para comprender su patogénesis, dinamismo, las reacciones de conversión y de reversión, aportar ideas para su tratamiento y erradicación y la posible elaboración de vacunas.

MICROBIOLOGÍA

El *Mycobacterium leprae* es un bacilo pleomórfico ácido-alcohol resistente a la coloración de Ziehl Nielsen o Fite Faraco. Tiene una longitud de 1 a 8 μm y un ancho de 0.2 a 0.5 μm .¹ Es la micobacteria de más lenta replicación (cada 12 a 14 días²), solamente es posible cultivarla en el cojinete plantar del ratón y en el armadillo de nueve bandas y prefiere temperaturas menores de 37°C.²

Su pared celular es una estructura compleja conformada por proteínas, polisacáridos y lípidos, muchos de los cuales forman macromoléculas de importancia crucial en su patogenicidad, con capacidad de realizar reacciones cruzadas con otras micobacterias, bacterias o antígenos humanos (Figura 1, Cuadro 1).

Lepra: Un trastorno bipolar

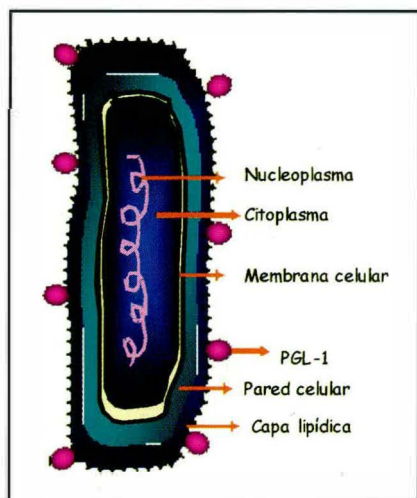


Figura 1. Esquema del *Mycobacterium leprae*

Cuadro 1
Componentes de la pared celular del *M. leprae*

Componente bacteriano de la pared celular	Comentario
Capa lipídica	— Rica en ácido micólico, característico de los <i>micobacterium</i>
Glicolípido fenólico-I (PGL-I) ^{1,2,3}	— Confiere la especificidad de especie — Antígeno para pruebas serológicas — Induce una respuesta inmune supresora — Induce la producción de IgM — Activa complemento: opsonización de bacilos facilitando la fagocitosis por macrófagos — Disminuye la capacidad bactericida del macrófago (inactiva radicales libres).⁴ — Se acumula en grandes cantidades en tejidos enfermos.⁶
Lipoarabinomanán (LAM). ^{1,2,6}	— Es inespecífico: IgM anti LAM tiene reacción cruzada con <i>M. tuberculosis</i> — Induce supresión de linfocitos T — Disminuye la respuesta de macrófagos a IFNγ y su capacidad bactericida — Estimula la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y óxido nítrico (NO) en macrófagos de ratones — Potencial para desencadenar respuestas Th1
Proteínas de choque térmico (HSP) ¹	— Proteínas de 12, 18, 65 y 70 KDa — Parece que entorpecen la acción tóxica de los superóxidos del macrófago — Induce la producción de citoquinas Th1

Lepra: Un trastorno bipolar

MECANISMO DE INFECCIÓN

Aún no se puede afirmar con seguridad el mecanismo de infección por el *M. leprae*. Se cree que la transmisión persona a persona se realiza por secreciones orales y nasales. El número de bacilos en un estornudo de un paciente con lepra lepromatosa sin tratamiento es similar al número de bacilos en un paciente con tuberculosis pulmonar no tratada.⁷ Con estos hallazgos se ha postulado que el inóculo se presenta en la nariz, con posterior diseminación hematológica.² Luego el *M. leprae* se disemina invadiendo el tejido nervioso, los vasos pequeños y el sistema monocito-macrófago, para los cuales presenta un gran tropismo. Tiene una predilección marcada por las células de Schwann, y como éstas no poseen lisosomas, ahí el bacilo se encuentra protegido de la acción antimicrobiana de los medicamentos y del sistema inmune. El *M. leprae* no libera toxinas, no induce respuesta inmune inmediata, se protege en el tejido nervioso y se multiplica cada 26 días, convirtiéndose así en el agente causal de la infección bacteriana más crónica de todas.⁵

CLASIFICACIÓN DE LA LEPRO

Desde hace 1.400 años se han distinguido dos formas de lepra: una presentación lepromatosa y otra neural. Con el tiempo se han refinado las clasificaciones y la actual se origina de la reunión en Brasil en 1946. Ridley y Jopling en 1966 clasificaron la enfermedad según la situación clínica del paciente, sus hallazgos histopatológicos, bacteriológicos y según el comportamiento inmunológico, facilitando el

entendimiento de una enfermedad con un espectro dinámico y con dos extremos polares (Cuadro 2).⁸

Hay factores genéticos y ambientales que influyen en la susceptibilidad a la infección y al comportamiento de la enfermedad. Se han encontrado asociaciones entre los HLA y los tipos de manifestaciones clínicas de la lepra. La lepra tuberculoide se ha vinculado a la expresión de HLA-DR2 y DR3. La lepra lepromatosa se ha asociado con el HLA-MT1, DQ1⁹ y el HLA III: C4BQo se ha relacionado con las reacciones tipo II y III.¹⁰

Además de la asociación entre el HLA y la expresión de la enfermedad, varios autores han descrito cómo las variaciones genéticamente determinadas de la capacidad de producción de citoquinas; es decir, el polimorfismo de los genes promotores, puede influir en la susceptibilidad a contraer la infección y a su forma de expresión.¹¹ Por ejemplo, se ha encontrado polimorfismo en el gen promotor 308, uno de los reguladores de la transcripción del TNF α , lo que sugiere una mayor predisposición a presentar formas severas de la enfermedad y mayor daño neural.^{12,13}

Estos hallazgos podrían explicar las variaciones geográficas en cuanto al tipo predominante de lepra. Por ejemplo, en Méjico y Colombia la lepra lepromatosa se encuentra en un 70% de la población diagnosticada, mientras que en África e India el 90% son lepra tuberculoide.²

INMUNOPATOGENIA

Prueba de lepromina

Es llamada también prueba de Mitsuda; aunque no es un examen diagnóstico, es de gran ayuda para la clasificación inmunológica de la enfermedad. Consiste en la inoculación intradérmica de bacilos obtenidos de armadillos, que se inactivan químicamente con fenol, y la observación de la reacción cuatro semanas después. Si la pápula formada es mayor de 3 mm, es positiva, y demuestra una gran respuesta de la inmunidad celular frente al bacilo equivalente a una reacción de hipersensibilidad tipo IV.¹⁴ Los macrófagos con este tipo de respuesta se denominan macrófagos "mitsuda positivos". La anergia a esta prueba es específica para *M. leprae*,² y en este caso los macrófagos se llaman "mitsuda negativos". Puede haber conversión de una respuesta negativa a positiva en las reacciones de reversa, al reducir la carga bacilar con la quimioterapia, o *in vitro* con la adición de IL-12 y anti IL-10.¹⁵ Esto hace pensar que la anergia es un resultado de la enfermedad, no de su causa.²

Cuadro 2

Clasificación de la lepra.

(Adaptado de: Sarmiento C. Lepra 1996:48-50).

R y J 1966	TT	BT	BB	BL	LLs	LLp
Madrid 1953	Tuberculoide	Dimorfa	Lepromatosa			
OMS 1982	Paucibacilar	Multibacilar				

Lepra: Un trastorno bipolar

Espectro inmunológico

El espectro inmunológico de la lepra presenta dos polos: el de mayor resistencia, el polo tuberculoide con macrófagos Mitsuda positivos, formación de granulomas de células epitelioides y como resultado una enfermedad principalmente inmunológica, con destrucción bacteriana pero gran daño tisular. En el área de menor resistencia se encuentra la lepra lepromatosa, con macrófagos Mitsuda negativos, formación de granulomas de células espumosas, presencia de globias, destrucción incompleta del bacilo con manifestaciones y comportamiento de una enfermedad infecto-contagiosa.¹⁰ En las áreas intermedias del espectro se encuentran las formas dimorfas de la enfermedad, donde hay coexistencia de macrófagos Mitsuda (+) y Mitsuda (-), con formación de ambas clases de granulomas y mayor inestabilidad inmunopatológica.

Captación del antígeno

Como se describió anteriormente, el PGL-1, al activar la cascada de complemento, genera opsoninas que al adherirse a los bacilos atraen macrófagos;¹⁴ además, estos últimos también son capaces de fagocitar fragmentos muy pequeños de células de Schwann, preparándose entonces para iniciar la destrucción bacilar.¹

Polo tuberculoide

Procesamiento del antígeno y respuesta inmune en la lepra tuberculoide

Los macrófagos Mitsuda (+) y Mitsuda (-) tienen una capacidad diferente para procesar antígenos, lo que explica los dos extremos del espectro clínico-patológico.

En el área de resistencia, el polo tuberculoide y los macrófagos Mitsuda (+) procesan de manera completa los antígenos bacilares con destrucción efectiva del germen. Esto induce a la liberación de IL-12 por parte del macrófago, evocando una respuesta Th-1 con producción de IFN γ e IL-2 que van a contribuir a la activación de más macrófagos.¹⁰ Estos macrófagos, una vez activados, aumentan la expresión de coestimuladores, producen intermediarios reactivos de oxígeno, óxido nítrico y enzimas lisosómicas, lo que conlleva a la destrucción completa de microorganismos en los fagolisosomas. Además, aumenta la síntesis de TNF α , IL-1 y más IL-12 para continuar retroalimentando de manera positiva la respuesta Th1. El aumento de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en su superficie le

facilita la presentación de los antígenos a los linfocitos T¹⁶ (Figura 2).

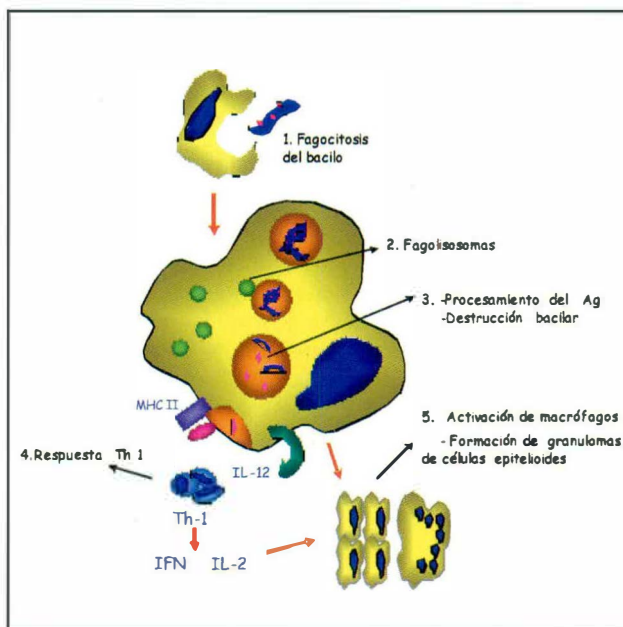


Figura 2. Procesamiento normal del antígeno por macrófagos Mitsuda (+), inducción de respuesta Th1 y formación de granulomas de células epitelioides.

Células dendríticas y presentación del antígeno

Las células dendríticas juegan un papel vital en la presentación del antígeno, y en la evocación de la respuesta inmune celular y humoral de la lepra. Existen dos grupos grandes de células dendríticas originadas en la médula ósea: las asociadas con linfocitos T (LCL), que expresan MCH I y MCH II, y las asociadas con linfocitos B o células dendríticas foliculares⁵.

Las LCL, con gran diversidad fenotípica, llegan a la dermis papilar como células dendríticas indeterminadas. En la epidermis se encuentran en su forma inmadura/madura, con un papel expectante, esperando la llegada del antígeno. Al llegar el antígeno, en este caso el antígeno completamente procesado de la lepra tuberculoide, maduran, disminuyen su expresión de E-cadherina (su molécula de adhesión) y se mueven a la dermis buscando los vasos linfáticos. En éstos se movilizan como células veladas y, al llegar a la región paracortical de los ganglios linfáticos, elongan

Lepra: Un trastorno bipolar

sus dendritas y les presentan sus antígenos a los linfocitos T, estimulándolos.⁵

La presentación del antígeno también se puede llevar a cabo en la dermis reticular por las células dendríticas dérmicas. Al completar su presentación de antígeno, estas células dendríticas entran en el proceso de muerte celular programada o apoptosis.

Estas células presentadoras de antígeno, al igual que los macrófagos, liberan IL-12 desencadenando una respuesta Th1, al estimular los linfocitos T CD4+ por intermedio de los MHC II. Estos linfocitos entonces secretarán IFN γ e IL-2, activando macrófagos y formando granulomas epitelioides. La activación de linfocitos T CD8+ (en su mayoría son citolíticos), al presentar el antígeno por intermedio del MHC I, contribuye al proceso de apoptosis de macrófagos^{5,10} (Figura 3).

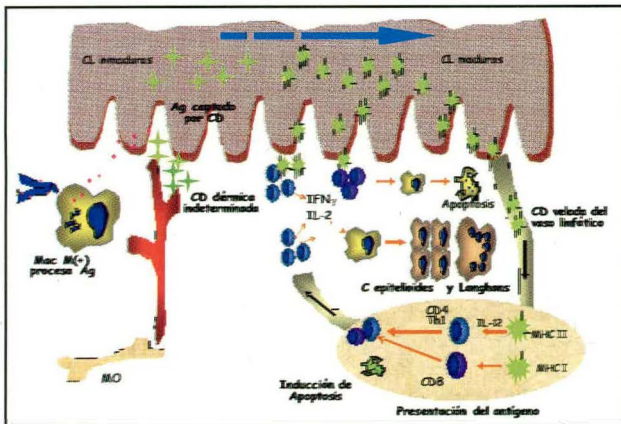


Figura 3. Transporte y presentación del antígeno normal por las células dendríticas con inducción de una respuesta Th1, formación de granulomas epitelioides y activación de linfocitos T CD8 citolíticos (Modificado, con permiso del autor, de: Abulafia J, Vignale RA. *Int J Dermatol* 2001; 40: 673-687).

Reacciones liquenoides

Según Abulafia y Vignale,⁵ la formación de antígenos completamente procesados genera la reacción granulomatosa epiteliode que ya se ha descrito, pero también se puede desarrollar una reacción liquenode, como manifestación inespecífica de la inmunidad celular. Esta última se aprecia mejor en lepras indeterminadas y algunas formas reactivas de la lepra tuberculoide. En estas reacciones liquenoides, al activarse los macrófagos, liberan TNF α e IL-1, que esti-

mulan a los queratinocitos basales a producir ICAM-1 y crear una barrera "anti-citoquinas". El infiltrado inflamatorio que ya se ha formado por el estímulo de las células presentadoras de antígeno, consistente en linfocitos CD4+ Th1 y CD8+, es frenado por esta barrera, y es así como las otras citoquinas liberadas, como IL-2 e IFN γ , ocasionan un daño directo a la capa basal produciendo degeneración hidrópica, apoptosis con formación de cuerpos coloides y células disqueratóticas.⁵ Estos hallazgos explican la hipopigmentación observada en algunas de las lesiones de lepra (Figura 4).

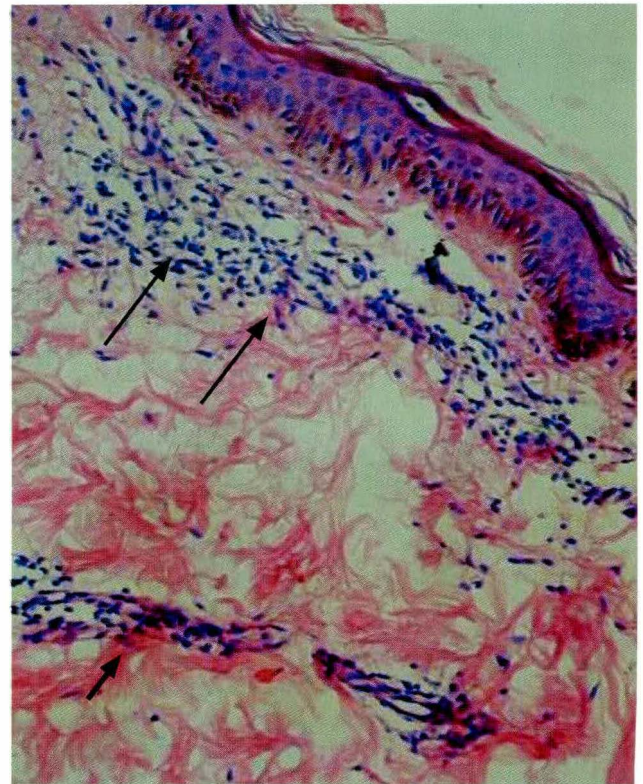


Figura 4. Lepra indeterminada: infiltrado liquenode (flechas largas), infiltrado perineural (flechas cortas). Cortesía del Dr. Ricardo Rueda.

Relación CD4:CD8

Se han realizado varios estudios de las poblaciones linfocitarias, donde los hallazgos significativos se demuestran solamente en las lesiones.¹ En la lepra tuberculoide la relación CD4:CD8 es 2:1 y la mayoría de los CD8+ son citolíticos (CTL). En los granulomas se observa una concentra-

Lepra: Un trastorno bipolar

ción mayor de linfocitos CD4+ en el centro, mientras que los CD8+ se encuentran distribuidos más hacia la periferia.¹⁷

Polo lepromatoso

Procesamiento del antígeno y respuesta inmune en la lepra lepromatosa

En el área de susceptibilidad o de menor resistencia, la lepra lepromatosa, los macrófagos Mitsuda (-) no son capaces de procesar de manera completa el antígeno, presentando un antígeno anormal llamado neoantígeno bacilar procesado completo (pCBNA), como se explicará más adelante.^{5,10} Se considera que existe un defecto en las fosfolipasas lisosomales, ya sea por deficiencia funcional o por liberación excesiva de radicales libres, lo que entorpece su acción. Los fosfolípidos bacterianos procesados incompletamente son los que se depositan en el citoplasma del macrófago, formando estructuras espumosas específicas para las células de la lepra. Esto explica otro mecanismo de acción de la dapsona con sus propiedades antioxidantes y de la clofazimina con actividad fosfolipasa A2, que al regular y reforzar la actividad fosfolipasa pueden disminuir y prácticamente desaparecer las células espumosas.⁵

El pCBNA estimula al macrófago para liberar IL-4 y, al presentar el antígeno a los linfocitos T, evoca una respuesta Th-2, con producción de IL-4, 5, 6 y 10 e inducción de formación de granulomas de células espumosas, de lepra o de Virchow (Figura 5). La falta de una respuesta inmune celular efectiva no permite entonces la destrucción bacteriana completa y convierte estos macrófagos en muchas ocasiones en cementerios bacilares.

Células dendríticas y presentación del antígeno

De la misma manera que las células dendríticas presentan el antígeno en la lepra tuberculoide, lo hacen en la lepra lepromatosa, con la diferencia que el antígeno no es "normal", sino que es el neoantígeno pCBNA. Cuando un macrófago infectado envejece con los antígenos bacilares en su interior, otro macrófago lo puede fagocitar y procesar estos antígenos nuevamente, presentándolos como pCBNA.¹⁰

La célula dendrítica, que presentará estos pCBNA en la región paracortical, liberará también IL-4, estimulando la proliferación de linfocitos Th 2 con producción de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Con esta respuesta los linfocitos Th 2 inhiben a los linfocitos Th1, que junto con la acción de la IL-10, la cual impide la producción de IFN γ (principal activador de macrófagos), desencadena una respuesta celular defectuosa.¹⁸

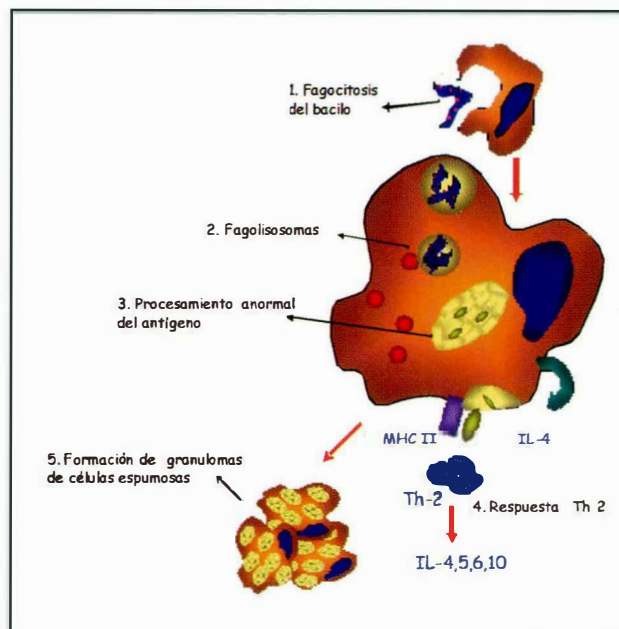


Figura 5. Procesamiento anormal del antígeno por macrófagos Mitsuda (-), inducción de respuesta Th2 y formación de granulomas de células espumosas.

Se han descrito en la lepra lepromatosa células dendríticas asociadas con el factor XIIIa, que actúan como transportadoras de lípidos desde las células de lepra hasta las paredes de los vasos. Ellas le presentan el antígeno a linfocitos B inocentes presentes en la circulación sanguínea, los cuales lo presentan nuevamente en el ganglio, provocando una respuesta humoral con formación de plasmocitos, producción de anticuerpos y células de memoria⁵ (Figura 6).

Inmunidad humoral

La generación de una respuesta inmune inefectiva, tipo Th 2, junto con la proliferación de plasmocitos, hace que el organismo trate de protegerse de la infección con la producción de anticuerpos⁵ (Figura 6). Al ser una infección por microorganismo intracelular, estos anticuerpos no son protectores y pueden en cambio ocasionar lesión tisular al formar complejos inmunes.¹⁹ Los pacientes con lepra lepromatosa presentan anticuerpos circulantes en un 95% de las veces, en comparación con los pacientes con lepra tuberculoide que los presentan en un 50%;²⁰ la mayoría son anticuerpos tipo IgG contra el LAM, PGL-1 y epítopes de las

Lepra: Un trastorno bipolar

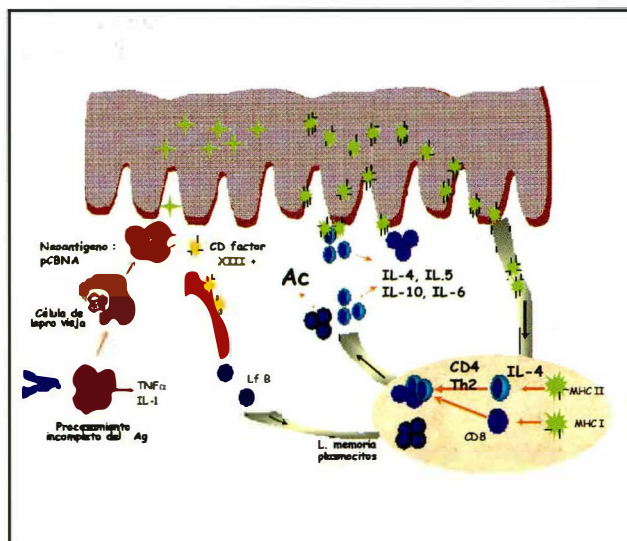


Figura 6. Transporte y presentación del neoantígeno pCBNA por las células dendríticas, con inducción de una respuesta Th2 y formación de anticuerpos.

HSP.^{2,20} Estos pacientes son entonces hipergamaglobulinémicos y pueden tener falsos positivos en estudios serológicos como en las pruebas para sífilis, artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico.

Relación CD4:CD8

La relación en la lepra lepromatosa está invertida, 1:2, y la mayoría de los CD8+ son supresores (CD28-). La distribución de éstos en los granulomas es errática, debido a la abundancia de macrófagos repletos de bacilos.¹⁴

ESTADOS REACCIONALES, RESULTADO DE UN ESPECTRO DINÁMICO

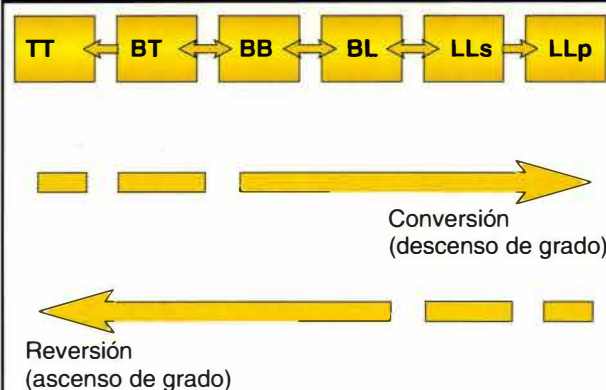
Los estados reaccionales son manifestaciones inmunológicas, clínicas y patológicas de la lepra, que interrumpen el curso crónico e insidioso que presenta clásicamente. Son urgencias médicas y dan origen a la mayor parte del daño tisular.²¹ Son el resultado de nuevas situaciones inmunológicas, nuevas relaciones entre los antígenos y respuesta inmune celular y/o humoral, y demuestran cómo el espectro inmunológico de la lepra es dinámico (Cuadro 3).

Los pacientes pueden presentar una reacción antes, durante o después de instaurada la terapia. No se puede atribuir al tratamiento antimicrobiano el inicio de una reacción, pero sí un gran porcentaje inician luego de éste, lo que hace considerar que la restauración inmune, al disminuir las cargas bacilares, sí puede contribuir al desarrollo de una reacción.¹⁸

Pueden durar desde pocos días hasta varios meses y recurren con facilidad. Episodios repetidos pueden llevar a una curación espontánea al erradicar el bacilo con mejoría de las lesiones cutáneas, pero con graves secuelas en otros tejidos, en especial el neural. Además, es fundamental un diagnóstico temprano, puesto que frecuentemente los síntomas neurales son leves o, incluso, puede que no se presenten al principio, haciendo que los pacientes no consulten tempranamente.²¹

Cuadro 3

Dinamismo del espectro inmunológico con la aparición de reacciones de reversión o de conversión.



Reacción tipo I

También llamada lepra tuberculoide reaccional, reacción de reversa, reversión o reacción dimorfa. Se encuentran con más frecuencia en la lepra dimorfa tuberculoide (50%) con una duración de 3 a 6 meses.²¹ A medida que el espectro avanza hacia el área de susceptibilidad, se presentan con menor frecuencia, pero cada vez se van tornando más crónicas, pudiendo durar hasta dos años en la lepra lepromatosa subpolar (LLs). En esta última se presenta cuando la LLs ha sido el resultado del deterioro inmunológico de la BB.

Lepra: Un trastorno bipolar

Inmunología

La causa de las reacciones no se conoce con exactitud. Algunos autores han postulado unas teorías donde describen la salida de bacilos de los santuarios neurales a la circulación sanguínea, provocando una activación masiva de macrófagos, con una respuesta Th 1 y liberación de citoquinas como IFN γ e IL-2, provocando mayor daño tisular.⁵ La respuesta de inmunidad celular es una reacción de hipersensibilidad tipo IV. Se han encontrado también linfocitos T $\gamma\delta$ aumentados y organizados en la reacción granulomatosa. Éstos son subpoblaciones de linfocitos T con capacidad secretora de IFN γ , capacidad lítica e independientes de la presentación de antígeno, considerados también importantes en la patogénesis de las reacciones de reversa.^{16,22}

Citoquinas y óxido nítrico

Se han publicado varios estudios que describen el patrón de citoquinas y las concentraciones de óxido nítrico (NO) en las reacciones y cómo afectan el curso y pronóstico de estas últimas. Ellos refieren concentraciones elevadas de IFN γ , TNF α e IL-12 en pacientes con reacción tipo I.^{18, 23-25}, lo que está de acuerdo con los fenómenos inmunológicos que se han relatado. El papel del óxido nítrico y sus metabolitos ha sido implicado también al daño neural que sigue a una reacción tipo I.²⁶

Se han medido niveles de IL-1, TNF α , IFN γ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-4, óxido nítrico y sus metabolitos, encontrándose una correlación clara entre la severidad de la reacción y las concentraciones de citoquinas. Incluso, se plantea la posibilidad de crear marcadores inmunológicos para medir el riesgo de desarrollar reacciones y establecer pronóstico.^{18,24-27} Además, en lepras paucibacilares se han descrito niveles persistentes de citoquinas por más de un año en los pacientes, lo que es un indicador de que los tratamientos no deben ser menores de un año de duración.^{18,28}

Reacción tipo II

La reacción tipo II, o eritema nodoso leproso, se observa más frecuentemente en pacientes con lepras multibacilares, como la dimorfa lepromatosa y la lepromatosa subpolar. Se han reportado incidencias desde un 55% hasta un 90% de reacciones tipo II luego de instaurada la poliquimioterapia.^{2,21,29}, lo cual, como se planteó anteriormente, hace considerar que la restauración inmunológica que se observa con el tratamiento puede ser un riesgo para el inicio de una reacción. Pacientes con índice bacilar elevado (>4+) y menores de 40 años tienen un riesgo mayor.²⁹ Durante el

período de vigilancia la persistencia de antígenos bacilares puede desencadenar también una reacción, requiriendo tratamiento antiinflamatorio mas no quimioterapia.²¹

Inmunología

El eritema nodoso leproso es una enfermedad mediada principalmente por complejos inmunes, donde la IL-10 está claramente implicada, al provocar un incremento en la respuesta humoral por medio de la estimulación de los linfocitos B.¹⁸ Sin embargo, se detectan niveles importantes de citoquinas, como IFN γ , TNF α , IL-1 e IL-12^{18,22,23}, que asociados con una disfunción de IL-4³⁰ hacen de la inmunidad celular un componente sustancial en la patogénesis de esta reacción.

Al parecer, la liberación de bacilos con altas cargas antigénicas como LAM, o sólo la presencia de estos antígenos bacilares, estimulan a los macrófagos para producir altas cantidades de TNF α y NO. Se ha descrito también la liberación de factor transformante de crecimiento beta 1 (TGF β 1) por parte de los macrófagos con el estímulo del PGL-1, el cual puede intervenir también en el proceso inflamatorio de esta reacción.³¹

La formación de complejos inmunes que desarrollan una respuesta inflamatoria muy similar al fenómeno de Arthus, junto con la activación de la cascada del complemento y las citoquinas liberadas como el TNF α e IL-1, lesionan el endotelio vascular, ocasionando las lesiones vasculíticas típicas de esta reacción.^{2,18,21}

Citoquinas y óxido nítrico

Al igual que en la reacción tipo I, los niveles de citoquinas y NO encontrados también se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, y pueden ser capaces de establecer pronósticos. Se observa que con los tratamientos antiinflamatorios la disminución de las concentraciones de citoquinas y NO va de la mano con la mejoría clínica del paciente.^{25,27,28}

Reacción tipo III

También llamada fenómeno de Lucio, es una manifestación rara de la lepra y se considera la forma más anérgica de todo el espectro inmunológico. Se observa más en pacientes con lepra lepromatosa sin tratamiento, con un número mayor de casos reportados en México. El mecanismo inmunológico es similar al del eritema nodoso leproso, con una respuesta inmune, principalmente humoral, a los bacilos enteros circulantes, con formación de complejos inmu-

Lepra: Un trastorno bipolar

nes y activación de la cascada del complemento. Esto explica la vasculitis necrotizante leucocitoclásica, observada en la histopatología de las lesiones cutáneas.^{21,32,33}

Tratamiento

Las medidas terapéuticas generales para cualquier reacción son continuar la poliquimioterapia, reposo y tratamiento anti-inflamatorio específico, según la severidad del cuadro. Se hace énfasis en los medicamentos inmunomodulares que son el eje de la terapia de los estados reaccionales, que con sus propiedades ayudan a combatir el estado inflamatorio severo que se describió anteriormente.

Reacción tipo I

En reacciones leves sin neuritis se utiliza ácido acetilsalicílico a 2 g/día, con buenos resultados.³⁴

Los corticoesteroides son la línea de tratamiento más efectiva en las reacciones moderadas y severas, donde urge frenar el daño tisular ocasionado por la respuesta celular desenfrenada. Ellos disminuyen la producción de citoquinas como IFN γ , IL-1 y TNF α ,²⁸ inhiben la fagocitosis, la migración de los linfocitos, estabilizan la membrana lisosomal de los macrófagos y disminuyen la producción de óxido nítrico. Se utiliza una dosis de prednisona de 60 a 80 mg/día, con la posibilidad de incrementarla si hay necesidad. La terapia debe durar hasta que los síntomas cutáneos y neurológicos se controlen, y luego realizar una disminución lenta y gradual, dejando dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/día, por meses e incluso por años.³⁴

Se ha utilizado también la clofazimina que, además de su acción antimicrobiana, posee un efecto antiinflamatorio, inhibiendo la liberación de enzimas lisosomales de los macrófagos³⁴ y frenando el estímulo mitogénico para los monocitos sanguíneos.³⁵ Se prescriben 300 mg/día por 2 a 4 semanas, en especial en pacientes que reciben dosis altas de esteroides.³⁴

Reacción tipo II

Al igual que en la reacción tipo I, la aspirina está indicada en cuadros leves.

Se considera que la talidomida es el tratamiento de elección en reacciones severas, desde que Sheskin en 1980 publicó su trabajo con 4.522 pacientes con eritema nodoso leproso, demostrando mejoría de las lesiones en el 99% de ellos.³⁶ Está aprobada por la FDA desde 1998, para uso exclusivo en eritema nodoso leproso. Aunque su mecanismo de acción aún no es completamente claro, la talidomida

ejerce efectos sedantes, anti-inflamatorios e inmunomoduladores que promueven la mejoría del cuadro.

Cuadro 4
Mecanismo de acción de la talidomida.³⁷⁻³⁹

Propiedad general	Acción específica
Sedante	— Inductor del sueño
Anti-inflamatorio	— Inhibe la quimiotaxis — Inhibe la fagocitosis — Estabiliza la membrana lisosomal — Inhibe la proliferación de linfocitos T
Inmunomodulador	— Disminuye la formación de Ac IgM — Inhibe la producción de mRNA para el TNF α — Inhibe el IFN γ y la IL-12 — Estimula la síntesis de IL-2, IL-4 e IL-5 — Inhibe la expresión de ICAM-1 y MHC II
Antioxidante	— Disminuye la producción de radicales hidroxilo y superóxido

Se utiliza a dosis de 400 mg/día por una semana, para ir disminuyendo cada 2 a 3 días en 100 mg, hasta llegar a 50 a 100 mg/día. Luego se administra cada 2, 3, 4, 5 días hasta suspender. La duración del tratamiento puede ser de meses a años, según la respuesta. Si reaparece la reacción, se reanuda la medicación con la dosis mínima con la que se controló la última vez.³⁴

Entre sus efectos adversos es primordial recordar que es un medicamento altamente teratogénico. Está clasificada como droga tipo X en el embarazo, y dosis tan pequeñas como 100 mg/d en los primeros 50 días del embarazo pueden resultar en deformidades severas. Otros efectos como

Lepra: Un trastorno bipolar

neuropatía no se han observado en los pacientes con eritema nodoso leproso.³⁷

Si hay neuritis, se recomienda acompañar los tratamientos con esteroides sistémicos.

Cuando hay contraindicación para recibir talidomida, o ésta no está disponible, existen otras alternativas como la clofazimina a iguales dosis que en las reacciones de reversa, por un período de 4 a 6 semanas.³⁴

Otra opción es la pentoxifilina, que con su acción inmunomoduladora disminuye la síntesis de $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$, IL-1, IL-6, e IL-8, reduce la expresión de ICAM-1 e inhibe la proliferación de linfocitos.⁴⁰ Algunos estudios han demostrado respuesta satisfactoria con mejoría clínica y disminución en los niveles de citoquinas mencionadas,⁴¹⁻⁴³ mientras que otras publicaciones refieren mejoría parcial.^{6,22,44} También se han sugerido combinaciones de clofazimina con pentoxifilina, con buenos resultados.⁴⁵

Reacción tipo III

Si el paciente no se encuentra en tratamiento, se debe iniciar la poliquimioterapia lo más pronto posible. Los esteroides por tiempo prolongado, con dosis similares a las anteriormente mencionadas, deben administrarse si no hay contraindicación, y muy posiblemente requiera tratamiento por tiempo prolongado. Se deben realizar medidas básicas para el cuidado de las heridas y administrar antibióticos si hay indicación.³⁴ Se han descrito pacientes a quienes se les ha realizado exanguinotransfusión y plasmaféresis, pero no hay estudios al respecto.²

CONCLUSIONES

El polimorfismo de los genes que codifican las proteínas relacionadas con el sistema inmune, y la variedad en los HLA, son algunas de las explicaciones del porqué la lepra se manifiesta con tanta diversidad inmuno-clínico-pa-

tológica. Aún se requieren más estudios para continuar despejando el panorama, y terminar de aclarar el papel de la diversidad fenotípica que contribuye a la defensa del huésped. Entendiendo los procesos inmunológicos se puede también traer nuevas ideas para erradicar y controlar la enfermedad por medio de la vacunación, o realizar nuevos proyectos para identificar agonistas y/o antagonistas pro y/o antiinflamatorios, que puedan aportar nuevas intervenciones inmunoterapéuticas. Además, el conocimiento se puede extender a otras patologías donde la inmunidad tanto celular como humoral estén implicadas.

SUMMARY

Leprosy is a chronic infectious disease caused by the acid fast bacillus *Mycobacterium leprae*. Its unique structural properties give origin to different immunological responses in each patient. The mode of transmission remains uncertain. It is believed that it is spread mainly via nasal droplets and then disseminates reaching peripheral neural tissues, its main target. Leprosy expressions, such as high resistance tuberculoid and low resistance lepromatous forms, are genetically influenced. In the tuberculoid form, the immune response leads to complete bacterial lysis, but neural damage, an undesired consequence, is in turn observed. Incomplete antigen destruction due to an inefficient cellular response makes the lepromatous form an infectious metabolic disease. Dynamic changes in immunological status result in reactive outbreaks with exacerbation of clinical signs and symptoms. Steroids and thalidomide are the recommended treatments for these reactional states with generally satisfactory results. Additional studies are necessary to clarify the complex interactions between cytokines and the phenotypic diversity of cells network contributing to the host defense.

Key words: leprosy, immunology of leprosy, leprosy reactions.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camargo D, Orozco LC. En: Rodríguez G, Orozco LC. Lepra. Instituto Nacional de Salud, Santafé de Bogotá 1996:19-25.
2. Gelber RH, Rea TH. *Mycobacterium leprae* (Leprosy, Hansen's Disease). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone. 2000: 2608-2614.
3. Hunter SW, Fujiwara T, Brennan PJ. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Mycobacterium leprae*. J Biol Chem 1982; 257:15072-15078.
4. Klebanoff SJ, Shepard CC. Toxic effect of the peroxidase-hydrogen peroxide-halide antimicrobial system on *Mycobacterium leprae*. Infect Immun 1984; 44:534 -536.

Lepra: Un trastorno bipolar

5. Abulafia J, Vignale RA. Leprosy: accessory immune system as effector of infectious, metabolic, and immunologic reactions. *Int J Dermatol* 2001; 40:673-687.
6. Dawlah ZM, Cabrera A, Ahern K, et al. A phase 2 open trial of pentoxifylline for the treatment of leprosy reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2002; 38-43.
7. Davey TF, Rees RJ. The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. *Lepr Rev* 1974; 45:121-134.
8. Sarmiento C. Clasificación. En: Rodríguez G, Orozco LC. *Lepra* 1996:48-50.
9. Van Eden W, González NM, De Vries RR, et al. HLA-linked control of predisposition to lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 1985; 151:9-14.
10. Abulafia J, Vignale RA. Leprosy: pathogenesis updated. *Int J Dermatol* 1999; 38:321-334.
11. Roy S, McGuire W, Mascie-Taylor CG, et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 1997; 176:530-532.
12. Knight JC, Kwiatkowski D. Inherited variability of tumor necrosis factor production and susceptibility to infectious disease. *Proc Assoc Am Phys* 1999; 111:290-298.
13. Sarno EN, Santos AR, Jardim MR, et al. Pathogenesis of nerve damage in leprosy: genetic polymorphism regulates the production of TNF alpha. *Lepr Rev* 2000; 71: S15-S18-160.
14. Camargo D. Inmunología. En: Rodríguez G, Orozco LC. *Lepra* 1996:35-47.
15. Sieling PA, Wang XH, Gately MK, et al. IL-12 regulates T helper type 1 cytokine responses in human infectious disease. *J Immunol* 1994; 153:3639-3647.
16. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología Celular y Molecular*, McGraw-Hill 2000; 13:303.
17. Modlin RL, Rea TH. Immunology of leprosy granulomas. *Springer Semin Immunopathol*. 1998; 10:359-374.
18. Moubasher AD, Kamel NA, Zedan H, et al. Cytokines in leprosy. I. Serum cytokine profile in leprosy. *Int J Dermatol* 1998; 37: 733-740.
19. Rea TH, Modlin RL. Leprosy. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*, McGraw-Hill 1999:2306-2317.
20. Buchanan TM. Serology of leprosy. En: Hastings RC. *Leprosy*. New York, Churchill Livingstone 1994:157.
21. Rodríguez G. Estados reccionales. En: Rodríguez G, Orozco LC. *Lepra* 1996:129-142.
22. Moraes MO, Sampaio EP, Nery JA, et al. Sequential erythema nodosum leprosum and reversal reaction with similar lesional cytokine mRNA patterns in a borderline leprosy patient. *Br J Dermatol* 2001; 144:175-181.
23. Sreenivasan P, Misra RS, Wilfred D, et al. Lepromatous leprosy patients show T helper1-like cytokine profile with differential expression of interleukin-10 during type 1 and 2 reactions. *Immunology* 1998; 95:529-536.
24. Manandhar R, Shrestha N, Butlin CR, et al. High levels of inflammatory cytokines are associated with poor clinical response to steroid treatment and recurrent episodes of type 1 reactions in leprosy. *Clin Exp Immunol* 2002; 128:333-338.
25. Moraes MO, Sarno EM, Teles RM, et al. Anti-inflammatory drugs block cytokine mRNA accumulation in the skin and improve the clinical condition of reactional leprosy patients. *J Invest Dermatol* 2000; 115:935-941.
26. Schon T, Hernandez-Pando RH, Negesse Y, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in borderline leprosy lesions. *Brit J Dermatol*. 2001; 145:809-815.
27. Schon T, Leekassa R, Gebre N, et al. High dose prednisolone treatment of leprosy patients undergoing reactions is associated with a rapid decrease in urinary nitric oxide metabolites and clinical improvement. *Lepr Rev* 2000; 71:355-362.
28. Moubasher AD, Kamel NA, Zedan H, et al. Cytokines in leprosy. II. Effect of treatment on serum cytokines in leprosy. *Int J Dermatol* 1998; 37:741-746.
29. Manandhar R, Le Master JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1999; 67:270-278.
30. Nath I, Vemuri N, Reddi AL. Dysregulation of IL-4 expression in lepromatous leprosy patients with and without erythema nodosum leprosum. *Lpre Rev* 2000; 71:S130-137.
31. Goulart IM, Mineo JR, Foss NT. Production of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) by blood monocytes from patients with different clinical forms of leprosy. *Clin Exp Immunol*. 2000; 122:330-334.
32. Rnaded JP, Faucher JP, Huerre JF. Diffuse lepromatous leprosy disclosed by cutaneous vasculitis. The Lucio phenomenon. *Am Dermatol Venereol* 1996; 123:21-23.

Lepra: Un trastorno bipolar

33. Saul A, Novales J. Lucio-Latapi leprosy and the Lucio phenomenon. *Acta Leprol*. 1983; 1:115-132.
34. Sarmiento C, Orozco LC. Tratamiento. En: Rodríguez G, Orozco LC. *Lepra* 1996:151-165.
35. Arbiser JL, Moschella SL. Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32: 241-247
36. Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. Fifteen years' experience with thalidomide. *Int J Dermatol*. 1980; 19:318-322.
37. Radomsky CL, Levine N. Thalidomide. *Dermatol Clin* 2001; 19:87-103.
38. LaDuca JR, Gaspari AA. Targeting tumor necrosis factor alpha. New drugs used to modulate inflammatory diseases. *Dermatol Clin* 2001; 19:617-635.
39. Shannon EJ, Miranda RO, Morales MJ, et al. Inhibition of de novo IgM antibody synthesis by thalidomide as a relevant mechanism of action in leprosy. *Scand J Immunol*. 1981; 13:553-562.
40. Bruynzeel I, Stoff TJ, Willinze R. Pentoxifylline and skin inflammation. *Clin Exp Dermatol*. 1998; 23:168-172.
41. Sampaio EP, Moraes MO, Nery JA, et al. Pentoxifylline decreases *in vivo* and *in vitro* tumor necrosis factor-alpha production in lepromatous leprosy patients with erythema nodosum leprosum. *Clin Exp Immunol* 1998; 111:300-308.
42. Nery JA, Perisse AR, Sales AM, et al. The use of pentoxifylline in the treatment of type 2 reactional episodes in leprosy. *Indian J Lepr* 2000; 72:457-467.
43. Sarno EN, Nery JA, García CC, et al. Is pentoxifylline a viable alternative in the treatment of ENL?. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995; 63:570-571.
44. Park E, Schuller-Levis G, Park SY. Pentoxifylline down-regulates nitric oxide and tumor necrosis factor alpha induced by mycobacterial lipoarabinomannan in a macrophage cell line. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2001; 69:225-233.
45. Oliveiro W, Gómez M, Mancias C, et al. A new therapeutic approach to type II leprosy reaction. *Int J Dermatol* 1999; 38:931-933.



TERBINAFINA

INFORMACION BASICA PARA PRESCRIBIR: Lamisil® Antimicótico oral. Tabletas ranuradas. **COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Tabletas ranuradas: Terbinafina como clorhidrato 125 mg (para uso en niños), 250 mg. **FORMA FARMACEUTICA:** Tabletas para administración oral. **PARTICULARIDADES CLINICAS:** Indicación terapéutica: Onicomicosis (infección micótica de la piel) causada por hongos dermatofitos. Tinea capitis. Infecciones micóticas de la piel para el tratamiento de: Tinea corporis, tinea cruris, tinea pedis e infecciones de la piel por levaduras causadas por el género *Candida*, es el *Candida albicans* de la faringe oral. La eficacia depende de la gravedad del sitio, severidad y extensión de la infección. **Contraindicaciones:** A diferencia de Lamisil® tópico, la presentación oral no es eficaz en *Pityriasis versicolor*. **PSICOLOGIA Y METODO DE ADMINISTRACION:** La duración del tratamiento varía según la indicación y la gravedad de la infección. Niños: No hay datos disponibles en niños por debajo de los dos años de edad. Niños con peso < 20 Kg: 62.5 mg (Media tableta de 125 mg) una vez al día. Niños con peso 20-40 Kg: 125 mg (una tableta de 125 mg) una vez al día. Niños con peso > 40 Kg: 250 mg (dos tabletas de 125 mg una vez al día). Adultos: 250 mg una vez al día. Infecciones Cutáneas: Duraciones recomendadas para el tratamiento: Tinea pedis (interdigital, plantar/ tipo mojarra): 2-6 semanas. Tinea corporis, cruris: 2-4 semanas. Candidiasis cutánea: 2-4 semanas. La resolución completa de la sintomatología de la infección puede no tener lugar hasta varias semanas después de la curación micológica. Infecciones del cabello y cuero cabelludo: Duración recomendada del tratamiento: Tinea capitis: 4 semanas. La tinea capitis afecta principalmente a los niños. Onicomicosis: Para la mayoría de los pacientes la duración para que un tratamiento tenga éxito es de 6 - 12 semanas. Onicomicosis de los dedos de las manos: 6 semanas de terapia es suficiente para infecciones de los dedos de las manos en la mayoría de los casos. Onicomicosis de los dedos de los pies: 12 semanas son suficientes para las infecciones de los dedos de los pies en la mayoría de los casos. Algunos pacientes con crecimiento pobre de las uñas pueden requerir tratamientos más largos. El efecto clínico óptimo suele observarse algunos meses después de la cura micológica y la cesación del tratamiento. Esto se relaciona con el tiempo requerido para crecimiento en uñas sanas. Uso en las personas de edad: No existen pruebas que indiquen que los pacientes de edad avanzada necesiten dosis diferentes o que experimenten efectos secundarios distintos de los pacientes más jóvenes. Cuando se prescriben las tabletas en estos grupos de edad debe considerarse la posibilidad de trastornos pre-existentes de la función hepática o renal. **Efectos adversos:** 1. Uso en Niños: En niños por encima de los dos años de edad, Lamisil® oral ha demostrado que es bien tolerado. La experiencia con Lamisil® tópico en niños es limitada. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad a la terbinafina o a cualquiera de los excipientes contenidos en la crema y tabletas. **ADVERTENCIAS:** Si el paciente presenta signos o síntomas sugestivos de distorción hepática tales como náuseas persistentes inexplicadas, anorexia, cansancio o ictericia, orinas oscuras o heces descoloridas, deberá verificarse el origen hepático y se deberá descontinuar la terapia con Lamisil®. (Ver efectos indeseables). Los estudios farmacocinéticos de dosis simple en pacientes con enfermedad hepática pre-existente han demostrado que la depuración de Lamisil se puede reducir cerca del 50%. El uso de Lamisil en pacientes con enfermedad hepática crónica o activa no se ha estudiado en estudios prospectivos y por tanto no se puede recomendar. Los pacientes con daño de la función renal (depuración de creatinina menor de 30 mL/min o creatinina sérica mayor de 300 µmol/L) deberán recibir la mitad de la dosis normal. Los estudios in vitro han demostrado que la terbinafina inhibe el metabolismo de CYP2D6. Por tanto los pacientes que concomitantemente reciben terapia con medicamentos predominantemente metabolizados por esta enzima, tales como antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, MAO tipo B, deberán monitorizarse, y el medicamento suministrado tiene una ventana terapéutica estrecha. **INTERACCIONES:** 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 sin embargo, que la terbinafina inhibe el metabolismo mediado por CYP2D6. Este hallazgo in vitro puede ser de relevancia clínica para compuestos principalmente metabolizados por esta enzima, tales como los antidepressivos tricíclicos, betabloqueadores, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, e inhibidores de MAO tipo B, si estos tienen también una estrecha ventana terapéutica. (Ver precauciones y advertencias). Se requiere precaución con Lamisil® en mujeres que toman anticonceptivos orales, ya que se han registrado algunos casos de trastornos menstruales, en pacientes que toman esta combinación de medicamentos. La depuración plasmática de la terbinafina puede ser acelerada por medicamentos que inducen el metabolismo (como la rifampicina) y puede ser inhibida por fármacos que inhiben el citocromo P-450 (como la cimetidina). Cuando la administración concomitante de estos agentes sea necesaria, podrá ser preciso ajustar la dosis de Lamisil®. **EMBARAZO Y LACTANCIA:** Los estudios de toxicidad fetal y de seguridad en animales no señalan ningún efecto adverso. Como la experiencia clínica en las mujeres embarazadas es limitada, el Lamisil® no se administrará durante el embarazo, a menos que los posibles beneficios sean superiores a los riesgos potenciales. La terbinafina se excreta en la leche materna; por consiguiente, las madres tratadas con Lamisil® por vía oral no deberán amamantar a sus hijos. Sin embargo, con Lamisil® crema las pequeñas cantidades absorbidas a través de la piel, es probable que no afecten al niño. **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINAS:** No hay datos existentes sobre este aspecto. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Frecuencia Estimada: Muy común - mayores del 10%. Común - mayores de 1 a 10%. No comunes - > 0.1% a 1%; raras - mayores 0.01 a < 0.1%. Muy raras < 0.01%. En general, Lamisil® se tolera bien, los efectos secundarios son usualmente leves a moderados y transitorios. Los más frecuentes son síntomas gastrointestinales (sensación de plenitud, pérdida de apetito, náuseas, dolor abdominal leve, diarrea), reacciones cutáneas no séricas (rash, urticaria). Reacciones mucocutáneas (eritema, macula). No comunes: Trastornos del gusto, incluyendo pérdida del gusto, el cual se recupera después de varias semanas de suspender la medicación. Raros: Se ha reportado distorción hepática (principalmente de naturaleza colestática en asociación con el tratamiento de Lamisil®), incluyendo muy raros casos de falla hepática (ver advertencias y precauciones especiales para el uso). Muy raros: Reacciones cutáneas serias (ej. Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica) y reacciones alérgicas. De producirse un rash cutáneo progresivo, el tratamiento con Lamisil® debe ser descontinuado. Se han reportado trastornos hematológicos tales como neutropenia, agranulocitosis o trombocitopenia. En un estudio a dosis altas, se ha reportado pérdida del cabello, aunque la relación causal no se ha establecido. **SOBREDOSIIFICACION:** Pocos casos de sobredosis (hasta 5 g) se han reportado, produciendo náuseas, vómitos, dolor epigástrico y diarrea. El tratamiento de la sobredosis consiste en la eliminación del medicamento principalmente por administración de carbón activado y si se necesita, tratamiento sintomático de soporte. Propiedades farmacodinámicas: Terbinafina es una alilamina la cual posee un amplio espectro de actividad contra hongos patógenos de la piel, pelo, uñas, incluyendo dermatofitos tales como *Trichophyton* (es decir, *T. Rubrum*, *T. Mentagrophytes*, *T. Versicolor*, *T. tonsurans*, *T. violaceum*, *Microsporum* (es decir, *M. Canis*), *Epidermophyton floccosum*, y levaduras del género de la *Candida* (es decir, *C. Albicans*) y *Pityrosporum*. A bajas concentraciones terbinafina es fungicida contra dermatofitos, mohos y algunos hongos dimorfos. Esta actividad contra levaduras es fungicida o fungistática, dependiendo de las especies. Terbinafina interfiere específicamente con la biosíntesis de los esteroides micóticos en fase inicial. Esto produce una deficiencia de ergosterol y una acumulación intracelular de ergosterol, dando como resultado, la muerte del hongo. Terbinafina actúa por inhibición de la escuderozina epóxida en la membrana celular del hongo. La enzima escuderozina epóxida no está involucrada en el sistema del citocromo P-450. Terbinafina no interfiere sobre el metabolismo de las hormonas o de otros fármacos. Administrado por vía oral, el fármaco se concentra en piel, pelo y uñas a niveles asociados con una actividad fungicida. Propiedades farmacocinéticas: Una dosis oral única de 250 mg de terbinafina da lugar a concentraciones plasmáticas pico de 0.97 mg/mL dentro de las 2 horas después de la administración. La vida media de absorción es de 0.8 horas y la vida media de distribución es de 4.6 horas. La biodisponibilidad de la terbinafina es moderadamente afectada por las comidas, pero no lo suficiente para requerir ajuste de las dosis. Los estudios farmacocinéticos de dosis simple en pacientes con enfermedad hepática pre-existente han demostrado que la depuración de Lamisil® puede reducirse aproximadamente en el 50%. Terbinafina se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (99%). Se elimina rápidamente a través de la dermis y se concentra en el estrato córneo (tópico). Terbinafina también es secretada al sebo, de este modo alcanzando altas concentraciones en los folículos pilosos, pelo, y piel rica en sebo. También hay evidencia que terbinafina es distribuida dentro de la placa ungueal a las primeras semanas después de iniciada la terapia. Terbinafina es metabolizada rápidamente y extensamente por al menos siete isoenzimas CYP con mayor contribución de CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 y CYP2C19. La biotransformación da lugar a metabolitos sin actividad antimicótica, los cuales son excretados predominantemente en la orina. La vida media terminal de eliminación es de 17 horas. No hay evidencia de acumulación. No se han observado cambios dependientes de la edad en las concentraciones plasmáticas estables de terbinafina, pero la tasa de eliminación puede no haber sido observado en el estudio de farmacogenética en ratones o en otros estudios en ratones, perros o monos. Durante los estudios a altas dosis en niños, fueron observadas irregularidades renales en la retina a altas dosis (niveles no tóxicos de 50 mg/kg). Estas irregularidades estuvieron asociadas con la presencia de metabolitos de terbinafina en el tejido ocular y desaparecieron después de la discontinuación del medicamento. No estuvieron asociados a cambios histológicos. Una batería estándar de tests de genotoxicidad "in vitro" e "in vivo" no revelaron ninguna evidencia de potencial mutagénico o clastogénico. No se observaron efectos adversos en la fertilidad o otros parámetros de producción en estudios en ratas o conejos. Incompatibilidades: Ninguna conocida. Vida de estantería: 125 mg tabletas: 5 años en ambas temperaturas y en clima cálido. 3 años en clima tropical. 250 mg tabletas: 5 años en ambas temperaturas y en clima cálido. 3 años en clima tropical. Precauciones especiales para su almacenamiento: Proteger de la luz. **PRESENTACION:** Lamisil® 250 mg Caja x 14 tabletas (Reg. M-014163 M.S.). Los medicamentos deben conservarse fuera del alcance de los niños.

Referencias: 1. Drake LA et al. Oral Terbinafine in the treatment of toenail onychomycosis. North American Multicenter trial. J Am Acad Dermatol 1997; 37:740-5. 2. Gupta AK. Cyclosporin oral lacquer: the first prescription topical therapy for Onychomycosis. J Am Acad Dermatol 2000; 43:851-5. 3. Evans EG et al. Double blind, randomised study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. BJM 1999; 318: 1031-35. 4. Hall M et al. Safety of Oral Terbinafine. Arch Dermatol 1997; 133:1213-19. 5. McClellan KJ et al. Terbinafine an update of its use in superficial mycoses. Drugs 1999; 58(1):179-202. 6. Jensen et al. Costs effectiveness of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in the treatment of dermatophyte toenail Onychomycosis. Pharmacoeconomics 2001; 19(4): 401-10.

Mayor información en la Dirección Médica de Novartis de Colombia S.A.
Apartado Aéreo 12233 de Santafé de Bogotá Tel. 4206050/4206100 Exts. 2356-2358 Fax 2614276.
© = Marca Registrada
Novartis Pharma AG, de Basilea, Suiza



LAMISIL®

TERBINAFINA

EL FUNGICIDA COMPLETO: EFICAZ, CONFIABLE Y CON BUENA RELACION COSTO-BENEFICIO (1,2,3,4,5,6)

NeWlife
...Calidad más allá del medicamento



www.novalife.com.co Línea 018000 - 120 222

Borrar las huellas del pasado en sus pacientes ahora está en sus manos

Nuevo

Hansaplast Reductor de Cicatrices

- Apósitos hidroactivos para reducir visiblemente cicatrices hipertróficas y eritematosas.
- Asépticos y autoadhesivos.
- Sin contraindicaciones.
- Actúan de manera natural y sin dolor, en cicatrices antiguas y recientes.
- Fáciles de usar: Ocho semanas de tratamiento continuo al menos 12 horas diarias.
- Producto OTC con distribución en droguerías y autoservicios.

Para mayor información llame al tel.: 9800 524300 o escriba al E-mail:
general@beiersdorf.com

Hansaplast, sabe cuidar a tu familia.



BDF●●●●●

Beiersdorf S.A.

Tecnología Alemana 

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

Ximena Hormaza

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una epidemia mundial importante, causada por un virus RNA que produce tres tipos de péptidos que lo conforman y garantizan su variabilidad. La forma principal de adquisición es a través del uso de drogas endovenosas ilícitas. Sus manifestaciones son hepáticas y extrahepáticas. Las cutáneas hacen parte de las extrahepáticas y, aunque frecuentes, son poco detectadas. Estas señales de infección por el VHC se pueden clasificar en asociaciones demostradas, asociaciones probables, asociaciones con casos esporádicos, y asociación con el tratamiento para VHC.

Palabras clave: hepatitis C, manifestaciones cutáneas por virus de la hepatitis C.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C, enfermedad producida por un virus RNA, ha adquirido importancia en los últimos diez años a causa del alto número de casos reportados a nivel mundial, que supera en cinco veces enfermedades como el sida, la posible asociación con enfermedad crónica y la transformación a enfermedad maligna hepática.

Esta enfermedad, que puede pasar desapercibida en un gran porcentaje de casos, o dar manifestaciones en órganos como la piel, el riñón o el sistema nervioso, ha sido objeto en los últimos años de muchas publicaciones que proponen su asociación con manifestaciones cutáneas. Esto hace importante la revisión por parte de los dermatólogos de las características epidemiológicas y patológicas de su infección y el conocimiento de sus terapias.

HISTORIA

Desde la época de Hipócrates existen escritos sobre la hepatitis, describiéndola como la aparición de ictericia y síntomas vagos generales. En 1943 se hace la primera asociación entre la aparición de ictericia y una transfusión meses antes.¹ En 1965 el doctor Blumberg encuentra el antígeno australiano, dos años más tarde se hace la asociación directa de este antígeno con la hepatitis B, y recibe por este descubrimiento el premio Nobel de medicina en 1976. Saúl Krugman, en 1967, reconoce la asociación entre la hepatitis y un agente viral, y el doctor Feinstone, en 1973, descubre el segundo virus de hepatitis que se denomina el virus de la hepatitis A. En los años ochenta Bradwell y colaboradores encuentran, en estudios experimentales, chimpancés que mostraban signos de infección después de la inoculación de un agente viral No A – No B, y describen el virus que actualmente es llamado virus de la hepatitis C, que en 1989 abre la puerta a las investigaciones en biología molecular, y es clonado y replicado mediante la técnica del DNA recombinante por el grupo del doctor Choo y colaboradores.²⁻⁵

EL VIRUS

Estructura

Es uno de los agentes virales de mayor tamaño, con unos 50 nm aproximadamente, compuesto por una cadena única de RNA en una nucleocapside o core, rodeada por una envoltura que contiene unas espigas o botones en su exterior.³

En detalle, el RNA viral tiene una secuencia 5' y 3' que codifica una proteína de 3.300 aminoácidos; esta proteína en las células infectadas es desdoblada por enzimas tipo proteasas virales y del huésped, para producir los 10 polipéptidos que desempeñan una función importante para el virus y conforman su estructura fundamental:

Péptidos de la nucleocapside, se caracterizan por tener una secuencia muy conservada.

Ximena Hormaza, RII Dermatología Universidad del Valle. Tels.: 556 0233 - 554 0815. Fax: 558 5412, Cali, Colombia. E-mail: xih@telest.com

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

Péptidos de la envoltura, que son denominados E1 y E2.

Péptidos no estructurales, denominados NS1, NS3, NS4, NS4b, NS5a, NS5b.

La proteína E2 contiene las llamadas regiones hipervariables: HVR1 y HVR2, sitios de alto recambio de aminoácidos, importantes por la diferenciación entre las cepas en genotipos, tipos y subtipos. En E2 también se encuentra el CD81 que funciona como receptor celular o co-receptor del virus. Se ha encontrado cómo la zona HVR1 se expresa en la superficie del virión presentando una alta variabilidad, adjudicándose a esta propiedad la posibilidad de hacer al virus indetectable por los anticuerpos oportunamente.³

Los péptidos no estructurales son vitales en el proceso de replicación viral; en estas zonas se codifican polimerasas, replicasas y helicasas.³ La RNA-polimerasa viral es la encargada del proceso de replicación viral continua, produce los llamados “errores irreparables” en la secuencia de nucleótidos que no puede corregir, dando una alta tasa de sustituciones que pueden matar el virus, disminuir su capacidad de replicación, hacerlo susceptible al mecanismo inmune o hacerlo inmune a los mecanismos de defensa del huésped.

Ciclo del virus

Este virus, no cultivable pero cuya infección es reproducible en chimpancés, tiene como células blanco al hepatocito y posiblemente los linfocitos B; su replicación es muy intensa, con un cálculo de 10 trillones de partículas virales por día. Esta replicación se hace a través de su RNA polimerasa dependiente de RNA, la cual carece de sistemas de corrección que lo llevan a evolucionar hacia diversas cuasiespecies en su infección; esta variación genómica es uno de los mecanismos del HCV para evadir el control inmune del huésped.⁵

Se encuentra en niveles bajos en fluidos genitales y puede ser recuperado en saliva, aunque su transmisión por esta vía no parece ser eficaz.³

El virus se adhiere a la membrana de su célula blanco, se engloba en una vesícula, posteriormente inicia el proceso de transcripción proteica y replicación, y al final son liberados millares de partículas virales o viriones.

CLASIFICACIÓN

La clasificación más aceptada es la propuesta por Simmonds, que agrupa genotipos y subtipos.⁷ El predominio de

éstos, según algunas áreas geográficas específicas, se presenta en el Cuadro 1.

PATOGENIA

Las viremias por el VHC se caracterizan por presentar fibrosis e inflamación hepática, en donde se ha observado una acción inmune que depende de los linfocitos citotóxicos y las células T ayudadoras. Esta respuesta de los linfocitos T citotóxicos es la responsable de contener la viremia y la evolución genética del virus, y del daño producido por las citoquinas en el hígado.

Los estudios más recientes han hecho evidente que muchas de las manifestaciones están asociadas con fenómenos autoinmunes que liberan autoanticuerpos anticitoplasma del neutrófilo, anticuerpo antineutrófilo citoplásmico (AN-CAS), antidihidrolipoamido-deshidrogenasa o anti E3 y factor reumatoideo en porcentajes altos.^{3,8}

También se encuentran anticuerpos contra músculo liso, y se ha descrito un compromiso hepático autoinmune típico asociado con HLA-DR4.⁹

Las respuestas linfoproliferativas que se observan con la infección por el VHC pueden estar relacionadas con la posibilidad de replicación del virus en las células linfoides, con una mediación inmune importante que produce proliferación de colonias de linfocitos policlonales y monoclonales.³

A pesar de las posibles asociaciones múltiples con la infección por VHC, los aspectos patogénicos permanecen inciertos en algunos casos. También se ha propuesto la participación de complejos inmunes y linfocitos T específicos depositados en piel, riñón y otros órganos.³

Cuadro 1		
Genotipo	Subtipos	Distribución
1	a - b- c	USA, Europa Occidental
2	a- b - c	Amplia USA Europa Occidental
3	a- b	USA, Europa Occidental India, Pakistán, Australia
4		Egipto África Media
5		Sudáfrica
6		Asia Hong Kong

Modificado de: Bonkovsky H, Mehta S. J Am Acad Dermatol 2001; 44:159-179.

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

EPIDEMIOLOGÍA

Una infección que agrupa cinco veces más casos que los de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), y se calcula en 175 millones de personas infectadas en el mundo, puede considerarse una epidemia en todas sus dimensiones. Existe una distribución de acuerdo con la prevalencia que diferencia las zonas geográficas como endémicas, donde están incluidos Japón y Europa Oriental, con una prevalencia del 2 al 3%; de prevalencia media, con un 0.5 a 2.0%, que comprende USA, Europa Occidental y Sur; y de prevalencia baja con menos del 0.5%, donde están Canadá, Australia y norte de Europa.^{3,10} Según el estudio NHANES II (Tercer Estudio Nacional de Nutrición y Salud), la prevalencia en USA se calcula en un 1.8% de la población, para un estimado de 3.9 millones de personas que han adquirido la enfermedad. En nuestro país existen estudios en grupos de riesgo, como trasplantados, dializados y trabajadoras sexuales, que muestran diversidad en la prevalencia que va desde 0.97% a 42%.¹² En un estudio en donantes voluntarios de sangre se encontró una prevalencia de 0.45%.¹³ Los datos en Colombia hacen pensar que la infección por VHC es de importancia, pero no existe un estudio poblacional que pueda determinar la prevalencia y los factores de riesgo en nuestro país.¹²⁻¹⁴

Antes de la implementación de exámenes de rutina para productos sanguíneos la incidencia anual era de un 50 en 100.000, unos 135.000 casos nuevos por año. Después de 1989 la incidencia baja un 80% hasta aproximadamente 28.000 casos nuevos por año.³

En el estudio NHANES II se determinaron unos factores de riesgo para la enfermedad, a saber: uso de drogas ilícitas endovenosas, comportamiento sexual de alto riesgo, pobreza, menos de doce años de educación y el estado civil divorciado o separado.¹¹

MODOS DE TRANSMISIÓN

Se han descrito diversas formas de transmisión de la enfermedad, algunas ampliamente demostradas, otras muy cuestionadas.^{3,10} Las más importantes son:

Transmisión a través de productos sanguíneos

Esta importante vía de transmisión acaparó la atención antes de 1980; un producto sanguíneo positivo para anticuerpos contra VHC (Acs VHC) tiene la posibilidad de infección del 80% para quien recibe la sangre donante contaminada.

Este modo de transmisión fue la causa de infección en un 17% hasta 1980; cuando se implementaron los exámenes de rutina en las transfusiones disminuyó a un 4%.^{15,16}

Pueden presentarse casos con incidencia menor de 1 en 100.000 de transmisión por donantes que no han desarrollado anticuerpos en el momento de la donación, o que el VHC-RNA es negativo por la limitada sensibilidad de la prueba.

Abuso de drogas intravenosas

Con la adopción de mejores técnicas para la evaluación de los donantes de sangre en los años noventa se considera que dos terceras partes de los casos de infección por VHC son por el uso de drogas endovenosas ilícitas. Si bien en nuestro medio existe aún desconocimiento de esta vía de transmisión, se espera que se puedan encontrar cada vez más casos. Generalmente la infección se presenta a los pocos meses del inicio del consumo de la droga endovenosa. Se calcula que a los seis años de consumo de drogas ilícitas vía endovenosa un 90% de los pacientes presentan Acs VHC.¹⁰

Nosocomial

Se deben diferenciar dos aspectos: por un lado las infecciones transmitidas entre pacientes en algunas áreas específicas de hospitales como unidades de hemodiálisis,¹⁷ colonoscopia,¹⁸ quirófanos¹⁹ que han sido sujetos recientemente de nuevos reportes de casos, aunque no muy numerosos, importantes por las implicaciones para los pacientes y las instituciones. Se sabe que recibir diálisis cerca de un paciente infectado con VHC es factor de riesgo,³ aunque no es fácil calcular la magnitud de este riesgo que depende de muchas variables como cantidad de carga viral, coinfecciones, técnicas asépticas, etc. Con la implementación de exámenes de rutina la incidencia de infección por VHC se aproxima a un 0.4%, y es menor en casos de diálisis ambulatoria.³

Por otro lado, entran en este grupo las infecciones al personal de salud por punciones con agujas contaminadas y salpicaduras a conjuntiva, donde se ha calculado una posibilidad de infección entre un 2 a 8%, que depende del tipo de punción, el tipo de aguja y la cantidad del inóculo.^{20,21}

Existen también reportes llamativos de casos de transmisión de personal de salud a pacientes.^{19,22}

Sexual

Se considera baja, aproximadamente un 5%, comparándola con la infección por VIH (10-15%) y el virus de la hepatitis B (VHB) (30%).^{10,23}

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

Cuando existe coinfección con VIH, es decir, cuando el compañero es además VIH positivo, la prevalencia aumenta a un 9.2% en su pareja. Otro factor que está relacionado es la severidad de la infección; en un estudio en pacientes con enfermedad hepática crónica severa, sus contactos fueron positivos en un 15%.¹⁰

Vertical

El riesgo de transmisión madre a hijo es bajo y depende de varios aspectos, como el estado físico y la sintomatología, la carga viral y la coinfección por VIH.

En un estudio en Japón, 6% de hijos de madres con Acs VHC positivos resultaron positivos, mientras que si VHC-RNA era positivo el valor ascendió a un 10%. Cuando la carga viral era menor de 10^5 copias/ml el riesgo era muy bajo. Se observa cómo la coinfección con VIH aumenta la prevalencia a un 18% para VHC. La cesárea no demuestra disminuir la posibilidad de transmisión como ocurre con la hepatitis B.²⁴ La lactancia no es una forma usual de transmisión, pero la carga viral alta puede aumentar el riesgo; el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta no contraindica la lactancia.³

CURSO NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Tiene dos formas de presentación: aguda y crónica.

La forma aguda en la mayoría de los casos cursa asintomática; si aparecen síntomas, éstos son inespecíficos como debilidad, anorexia, fatiga e ictericia. Las manifestaciones suelen aparecer 7 a 8 semanas después de la exposición, con un rango de hasta 26 semanas. Un 40% de los pacientes con cuadro agudo tiene síntomas que pueden ser similares a otras formas de hepatitis, por lo tanto, se requieren pruebas confirmatorias.³

La forma crónica se desarrolla en un 75% de los casos, con aminotransferasas (ALT) elevadas por lo menos durante seis meses, aunque algunos pueden mostrar niveles de ALT normales y VHC-RNA positivo en suero y biopsia, con fibrosis hepática típica de la infección. Una vez la infección crónica se ha establecido, la curación espontánea es muy rara.³

Para que una infección se torne crónica entran a jugar algunos factores como la forma de adquisición de la infección, el genotipo viral y la respuesta del huésped. La forma de adquisición de la enfermedad va de acuerdo con el tamaño del inóculo. Se calcula que el 23% de las infecciones

crónicas fueron producidas por transfusiones y el 7% por drogas.²⁵ En relación con el genotipo, en un estudio en Italia el 92% de las infecciones crónicas tenían genotipo 1b. Un análisis multivariado demostró que este genotipo 1b tiene 14.4 más veces la posibilidad de desarrollar la forma crónica de la enfermedad.^{3,26} En cuanto a la respuesta del huésped, varios estudios indican que una respuesta intensa de anticuerpos y células T favorece en mayor medida la resolución espontánea.²⁷

De los pacientes con enfermedad crónica, entre un 8% y un 46% desarrollan cirrosis; y de este grupo, 11% a 19% aproximadamente desarrollan carcinoma hepatocelular.³

Los factores para desarrollar con mayor probabilidad carcinoma hepatocelular son: cirrosis, enfermedad de larga duración, aumento de bilirrubinas, adquisición por transfusión y consumo de alcohol.³

Los métodos de diagnóstico se diferencian en: serológicos para medir niveles de anticuerpos, y moleculares que determinan las partículas virales.

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos contra el core y proteínas no estructurales cuando la infección lleva entre 4 a 10 semanas de transmisión. Puede haber falsos positivos en personas sin factores de riesgo, donantes de sangre y personal de salud. Los falsos negativos se encuentran en personas con compromiso inmune como VIH positivos, falla renal y en casos asociados con crioglobulinemia mixta.¹⁰

Las pruebas de detección molecular de partículas virales cualitativas se basan en la técnica PCR, detectan 100 copias/ml, son las pruebas de elección para confirmación y respuesta a tratamientos, y deben ser usadas en pacientes con resultados de anticuerpos negativos pero con alta sospecha clínica de la infección.¹⁰ Las pruebas de carga viral son usadas en el seguimiento de las terapias. Debe tenerse en cuenta que existen diferentes técnicas, y que el rango de detección varía con la prueba utilizada.

Los niveles de alanina-aminotransferasa, aunque inespecíficos, son importantes para monitorear infección y medir la eficacia de la terapia, aunque en algunos casos sus valores pueden ser normales y su normalización no indica siempre desaparición del virus.¹⁰

La biopsia hepática sirve para determinar la actividad de la enfermedad, como factor predictor de pronóstico y de progresión de la enfermedad, y es recomendada para el manejo inicial, pero no es mandatoria.

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DE LA INFECCIÓN POR VHC

Las manifestaciones extrahepáticas (Cuadro 2) pueden presentarse hasta en un 45% de los pacientes y suelen dividirse en tres, de acuerdo con su mecanismo patogénico: las relacionadas con depósitos y producción de inmunoglobulinas y células B, las autoinmunes y las de etiología no aclarada.

En esta revisión se hará énfasis en las manifestaciones cutáneas de la infección por el VHC. Estas manifestaciones pueden ser la expresión de cualquiera de los tres mecanis-

mos antes mencionados; son a menudo los primeros signos de infección y los dermatólogos debemos conocerlas para realizar diagnóstico y manejo temprano, por el alto potencial hepatotóxico de la enfermedad.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Las manifestaciones cutáneas producidas por la infección por VHC se pueden diferenciar en: demostradas, probables, aquellas en donde se ha documentado asociación en casos aislados y esporádicos y, por último, las reacciones dermatológicas a la terapia (Cuadro 3).

Cuadro 2
Mecanismos, órganos y enfermedades asociadas con la infección por VHC

Mecanismo patogénico	Órgano o sistema	Enfermedad
Depósito o producción de inmunoglobulinas o células	Hematopoyético	Linfoma de células B Síndrome MALT* Plasmocitoma Síndrome antifosfolípido Glomerulonefritis Crioglobulinemia Vasculitis leucocitoclástica Linfoma de células B cutáneo primario ²⁸
	Renal Cutáneo	
Autoinmune	Hematopoyético Ocular Glándulas y tiroides	Púrpura trombocitopénica Úlcera corneal de Moren Tiroiditis Sialadenitis Liquen plano Prurigo nodular de Hyde Vitiligo Síndrome de Behcet Encanecimiento
	Cutáneo	
Mecanismo no aclarado	Cutáneo	Porfiria cutánea tarda

* Tumores gastrointestinales linfoides asociados con mucosas.

Modificado de: Bonkvisky H, Mehta S. J Am Acad Dermatol 2001; 44:159-179.

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

En muchas de ellas el mecanismo patogénico implicado no está aún dilucidado, por lo tanto, no se enuncian en el Cuadro 2.

Cuadro 3 Manifestaciones dermatológicas del VHC	
Asociaciones demostradas	
Crioglobulinemia mixta ^{29,30} Porfiria cutánea tarda	
Asociaciones probables ^{3,10}	
Liquen plano Poliarteritis nodosa Prurito Eritema necrolítico acral	
Asociación con casos esporádicos	
Urticaria crónica Eritema multiforme (recurrente) Pioderma gangrenoso Poroqueratosis Vasculitis nodular Prurigo nodular de Hyde Púrpura palpable Síndrome de dedos rojos Uñas de Terry Vitiligo Alopecia areata Eritema discrómico perstans	
Asociadas con el tratamiento para VHC¹⁰	
Reacción local Manifestaciones de sarcoidosis Erupción maculopapular o liquenoide Activación de psoriasis Alopecia transitoria Xerosis Hiperhidrosis Fotosensibilidad Necrólisis epidérmica tóxica	

Asociaciones demostradas

Crioglobulinemia mixta esencial

Fue descrita en 1966, predomina en áreas del Mediterráneo y es poco vista en nuestro medio, por no llamarla exótica. Se caracteriza por ser una vasculitis sistémica, con una tríada compuesta por púrpura inflamatoria palpable de predominio en extremidades, artralgias en un 50 a 80% de los pacientes y debilidad o astenia.¹⁰

El aspecto más llamativo es la presencia de crioglobulinas, que son inmunoglobulinas séricas que se precipitan con temperatura menor de 37°C.

La asociación con VHC se calcula en un 80 a 90%; esta asociación alta se ha confirmado por la presencia de anticuerpos contra VHC y VHC-RNA en el crioprecipitado.³⁰

Se han propuesto como causas dos hipótesis: una que incluye procesos linfoproliferativos de células T monoclonales, y la otra más asociada con la infección por VHC y la estimulación crónica del sistema inmune con formación de complejos inmunes IgG unidos al VHC.³¹

Las crioglobulinemias se clasifican como tipo I, tipo II y tipo III, de acuerdo con la composición monoclonal o policlonal de IgG e IgM y con la presencia de factor reumatoideo. La variedad tipo II es la más asociada con infección por VHC.³¹

El éxito entre un 42 a 73% con el tratamiento corrobora la asociación patogénica. El tratamiento de elección es el interferón alfa, con unos factores predictores de respuesta que son: el sexo masculino, el genotipo y la existencia de síntomas; también se ha usado la ribavirina o una mezcla de interferón alfa más ribavirina.

Porfiria cutánea tarda (PCT)

Es la más común de las porfirias; está dentro de las consideradas del grupo de las esporádicas, diferente de las transmitidas por herencia autosómica dominante. Se caracteriza por un brote con ampollas y vesículas en la parte dorsal de las manos, además con hipertrichosis, cambios pigmentarios, fragilidad capilar, escleredema, y calcificaciones distróficas con ulceración, cicatrices y alopecia. Compromete de forma predominante a hombres de edad media, sobre todo a aquéllos con consumo de licor, estrógenos, sobrecarga de hierro o la asociación con VHC.³²

En esta forma esporádica existe compromiso innato del 50% de la actividad de la enzima uroporfirinógeno decar-

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

boxilasa en el hígado, y la infección por VHC es un elemento importante que desencadena la enfermedad que ya existe de base, pero que requiere lo que podría llamarse un disparador. Se cree que el VHC produce un aumento en el estrés oxidativo del hepatocito mayor que en otras hepatitis, que ejerce el efecto disparador de la PCT.

Otra posibilidad es que la infección crónica por VHC aumente autoanticuerpos que inhiben la uroporfirinógeno decarboxilasa.

Existen países como España, Francia e Italia en donde la PCT está asociada con infección crónica por VHC en un 70 a 90% y en otros países como Australia la asociación es de un 20%.

En el plasma se presenta elevación de las uroporfirinas y las heptacarboxilporfirinas, hay incremento moderado de las coproporfirinas en heces, y aumento discreto de ácido 5 aminolevulínico en orina.

Asociación probable con el VHC

En este grupo se encuentran cuatro patologías de la piel, de las cuales en los últimos años se han publicado múltiples estudios, pero cuyos resultados han sido contradictorios, existiendo aún controversia que no permite hacer conclusiones al respecto.

Liquen plano (LP)

En la enfermedad crónica por VHC se ha sugerido mayor incidencia de liquen plano, pero existe variabilidad entre los diferentes estudios. Se han producido avances importantes en la investigación de esta asociación; un estudio reciente encuentra RNA-VHC en queratinocitos de lesiones de LP.³³

En áreas geográficas como Francia se muestra una tasa de infección por VHC en LP del 4% y en áreas como Japón alcanza un 62%. Es probable que cuando la prevalencia aumenta en una población la frecuencia de asociación con LP aumenta, según lo anota Olalquiaga.³⁴

Se ha podido observar en las revisiones de la literatura que existe un mayor número de estudios que asocian al VHC con el LP oral más que con LP plano cutáneo, pero estos estudios tampoco son concluyentes.

La etiología del LP permanece incierta, aunque existen muchas hipótesis que comprometen la respuesta inmune celular como factor desencadenante y la presencia de au-

toanticuerpos circulantes como mecanismo de activación de la citotoxicidad.

Mignona M. y colaboradores compararon pacientes con LP oral y pacientes sin enfermedad dermatológica, y encontraron en el primer grupo anticuerpos para VHC positivos en un 29%, comparado con el segundo grupo que era un 3%, encontrándose significancia estadística en los distintos grupos.³⁵

Se sabe que el LP oral tiene descritas varias presentaciones: erosiva o ulcerada, reticulada y en placas; de acuerdo con esto, un estudio encontró que la forma reticular estaba más asociada con infección por VHC que la forma en placas, y no existían diferencias entre la forma erosiva y la atrófica. En conclusión, la controversia entre la asociación de infección por VHC y LP persiste.

Poliarteritis nodosa (PAN)

Esta es una enfermedad que tiene compromiso de piel en un 10 a 20% de los casos, caracterizada por púrpura que progresa a úlceras y gangrena, nódulos dolorosos, livedo reticulares y urticaria o angioedema; también puede comprometer órganos como intestino, riñón y sistema nervioso con infartos y trombosis. La patogénesis es desconocida, aunque se asocia con depósito de complejos inmunes en vasos, especialmente IgM, C3 y antígeno para VHB. Recientemente se ha calculado una prevalencia de anticuerpos para VHC entre un 5 y un 20% en pacientes con esta enfermedad.³⁶

Los tratamientos recomendados son corticoesteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis. Algunos estudios muestran respuesta al interferón.³

Prurito

Ha sido reconocida una posible asociación de infección por VHC y prurito. En un estudio en una población japonesa que consultaba por este síntoma, se encontró positividad para anticuerpos de VHC en un 39%, mientras que en los que no manifestaban prurito los Acs VHC eran positivos en un 5%.³⁷ Mientras tanto, otros autores franceses no encuentran ninguna asociación ni necesidad de realizar pruebas de tamizaje en ausencia de factores de riesgo.³⁸

El factor etiopatogénico implicado no es del todo claro, aunque se cree que la fibrosis producida por la infección por VHC produce un grado de colestasis causante del prurito.³⁷

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

Eritema necrolítico acral

Estudios realizados en áreas de prevalencia alta de infección por VHC, como Egipto, identificaron un tipo de eritema necrolítico en pacientes que llamaron eritema necrolítico acral agudo, observado casi de forma exclusiva en pacientes con infección por VHC, cuyas características clínicas eran áreas eritematosas con ampollamiento, sucias, sobre todo en el margen de la lesión. En las exacerbaciones de la enfermedad hepática las ampollas reaparecen y se tornan dolorosas, predominando en el dorso de los pies y en las rodillas.³⁹

Asociación esporádica con el VHC

En este grupo se incluye toda una gama de manifestaciones y enfermedades dermatológicas que se han descrito asociadas con la infección por VHC, pero que no tienen estudios amplios que demuestren dicha relación sino que se trata más de casos aislados.

Urticaria crónica

Existe controversia en esta asociación; algunos estudios encuentran anticuerpos para VHC en el 24% de los casos de urticaria.^{40,41} Estudios prospectivos posteriores no encontraron evidencia que soporte la necesidad de tomar exámenes de rutina para VHC en pacientes con urticaria crónica.⁴²

Linfoma cutáneo primario de células B

Se han reportado casos de Linfoma no Hodgkin de células B cutáneo primario con VHC-RNA positivo en las lesiones cutáneas, sobre todo descrito en áreas del Mediterráneo, pero esto no se replica en países de baja prevalencia de infección por VHC. Los genotipos asociados fueron el 1b y 2c, y la infección se encontró un promedio de 15 años después del comienzo de la infección por VHC.²⁸

Eritema multiforme y eritema multiforme recurrente

Esta asociación es poco frecuente, aunque existen casos esporádicos publicados de pacientes que mejoraron con el inicio de la terapia con interferón.^{43,44}

Vasculitis

De igual forma se han descrito casos esporádicos de vasculitis leucocitoclástica⁴³ y vasculitis nodular.⁴⁵

Otros

Eritema nodoso,⁴⁶ prurigo nodular de Hyde,⁴⁷ vitiligo,⁴⁸ alopecia,^{48,49} y púrpura palpable.⁴⁸

ASOCIADAS CON FÁRMACOS PARA LA TERAPIA

En 1989 se describe el primer éxito con la terapia con interferón alfa. Existen muchas reacciones cutáneas a la terapia antiviral, entre las que se incluyen: eritema, xerosis, sudoración, cambios ungueales, alopecia transitoria, necrólisis epidérmica, acné, fotosensibilidad, cambios de coloración y exacerbación de la psoriasis, entre otras.¹⁰

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Las guías y los consensos recomiendan la terapia combinada de interferón alfa 2a (Roferon®) o 2b (Intron-A®) y Ribavirina, con tres millones de unidades de interferón alfa, tres veces por semana y 1.200 mg de Ribavirina oral por día. La respuesta al manejo se mide en la semana 24, pero una segunda fase adicional puede ser tenida en cuenta.

Un nuevo producto, el interferón pegilado que es la unión de polietilenglicol al interferón alfa, con mayor vida media, puede ser ofrecido una vez por semana y ha sido aprobado por la FDA.¹⁰ En nuestro país contamos con todos los tipos de interferón y el interferón pegilado.

El éxito de la terapia puede ser medido por la normalización de los niveles de transaminasas y con la medición de los niveles de VHC-RNA que deben ser negativos. Algunos estudios sugieren que la eficacia en fase aguda es muy baja, y que el tratamiento en fase crónica está indicado en todos los pacientes; sin embargo, es posible definir unos criterios de riesgo-beneficio para el inicio de la terapia antiviral. El tratamiento está indicado cuando los niveles de VHC-RNA son detectables, las aminotransferasas persisten elevadas y la biopsia hepática muestra por lo menos fibrosis e inflamación moderada.¹⁰ Las tasas de respuesta siguen siendo bajas en las fases crónicas.¹⁰

SUMMARY

Infection by hepatitis C virus is an important world-wide epidemic. The infection is caused by an RNA virus that produces three types of peptides that conform and guarantee its variability. The main form of acquisition is through illicit intravenous drug use.

Manifestations of the infection are hepatic and extrahepatic. The cutaneous manifestations are part of the extrahepatic manifestations, and although frequent, they are under-

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

diagnosed. These signs of hepatitis C virus (HCV) infection can be classified into: demonstrated associations, probable associations, associations with sporadic cases and associations with the treatment of HCV.

Key words: hepatitis C, hepatitis C virus cutaneous manifestations.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beeson PB. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma: report of 7 cases. *JAMA* 1943; 21:1332.
2. Krugman S. Infectious diseases of children. Mosby 1998:157-188.
3. Bonkovsky H, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:159-179.
4. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA* 1967; 200:365-373.
5. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-362.
6. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995; 15:41-63.
7. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19:1321-1324.
8. Wu YY, Hsu TC, Chen TY, et al. Proteinase and dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) are major autoantigens in hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 2002; 128:347-352.
9. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al. High prevalence of serologic markers of auto-immunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21:613-619.
10. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41-52.
11. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341:556-562.
12. Echavarría E. Estudio de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donantes y grupos de alto riesgo. *Acta Med Colomb* 1991; 17:11-15.
13. Buelvas AC, Mena M, López A. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donantes voluntarios de sangre. *Colombia Med* 1992; 23:21-23.
14. Hoyos A, Vanegas N, Páez E. Epidemiología de la hepatitis C en Colombia. *Acta Med Colomb* 2002; 27:209-217.
15. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334:1685-1690.
16. Legler TJ, Riggert J, Simson G, et al. Testing of individual blood donations for HCV RNA reduces the residual risk of transfusion-transmitted HCV infection. *Transfusion* 2000; 40:1192-1197.
17. Katsoulidou A, Paraskevis D, Kalapothaki V, et al. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a haemodialysis unit: Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1188-1194.
18. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997; 337:237-240.
19. Esteban JI, Gómez J, Martell M, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334:555-558.
20. Thomas DL, Factor SH, Kelen GD, et al. Viral hepatitis in health care personnel at The Johns Hopkins Hospital: the seroprevalence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 1993; 153:1705-1712.
21. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needle-stick accident. *Hepatology* 1992; 16:1109-1114.
22. Ross RS, Viazov S, Gross T, et al. Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med* 2000; 343:1851-1854.

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

23. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, et al. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1991; 115:764-768.
24. Ohto H. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330:744-750.
25. Roudot TF. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6.664 patients. *Hepatology* 1997; 26:485-490.
26. Amovoso P, Rapicetta M, Tosti ME, et al. Correlation between virus genotype and chronicity rate in acute hepatitis C. *J Hepatology* 1998; 28:939-944.
27. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29:908-914.
28. Viguier M. B-cell lymphomas involving the skin associated with hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol* 2002; 41:577-582.
29. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C infection: a clinicopathologic analysis of 10 cases and review of recent literature. *Medicine* 1994; 73:53-67.
30. Levey JM, Bjornsson B, Banner B, et al. Mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C infection: a clinicopathologic analysis of 10 cases and review of recent literature. *Medicine* 1994; 73:53-67.
31. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327:1490-1495.
32. Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N, et al. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 1998; 27:1661-1669.
33. Lazaro P, Olalquiaga J, Bartolome J. Detection of hepatitis C virus RNA and core protein in keratinocytes from patients with cutaneous lichen planus and chronic hepatitis C. *J Invest Dermatol* 2002; 119:798-803.
34. Olalquiaga J, Hernández I, Sendino R, et al. Infección por virus de la hepatitis C asociada a liquen plano. Estudio epidemiológico sobre una población del centro de España. *Actas Dermosifiliogr* 1999; 90:295-299.
35. Mignogna MD, Muzio LI, Favia G, et al. Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37:575-578.
36. Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, et al. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993; 20:304-309.
37. Kanazawa K, Yaoita H, Murata K, et al. Association of prurigo with hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* 1995; 131:852-853.
38. Cribier B, Santinelli S, Smith C, et al. Should patients with pruritus be tested for hepatitis C virus infection? A case-controlled study. *Brit J Dermatol* 2000; 142:1249-1250.
39. Darouti ME, Ela ME. Necrolytic acral erythema: a cutaneous marker of viral hepatitis C. *Int J Dermatol* 1996; 35:252-256.
40. Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Acad Amer Dermatol* 1996; 35:195-198.
41. Reichel M, Mauro TM. Urticaria and hepatitis C. *Lancet* 1990; 336:822-823.
42. Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, et al. Chronic urticaria is non significantly associated with hepatitis C or hepatitis G. *Arch Dermatol* 1999; 135:1335-1339.
43. García RG, Pérez JL. Manifestaciones dermatológicas en los pacientes con hepatitis C. *Piel* 2002; 17:51-56.
44. Dumas V, Thieulent N, Sovillet AL, et al. Recurrent erythema multiforme and chronic hepatitis C: efficacy of interferon alpha. *Brit J Dermatol* 2000; 142:1248-1249.
45. Ural I, Erel A, Ozenirler S, et al. Nodular vasculitis associated with chronic hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:298-299.
46. Hadziyannis SJ. Skin diseases associated with hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Venereol* 1998; 10:12-21.
47. Neri S, Racih C, D'Angelo G, et al. Hyde's prurigo nodularis and chronic HCV hepatitis. *J Hepatology* 1998; 28:161-164.
48. Podanyi B, Lengyel G, Harsing J, et al. Skin diseases associated with chronic hepatitis C. *Orv Hetil* 1998; 139:2633-2637.
49. Jackson JM, Callen JP. Scarring alopecia and sclerodermatous changes of the scalp in a patient with hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:824-826.



LA SOLUCION INTELIGENTE DE LA DERMATITIS SEBORREICA DEL CUERO CABELLUDO

- ANTIFUNGICO
- ANTIINFLAMATORIO
- ANTIMICROBIANO
- ANTIPRURIGINOSO

STIEFEL®

INVESTIGACION EN DERMATOLOGIA

TELS 612 8091 - A.A. 91492

BOGOTA - COLOMBIA

Neutrogena® actúa contra el acné, NO CONTRA LA PIEL

Limpiadora líquida ANTI-ACNE Oil-free Acne Wash

Efectivo y delicado limpiador con **ácido salicílico y Aloe**, que elimina las células muertas, previniendo el acné sin maltratar, ni resecar la piel.

Jabón ANTI-ACNE Acne - Prone

Limpia suavemente, removiendo el exceso de grasa, evitando la intervención de residuos en los tratamientos para el acné.



Crema Tratamiento Anti-acné On the Spot

Fórmula con **Peróxido de Benzolío**, exclusiva para el tratamiento del acné, que penetra profundamente la piel, eliminando bacterias sin irritarla ni resecarla.



Tratamiento de limpieza de Poros Clear Pore

Gel transparente que penetra profundamente en los poros, eliminando la grasa, puntos negros e impurezas en la piel. Actúa en la noche, ayudando a eliminar futuras irritaciones.



Neutrogena® ha desarrollado una completa línea de tratamiento **ANTI-ACNE**, con avanzadas fórmulas libres de agentes abrasivos, desarrollados a base de **Acido Salicílico, Aloe y Peróxido de Benzoilo** que tratan efectivamente la piel sin maltratarla.

Neutrogena®

Minicasos

Hidradenitis ecrina neutrofílica asociada con un síndrome mielodisplásico

REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Luis F. Gómez Echeverri
Margarita Velásquez Lopera
Francisco Cuéllar Ambrosi
Luis A. Correa Londoño

RESUMEN

Se reporta el primer caso de hidradenitis ecrina neutrofílica (HEN) asociada con un síndrome mielodisplásico diagnosticado en la Universidad de Antioquia, como caso ilustrativo de una dermatosis poco frecuente.

Palabras clave: hidradenitis ecrina neutrofílica, síndrome mielodisplásico, dermatosis neutrofílica.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, 38 años de edad, quien presentó múltiples lesiones en piel asociadas con malestar general, fiebre, mialgias y artralgias de seis semanas de evolución. Al examen físico se encontraron múltiples pápulas y placas eritematoedematosas firmes, con apariencia de pseudovesiculación, localizadas en la frente, los hombros y los antebrazos (Figura 1). Los paraclínicos iniciales evidenciaron una anemia con compromiso de las series blanca y roja. Con la impresión diagnóstica de síndrome de Sweet se tomó una biopsia de piel y se realizó estudio hematológico completo y biopsia de médula ósea.

En la biopsia de piel se observó un compromiso extenso de las glándulas sudoríparas ecrinas, con un denso infil-



Figura 1. Pápulas y placas eritematosas, edematosas, en extremidades superiores.

trado inflamatorio neutrofílico que las rodea y penetra, correspondientes a una hidradenitis ecrina neutrofílica (Figura 2). Los estudios hematológicos revelaron un síndrome mielodisplásico.

Para la HEN fue manejado inicialmente con prednisolona, 50 mg/día, VO, por dos semanas, y posteriormente 30 mg/día, VO, por ocho semanas, con mejoría inicial pero con recurrencias frecuentes. Ante la severidad del síndrome mielodisplásico, se decide realizar un trasplante alogénico de médula ósea de un donante HLA idéntico intrafamiliar, pero el paciente falleció un mes después por una recaída severa.

DISCUSIÓN

La HEN es una dermatosis neutrofílica poco frecuente, que se caracteriza por el inicio súbito de pápulas o placas eritematosas, con un infiltrado neutrofílico alrededor de las glándulas ecrinas.¹ Fue descrita en 1982 por Harrist et al en

Luis F. Gómez Echeverri, RII Dermatología, Facultad de Medicina Universidad de Antioquia, Medellín.

Margarita Velásquez Lopera, Docente Dermatología, Universidad de Antioquia.

Francisco Cuéllar Ambrosi, Docente Hematología, Universidad de Antioquia.

Luis A. Correa Londoño, Docente Dermatopatología, Universidad de Antioquia.

Correspondencia: Luis Fernando Gómez.
E-mail: mdluchogom@starmedia.com

Hidradenitis ecrina neutrofílica asociada con un síndrome mielodisplásico

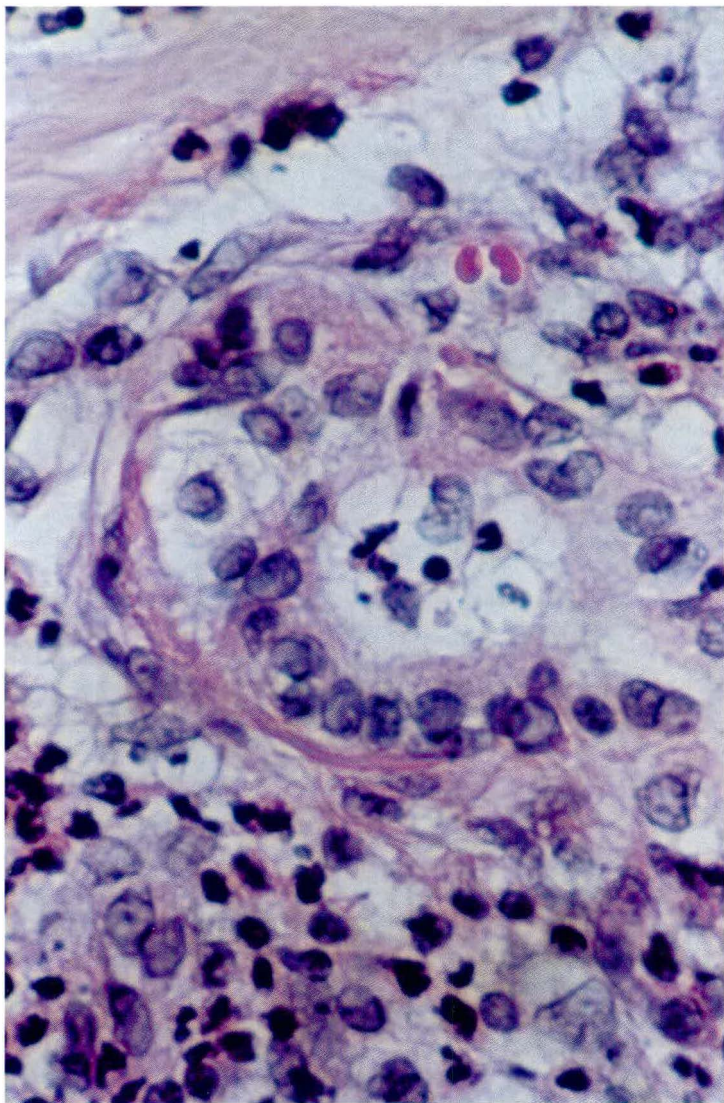


Figura 2. Presencia de PMNN en el revestimiento epitelial y en las luces de los conductos. H&E 40X.

un paciente con leucemia mieloide aguda en tratamiento con citarabina. En 1988 Kutter et al publicaron el primer caso de HEN idiopática.²

La HEN se asocia con numerosas malignidades, principalmente leucemia mieloide (6%) seguida por otras leucemias, linfomas Hodgkin y no Hodgkin, y tumores sólidos como el tumor de Wilms, osteosarcoma y el carcinoma testicular.^{3,4}

Numerosos fármacos se han asociado con esta condición, y la citarabina es el más frecuente. Otros medicamentos implicados son bleomicina, mitoxantrone, ciclofosfamida, lamustina, zidovudina (AZT), acetaminofén y factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). La erupción empieza en promedio ocho días después del inicio de la droga, excepto con el acetaminofén que puede producir el brote meses después.^{1,2,4}

Se han descrito algunos casos de HEN de origen infeccioso por *Serratia*, *Enterobacter cloacae* y *S. aureus* y en publicaciones recientes se describe una forma de HEN idiopática en personas sanas.^{2,4,5}

El cuadro clínico se caracteriza por pápulas y placas eritematosas, ocasionalmente pústulas, vesículas, nódulos, lesiones urticariformes y similares a eritema multiforme y más raramente edema y eritema periorbitario.^{2,3,4} Las lesiones generalmente son asintomáticas, autolimitadas en una a dos semanas y localizadas en extremidades, tronco, región periorbital, cuello, cara, orejas y palmas.^{4,5} Las recurrencias se presentan en el 50 a 60% de los casos asociados con quimioterapia.³ Otros signos clínicos son: fiebre, neutropenia y patergia, especialmente en HEN asociada con malignidad hematológica.^{2,5}

La hidradenitis ecrina palmoplantar idiopática es una variante en niños sanos, descrita en 1994 por Stahr et al, caracterizada por placas y nódulos eritematosos, dolorosos, en palmas y/o plantas, autolimitados y recurrentes.^{2,5}

El diagnóstico se sospecha por la clínica y se confirma con la histología. Los cultivos microbiológicos son útiles para descartar procesos infecciosos.² La histopatología se caracteriza por un infiltrado neutrofílico que rodea las glándulas ecrinas en la base y en los conductos, con necrosis de las células secretoras. Ocasionalmente puede presentarse degeneración mucinosa alrededor de las glándulas y siringometaplasia escamosa de los conductos ecrinos, hemorragia dérmica y paniculitis superficial leve.^{2,4,5}

La fisiopatología de la HEN es desconocida. Se ha planteado que los fármacos tienen un efecto tóxico en las células epiteliales ecrinas, pero esta hipótesis no es satisfactoria, puesto que esta patología se presenta en personas sanas y asociada con malignidad hematológica. Otros factores implicados son el trauma y la oclusión

Hidradenitis ecrina neutrofílica asociada con un síndrome mielodisplásico

local. No se conoce la causa exacta que induce la liberación local de factores quimiotácticos de neutrófilos.^{2,3,5}

Las lesiones se resuelven espontáneamente, pero las recurrencias son frecuentes. El tratamiento con AINES como ibuprofeno y naproxeno y los esteroides sistémicos mejoran el dolor e inducen la desaparición de las lesiones. También se ha utilizado dapsona para tratamiento y profilaxis de las recurrencias en los pacientes que reciben ciclos de quimioterapia. Los esteroides tópicos no son útiles.^{2,5}

SUMMARY

We report a case of neutrophilic eccrine hidradenitis associated to myelodysplastic syndrome. It is the first case at the Service of Dermatology of Universidad de Antioquia.

Key words: neutrophilic tissue reactions, myelodysplastic syndrome, neutrophilic eccrine hidradenitis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bachmeyer C, Chaibi P, Avactingi S. Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 1998; 139:354-355.
2. Huang W, McNeely C. Neutrophilic tissue reactions. *Adv Dermatol* 1999; 3:33-64.
3. Keane FM, Munn SE, Buckley DA, et al. Neutrophilic eccrine hidradenitis in two neutropaenic patients. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26:162-165.
4. Wenzel FG, Horn TD. Nonneoplastic disorders of the eccrine glands. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:1-17.
5. Ben-Amitai D, Hoda KE, Landau M, et al. Idiopathic palmoplantar eccrine hidradenitis in children. *Eur J Pediatr* 2001; 160:189-191.

Enfermedad de Kyrle

Silvia Emelia Herrera Higueta
Juan Guillermo Hoyos Gaviria
Luis Alfonso Correa Londoño

RESUMEN

Se reporta un caso de enfermedad de Kyrle en una paciente de 24 años, que presenta pápulas con tapón de queratina en muslos desde la adolescencia, con aumento progresivo en su número y tamaño. La madre y el hermano tenían lesiones cutáneas similares.

Palabras clave: enfermedad de Kyrle, tapón de queratina.

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 24 años que presenta pápulas pequeñas con tapón de queratina, color piel, desde los 15 años de edad, ubicadas en los muslos, que se han extendido a piernas, caderas, cara dorsal de antebrazos, manos, lesiones que han aumentado en número y tamaño, sin otro síntoma asociado (Figura 1).

Antecedentes familiares: mamá y hermano presentan lesiones similares (Figura 2).

Antecedentes personales: negativos.

Al examen físico se observan pápulas agrupadas, hiperqueratósicas, color piel, ubicadas en los folículos pilosos de caderas, miembros superiores e inferiores. Curan sin dejar cicatrices ni alteraciones de la pigmentación.



Figura 1. Pápulas hiperqueratósicas color piel.



Figura 2. Pápulas agrupadas con tapón de queratina central.

Silvia Emelia Herrera Higueta, RII Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín.

Juan Guillermo Hoyos Gaviria, Docente Dermatología, Universidad de Antioquia.

Luis Alfonso Correa Londoño, Docente Dermatopatología, Universidad de Antioquia.

Correspondencia: Silvia Herrera H., Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Tel.: 212 5921, Medellín, Colombia. E-mail: silviah@epm.net.co.

Enfermedad de Kyrle

La biopsia de piel mostró tapón paraqueratósico que alcanza la porción inferior de la epidermis, con granular ausente (Figura 3).

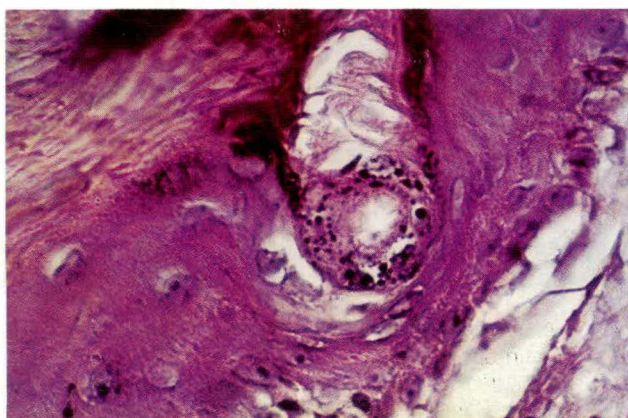


Figura 3. El tapón paraqueratósico presenta un punto de penetración que alcanza la porción inferior epidérmica. La capa granular está ausente. H&E X 40.

Con estos hallazgos histológicos se hace diagnóstico de enfermedad de Kyrle y se inicia manejo con ácido retinoico tópico.

DISCUSIÓN

Llamada hiperqueratosis folicular y para-folicular, descrita por Kyrle en 1916. De etiología desconocida, se transmite en forma autosómica recesiva, trastorno crónico que se inicia entre la 3ª. y 5ª. décadas de la vida, pero se han descrito casos en el primer año de vida y la infancia. Las mujeres son más afectadas que los hombres en una relación 6:1.^{1,2}

Se caracteriza por pápulas hiperqueratósicas, color piel, que aparecen en grupos de tamaño variable de 1 a 4 mm de diámetro, se tornan en pápulas amarillas o pequeños nódulos con un tapón de queratina central, cubiertas por escama adherente o escamo costra; algunas coalescen formando placas córneas verrugosas, grises, rodeadas de un halo eritematoso. El tapón de queratina se retira con facilidad, dejando una depresión crateriforme sangrante o rezumante en forma de taza. Algunas lesiones son foliculares o se ubican en las invaginaciones epidérmicas semejando

folículos. Las lesiones se presentan en diferentes estadios de desarrollo, puesto que aparecen en forma asincrónica; los sitios más comprometidos son las superficies extensoras, escápulas, glúteos, parte posterior de muslos y región pretibial; generalmente son asintomáticas o levemente pruriginosas, no presentan fenómeno de Koebner y no hay remisión espontánea.^{1,2}

Se ha demostrado asociación con diabetes, mas no con trastornos hepáticos o renales;² además, se ha afirmado que no compromete mucosas, pero reportes recientes de casos han demostrado compromiso de mucosa conjuntival, oral y tejidos que tengan el mismo origen embrionario de la piel.³

El suceso patológico es el desplazamiento gradual y progresivo del nivel de queratinización hacia la unión dermoepidérmica, que lleva a un desacoplamiento entre la proliferación y la diferenciación epidérmica; finalmente, hay perforación y contacto del tapón queratósico con la dermis, produciendo granuloma y cicatriz.¹

Histopatología: la lesión totalmente desarrollada muestra un tapón parcialmente paraqueratósico que llena una depresión epidérmica, pudiendo o no comprometer el folículo piloso; cuando no lo hace, el proceso es descrito como para-folicular. El material paraqueratósico se extiende hacia la epidermis de la invaginación y alcanza el punto más profundo de ésta, como columna paraqueratósica, en ocasiones también en otros lugares. La invaginación epidérmica tiene una capa granular bien desarrollada, excepto en el punto o los puntos en los cuales contacta con las células paraqueratósicas del tapón. En los sitios que carecen de estrato granular, en las lesiones recientes, se advierte un foco de células disqueratósicas vacuoladas que se dirigen hacia la capa basal, más tarde el foco se localiza donde no hay células epidérmicas y el tapón ingresa a la dermis a través de la disrupción. En esta situación se comprueban fragmentos de queratina paraqueratósica en la dermis, junto con una reacción granulomatosa bastante pronunciada que incluye células inflamatorias y gigantes de cuerpo extraño. El material granulomatoso se desplaza hacia arriba como consecuencia de la multiplicación continua de las células epidérmicas, y constituye los restos basofílicos del tapón queratósico. Puede haber degeneración leve del colágeno en la dermis, el tejido elástico no se altera, pero a veces parece incrementarse por debajo de las invaginaciones como resultado de la compresión.⁴

Enfermedad de Kyrle

No hay tratamiento específico; se utilizan ácido retinoico tópico, dosis altas de vitamina A y retinoides orales solos o combinados con PUVA. La recurrencia es la norma después de suspender la terapia.¹

CONCLUSIÓN

Se presenta un caso de enfermedad de Kyrle, entidad de poca frecuencia. Se destaca el antecedente familiar y ausencia de patologías asociadas.

SUMMARY

We report a case of Kyrle's disease in a 24 year-old woman, who presented with small papules with keratotic plugging since she was 15 years old. The skin lesions were located on both thighs, legs, hips, forearms and hands. The papules had been increasing in number and size. Her mother and brother have similar cutaneous lesions.

Key words: Kyrle's disease, keratotic plug.

BIBLIOGRAFÍA

1. Elisabeth CH, Wolff-Schreiner. Enfermedad de Kyrle. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, *et al.* Dermatología en Medicina General. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires 2001: 667-669
2. Cunningham SR, Walsh M, Matthews R, *et al.* Kyrle's disease. J Am Acad Dermatol 1987; 16:117-123.
3. Alyahya GA, Heegaard S, Prause JU. Ocular changes in a case of Kyrle's disease. 20 years follow-up. Acta Ophthalmol Scand 2000; 78:585-589.
4. Heilmaner, Friedmanrj. Degenerative tissues and perforating disorder. En: Elder D, Elenitsas, Jaworsky C, *et al.* Lever's Histopathology of the Skin. Filadelfia, Lippincott-Raven 1997; 343-344.

Menos arrugas!!
Eucerin Q10, ahora con el tratamiento
completo para pieles sensibles.



Eucerin® Q10 Noche

Dermatológicamente comprobado*

Reduce las arrugas en sólo 5 semanas

El tratamiento antiarrugas **Eucerin Q10 Active** con la coenzima **Q10** propia del cuerpo humano, reduce la profundidad de las arrugas en pieles sensibles.

Protege contra los radicales libres, responsables del envejecimiento prematuro.

Por su contenido de Pro-Retinol, la nueva **Eucerin Q10** noche mejora además el proceso de regeneración de la piel durante la noche.

Con el respaldo de **Eucerin**, la marca alemana más recomendada por dermatólogos.

- Libre de perfumes.
- Con protección contra rayos solares **UVA y UVB** (Contorno de ojos).

REDUCCION COMPROBADA DE LAS ARRUGAS



ANTES DEL TRATAMIENTO



TRAS CINCO SEMANAS DE TRATAMIENTO

*Schölermann A., Wendt G., Diernbeck W., Ennen J., Gohla S., Kielholz J., Nielsen J., Sauermann G., Stüb F., Hoppe U., Rippke F., Moll I.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 1998,11 (suppl. 2): S 270

Laboratorios QUIPROPHARMA LTDA.



División Dermatológica

Protección de pies a cabeza

Registro sanitario
INVIMA N° M-003320



Registro sanitario
INVIMA N° C-035505



Registro sanitario
INVIMA N° C-002774



Registro sanitario
INVIMA N° M-013107



Registro sanitario
INVIMA N° 2000AC00471



Químicos
Profesionales
Farmacéuticos



Sarcoidosis sobre cicatriz

Guillermo Jiménez Calfat
Ángela María Londoño García
Rodrigo Restrepo Molina

RESUMEN

La sarcoidosis es una enfermedad de origen desconocido. Se ha demostrado que el infiltrado linfóide que compone el granuloma encontrado sobre una cicatriz es similar al hallado en la sarcoidosis, en donde el cuerpo extraño puede servir de estímulo inicial para su formación en casos seleccionados de la enfermedad, sugiriéndose así que pueden ser una forma benigna de sarcoidosis y una manifestación de un proceso sistémico autoinmune, lo que obliga a un seguimiento estricto de los pacientes por parte del clínico.

Se presenta una paciente de 33 años, con pápulas alrededor de una cicatriz, asintomáticas, de dos meses de evolución; tiene la cicatriz desde los cinco años cuando debió suturarse una herida. La biopsia mostró formación de granulomas sarcoides y presencia de abundante material extraño que refringe a la luz polarizada, realizándose el diagnóstico de sarcoidosis sobre cicatriz, se descarta compromiso sistémico de la paciente.

Palabras clave: sarcoidosis, cuerpo extraño.

CASO CLÍNICO

Mujer de 33 años de edad, consulta por presentar lesiones de dos meses de evolución en región frontal, asintomáticas.

Guillermo Jiménez Calfat, Docente Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana.

Ángela María Londoño García, Residente Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana.

Rodrigo Restrepo Molina, Docente Dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana.

Correspondencia: Ángela María Londoño, Servicio de Dermatología, Clínica Universitaria Bolivariana. Calle 78B No. 72-A-109. Fax: 441 5749, Medellín, Colombia. E-mail: angielo@geo.net.co

Como único antecedente refiere haber sido suturada en la zona afectada a la edad de cinco años, después de haber sufrido un accidente.

Al examen físico se encuentran pápulas eritematosas que rodean la cicatriz, sin ningún otro cambio aparente (Figura 1).



Figura 1. Cicatriz rodeada por pápulas eritematosas en región frontal.

Se le toma una biopsia, la cual mostró presencia de células inflamatorias en dermis media y profunda, con formación de granulomas con células gigantes epitelioides y presencia de material extraño abundante que refringe a la luz polarizada (Figura 2).

Con los hallazgos anteriores se hace el diagnóstico de sarcoidosis originada sobre una cicatriz. A la paciente se le realizan los exámenes de extensión para descartar compromiso sistémico, siendo todos ellos negativos hasta el momento. En vista de la ausencia de afección sistémica se le inicia manejo con esteroides tópicos.

Sarcoidosis sobre cicatriz

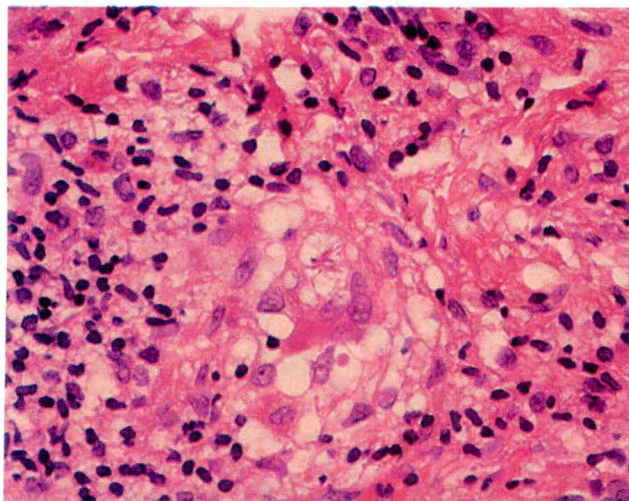


Figura 2. Histiocitos epiteliales y presencia de cuerpo asteroide intracitoplasmático con leve corona de linfocitos en la periferia.

DISCUSIÓN

La sarcoidosis es un desorden multisistémico de origen desconocido, que se caracteriza por la formación de granuloma de células epitelioides no calcificantes, en los que tradicionalmente se había descartado su origen por causas desconocidas, como cuerpos extraños y agentes infecciosos.^{1,2}

Los sitios comúnmente afectados son pulmón, ganglios linfáticos, ojos y piel. En esta última las lesiones se dividen en específicas (lupus pernio, placa, máculopapular, nódulos subcutáneos e infiltración de cicatrices) e inespecíficas (eritema nodoso).

Desde hace más de dos décadas se ha reportado la formación de infiltrados granulomatosos en tatuajes antiguos, sitios de venopunción o lesiones donde se identifiquen cuerpos extraños, reconociéndose como variantes de sarcoidosis cicatrizal, pero en los cuales se excluía cualquier posibilidad de afección sistémica.^{3,4} Sin embargo, ya son varios los estudios en los que se muestra afección sistémica antecedida por la presencia de granulomas sarcoides sobre cicatrices, como tatuajes e implantes de silicona en mamas, entre otros.⁵

Autores como Walsh et al⁶ reportaron tres casos de sarcoidosis sistémica con manifestaciones cutáneas, don-

de los cuerpos extraños polarizables se asociaron con la formación de los granulomas. Val-Bernal et al⁷ realizaron microanálisis de biopsias de pacientes con sarcoidosis sistémica con manifestaciones recurrentes cutáneas, encontrando la presencia de cuerpos extraños.

Chan et al² en el año 2000 realizaron un estudio en el que tomaron 50 biopsias de pacientes con sarcoidosis cutánea. A 12 pacientes (24%) se les pudo demostrar la presencia de reacción a cuerpo extraño en los granulomas, todos tenían manifestaciones sistémicas y la principal forma cutánea fue la papular, como en el caso de nuestra paciente.

Entre las sustancias o elementos relacionados con la formación del granuloma se encuentran las tintas para tatuajes, sílice, polvo de talco, berilio, zinc, sulfonamidas, fibras de nylon e inyecciones de desensibilización, entre otras.

En el caso del sílice se ha sugerido que por sí mismo no es capaz de causar reacción granulomatosa, mientras sí la puede generar en presencia de sarcoidosis, lo que explica por qué las reacciones cutáneas son raras, a pesar de la exposición frecuente al material.²

Estudios de inmunotipificación realizados por Morhen et al⁸ en el infiltrado celular de los granulomas sarcoides y sarcoidosis sistémica encontraron que en los primeros predominaba la presencia de macrófagos y CD4+ y rara vez se veía CD8+, características muy similares al infiltrado que se encuentra en la sarcoidosis sistémica, reportado por la literatura, sugiriendo un origen autoinmune del infiltrado y que el granuloma sarcoides sea una variante benigna de la sarcoidosis en donde el cuerpo extraño puede servir como estímulo para la formación del granuloma en casos seleccionados de la enfermedad.

Todo esto lleva a concluir que la presencia de cambios sobre una cicatriz con hallazgo a la histología de cuerpos extraños polarizables no descarta el diagnóstico de sarcoidosis y, por el contrario, obliga al clínico a realizar una exploración y seguimiento exhaustivos del paciente, buscando manifestaciones sistémicas de la enfermedad.

SUMMARY

Sarcoidosis is a disease of unknown etiology. A lymphoid cell infiltrate has been demonstrated in a sarcoidal granuloma of a scar, similar to that found in sarcoidosis, where the foreign body may serve as an inciting stimulus for granuloma formation in selected cases of sarcoidosis; this

Sarcoidosis sobre cicatriz

suggests that sarcoid isolated to scar represents a more benign variant of sarcoidosis, and a manifestation of a possible systemic autoimmune process, so, a close follow-up of the patient should be done by physicians.

We report the case of a 33 year-old woman with asymptomatic papules around a scar, that was present since she

was 5 years old and was sutured after a wound. The biopsy showed sarcoid granulomas with polarizable foreign bodies. Sarcoidosis on a scar was diagnosed. Other organs affection was excluded.

Key words: sarcoidosis, foreign body.

BIBLIOGRAFÍA

1. English JC 3rd, Patel PJ, Green KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:725-743.
2. Kim YC, Triffet M, Gibson LE. Foreign bodies in sarcoidosis. *Am J Dermatopathol* 2000; 22:408-412.
3. Burgdorf WH, Hoxtell EO, Bart BJ. Sarcoid granulomas in venipuncture sites. *Cutis* 1979; 24:52-53.
4. Blobstein SH, Weiss HD, Myskowski PL. Sarcoidal granulomas in tattoos. *Cutis* 1985; 36:423-424.
5. Teuber SS, Howell LP, Yoshida SH, *et al.* Remission of sarcoidosis following removal of silicone gel breast implants. *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 195:404-407.
6. Walsh NM, Hanly JG, Tremaine R, *et al.* Cutaneous sarcoidosis and foreign bodies. *Am J Dermatopathol* 1993; 15:203-207.
7. Val-Bernal JF, Sánchez-Quevedo MC, Corral J, *et al.* Cutaneous sarcoidosis and foreign bodies. An electron probe roentgenographic microanalytic study. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:471-474.
8. Morhenn VB, Smoller BR. Immunophenotyping of a sarcoidal granuloma in a scar, a manifestation of a possible autoimmune process. *J Cutan Med Surg* 1998; 3:46-48.

Nevus de Ito reticulado

Nevus de Ito reticulado

Milton Mejía Montoya
Guillermo Jiménez Calfat
Rodrigo Restrepo Molina

RESUMEN

Paciente de sexo femenino, quien consulta por una lesión equimótica en la espalda, de dos años de evolución, asintomática, sin antecedentes de trauma. Al examen físico se encuentra una mácula violácea de aspecto reticulado, de aproximadamente 10 cm de diámetro, localizada en el área interescapular. El estudio histopatológico muestra la presencia de melanocitos dendríticos dispersos en la dermis acompañados de melanófagos; tales hallazgos son compatibles con un nevus de Ito.

Palabras clave: nevus, Ito, reticulado.



Figura 1. Mácula violácea de aspecto reticulado en espalda.

HISTORIA CLÍNICA

Se presenta el caso de una mujer de 32 años, quien acude a la consulta de Dermatología por una lesión equi-

mótica en la espalda, de dos años de evolución, sin antecedentes de trauma local, totalmente asintomática.

Al examen físico se observa una mácula gris-violácea de aspecto reticulado, de aproximadamente 10 cm de diámetro, localizada sobre la región interescapular (Figura 1).

Al estudio histopatológico se evidencian melanocitos dendríticos dispersos en la dermis reticular, acompañados de algunos melanófagos; hallazgos compatibles con un nevus de Ito (Figura 2).

DISCUSIÓN

El nevus de Ito (*nevus fuscocaeruleus acromiodeltoideus*) fue descrito por Minor Ito en 1954;¹ es una melanoci-

Milton Mejía Montoya, RIII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Guillermo Jiménez Calfat, Docente Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín.

Rodrigo Restrepo Molina, Docente Dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana.

Correspondencia: Milton Mejía Montoya, Clínica Universitaria Bolivariana, Servicio de Dermatología. Calle 78B No. 72-A-109. Fax: 441 5749, Medellín, Colombia. E-mail: mejiamont@epm.net.co

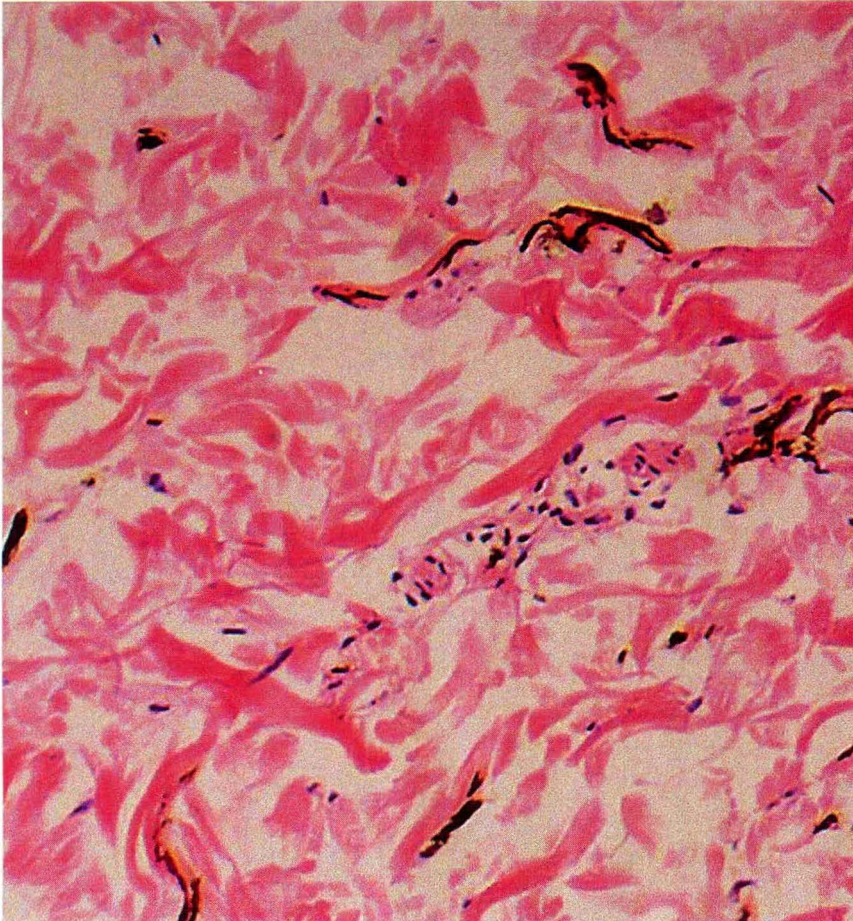
Nevus de Ito reticulado

Figura 2. Melanocitos dendríticos en dermis media. H E 100X.

tosis dérmica de presentación muy infrecuente que afecta el área del hombro; puede estar asociado con el nevus de Ota en el mismo paciente. Su incidencia precisa es desconocida.²

Puede ser producto de la presencia de melanocitos que no han migrado completamente desde la cresta neural durante el período embrionario.²

Está presente al nacimiento en un 60% de los casos o poco después, es de mayor incidencia en asiáticos y personas de piel oscura³, rara vez es familiar y el 80% de los casos se presenta en mujeres.⁴

Clínicamente se manifiesta por máculas azulosas, grises o marrones, rara vez se observan pápulas discretas, formando una lesión única con distribución unilateral sobre la región supraclavicular, escapular o deltoidea. Por lo general no causa sintomatología; en ocasiones pueden presentarse alteraciones sensoriales locales.²

A la histopatología se observa un número moderado de melanocitos en la dermis papilar y reticular superior, además de la presencia de melanófagos; a la microscopía electrónica se encuentran melanocitos completamente desarrollados sólo con melanosomas maduros.^{4,5}

Dentro de los diagnósticos diferenciales deben considerarse la mancha mongólica, fitofotodermatitis y pigmentación por medicamentos, entre otros.

El tratamiento con láser pulsado ha sido efectivo en esta entidad al igual que en otras melanocitosis, es considerado actualmente el manejo de elección; otras terapias descritas incluyen crioterapia, microcirugía, dermabrasión y peeling epidérmico con hielo seco secuencial.²

El nevus de Ito es persistente sin tratamiento, es rara su malignización; hay sólo un caso descrito de degeneración maligna en un hombre caucásico de 78 años.⁵

En conclusión, se presenta un raro caso de nevus de Ito de aparición tardía con una excepcional localización anatómica.

SUMMARY

A woman with a 2-year asymptomatic dark lesion on her back is presented. She denied any traumatic antecedent. A 10 cm violaceous macule with reticulated pattern was observed on the central area of her back. Histopathological study showed the presence of sparse dermal dendritic melanocytes and melanophages.

Key words: nevus, Ito, reticulated.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ito M. Studies on Melanin: XXII. Nevus Fuscocaeruleus acromio-deltaeus. Tohoku J Exp Med 1954; 60:10.
2. Lui H, Zhou Y. Nevus of Ota and Ito. www.emedicine.com/derm/topic290.htm
3. Mishima Y, Mevorah B. Nevus of Ota and nevus o Ito in American negroes. J Invest Dermatol 1961; 36:133-154.
4. Barnhill RL. Tumors of melanocytes (dermal melanocytoses). En: Barnhill RL. Textbook of Dermatopathology. New York, McGraw-Hill 1999:558-559.
5. Van Krieken JH, Boom BW, Scheffer E. Malignant transformation in a naevus of Ito. A case report. Histopathology 1988; 12:100-102.

El acné sí tiene cura

ROACCUTAN®
isotretinoína

Roche



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

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

Roaccutan® Isotretinoína de Roche, única producida e importada exclusivamente de Basilea, Suiza.

Roaccutan® es el tratamiento de investigación Roche para curar el acné. (1)

Roaccutan® tiene estudios de biodisponibilidad que garantizan su eficacia y seguridad. (1)

Utilizado por más de doce millones de pacientes en todo el mundo.



Presentaciones: Caja con 30 cápsulas de 10 mg, Reg. San. Invima No. M-008122 R-1

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

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

COMPOSICIÓN: 1 cápsula contiene 10 y/o 20 mg de isotretinoína. **PROPIEDADES:** El mecanismo de acción de **ROACCUTAN** está asociado con la supresión de la actividad y la reducción del tamaño de las glándulas sebáceas, lo cual ha sido demostrado histológicamente, dependiendo de la posología. **INDICACIONES:** **ROACCUTAN** está indicado en las formas graves de acné, rebelde a otros tratamientos. Acné quístico y conglobata. **PRECAUCIONES:** En cada caso en particular debe darse especial atención a la eficacia del método contraceptivo 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** aun durante periodos cortos. Potencialmente todo bebé expuesto puede resultar afectado. Se ha reportado depresión, síntomas psicóticos y rara vez intentos de suicidio y suicidio en pacientes tratados con **ROACCUTAN**; por lo tanto todos los pacientes bajo tratamiento con **ROACCUTAN** deben ser vigilados por 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 hiperlipemia. Debe controlarse la función hepática periódicamente. **ES TERATOGENICO.** **ROACCUTAN** está contraindicado en toda mujer en edad de procrear. **ASEGURARSE QUE LAS CONDICIONES PARA SU PRESCRIPCIÓN SE CUMPLAN Estrictamente.** **VER vademecum.** 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 periodos de 3 ó 4 meses de tratamiento). En pacientes con alto riesgo de hiperlipidemia (con diabetes, alcoholismo, 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, resecamiento de la mucosa nasal que puede producir epistaxis y resacamiento de la mucosa faríngea. Si 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 periodos largos, o dolor en los músculos y articulaciones y muy raramente inflamación del intestino (colitis, ileitis, hemorragias), hiperuricemia y trastornos psíquicos o del SNC (ej: trastornos de la conducta, crisis convulsivas y depresión). En niños se han observado alteraciones en el sistema óseo e hiperostosis (cierra precoz de la epífisis), así como en adultos. Particularmente, a dosis altas, se han observado incrementos transitorios y reversibles en las transaminasas, al igual que hepatitis probablemente causada por el fármaco. En ocasiones se han observado incrementos en los niveles séricos triglicéridos + colesterol y disminución del HDL. Ver información completa vademecum. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** Debe evitarse el tratamiento concomitante con **ROACCUTAN** y vitamina A, debido a que los síntomas de hipervitaminosis 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. **POSOLÓGIA:** Posología estándar: La terapia debe iniciarse con 0.5 mg/Kg/ 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 aun después de suspender el tratamiento. Por tanto, se recomienda dejar un intervalo de 8 semanas antes de reiniciar el tratamiento. Las cápsulas deben tomarse con las comidas, 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 tóxico 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 de 10 mg con 30 cápsulas - Reg. San. No. Invima M-008122 R-1 y Caja de 20 mg con 20 y 30 cápsulas - Reg. San. No. Invima M-008120 R-1 Nota: Productos Roche S.A. informa que **ROACCUTAN** es de formulación exclusiva de especialistas.

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



SCHERING

making medicine work

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 0,035 mg de etinilestradiol.

Indicaciones:

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

Presentación:

Envases-calendario con 21 grageas.

Para mayor información, consúltense nuestros impresos más detallados.

Reg. San. INVIMA No. M-010011-R1

Schering AG
Alemania

Schering Colombiana S.A.
Para mayor información comunicarse
a la Línea de atención 018000 910858

Visítenos en internet:
www.schering.com.co

MÍRAME
ES *Diane*[®] 35

Para una piel más limpia *y bonita*

Herpes zoster: variedad verrucosa en un paciente trasplantado renal.

Herpes zoster: variedad verrucosa en un paciente trasplantado renal.

Beatriz Orozco M.
Ángela María Londoño G.
Andrés Mauricio Ángel
Rodrigo Restrepo M.

RESUMEN

El herpes zoster (HZ) es una infección ocasionada por el virus *Varicela zoster*, el mismo agente causal de la varicela. Generalmente produce una infección vesicular con distribución dermatómica característica, pero en pacientes con virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) o con inmunosupresión secundaria a trasplante de órganos se han descrito formas que simulan carcinomas cutáneos y eczemas, entre otros.

Presentamos el caso de un hombre de 21 años con lesiones de aspecto verrucoso, a quien por clínica y laboratorio se le diagnostica HZ variedad verrucosa, para el cual se le da tratamiento con aciclovir durante dos meses, tiempo en el que obtuvo mejoría total de las lesiones.

Palabras clave: herpes zoster, inmunosupresión, variedad verrucosa, aciclovir, resistencia.

HISTORIA CLÍNICA

Hombre de 21 años, con antecedente de nefritis lúpica y trasplante renal tres años antes de la consulta actual, en tratamiento con ciclosporina 100 mg/día, micofenolato mofetil 2 g/día y prednisona 10 mg/día.

En el mes de noviembre de 2001 consulta por cuadro de quince días de evolución que inició con dolor urente y

posterior aparición de lesiones tipo vesículas en tórax superior derecho, que fueron interpretadas por el médico tratante como HZ, para el cual se inició tratamiento con aciclovir, 800 mg cinco veces al día por siete días.

El paciente consulta nuevamente porque los síntomas de dolor no mejoran y las lesiones cambiaron en su aspecto a pesar del tratamiento. Al examen físico se encuentra placa eritemato-violácea de aspecto ligeramente verrucoso, bordes irregulares, que ocupa un área de unos 40 cm² y compromete hemitórax superior, hombro, tercio superior del brazo, región postero-lateral del cuello y lóbulo de la oreja del hemicuerpo derecho. No se hallaron vesículas sobre la placa o lesiones similares en el resto del cuerpo (Figura 1). El resto de la anamnesis y del examen físico no evidenció compromiso de órganos internos.



Figura 1. Placa con superficie de aspecto verrucoso, sin vesículas y con distribución dermatómica.

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

Ángela María Londoño G., Residente Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana.

Andrés Mauricio Ángel, Estudiante de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana.

Rodrigo Restrepo M., Patólogo Universidad Pontificia Bolivariana.

Correspondencia: Calle 78B No. 72A-109 Clínica Universitaria Bolivariana, Servicio de Dermatología. Fax: 441 5749, Medellín.
 e-mail: angielo@geo.net.co

Herpes zoster: variedad verrucosa en un paciente trasplantado renal.

Se realiza test de Tzanck y biopsia; el primero informó células balonadas multinucleadas acantóticas que hacían el diagnóstico compatible con HZ, el cual fue confirmado posteriormente con la biopsia, que reportó los mismos cambios asociados a proliferación epidérmica (Figuras 2 y 3).

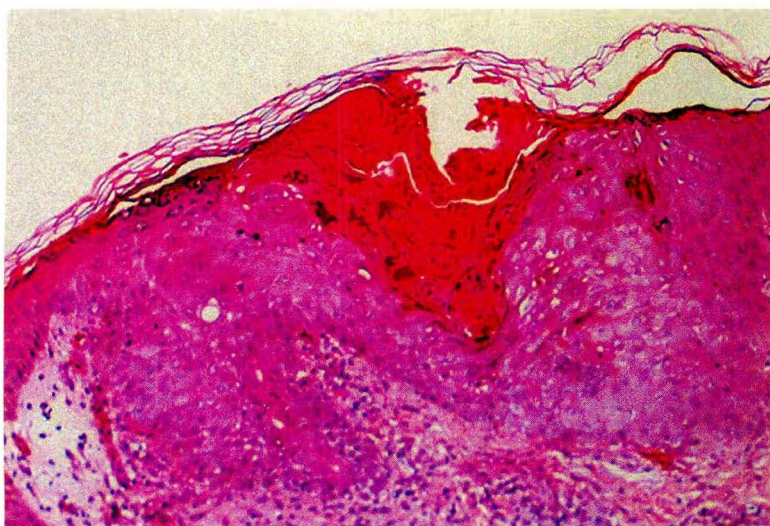


Figura 2. Hiperplasia psoriasiforme del epitelio con taponamiento de infundibulos foliculares e infiltrado liquenoide en la interfase dermo-epidérmica.

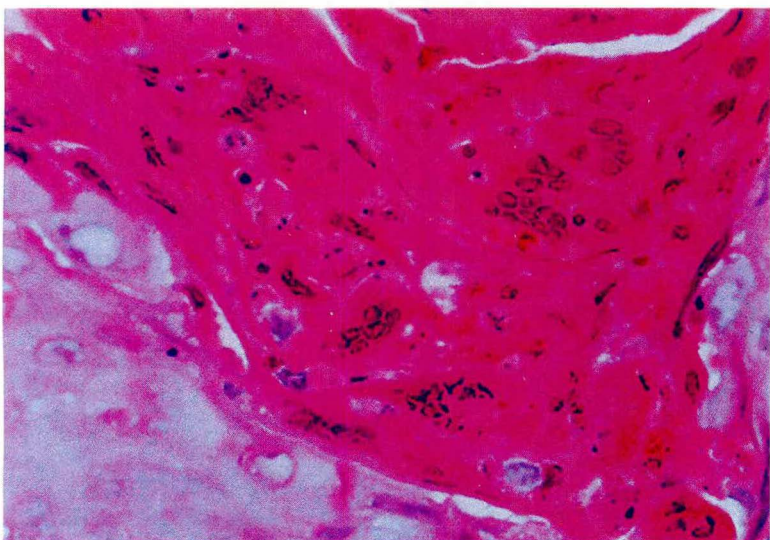


Figura 3. Detalle del tapón córneo que muestra necrosis eosinofílica y presencia de queratinocitos gigantes multinucleados que caracterizan la infección herpética. Hay marginación de la cromatina en la periferia de algunos núcleos.

Por los antecedentes de inmunosupresión, cronicidad del cuadro, la apariencia clínica de las lesiones y los hallazgos histopatológicos se hace el diagnóstico de HZ variedad verrucosa. Se decide continuar con aciclovir a iguales dosis y no suspender hasta la mejoría total.

DISCUSIÓN

El HZ es una infección causada por el virus varicela zoster, el mismo agente causal de la varicela. Su incidencia depende de la relación hospedero-virus dada por la edad y el estado inmune. En trasplantados renales las reactivaciones dermatómicas ocurren en un 14% en un tiempo promedio de 7.6 meses postrasplante.^{1,2}

En pacientes inmunosuprimidos, la enfermedad tiene características de mayor severidad. La presentación inicial puede ser similar a la de los pacientes inmunocompetentes, con vesículas sobre base eritematosa, pero el compromiso dermatómico es más extenso, las lesiones continúan formándose por más de diez días y la resolución dura meses o incluso puede no presentarse.² Son comunes la necrosis y la cicatrización con diseminación cutánea en 25% a 50% aproximadamente, definida ésta como la presencia de diez lesiones cutáneas o más por fuera del dermatoma primario y generalmente de características ectimatosas; herpes zoster multidermatómico caracterizado por el compromiso de dos o más dermatomas adyacentes, y diseminación visceral especialmente a pulmón, hígado y cerebro, lo que contrasta con una presentación de estas formas en tan sólo 1% a 2% en pacientes inmunocompetentes.²

En forma más escasa se presentan otras variables clínicas: pueden desarrollar HZ crónico que semeja condiciones como eczema, carcinoma basocelular o granuloma anular.

Dentro de estas variables se han hecho informes de formas verrucosas e hiperqueratósicas, como en el caso de nuestro paciente, con lesiones únicas o múltiples que forman costras y en ocasiones se ulceran; ocurren principalmente en pacientes con el VIH con conteos de CD4 < 100/mm³, o asociadas a otros estados inmunosupresores como la leucemia linfóide aguda, generalmente cuatro meses a dos años después de la infección clásica

Herpes zoster: variedad verrucosa en un paciente trasplantado renal.

de HZ, aunque también puede ocurrir sin el estado vesicular previo y que característicamente tienen resistencia al tratamiento con aciclovir, antecedida por terapias subóptimas o prolongadas con el medicamento.³ En la histopatología se encuentra proliferación epidérmica (hiperqueratosis y acantosis), hiperplasia pseudoepiteliomatosa con los cambios citopáticos del HZ, además de infiltrado mononuclear dérmico y extravasación de eritrocitos con necrosis de epidermis y dermis.⁴

La patogénesis de la infección crónica por el virus de la varicela zoster se desconoce y algunos investigadores han propuesto mecanismos como la alteración en ciertos genes, lo que conlleva a la disminución en la expresión de determinadas glicoproteínas (E y B) que envuelven el virus, lo que impide que éste sea reconocido y atacado en forma efectiva y lleva a una infección de curso más larvado.³

En pacientes trasplantados renales se ha descrito la afección de varios dermatomas contiguos simultáneamente hasta llegar a progresar a formas cutáneas diseminadas o presentarse inicialmente como una varicela diseminada, principalmente en aquellos que reciben micofenolato mofetil, como en el caso clínico descrito, o azatioprina, en menor proporción, lo que lleva a complicaciones como neumonitis hemorrágica, hepatitis, meningoencefalitis, pancreatitis o coagulación intravascular diseminada, entre otras.¹

La clínica es la clave diagnóstica, pero para aquellos casos en los que el diagnóstico clínico se hace difícil, como en los pacientes inmunosuprimidos, se debe recurrir al test de Tzanck, cultivo, la inmunofluorescencia directa e inmunohistoquímica, PCR, y la biopsia que muestra característicamente degeneración en balonamiento con formación de inclusiones intranucleares y células gigantes multinucleadas. Las células tienen citoplasma vacuolado, pálido y núcleo con marginación de cromatina y con cuerpos de inclusión acidófilos.⁵

El tratamiento recomendado es el aciclovir, tanto para pacientes inmunocompetentes como para inmunosuprimidos, teniendo el mismo esquema para formas leves y moderadas, pero para formas severas se usa intravenoso a dosis de 10 mg/kg cada 8 horas por 10 a 14 días. En casos

de HZ recurrente las guías de manejo recomiendan 7.5 a 10 mg/kg intravenosos, tres veces al día por 7 a 10 días sin importar la intensidad del cuadro.⁶

En caso de resistencia al aciclovir la terapia de elección es el foscarnet. La dosis recomendada es de 40 mg/kg cada 8 horas, ó 60 mg/kg dos veces al día, intravenosos,⁶ hasta obtener resolución del cuadro. El máximo incremento permitido es hasta 200 mg/kg/día. Aun así, se han reportado recurrencias de la infección a los tres meses aproximadamente de haber suspendido la medicación.⁷

Hay informes que reportan la demora para la mejoría clínica en los pacientes con algún tipo de inmunosupresión,⁶ como en el caso de nuestro paciente, donde la falla al tratamiento estándar de 7 a 10 días con poca respuesta desorientó el diagnóstico y sólo cuando se le prolongó la administración del medicamento, en esta caso dos meses, se pudo obtener la mejoría clínica.

Con la presentación de este caso clínico queremos resaltar la importancia de estar alerta a presentaciones inusuales y atípicas en pacientes con algún tipo de inmunosupresión, y a la vez insistir en dar tratamiento con aciclovir o sus similares como valaciclovir por un período mayor que dependerá, en cada situación clínica, de la respuesta terapéutica.

SUMMARY

Herpes zoster is an infection due to the varicella-zoster virus, the same agent that produces varicella. In patients with HIV infection or the transplanted ones, forms that simulate skin cancers, eczema, among others, have been described.

We present the case of a young man with lesions of verrucous appearance, who by clinical and laboratory features, is diagnosed as with herpes zoster verrucous variety, and who is treated with acyclovir in a prolonged manner until clinical improvement is achieved.

Key words: herpes zoster, immunosuppression, verrucous variety, acyclovir, resistance.

Herpes zoster: variedad verrucosa en un paciente trasplantado renal.

BIBLIOGRAFÍA

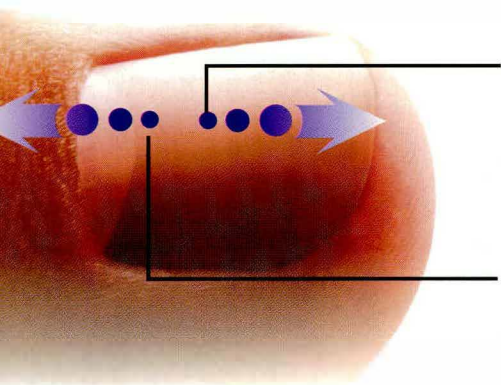
1. Patel R. Infections in recipients of kidney transplants. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:901-952.
2. Lee P, Annunziato P. Current management of herpes zoster. *Infect Med* 1998; 15:709-713.
3. Berger A, Anekthananon T, Bonnez W, *et al.* Photo Quiz: Chronic cutaneous verrucous varicella-zoster infection. *Clin Infect Dis* 1998; 27:259,380-381.
4. LeBoit PE, Limova M, Yen TS, *et al.* Chronic verrucous varicella-zoster virus infection in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Histologic and molecular biologic findings. *Am J Dermatopathol* 1992; 14:1-7.
5. Strauss S, Oxman M. Varicella and herpes zoster. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, *et al.* Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. McGraw-Hill, New York, 1999: 2427-2450.
6. Balfour HH Jr, Benson C, Braun J, *et al.* Management of acyclovir resistant herpes simplex and varicella zoster virus infections. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994; 7: 254-260.
7. Breton G, Fillet AM, Katlama C, *et al.* Acyclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results of foscarnet therapy. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1525-1527.

Loceryl®

amorolfina

**ALTA EFICACIA EN MONOTERAPIA, SINERGIA
EN TERAPIA COMBINADA**

en ONICOMICOSIS



Monoterapia

- Onicomicosis distales y superficiales sin compromiso de la matriz ungueal

Terapia combinada

- Matriz comprometida

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



Reg. Min. Salud M-14392

y DERMATOMICOSIS



Loceryl® Crema - Tubo x 20 g

Reg. Min. Salud M-14290

GALDERMA
HEMOS ELEGIDO LA DERMATOLOGIA



AHORA

Sunaid[®] BASE TONALIZADA

Gel Protector Solar

**La protección solar no solo es salud
también es belleza**



Frasco x 30gr.
Registro Sanitario INVIMA 2001 C - 000928

**Creado especialmente para proteger el rostro
de los rayos solares y dejar homogéneo el color
natural de la piel; con las mismas propiedades
de Sunaid Gel.**

Presentaciones tonalizadas
para piel clara y piel oscura


NovaDerma
LABORATORIOS

Telangiectasia nevoide unilateral

Silvia Emelia Herrera Higueta

Juan Carlos Wolff Idárraga

Luis Alfonso Correa Londoño

RESUMEN

Niña de un año de edad, desde los tres meses presenta lesiones maculares eritematosas que palidecen a la dígito-presión, asintomáticas, localizadas en antebrazo izquierdo, que se han diseminado hacia la mano, brazo, región deltoidea y tórax anterior izquierdo. Los exámenes paraclínicos e histológicos ayudaron al diagnóstico de telangiectasia nevoide unilateral.

Palabras clave: telangiectasia nevoide unilateral.

CASO CLÍNICO

Niña de un año de edad, quien desde los tres meses presentó lesiones puntiformes, eritematosas, que confluyeron formando máculas que palidecen a la dígito-presión, unilaterales, asintomáticas, localizadas en antebrazo izquierdo, que se han diseminado hacia la región palmar, brazo, región deltoidea y tórax anterior. Sin antecedentes personales ni familiares de importancia.

Al examen físico se observan múltiples telangiectasias que coalescen formando grupos con un patrón unilateral y tendencia a la distribución reticular, no siguen ningún trayecto neuronal o vascular definido, están localizadas en el miembro superior izquierdo y hemitórax izquierdo, sin alteraciones en la longitud de la extremidad ni el grosor de los tejidos blandos (Figura 1).

Silvia Emelia Herrera Higueta, RII Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín.

Juan Carlos Wolff Idárraga, Docente Dermatología, Universidad de Antioquia.

Luis Alfonso Correa Londoño, Docente Dermatopatología, Universidad de Antioquia.

Correspondencia: **Silvia Herrera H.**, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, teléfono 212 5921, Medellín, Colombia. E-mail: silviah@epm.net.co.



Figura 1. Máculas eritematosas unilaterales que palidecen a la dígito-presión.

Los exámenes paraclínicos informan:

HLG: Hb. 12.6 g/dl, Hto. 38%, leucocitos 7360/mm³, neutrófilos 21%, linfocitos 78%, eosinófilos 1%.

Eco dúplex de brazo izquierdo reportó color de arterias y venas de la extremidad normal, sin evidencia de malformaciones o fístulas arterio-venosas.

Telangiectasia nevoide unilateral

La histología mostró epidermis de espesor normal, basal pigmentada, recubierta por capa córnea ortoqueratósica, y dermis superior y media con numerosas telangiectasias sin proliferación endotelial (Figura 2).

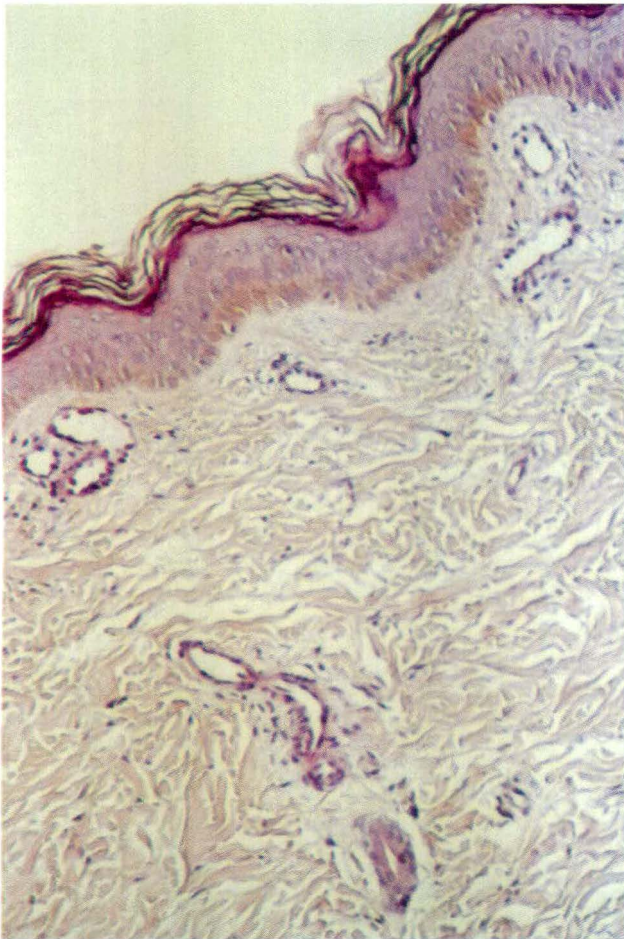


Figura 2. Vasos ectásicos en dermis superior, tapizados por endotelio ligeramente prominente.

DISCUSIÓN

La telangiectasia nevoide unilateral es una enfermedad rara, que se caracteriza por presentar un patrón unilateral, sistematizado; afecta a mujeres, principalmente durante la pubertad y el embarazo.¹

Puede ser congénita o secundaria al aumento de los niveles estrogénicos,² hepatopatías crónicas, cirrosis relacionada con alcohol y metástasis a hígado.³

Las telangiectasias son estrelladas o puntiformes, más que lineales; además de la piel, comprometen la mucosa oral o la gástrica, aparecen con los cambios hormonales y mejoran cuando éstos se estabilizan. No hay antecedentes familiares.⁴

Se demostró aumento en el número de receptores estrogénicos y progestágenos en la piel afectada,^{1,2} los cuales tienen una distribución unilateral, con un patrón lineal o segmentario; las áreas más afectadas son las inervadas por el trigémino C3, C4 o dermatomas adyacentes,³ mientras que la piel normal presenta escasos receptores estrogénicos.² Se ha sugerido que los efectos de los estrógenos son mediados a través de factores angiogénicos, como: factor de crecimiento endotelial derivado de las plaquetas, factor de crecimiento de fibroblastos y factor de crecimiento beta.² Por este motivo, las lesiones se manifiestan cuando los niveles estrogénicos están aumentados por condiciones fisiológicas o patológicas, como tumores productores de estrógenos^{2,5} o afecciones hepáticas.³

La historia natural de la telangiectasia nevoide unilateral es la resolución completa de las lesiones, una vez los niveles hormonales retornen a lo normal.^{1,2}

Histológicamente se caracterizan por vasos dilatados numerosos, sin proliferación endotelial, situados en la dermis superior y media y, en menor grado, en la profunda.⁴

Cuando se presenta en niños, se debe hacer diagnóstico diferencial con:

- Secuelas telangiectásicas del lupus eritematoso neonatal: están localizadas en áreas expuestas al sol y tienen anticuerpos anti Ro y anti La, que se detectan tanto en las madres como en los infantes.¹
- Telangiectasia macular eruptiva Perstans: forma de mastocitosis, es rara en niños.¹
- Pápulas vasculares del hemangioma glomerular: síndrome POEMS (polineuropatías, organomegalias, endocrinopatías, proteína M, cambios en la piel).¹
- Angioma serpiginoso: usualmente aparece en la niñez, unilateral, los sitios más comprometidos son los miembros inferiores y los glúteos; son lesiones puntiformes rojas, no palpables, agrupadas en un patrón macular o reticular, asintomáticas e irregulares.^{1,2}

Telangiectasia nevoide unilateral

- Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weer), telangiectasias en piel, mucosa oral, nasal; pueden ser puntiformes, estrelladas o lineales, hay compromiso de diferentes vísceras, principalmente el tubo digestivo, causando hemorragias gastrointestinales.¹

El tratamiento de elección es el láser, o esperar la involución natural de las telangiectasias, como en nuestro caso.¹

CONCLUSIÓN

Se presenta este caso de telangiectasia nevoide unilateral por ser una entidad de poca frecuencia, principalmen-

te en niñas lactantes. La paciente ha mejorado de sus lesiones con el transcurso del tiempo.

SUMMARY

We report a case of unilateral naevoid telangiectasia in a one year-old girl. Since she was three months old she had asymptomatic erythematous macular lesions. The lesions increased in number and disseminated to the hand, arm, shoulder, and left anterior thorax. Skin biopsy and ecography confirmed the diagnosis of unilateral naevoid telangiectasia.

Key words: unilateral naevoid telangiectasia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Odile E, John BM. Unilateral naevoid telangiectasia. En: Harper J, Orange A, Prose N. Textbook of Pediatric Dermatology. Londres, Blackwell Science 2000:992-995.
2. Woollons A, Darley CR. Unilateral naevoid telangiectasia syndrome in pregnancy. Clin Exp Dermatol 1996; 21:459-460.
3. Beacham BE, Kurgansky D. Unilateral naevoid telangiectasia associated with metastatic carcinoid tumor. Brit J Dermatol 1991; 124:86-88.
4. Calonje E, Wilson-Jones E. Vascular tumors and tumor-like conditions of blood vessels and lymphatics. En: Elder D, Elenitsas, Jaworsky, et al. Lever's Histopathology of the Skin. Filadelfia, Lippincott-Raven 1997; 900.
5. Pranteda G, Gueli N, Innocenzi D, et al. Ovarian cancer and unilateral naevoid telangiectasia: a rare association. J Exp Clin Cancer Res 1997; 16:71-73.

Xantogranuloma juvenil

Roberto Carlos Bustamante Pineda

Elisiane Magnabosco

Rinede Luís Manfredini

Clovis Klock

RESUMEN

El xantogranuloma juvenil es un tumor benigno de células histiocíticas que ocurre predominantemente en la infancia; en algunos casos puede comprometer otros órganos o sistemas.

Los autores reportan un caso de xantogranuloma juvenil, lesión única de rápido crecimiento, en una paciente femenina de 11 años de edad.

Palabras clave: xantogranuloma juvenil.

INTRODUCCIÓN

El xantogranuloma juvenil es un tumor benigno de células histiocíticas, que ocurre predominantemente en la infancia y generalmente cursa con resolución espontánea. Los autores reportan un caso de xantogranuloma juvenil que se manifestó clínicamente en una paciente de 11 años de edad y con rápido crecimiento de la lesión.

REPORTE DE CASO

Paciente de sexo femenino, 11 años de edad. Presenta una lesión papulosa, asintomática, en la región lateral izquierda de la nariz de un mes de evolución; inicialmente

medía aproximadamente 2 mm de diámetro según los padres de la paciente, quienes siete días antes le habían aplicado ácido salicílico al 14% tópico, una vez al día durante tres días, y notaron que aumentó aún más de tamaño, motivo por el cual consultaron. En el examen físico se observó una lesión papulosa, de aproximadamente 5 mm de diámetro, muy eritematosa, con telangiectasias en la superficie, brillante y sin infiltración de la base (Figura 1); el resto del examen era normal. Se recomendó tratamiento quirúrgico e histopatología de la lesión. La cirugía fue realizada 15 días después de la consulta, comprobándose en ese momento crecimiento de la lesión, la cual aumentó hasta 9 mm. Se realizó resección quirúrgica con rotación de pequeño colgajo de piel que evolucionó con óptima integración (Figura 2).

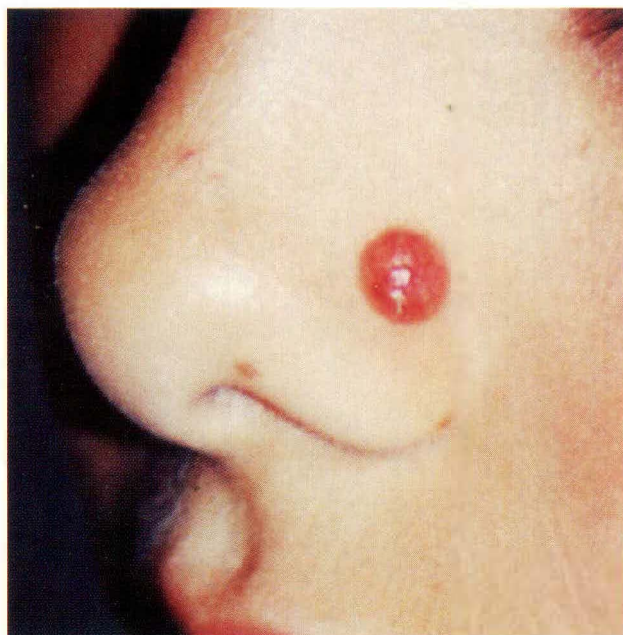


Figura 1. Lesión de la paciente en la primera consulta.

Roberto Carlos Bustamante Pineda, Dermatólogo, Clínica Dermasaúde, Erechim, Brasil.

Elisiane Magnabosco, Dermatóloga, Clínica Dermasaúde, Erechim, Brasil.

Rinede Luís Manfredini, Cirujano Plástico, Clínica de Cirugía Plástica, Erechim, Brasil.

Clovis Klock, Patólogo, Medicina Diagnóstica, Erechim, Brasil.

Correspondencia: Roberto Carlos Bustamante Pineda, Rua Silveira Martins, 327, Erechim/RS (Brasil).

CEP 99700-000, teléfonos: 55 - 54 - 3210605.

E-mail: rcbp@email.com

Xantogranuloma juvenil



Figura 2. Evolución siete días después de la cirugía.

El examen histopatológico demostró infiltrado dérmico de tipo crónico, con predominio de macrófagos mononucleares compactos o xantomatosos, presencia de células multinucleadas de tipo Touton (disposición de los núcleos en "corona" y aspecto lipídico en la periferia citoplasmática), algunos linfocitos y eosinófilos (Figura 3).

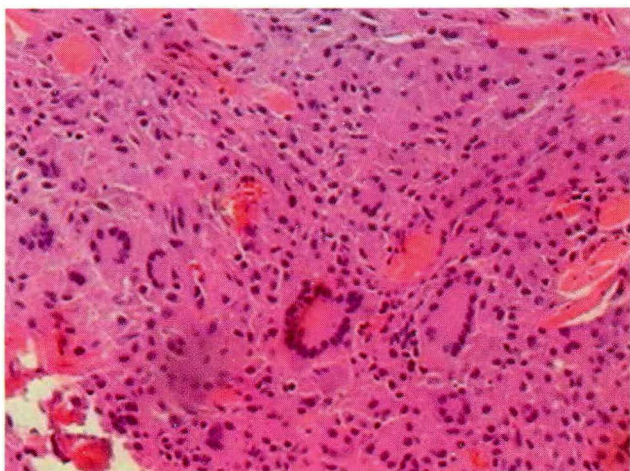


Figura 3. Infiltrado inflamatorio crónico con presencia de células de Touton.

La paciente fue examinada por el oftalmólogo, sin encontrarse alteraciones oculares. Actualmente continúa en seguimiento por los autores.

DISCUSIÓN

El xantogranuloma juvenil es un tumor benigno de células histiocíticas, poco frecuente, que ocurre predominantemente en la infancia y usualmente se caracteriza por lesión papular o nodular, única o múltiple, localizada generalmente en la cabeza o el tronco superior. Un 80% de los casos aparecen dentro del primer año de vida.¹ En 1949 Blank et al² reportaron el primer caso de compromiso ocular, siendo ésta actualmente la principal localización extracutánea; esta complicación puede causar glaucoma y llevar a la ceguera. Ha sido descrito que entre 0.3%³ y en algunos relatos hasta 10%⁴ de los pacientes con xantogranuloma juvenil presentan alteraciones oftalmológicas. También puede afectar otros órganos o sistemas tales como: pulmonar, nervioso central, hígado, bazo, testículos, pericardio, gastrointestinal y renal, entre otros.⁵ El xantogranuloma juvenil se ha asociado con neurofibromatosis y leucemia mieloi-de.⁶ Histológicamente el xantogranuloma juvenil clásico presenta histiocitos con una variada gama de aspectos celulares, acompañado de un infiltrado granulomatoso que contiene células esponjosas, también llamadas *foam cells*, células gigantes de tipo cuerpo extraño, células gigantes de Touton, histiocitos, linfocitos y eosinófilos.⁷

Entre los diagnósticos diferenciales podemos encontrar principalmente histiocitosis por células de Langerhans, los xantomas y el nevo de Spitz.

Por ser una alteración autolimitada, con resolución espontánea en meses o años, generalmente no necesita tratamiento, aunque en algunos casos, tales como aquellos pacientes que presentan compromiso ocular, se recomienda cirugía.

En la revisión de la literatura los autores no encontraron reportes de crecimiento rápido de una o más lesiones, y generalmente los pacientes estudiados presentan varios meses o hasta años de evolución. En el caso aquí reportado llama la atención particularmente la edad de aparición y el crecimiento rápido de la lesión, pues, a pesar de la automedicación con ácido salicílico, el tiempo de uso y el número de aplicaciones (3 en total) no justifican totalmente la velocidad de crecimiento de la lesión. Es importante resaltar que esta alteración, aunque siendo benigna, al presentar un crecimiento rápido en algunos sitios como en este caso la nariz, y conociéndose que no tiene un tiempo exacto para regresión total, puede necesitar de un tratamiento quirúrgico oportuno, evitando así intervenciones mayores con las subsecuentes alteraciones estéticas que éstas traerían.

Xantogranuloma juvenil

SUMMARY

Juvenile xanthogranuloma is a benign tumor of histiocytic cells, which occurs predominantly in infancy, in some cases involvement of other organs or systems may occur.

We report a case of juvenile xanthogranuloma, a single lesion with rapid growth in an 11 year-old female patient.

Key words: juvenile xanthogranuloma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guinnepin MT, Puissan A. Juvenile xanthogranulome. *G Ital Dermatol Venereol* 1980; 115:101.
2. Blank M et al: Nevoxanthoendothelioma with ocular involvement. *Pediatrics* 1949; 4:349.
3. Chang MW, Frieden IJ, Good W. The risk of intraocular juvenile xanthogranuloma: Survey of current practices and assessment of risk. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:445-449.
4. Roper SS, Spraker MK. Cutaneous histiocytosis syndromes. *Pediatr Dermatol* 1985; 3:19-30.
5. Chu AC. Histiocytoses. En: Champion RH, Burton JL, Burns DA, et al. *Rook/Wilkinson/Ebling. Textbook of Dermatology*. London, Blackwell Science, 1998:2323.
6. Bestak M, Miller D, Mouradian JS. Juvenile chronic myelogenous leukemia and dermal histiocytosis in Von Recklinghausen's disease. *Am J Dis Child* 1979; 133:831-833.
7. Sonoda T, Hashimoto H, Enjoji M. Juvenile xanthogranuloma: Clinicopathology analysis and immunohistochemical study of 57 patients. *Cancer* 1985; 56:2280-2286.

Resúmenes de la literatura

Guillermo González R.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DEL ESTAFILOCOCO AUREUS AISLADO DEL IMPÉTIGO EN PACIENTES ENTRE 1994 Y 2000

Setsuko Nishijim y cols.
Int J Dermatol 2003; 42:23-25

El impétigo es la más común de las infecciones de la piel causadas por el *Staphylococcus aureus* (SA), muchos de los pacientes son niños y fácilmente es una infección diseminada. El tratamiento durante muchos años fue muy efectivo con antibióticos; sin embargo, la incidencia de cepas resistentes ha ido en aumento. Los autores han medido la susceptibilidad antimicrobiana del SA del impétigo durante 6 años, y encontraron que la clindamicina mostraba una excelente actividad SA y se presentaba una incidencia aumentada de resistencia a la meticilina.

VALOR DE LA HISTOPATOLOGÍA EN VITILIGO

Leopold F. Montes y cols.
Int J Dermatol 2003; 42: 57-61

En la gran mayoría de los pacientes con vitiligo el diagnóstico es clínico, seguido por un examen de las áreas despigmentadas a la luz de Wood, por lo cual la biopsia de piel para diagnóstico no se efectúa. Los autores estudian veinte biopsias de piel con vitiligo bajo el microscopio de luz y microscopía electrónica, y encuentran: ausencia de melanocitos e incremento en las células de Langerhans, vacuolización epidérmica, engrosamiento de la membrana basal, células T en el infiltrado inflamatorio y alteraciones neurales en las áreas de vitiligo. Estos resultados pueden explicar el desarrollo de la despigmentación, pero no el porqué y cómo ocurrió.

HLA-DQ3 ESTÁ ASOCIADO CON LA HIPOMELANOSIS GUTTATA IDIOPÁTICA, MIENTRAS HLA-DR8 NO LO ESTÁ, EN UN GRUPO DE PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES

Adriana Arrunátegui y cols.
Int J Dermatol 2002; 41: 744-747

La etiología de la hipomelanosis guttata idiopática permanece incierta; sin embargo, la exposición solar y la herencia han sido propuestas como factores causales. Los autores se proponen investigar la posible predisposición genética para desarrollar esta enfermedad. Ellos encontraron una posible asociación de los pacientes HLA-DQ3 con esta enfermedad, mientras que en los pacientes con HLA-DR8 no hubo asociación con la hipopigmentación guttata idiopática, y podría considerarse como factor protector a desarrollar esta enfermedad.

VDRL FALSO POSITIVO Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO; NUEVOS DATOS DE ASOCIACIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

Haider M. Al Attia.
Int J Dermatol 2002; 41:858-862.

Un examen de serología falso positivo es una de las pruebas inmunológicas incluidas como criterio de la Academia Americana de Reumatología para el diagnóstico del lupus eritematoso sistémico. En la población con lupus se ha llegado a encontrar hasta en un 25% de estos pacientes y usualmente con títulos bajos de 1:4 y 1:8, algunas veces preceden la aparición de la enfermedad por años. El autor analiza este hallazgo en 75 pacientes con LES, encontrándolo positivo en 18 pacientes y comprobando que ellos tenían más tendencia a desarrollar síndrome antifosfolípido y anemia hemolítica.

Guillermo González, Universidad Libre - Universidad del Valle, Cali

Resúmenes de la literatura

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS EN DERMATOLOGÍA. PARTE I

GA Moreno Arias

Med Cutan Iber Lat Am 2002; 30:133-151

El desarrollo tecnológico del último siglo trajo consigo la incorporación de adelantos en los métodos diagnósticos no invasivos en la medicina, así como en la dermatología. Hoy, el dermatólogo cuenta con técnicas precisas como la ecografía, la resonancia magnética o la tomografía computarizada, que permiten obtener información de manera rápida sobre enfermedades de la piel y anexos. En este artículo el autor revisa técnicas como la dermatoscopia, la perfolimetría o el ultrasonido de alta resolución, así como técnicas que se emplean para valorar el pH, la hidratación, la flora y la función de barrera de la piel.

FACTORES ETIOLÓGICOS DEL PRURIGO ESTRÓFULO EN NIÑOS DE UNA POBLACIÓN RURAL DE VENEZUELA

Piquero J y cols.

Med Cutan Iber Lat Am 2002; 30:154-157

El estudio dermatológico de 177 niños procedentes de un área rural de Venezuela demostró la presencia de prurigo estrófulo como la dermatosis más frecuente. Se evaluó la presencia de otros factores asociados como los parásitos intestinales y la sensibilización frente a antígenos comunes.

Se encontró la presencia de valores significativamente más altos de IgE específica a *Culex pipiens*, así como una alta prevalencia de ascariasis y giardiasis. La presencia de estas parasitosis podría predisponer al aumento de la síntesis de IgE y a la sensibilización a las picaduras de insectos.

Los tratamientos sintomáticos y las medidas conocidas para prevenir las picaduras de insectos y la inmunoterapia como tratamiento específico contribuyen a disminuir la frecuencia tanto de la enfermedad como de los síntomas.

CORTICOIDES Y VARICELA

Ana Bauzá Alonso

Piel 2002; 17:455-456

La inmunosupresión contribuye a una gran mortalidad y morbilidad secundarias a infecciones virales. Los pacientes en tratamiento con corticoesteroides sistémi-

cos presentan 178 veces más riesgo de padecer varicela grave que la población general. Aunque la mayoría de la población padece esta infección durante la infancia, existen adultos no inmunizados frente al virus de la varicela-zoster y, de hecho, la incidencia de la varicela está aumentando especialmente en personas mayores de 14 años. Generalmente la infección es moderada en los niños; sin embargo, su presencia en los adultos puede producir un cuadro grave. La autora señala algunas pautas para tratar y prevenir las manifestaciones clínicas de la enfermedad por varicela-zoster.

CAMPAÑAS DE PREVENCIÓN DEL MELANOMA

Julián Sánchez Conejo-Mir

Piel 2002; 17:457-465

La "epidemia de melanoma" detectada en el último tercio del siglo xx tuvo como resultado cierta alarma social, sobre todo en países como Australia y los EE.UU. Efectivamente, cifras de riesgo de 1:25 en Australia y 1:17 en los EE.UU. no pueden dejar indiferentes a la comunidad médica ni a la población. Ante esto, la medicina preventiva no se ha quedado al margen. Es un hecho bien constatado que, al contrario de su frecuencia, la mortalidad del melanoma se ha reducido notablemente en las últimas décadas; valgan como referencia cifras del 80% de mortalidad en 1940 y del 41% en la actualidad. El autor hace una revisión importante sobre el papel de las diversas campañas de prevención en el control de esta enfermedad.

INCONTINENCIA PIGMENTI: REVISIÓN Y ÚLTIMOS DATOS SOBRE LAS BASES MOLECULARES DE SU FISIOPATOLOGÍA

Alexander L. Berlin y cols.

J Am Acad Dermatol 2002; 47:169-187

La incontinencia pigmenti, también conocida como síndrome de Bloch-Sulzberger, es una genodermatosis rara que afecta más comúnmente a mujeres y usualmente letal para hombres en útero. Sus manifestaciones cutáneas clásicas se subdividen en 4 etapas: vesicular, verrugosa, hiperpigmentada y atrófica. Una diversidad de alteraciones se relacionan con la enfermedad: pelo, uñas, anomalías dentales, alteraciones oftalmológicas y déficit neurológico es-

Resúmenes de la literatura

tán asociados. El gen de la incontinencia pigmenti ha sido mapeado como el Xq 28. Recientemente se ha encontrado que mutaciones en la MEMO/IKKγ localizado en Xq 28 producen las diferentes expresiones de la enfermedad.

FOTODAÑO CUTÁNEO, ESTRÉS OXIDATIVO Y PROTECCIÓN TÓPICA ANTIOXIDANTE

Sheldon R. Pinnell
J Am Acad Dermatol 2003; 48:1-19

La consecuencia más grave del fotodaño es el cáncer de la piel. Son necesarios métodos nuevos para proteger la piel, porque los utilizados actualmente no son eficaces por varios motivos: uso inadecuado, espectro de protección incompleto y su toxicidad. La piel por sí misma se protege con la producción de antioxidantes naturales. Este artículo trata de explicar cómo se produce el fotodaño, por qué los protectores solares son inadecuados y cómo los antioxidantes tópicos ayudan a protegernos del cáncer de piel. Se analiza el uso de la vitamina C, vitamina E, selenio, silimarín, isoflavonoides de soya y polifenoles de té.

HIPERTRICOSIS

Daniel S. Wendelin y cols.
J Am Acad Dermatol 2003; 48:161-179

El modelo de crecimiento del pelo nos provee de información acerca de la edad, sexo y raza de las personas. Pacientes con anomalías en el crecimiento del cabello pueden experimentar un estrés emocional y social considerable. El crecimiento anormal del cabello más reconocido es la hipertricosis, que se define como el crecimiento del pelo más allá de lo normal en cierta área del cuerpo. El autor hace una descripción detallada de la hipertricosis congénita o adquirida, la regional o la generalizada y termina describiendo los diferentes métodos de tratamiento de esta alteración.

TIÑA CAPITIS EN CLEVELAND: OBSERVACIÓN EN UNA ESCUELA PRIMARIA

Ghannoum M. y cols.
J Am Acad Dermatol 2003; 48:189-193

Los autores estudian 937 niños de 8 escuelas elementales de Cleveland, donde hicieron cultivos para hongos del

cabello. Se encontraron cultivos positivos para dermatofitos en 122 niños (13%), todos afro-americanos y llamó la atención que el 60% de estos niños infectados eran portadores sanos. El único organismo aislado fue el *Trichophyton tonsurans*, y todos ellos susceptibles a fluconazol, griseofulvina, itraconazol y terbinafina.

LUPUS ERITEMATOSO NEONATAL

Gloria Aparicio Español
Piel 2002; 17:353-359

El lupus eritematoso neonatal (LEN) se define por el desarrollo de lesiones cutáneas, defectos de conducción cardíacos o ambos, en recién nacidos de madres con anticuerpos anti-Ro, anti-La, y/o excepcionalmente anti-U1RNP. Es una entidad poco frecuente. Alrededor del 50% de los casos de LEN tiene lesiones cutáneas, y el otro 50% afección cardíaca. Sólo un 10% presenta afección cutánea y cardíaca a la vez. Aparece en las primeras semanas de vida, generalmente antes del tercer mes, aunque puede estar ya presente al nacimiento. Predomina en el sexo femenino, con una proporción de 3:1. Muchas veces aparece con las primeras exposiciones solares o es inducida por la fototerapia en casos de ictericia neonatal.

Las formas de presentación cutánea pueden ser: placas eritematodescamativas anulares, eritema periorcular, púrpura, telangiectasias, eritema exudativo multiforme-like, cutis marmorata telangiectásica congénita y lesiones vitilígoideas.

Los autores describen detalladamente todos estos signos y síntomas del LEN, y explican su fisiopatología, pronóstico y tratamiento.

HIPERHIDROSIS. ACTUALIZACIÓN

Héctor Ruiz Adaros
Rev Chilena Dermatol 2002; 18:285-296

La hiperhidrosis se presenta en el 1% de la población general, en su forma primaria o secundaria y en sus distintas variantes clínicas. La sudoración excesiva es un motivo de consulta relativamente frecuente en la práctica dermatológica; por sus múltiples presentaciones clínicas genera una visión poco integrada, que acompañada de un cierto desconocimiento general, puede inducir a errores de diagnóstico y a terapias poco efectivas. En este artículo el autor pretende sintetizar aspectos como la fisiología y resumir los distintos tipos de hiperhidrosis y enfatiza en los aspectos del diag-

Resúmenes de la literatura

nóstico ayudado por algunas pruebas de cuantificación, para terminar con algunos detalles de las terapias médicas utilizadas en la actualidad.

EL DESARROLLO DE LA INMUNOFLOUORESCENCIA Y LA INMUNOPATOLOGÍA DE LA PIEL

Ernest H. Beutner

Int J Dermatol 2003; 42:99-109

Tanto la inmunología como la inmunofluorescencia nacen de la microbiología. La primera fase del desarrollo de la inmunología está entre 1878 y 1910, y se inicia al poco tiempo que Robert Koch propone los fundamentos de la microbiología moderna. Koch, en asocio con Paul Ehrlich, fundan una de las dos principales escuelas hasta nuestros días para el estudio de las reacciones de los anticuerpos. Una segunda escuela en el estudio de la inmunofluorescencia se da con Max von Gruber, el consumado inmunólogo Karl Landsteiner y Jules Bordet. El autor hace un recorrido por el tiempo, los investigadores y las técnicas de inmunofluorescencia utilizadas hasta hoy.

ICTIOSIS VULGARES HEREDITARIAS Y ADQUIRIDAS

Jason F. Okulicz y cols.

Int J Dermatol 2003; 42:95-98

Las ictiosis vulgares congénitas y adquiridas hacen parte del grupo de las enfermedades cutáneas de la queratinización. Las formas congénitas son un grupo de enfermedades autosómicas dominantes que se hacen evidentes en el neonato; son las más comunes de estas enfermedades, representando un 95% de los casos de ictiosis y se deben a una expresión alterada de las profilagrinas que conducen a una descamación de la piel. Se asocian también con manifestaciones de atopia, incluyendo asma, eczema y fiebre de heno. Las ictiosis adquiridas son muy raras; usualmente aparecen durante la edad adulta en asocio con enfermedades internas, particularmente las que conllevan malignidad, y en algunos casos pueden aparecer con ciertos medicamentos. Las formas hereditarias y adquiridas son virtualmente idénticas, tanto en la clínica como en su histología.

MASTOCITOSIS EN LA NIÑEZ

Rogier Heide y cols.

Pediatr Dermatol 2002; 19:375-381

En esta revisión los autores centran su atención en las mastocitosis en la edad pediátrica. La enfermedad es la presencia anormal de mastocitos en ausencia de una causa aparente, que se pueden presentar en cualquier parte del cuerpo. La piel es el órgano más comprometido. La mastocitosis está asociada con un rango amplio de síntomas locales y sistémicos, causado por la descarga de los mediadores producidos por estas células. En cuanto a la patogénesis de la enfermedad, por técnicas de biología molecular se ha centrado la atención en el hallazgo de la mutación de un receptor proto-oncogen C-kit. El análisis de este C-kit es muy importante para el tratamiento y pronóstico de la enfermedad. La clasificación actual, de acuerdo con los signos clínicos, es: mastocitomas, urticaria pigmentosa, mastocitosis cutánea difusa, telangiectasia macular eruptiva Persans, mastocitosis sistémica y leucemia por mastocitos. Los autores revisan las formas clínicas y terminan el artículo con el manejo y los tratamientos experimentales en la actualidad.

ANGIOMAS EN PENACHO: VARIABILIDAD DE LA MORFOLOGÍA

Mark D. Herron y cols.

Pediatr Dermatol 2002; 19:394-401

El angioma en penacho (angioblastoma de Nakagawa) es un tumor vascular de crecimiento lento e indoloro. Aparece antes de los cinco años de edad y muchos son congénitos. Se presentan como masas o nódulos indurados, rojo-purpúricos, usualmente localizados en el cuello, tórax superior y espalda, algunos de ellos con hiperhidrosis o hipertricosis y dolorosos a la presión. Se pueden complicar con el síndrome de Kasabach-Merrit, lo que les confiere un pronóstico pobre. En este artículo, con base en cinco casos presentados, los autores describen sus características clínicas, histológicas, diagnósticos diferenciales y tratamiento.

Bogotá, D.C. 14 de abril de 2003

Doctor
Fernando Balcázar
Editor en Jefe
Revista de la ACD y CD
Cali

Estimado doctor Balcázar:

Le envío este comentario bibliográfico para que considere su publicación en la revista de la Asociación.

Cordial saludo,

Gerzaín Rodríguez

Weedon David. Skin Pathology. Churchill Livingstone, 2nd Edition. 2002. 1.158 pps.

David Weedon es un australiano, profesor de Patología de la Universidad de Queensland en Brisbane. La primera edición de esta obra fue premiada por la Asociación Médica Londinense de Libros Médicos y circuló en nuestro país en una traducción deplorable. Esta segunda edición es un trabajo enciclopédico, profusamente ilustrado con fotografías magníficas en color, que se deben mirar con cuidado para encontrar algunas de calidad no excelsa. No hay los consabidos capítulos de estructura normal de la piel y de técnicas histológicas, pero cada una de las siete secciones y de los 41 capítulos comenta aspectos sobre estos temas que dejan bien informado al lector. Es impresionante la cantidad de referencias, clásicas y recientes, que documentan cada capítulo, a veces más de 1.500, como en el capítulo de "patrón de reacción vesico-ampollosa", referencias que el autor confiesa haber estudiado, clasificado y fotocopiado con precisión, en su trabajo obsesivo diario de seis días a la semana, que comienza a la una de la mañana y que incluye la revisión de más de 34 revistas de dermatología. Este tesón le ha permitido ser el único autor de esta obra monumental, con la única ayuda de su colega patólogo, G. Strutton, que escribe el capítulo de Linfomas y leucemias.

La obra incluye amplias descripciones clínicas, basadas en la convicción del autor sobre la importancia de la imagen clínica de la enfermedad y en lo absurdo e irrelevante que puede ser un diagnóstico histopatológico si se interpreta sin los datos de historia. No debemos olvidar que la dermatopatología incluye la dermatología clínica y la patología general.

Este libro es una obra magnífica, erudita y de sentido práctico para el trabajo diario. Cada página vale su precio, inalcanzable para muchos de nosotros. No puede faltar en ninguna de nuestras bibliotecas generales ni en las de las escuelas de dermatología. Entre los numerosos premios que otorga nuestra sociedad y la industria farmacéutica para los dermatólogos y residentes, debería figurar este libro en primer término.

Gerzaín Rodríguez
Investigador Científico INS
Profesor Titular de Patología y
Maestro Universitario
Universidad Nacional. Bogotá. Col.
grodriguez@ins.go.co

«In hoc signo vinces»

Los cambios que se han presentado en el sistema de salud colombiano en los últimos años han llevado a un viraje inadecuado del ejercicio de la profesión médica, no justificado desde luego ni mucho menos aceptable. El sistema ha pretendido cambiar el ejercicio digno y ético por un ejercicio que preocupa y en ocasiones desespera, donde son más importantes la cantidad y las cifras de atención que la calidad.

En el milenio de la humanización pareciera que el sistema fuese en contravía, con detrimento desde luego de la calidad de atención y con la inconformidad de los pacientes, a quienes les han cambiado hasta el nombre por el de clientes como en cualquier boutique «agáchese», y del médico, a quien se lo han cambiado irrespetuosamente por el de prestatario. Este sólo cambio de términos con tanta historia como la misma humanidad, lleva a un deterioro de la relación médico-paciente-familia-sociedad, donde hasta el mismo respeto de quien atiende y recibe puede perderse o resquebrajarse. Sin entrar en detalles del facilismo para la apertura de facultades de medicina sin hospitales, programas de residencia sin evaluación razonable y lógica de la sobrepoblación y concentración de especialistas que ya vivimos, graduados a la triste lucha del rebusque laboral y de disposiciones como formulación restricta a listados de medicamentos obsoletos o de calidad dudosa, limitación de solicitud de exámenes diagnósticos y procedimientos terapéuticos. Es vergonzoso encontrar pacientes interponiendo acciones de tutela para lograr la atención médica adecuada a la cual debería tener derecho todo ser humano. Los principios filosóficos no son buenos o malos por sí mismos, sino su aplicación, y esto parece ser lo que ha fallado en el sistema, llevando a la decadencia de la calidad de atención, a la quiebra de infinidad de centros de salud, clínicas y hospitales, incluyendo universitarios; al deterioro desmedido de los dignos honorarios profesionales, ahora terriblemente llamados tarifas.

Las instituciones que agrupan a los médicos quizás no pensaron en su momento que los alcances del nuevo sistema fueran tan deletéreos para la salud global del país, pero con el correr del tiempo y la observación de las consecuencias han ido analizando y discutiendo la problemática intentando contribuir a retomar las directrices adecuadas que solucionen el daño causado; es decir, educar a los médicos para escuchar, para observar, para evaluar, para diagnosticar y para proponer soluciones es lo que las agrupaciones médicas han venido haciendo.

Sin embargo, pareciera que son sólo los directivos de los entes médicos los comprometidos con la situación pues vemos a la gran masa del cuerpo médico en muchas ocasiones en estado de inercia ante la problemática. Nos corresponde, por tanto, invitarlos a despertar al trabajo conjunto hacia el camino de la unidad médica. Preocupante es en sumo grado la actitud apática de los colegas más jóvenes, ni comparación a otrora cuando muchas veces lucharon por lo que ni siquiera era justo hacerlo.

El presente para construir un mejor futuro propio y para quienes nos sucedan, está en gran medida en nuestras manos, y ese horizonte mejor sólo será posible en la medida en que las instituciones médicas seamos más fuertes y aportemos las soluciones adecuadas; por ello más que nunca debemos rodear a las sociedades y asociaciones en cada especialidad y a los entes de carácter gremial, recordando que lo gremial no es el antiguo concepto de luchas juzgadas como irreverentes, sino el conjunto de quienes tienen el mismo oficio, como la Asociación Médica Colombiana y el recientemente creado Colegio Médico Colombiano, desde luego sin dejar de lado el apoyo a las importantísimas entidades históricamente reconocidas como la Academia Nacional de Medicina, la Sociedad de Sociedades Científicas, la Federación Médica Colombiana y sus Colegios Regionales, y Asmedas, que gran aporte han hecho al cuerpo médico.

El compromiso es con nosotros mismos, con nuestras familias, con nuestros discípulos, con nuestros compatriotas y con nuestra Colombia. Tendremos la patria grande que anhelamos solamente si la construimos. Cada uno como médicos dermatólogos, desde nuestros linderos profesionales y personales podremos hacer mucho en la medida en que de manera irrestricta apoyemos a nuestra Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica en cabeza de nuestra presidenta la doctora Evelyne Halpert, y sus respectivos capítulos, en su empeño por contribuir de manera efectiva a un sistema de salud más justo, a un ejercicio profesional más digno y a una educación más racional.

Parodiando a Constantino, «In hoc signo vinces» (Con este signo vencerás), con el «signo de la unidad vencerás».

César Iván Varela H., MD.

Presidente Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica capítulo Valle del Cauca
Coordinador Nacional de Asuntos Gremiales ACD y CD
civarela@emcali.net.co

Santiago de Cali, 19 de mayo de 2003

Calendario de eventos y actividades científicas dermatológicas regionales, nacionales e internacionales

MAYO-AGOSTO 2003

Mayo 30 - 31/Junio 1o.

VII Simposio "Avances en Terapia Dermatológica"
Universidad del Valle-PRODERMA. Tel.: 556 0233.
Fax: 558 5412
Centro de Convenciones Hotel Dann Carlton - Cali

Junio 26-28

Actualización en Dermatología Clínica, Santa Fe,
Argentina.

Junio 27 - 28

II Simposio "Ciudad de Medellín", Reumatología y Piel
Hotel El Poblado - Medellín
Organizan: Universidad Pontificia Bolivariana
Universidad de Antioquia
Instituto de Ciencias de la Salud (CES)

Julio 1 - 5

15 Congreso Brasileiro de Cirugía Dermatológica,
Gramado, RS, Brasil

Julio 4 - 5

33 Curso Dagoberto O. Pierini, Argentina

Julio 11 - 12

Avances Recientes en Investigación Dermatológica -
Aplicaciones en tratamiento de enfermedades de la piel, a
corto, mediano y largo plazo, México, México

Julio 17 - 19

4ª Jornada Centro Dermatológico Pascua Egresados
Aguascalientes, México

Julio 2003

Congreso Brasileiro de Dermatología Tropical - Cuiabá,
MT, Brasil

Agosto 8 - 9

3ª Jornada Internacional de Terapéutica Dermatológica
- Camburiú, SC, Brasil

Agosto 7 - 9

VI Congreso Colombiano de Dermatología Pediátrica
Asociación Colombiana de Dermatología Pediátrica -
Bogotá, D.C.
Hotel Gaviotas - Armenia
E-mail: cahora@netxos.com.co

Agosto 12 - 16

52 Curso Perfeccionamiento Dermatológico (L.E. Pieri-
ni) Argentina

Agosto 21 - 23

XIII Curso Internacional Avances en Terapéutica Der-
matológica Santiago, Chile

Agosto 22

Simposio Linfomas Cutáneos, Buenos Aires, Argentina

R E V I S T A



Calle 9C No. 50-25 • Cons. 1101 • Clínica Materno Infantil Los Farallones • Telefax: 680 8937 • Fax: 558 5412 • Cali
e-mail: editor@asocolderma.org
Calle 134 No. 13-83 • Of.: 601 • Telefax: 633 3603 • Santafé de Bogotá
Colombia