

Editora

Ana Francisca Ramírez

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

Director Comercial

Carlos Horacio González Esp. en Dermatología, Armenia.

Comité Editorial

Gloria Sanclemente

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

Margarita Velásquez

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

Juan Guillermo Chalela

Esp. en Medicina Interna, Esp. en Dermatología. Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia.

María Teresa Ochoa

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

Anilza Bonelo

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

Gerzaín Rodríguez

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

Rodrigo Restrepo

Esp. en Dermatopatología, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Comité Científico

Carlos Serrano

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

Lucy García

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

Felipe Jaramillo

Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatopatología. Universidad de Caldas, Manizales, Colombia.

Beatriz Orozco

Esp. en Dermatología, Esp. en Epidemiología. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Álvaro Acosta

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

César Gonzalez

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

Luis Antonio Castro

Esp. en Dermatología, Esp. en Inmunodermatología. Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá DC.

Omar Lupi

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

María Isabel Barona

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

Corrector de Estilo

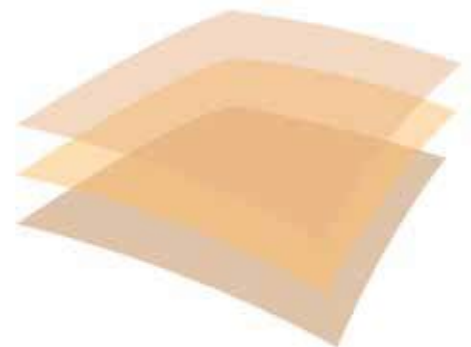
Carlos Arturo Hernández

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

Diseño Editorial

María Fernanda Ramírez

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



AsoColDerma

Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica

Directivas de Asocolderma

2010-2012

Presidente Nacional

Ángela Seidel (Armenia)

Vicepresidente

Elkin Omar Peñaranda (Bogotá D.C.)

Presidente Honorario

Ángela Inés Zuluaga (Medellín)

Presidente del Congreso

Hernán Emilio Duque (Pereira)

Secretaria general

Lucia Van Den Enden Medina (Manizales)

Tesorera

Mónica Elena Rivera Jay-Lung (Bogotá D.C.)

Vocales

Edgar Augusto Moreno (Bucaramanga)

Yolanda Giraldo (Bogotá D.C.)

Luis Felipe Reyes (Sincelejo)

Aurelio Falabella (Santiago de Cali)

José Gustavo Corredor (Santiago de Cali)

Julian Cadavid (Medellín)

La Revista de la Asociación Colombiana de

Dermatología y Cirugía Dermatológica está indizada en:



Esta revista está disponible en formato digital
en la dirección electrónica www.revistasocolderma.com

Reglamento de publicaciones

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

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

Información para los autores

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

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

1. Artículo de investigación

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

2. Artículo de revisión

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

3. Educación médica continua

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

4. Artículo de reflexión

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

5. Reportes de caso

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

6. Revisión de la literatura

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

7. Dermatopatología

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

8. Cirugía dermatológica

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

9. Noticias y eventos

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

10. Carta al editor

Comentarios, opiniones o informaciones relacionados con publicaciones previas e inquietudes acerca de la re-

vista o la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica. La correspondencia publicada podrá editarse por razones de extensión, corrección gramatical o de estilo, y de ello se informará al autor antes de su publicación.

Evaluación de los artículos

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

Presentación del trabajo

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

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

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

La primera página debe incluir:

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

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

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

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

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

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

Ejemplos de referencias

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

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

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

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

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

Ilustraciones y cuadros

Cada una de las ilustraciones y cuadros se debe enviar en un archivo adicional al texto del artículo. Son suplementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo podrá llevar un número razonable de fotos; para los minicasos, máximo tres. El número de fotos podrá ser aumentado a seis cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del comité editorial.

Las fotografías deben enviarse en formato JPEG o TIFF en alta resolución (300 DPI) en un archivo anexo al artículo. Deben numerarse con cifras arábigas, tener un título breve y ser autoexplicativas. Las fotografías de

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

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

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

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son pro-

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

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

©1991 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

Diseño y diagramación:

al punto.

email: alpunto32@gmail.com

Impresión:

Panamericana Formas e Impresos S.A.

Bogotá, Colombia, 2011

Sporum[®] D

Ketoconazol 2% + Desonida 0.05 %

SINERGIA
que hace
la DIFERENCIA

- Se ha demostrado la **EFICACIA** del Ketoconazol en el tratamiento de la Dermatitis Seborreica.¹
- La presencia de Desonida 0,05% no perjudica la susceptibilidad de la Malassezia al Ketoconazol 2%.²
- **SEGURIDAD** demostrada de la Desonida a lo largo del tiempo.²



- **Exclusividad**
- **Eficacia**
- **Seguridad**
- **Rapidez**
- **Comodidad**

Visita: www.siegfried.com.co

LÍNEA DERMATOLÓGICA
Respaldo en Terapias Efectivas



SPORUM[®]D Loción Tópica (Ketoconazol 2%, Desonida 0.05 %) **COMPOSICIÓN:** Cada 100 mL de loción contienen Ketoconazol 2.00 g, Desonida 0.05 g, Excipientes c.s. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al producto y/o Desonida. Enfermedades virales y Tuberculosis cutánea. **PRECAUCIONES:** Sporum[®]D no es para uso oftálmico. Si se desarrolla alguna reacción irritativa por el uso de Sporum[®]D, se deberá suspender el tratamiento y consultar al especialista. Debido a la absorción de los corticoides por la piel, en tratamientos prolongados existe la posibilidad de presentarse efectos metabólicos sistémicos principalmente en niños. La absorción sistémica de los corticoides tópicos puede aumentar si se aplican en áreas extensas de la piel, o si se utilizan vendajes oclusivos. Hasta el momento no existen estudios que demuestren la inocuidad del uso tópico de corticoides en mujeres embarazadas. Durante el período de lactancia se debe utilizar bajo estrecha vigilancia médica. Para uso externo únicamente. **MODO DE EMPLEO:** Aplicar una pequeña cantidad en el área afectada. La frecuencia diaria de la aplicación y la duración del tratamiento deben ser indicadas por el especialista. No se recomienda continuar el tratamiento por más de cuatro (4) semanas sin nueva valoración del paciente. Venta con fórmula médica. **Manténgase fuera del alcance de los niños. Almacenar a temperatura no mayor de 30°C.** (Reg. San. INVIMA No. 2011M-0011791). Fabricado por Laboratorios Siegfried S.A. Bogotá, D.C., Colombia.

BIBLIOGRAFÍA 1. Apasrawiroe W, Udompataikul M, Rattanamongkolgul S. Topical antifungal agents for seborrheic dermatitis: systematic review and meta-analysis. SourceSkin Center, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University Bangkok, Thailand. J Med Assoc. Thai. 2011 Jun;94(6):756-60. 2. Elewski B. An investigator-blind, randomized, 4-week, parallel-group, multicenter pilot study to compare the safety and efficacy of a nonsteroidal cream (Promiseb Topical Cream) and desonide cream 0.05% in the twice-daily treatment of mild to moderate seborrheic dermatitis of the face. Source Department of Dermatology, University of Alabama at Birmingham School of Medicine. Clin Dermatol. 2009 Nov-Dec;27(6 Suppl):S48-S3.

FISIOGEL®

El verdadero restaurador de la barrera de lípida

Eczema²

- Irritantes
- Alergenos
- Psicológicos
- Ambientales
- Microbianos



Xerosis¹

La xerosis es una condición de la piel que puede ser una manifestación aislada

- Signo que acompaña el envejecimiento / Climaterio
- Manifestación enfermedad sistémica DM / Hipotiroidismo / hepatitis crónica / trastorno nutricional / vih / linfomas
- Efecto secundario a retinoides e hipolipemiantes

Prurito²

- Sequedad de la piel (xerosis)
- Psoriasis
- Dermatitis atópica (neurodermatitis)
- Urticaria
- Reacciones alérgicas
- Picaduras de insectos

El ritual de una piel saludable



Xerosis +

Limpieza de la piel +

Dermatitis atópica

1. Baran E. Products of the treatment of dry skin. Clinic of Dermatology, Venerology and Allergology of the medical Academy in Wrocław. 2. Data on file Stiefel Compañía GSK, Colombia 2010. Módulo prurito inflamación, dermatosis eczema. Manual de entrenamiento. Línea Dermatológica Stiefel una compañía GSK.

- FISIOGEL® A. I. CREMA/ FISIOGEL® A. I. CREMALÍQUIDA/BODY LOTION Sin corticosteroides. Coadyuvante en el manejo de la dermatitis atópica, u otras condiciones inflamatorias de la piel. Restaurador de la barrera lipídica con N-Palmitoiletanolamina (PEA), anti inflamatorio, anti pruriginoso y antioxidante que optimiza los resultados en el tratamiento de la Dermatitis atópica en áreas localizadas y extensas de la piel. Hidratación fisiológica para todo tipo de piel, especialmente piel sensible o seca. Triglicéridos, escualano, ceramida 3, fosfolípidos, fitoesterol, palmitamida MEA. Tubo por 30 g y Frasco por 120 ml. Si presenta alguna irritación suspender el uso y consultar a su médico. Frasco x 120 ml. Reg. San. NSC2008C029134 / Tubo x 30 gr. NSC2006C018616
- FISIOGEL® CREMA® / CREMA LÍQUIDA®, Triglicéridos, escualano, ceramida 3, fosfolípidos, fitoesterol. Tratamiento de la xerosis. El verdadero restaurador de la barrera lipídica áreas localizadas/áreas extensas o en pieles muy secas. Tubo por 75 g y Frasco por 120 ml y 240 ml. Si presenta alguna irritación suspender el uso y consultar a su médico. Frasco x 120 ml. / Frasco x 240 ml. Reg. San. NSC2005C014422. Tubo x 75 gr. Reg. San. NSC2004C012979
- FISIOGEL® DERMOLIMPIADOR- HIDRATANTE Gel de baño que proporciona una limpieza eficaz y mejor hidratación para la piel seca y delicada. Limpidores hipolipémicos/triglicéridos escualano, ceramida 3, fosfolípidos, fitoesterol. Tubo por 150 ml. Si presenta alguna irritación suspender el uso y consultar a su médico. Reg. San. NSC2007C02457-1

MAYOR INFORMACION: GLAXOSMITHKLINE Colombia S.A. Avenida Eldorado No. 91-50 Calzada Norte. Tels.: 417 8686 - 425 1270. Pág. Web: www.gsk.com Línea nacional gratuita: 01 8000 118686.

Stiefel
una compañía GSK

Editorial

260

Los reportes de caso en la literatura dermatológica

Ana Francisca Ramírez

Artículos de investigación

262

Estudio descriptivo de dermatitis de contacto por cosméticos en Medellín, Colombia

Ana María Rivas, Jon Kepa, Maria Elizabeth Gaviria, *et al.* Medellín, Colombia.

262

Preprueba para la adaptación cultural de la versión española del instrumento de calidad de vida dermatológico Skindex-29, en Colombia

Gloria Sanclemente, Luz Helena Lugo, Leonardo Medina, *et al.* Medellín, Colombia.

273

Artículos de revisión

280

Fenómeno de Raynaud

Karen Zapata, Lucy García. Cali, Colombia.

280

Células reguladoras en cáncer de piel melanoma y no melanoma

Cristina Escobar, Margarita María Velásquez. Medellín, Colombia.

295

Inmunidad innata en la piel

Delsy Yurledy Del Río, Margarita María Velásquez. Medellín, Colombia.

307

Revisión de tema

321

Lo que debe saber el dermatólogo sobre los medicamentos biológicos y los biosimilares

Gloria Sanclemente. Medellín, Colombia.

321

Reportes de caso

330

Infeción por *Paecilomyces lilacinus* y *Exophiala* spp. en un paciente con trasplante renal

Ana Milena Montes, Isabel Cristina Sánchez, Juan Esteban Arroyave, *et al.* Medellín, Colombia.

330

Neoscytalidium dimidiatum: moho no dermatofito emergente en onicomicosis y dermatomicosis, presentación de dos casos

Janeth Villanueva, Karen Zapata, Mónica Lorena Cárdenas. Cali, Colombia

337

Púrpura de Henoch-Schönlein en el adulto: a propósito de un caso

Karen Zapata, Ricardo Rueda, Carlos De La Roche. Cali, Colombia

343

Escleredema de Buschke asociado a infección estreptocócica

Claudia Andrea Hernández, Diana Berrío, Juan Esteban Arroyave, *et al.* Medellín, Colombia.

349

Enfermedad granulomatosa crónica: a propósito de un caso

Diana Cristina Zuluaga, Gloria Andrea Vargas, Juan Carlos Wolff. Medellín, Colombia.

352

Melanoma en niños: reporte de caso

Mariam Rolón, Natalia Estrada, Marcela Rodríguez. Bogotá, Colombia. Bogotá, Colombia.

357

ILUSTRACIÓN DE LA PORTADA: Tomada del artículo "Lo que debe saber el dermatólogo sobre los medicamentos biológicos y los biosimilares". Ilustración: María Fernanda Ramírez.

Editorial

Los reportes de caso en la literatura dermatológica

Los reportes de caso continúan ocupando un lugar importante en la literatura dermatológica. Este hecho se debe a varios factores, entre ellos vale la pena citar la existencia en nuestra especialidad de enfermedades de baja prevalencia que, por ser tan infrecuentes, no permiten la creación de una base de datos lo suficientemente voluminosa para adelantar un trabajo de investigación; otro posible motivo va ligado a la manera como el dermatólogo reconoce el cuadro clínico de una enfermedad.

La dermatología es una especialidad que se apoya muchísimo en el sentido de la vista para hacer el diagnóstico, y esto hace que se le dé una especial importancia a la presentación y discusión de casos. En el aprendizaje de la Dermatología, los casos clínicos revisten una gran importancia y en casi todos los programas de especialización en Dermatología existen sesiones de enseñanza basadas específicamente en los casos clínicos; además, en los congresos de la especialidad, los simposios de revisión de casos y la presentación de casos en pósters son de nutrida participación.

Por estos motivos, nosotros, como gremio, le damos una gran trascendencia a los reportes de caso, pese a que no tienen un gran valor científico para la medicina basada en la evidencia, ni para Colciencias, que es el ente encargado de indizar las revistas colombianas en la Base Bibliográfica Nacional Publindex.

El objetivo de esta nota editorial es el de precisar unas recomendaciones que se deben tener en cuenta para la publicación de los reportes de casos, las cuales buscan mejorar la calidad del reporte de los mismos, que se verá reflejado en un mejor aprovechamiento del caso para el lector y en una mayor calidad editorial de la revista.

La primera pregunta que se debe hacer el dermatólogo ante la escritura de un reporte de caso es si va a ser aceptado para publicación. Les recomendamos ante esta pregunta que, primero, revise exhaustivamente la literatura con el fin de determinar si hay múltiples reportes de iguales características. Si el caso del paciente objeto del manuscrito no tiene ningún hallazgo especial que lo diferencie de los casos reportados previamente, tal vez no es un buen caso para publicar; si, por el contrario, el paciente en particular se sale de lo ya reportado en la literatura por tener un hallazgo poco común, o si se trata de

una enfermedad en extremo infrecuente, podría tratarse de un caso importante de publicar en una revista científica de dermatología. Asimismo, se debe revisar la revista a la que se desea someter el manuscrito para evaluación y enterarse de si en tiempos recientes se han publicado pacientes con características similares, lo cual lo haría poco atractivo para esta revista en particular.

Otros casos que vale la pena reportar son los de interacciones medicamentosas poco frecuentes, los casos que generen o refuten una teoría y aquellos en los cuales existan asociaciones de signos clínicos que puedan llevar a la descripción de una enfermedad o de un mecanismo patógeno; también son muy importantes los casos en los que se reportan efectos que se presentan en una enfermedad al tratar otra diferente, por ejemplo, el de la asociación entre la disminución de los hemangiomas y el uso del propranolol.

Un buen reporte de caso puede llevar a la formulación de una hipótesis para un trabajo de investigación; no debemos olvidar que un sinnúmero de reportes de casos han conducido a grandes descubrimientos médicos. Cabe destacar que en 1981 el *American Journal of Dermatopathology* publicó un reporte de caso que describía un joven con un sarcoma de Kaposi; este reporte fue fundamental para la descripción del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La descripción del síndrome del choque tóxico por estafilococos también surgió a partir de un reporte de caso, en el que se describía un conjunto de hallazgos clínicos que llevaron a una investigación clínica secundaria.

Otro tópico de gran importancia es la escogencia de los autores, para esto se deben seguir las normas de autoría del *International Committee of Medical Journals* que resumimos a continuación: para que una persona sea considerada como autor de un manuscrito científico, en primer lugar, debe haber realizado una contribución importante a la concepción y el diseño del reporte; en segundo lugar, debe haber participado en la recolección de los datos o en el análisis e interpretación de los mismos; en tercer lugar, debe haber contribuido en la redacción del manuscrito o en la revisión crítica del contenido intelectual, y, por último, debe haber aprobado la versión final del escrito. Se considera que para haber autoría se deben cumplir todos los requisitos expuestos.

En ocasiones es sorprendente encontrar reportes de casos con ocho o más autores: al indagar al respecto, se manifiesta que se han incluido a todos los especialistas que tuvieron algún contacto con el paciente o que participaron en la realización del diagnóstico, los cuales no son criterios de autoría, según se expuso anteriormente; por ejemplo, si el patólogo hace el diagnóstico del paciente pero no participa en la elaboración del caso no debe ser considerado como autor, aunque debe ser nombrado en la sección de agradecimientos por haber participado en la formulación del diagnóstico. Lo mismo sucede si el caso es de patología y el dermatólogo tratante entrega la foto clínica para el artículo; en este caso, debe anotarse en los agradecimientos a quien facilitó la foto clínica, pero por este motivo no se convierte en un autor del artículo.

El Comité Editorial de la Revista Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica considera que el número adecuado de autores para un reporte de caso no debe pasar de cuatro. Si el número de autores es mayor de cuatro, debe adjuntarse un documento en el se explique en qué consistió el aporte de cada uno de los autores al reporte de caso para que sea estudiado por el Comité Editorial.

Todo reporte de caso debe iniciar con un breve resumen, con el fin de anticipar el interés del caso; por este motivo, debe contener de forma concisa los cuatro elementos esenciales del texto, es decir, introducción, presentación del caso, discusión y conclusión. Es de suma importancia que quede consignado el propósito e importancia de reportar el caso, y la relación del caso con la literatura científica publicada. La extensión del resumen debe ser de 100 a 150 palabras. Los errores que observamos con mayor frecuencia en el resumen de los casos enviados a la revista de la Asociación son la descripción aislada del paciente sin una corta descripción del diagnóstico ni ningún dato que despierte la curiosidad en el lector por leer el resto del artículo. El resumen se debe acompañar de 3 o 4 palabras clave, que se deben encontrar incluidas en el tesoro de descriptores en ciencias de la salud, DeCS.

Luego, debe hacerse la descripción de caso, que inicia con el sexo del paciente, la edad, raza y ocupación; estos datos son de gran importancia para valorar diversos aspectos de la farmacogenómica y de las influencias ambientales que podrían llevar a la realización de estudios posteriores.

Para proteger la confidencialidad del paciente se debe evitar el uso de las iniciales de su nombre, las fechas de consulta y cualquier otro dato que puedan permitir la identificación del mismo.

Se debe hacer una breve descripción de la historia clínica en forma cronológica, de tal forma que el lector pueda ir haciendo el ejercicio diagnóstico; luego se deben describir los hallazgos del examen físico, y solamente se deben consignar los exámenes diagnósticos relevantes para el caso.

Las fotografías del paciente deben ser enviadas en formato TIFF, preferentemente, para facilitar la ampliación de la imagen y optimizar la resolución de la fotografía, y no se deben incluir en el formato de Word; además, se debe anexar una carta firmada por el paciente en la que autoriza el uso de las fotografías para su publicación. En el momento de la publicación se intentan editar los rasgos que permiten la identificación del paciente, no obstante, esta edición de la fotografía no excluye la necesidad de que el paciente autorice la publicación de su imagen.

Al terminar la exposición del caso del paciente se debe hacer la discusión del mismo; este segmento del manuscrito es muy importante porque debe redondear el reporte, relacionando el caso individual con los reportes ya publicados en la literatura científica. Al escribir la discusión, el autor se debe preguntar si los hallazgos del caso se diferencian de lo reportado previamente y explicar los motivos por los cuales este caso merece ser publicado; también se puede argumentar si el caso deja alguna enseñanza en especial. Es importante consignar si el caso genera alguna pregunta que pueda llevar a la formulación de una hipótesis, pues estas preguntas pueden estimular la realización de un trabajo de investigación.

Por último, se debe redactar una conclusión que no sea mayor de un párrafo, en la que se consigna la importancia del caso y, en forma breve, alguna recomendación o pregunta que haya surgido durante su estudio y que pueda estimular una investigación posterior.

Las referencias deben ser menos de 10 y deben estar citadas según las normas de Vancouver.

Esperamos que este editorial ayude a nuestra comunidad de especialistas a escoger de forma óptima el paciente que puede ser reportado y que, además, sirva de guía para escribir un reporte de caso que cumpla con los criterios editoriales y enriquezca el aprendizaje continuo de la Dermatología.

Ana Francisca Ramírez

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

Estudio descriptivo de dermatitis de contacto por cosméticos en Medellín, Colombia

Descriptive study of contact dermatitis to cosmetics. Medellín, Colombia.

Ana María Rivas¹, Jon Kepa², Maria Elizabeth Gaviria², Rodrigo Nuñez³

1. Residente de Dermatología, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Estudiante de pregrado, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín
3. Dermatólogo docente, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Resumen

INTRODUCCIÓN. A pesar de que la dermatitis de contacto por cosméticos es un problema frecuente en la población general, parece que su prevalencia está subestimada.

OBJETIVOS. Describir las características clínicas de los pacientes con dermatitis de contacto por cosméticos, y detectar los alérgenos responsables, la frecuencia de los mismos y los productos implicados.

MÉTODOS. Se hizo un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y prospectivo, en un periodo de ocho años y nueve meses de los pacientes con hallazgos clínicos sugestivos de dermatitis de contacto por cosméticos, remitidos para pruebas de parche.

RESULTADOS. Se practicaron pruebas de parche para cosméticos a 187 pacientes. En 145 de ellos, las pruebas resultaron positivas a alérgenos presentes en los cosméticos (141 mujeres y 4 hombres). Se detectaron 387 resultados positivos por alérgenos presentes en los cosméticos. Los alérgenos más frecuentemente implicados en estas pruebas positivas fueron: sulfato de níquel (40,5%), cloruro de cobalto (21,08%), timerosal (15,33%), resina de toluensulfonamida (13,89%), bálsamo del Perú (9,19%) y mezcla de fragancias (7,56%). Los productos cosméticos implicados con mayor frecuencia en el usuario fueron las pestañinas y delineadores (25%), las cremas para el cuidado facial (9,72%) y los perfumes (8,3%). Con la serie estándar de pruebas se detectaron 230 (59,4%) de los alérgenos positivos, con la serie cosmética de pruebas, 107 (27,6%), y con los productos proporcionados por los pacientes, 50 (12,9%).

CONCLUSIÓN. La alergia de contacto a los cosméticos es bastante prevalente cuando existe sospecha clínica. La serie estándar de pruebas es insuficiente para detectar todos los casos, razón por la cual es importante practicar las pruebas de parche, no sólo con ella, sino con las series específicas de pruebas para cosméticos y con productos proporcionados por los pacientes.

PALABRAS CLAVE: cosméticos, dermatitis alérgica de contacto.

Correspondencia:

Ana María Rivas

Email: anirivas@hotmail.com

Recibido: 13 de octubre de 2010.

Aceptado: 10 de junio de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

INTRODUCTION: Contact dermatitis to cosmetics is a common problem in the general population, although its prevalence appears to be underestimated.

OBJECTIVES: We sought to describe the clinical characteristics of patients with cosmetic contact allergy, to identify the culprit allergens, the frequency of the sensitivities, and the cosmetic products implicated.

METHODS: We performed an observational, descriptive, retro-prospective study in patients with clinical signs of cosmetic contact allergy, who were referred to our clinic for patch test in the last eight years and nine months.

RESULTS: Patch tests were carried out in 187 patients, of whom 145 were diagnosed with allergic contact dermatitis to an allergen from cosmetic sources (141 women and 4 men). A total of 387 positive allergens were found. Allergens most often implicated were: nickel sulphate (40.5%); cobalt chloride (20.08%); thimerosal (15.33%); toluene sulfonamide formaldehyde resin (13.89%); balsam of Perú (9.19%), and fragrance mix (7.56%). The cosmetic products most often implicated among cosmetic users were eye mascara/eye liners in 25%, facial creams in 9.72% and perfumes in 8.3% of patients. Two hundred and thirty (59.4%) positive allergens were detected with the standard battery, 107 (27.6%) with the cosmetic battery, and 50 (12.9%) with patients products.

CONCLUSION: Contact allergy to cosmetics is very prevalent in the context of high clinical suspicion. Standard battery is insufficient to detect all the positive cases. In this sense, is very important to perform patch tests also with specific cosmetic battery and with patient's products.

KEY WORDS: cosmetics; dermatitis, allergic contact.

Introducción

Los cosméticos son productos muy populares que se han usado desde las civilizaciones antiguas. Generalmente, son muy bien tolerados, puesto que se someten a múltiples pruebas de seguridad antes de ser introducidos en el mercado. Comparado con el enorme número de ventas, el índice de reacciones alérgicas y de intolerancia a los cosméticos es bajo. Sin embargo, es imperativo para el dermatólogo estar familiarizado con todos los posibles efectos adversos de estos productos, ya que se estima que, aproximadamente, 2 a 4% de las consultas dermatológicas se deben a dermatitis de contacto por cosméticos¹.

Los estudios de dermatitis de contacto por cosméticos reportados en la literatura médica, demuestran que el sexo femenino es el más frecuentemente afectado. Los productos más implicados son los cosméticos de la cara y el cuerpo, los jabones de baño y los perfumes, y las fragancias, los conservantes y el grupo parafenilendiamina (PPDA) son los principales alérgenos responsables^{2,3,4}.

En nuestra sociedad el uso de cosméticos para mejorar la imagen personal es cada vez más frecuente, con lo cual parece haberse incrementado las reacciones adversas a estos productos también. En un estudio epidemiológico reciente, Orton, *et al.*, encontraron que 23% de las mujeres y 13,8% de los hombres referían haber presentado reacciones adversas a algún producto de cuidado personal en el curso de un año⁵. Willis, *et al.*, encontraron que, entre las personas que referían tener una piel sensible, 57% de las mujeres y 31,4% de los hombres reportaban haber presentado algún tipo de efecto adverso por cosméticos y productos de cuidado de la piel⁶. Duarte, *et al.*, estudiaron

176 pacientes que habían asistido a una cita dermatológica con quejas específicas de reacciones a productos cosméticos, y pudieron comprobar que 45% de estas dermatosis eran resultado del uso de estos productos⁷.

A pesar de que la dermatitis de contacto por cosméticos es un problema común en la población general, hay reportes en la literatura científica mundial que sugieren que la frecuencia de estas reacciones adversas es subestimada⁸. Hasta el momento, en Medellín no se había realizado ningún estudio para investigar la frecuencia de la dermatitis de contacto por cosméticos.

El objetivo principal de este estudio fue describir algunas características clínicas de los pacientes con dermatitis de contacto por cosméticos, en una consulta privada de referencia para la práctica de estas pruebas, detectar los alérgenos responsables, la frecuencia de los mismos y los productos implicados.

Materiales y métodos

Se hizo un estudio observacional descriptivo, retrospectivo y prospectivo, de los pacientes con hallazgos clínicos sugestivos de dermatitis de contacto por cosméticos, remitidos a una consulta dermatológica privada de Medellín, para la práctica de pruebas de parche con una serie de pruebas de cosméticos, en el periodo comprendido entre el 1° de enero de 2001 y el 30 de septiembre de 2009.

Se incluyeron todos los pacientes con lesiones eccematosas que hubieran sido remitidos por otros dermatólogos por sospecha de dermatitis de contacto por cosméticos, a quienes se les practicó la prueba de parche con la serie

Serie estándar de pruebas

| |
|---|
| Dicromato de potasio al 0,5 % * |
| PPDA parafenilendiamina al 1 % * |
| Mezcla de tiuram al 1 % * |
| Sulfato de neomicina al 20 % |
| Cloruro de cobalto * |
| Benzocaína |
| Sulfato de níquel * |
| Quinoleína, mezcla |
| Colofonia al 20 % * |
| Mezcla de parabenos al 16 % * |
| N-IPPD (N isopropil N fenil parafenilendiamina) 0,1 % |
| Alcoholes de lana * |
| Mezcla de mercapto, al 1 % |
| Resina epoxi al 1 % |
| Bálsamo del Perú al 25 % * |
| PTBP (Resina butifenol paraterciario) 1 % |
| Katon * |
| Formaldehído al 1 % * |
| Mezcla de fragancias al 8 % * |
| Primina |
| Quaternium al 15 % * |
| Mezcla de lactonas al 0,1 % |
| Mercaptobenzotiazol |
| Liral * |
| Timerosal * |
| Budesonida |

TABLA 1. Serie estándar de pruebas.

* Alérgenos de la prueba estándar que pueden tener origen en fuentes cosméticas. Estos fueron los alérgenos incluidos para el estudio estadístico.

Serie cosmética de pruebas

| |
|-------------------------------------|
| Acido sórbico |
| Amerchol |
| Butilhidroxianisol al 2 % |
| Butilhidroxitolueno al 2 % |
| Clorocresol |
| Cocamidopropilbetaína |
| Diazodinilurea |
| Dimetil-hidantoína 2 |
| Dibromocianobutano |
| Hidroquinona al 1 % |
| Alcohol bencílico al 1 % |
| Fenoxietanol al 1 % |
| Fenoxidibromocianobutano |
| Urea imidazolidinil al 2 % |
| Metacrilato de metilo al 2 % |
| Oxibenzona al 10 % |
| Galato de propilo al 0,5 % |
| Toluensulfonamida |
| Triclosán al 2 % |
| Trolamina al 2,5 % (trietanolamina) |
| Galato de dodecilo al 0,3 % |
| Benzoato de sodio al 5 % |
| Salicilato de bencilo al 1 % |
| Propilenglicol |
| Glutaraldehído |
| Bronopol |
| Cloruro de benzalconio |
| Benzofenona |
| Dexpantenol |
| Alcohol cetil-esteárico |
| Miristato de isopropilo |

TABLA 2. Serie cosmética de pruebas.

cosmética en dicho período. Se excluyeron los pacientes con eccema diseminado activo o con lesiones de eccema en el sitio de aplicación de las pruebas de parche (espalda), los que habían recibido esteroides intramusculares en el último mes, los que estuvieran tomando más de 20 mg diarios de prednisona, los que se hubieran aplicado esteroides tópicos en la espalda, los que estuvieran en tratamiento con psoraleno y radiación ultravioleta A (PUVA) o los que presentaran quemadura solar reciente, y las mujeres en el segundo y el tercer trimestre del embarazo.

Técnicas de recolección de la información

Previo aprobación del proyecto, se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes a quienes se les habían

practicado pruebas de parche con la serie cosmética de pruebas. Se registraron todos los datos en un formato prediseñado. La información recolectada se pasó a una base de datos en Excel®, para luego analizarla con SPSS®, versión 13.

Las pruebas de parche se realizaron con la la serie cosmética estándar (TABLA 1), la serie cosmética de pruebas (TABLA 2) (Trolab Hermal®) y los productos cosméticos traídos por el paciente por sospecha de que pudieran tener relación con su afección cutánea (TABLA 3). Las pruebas se leyeron a las 48 y 96 horas. Los resultados de la prueba se reportaron de acuerdo con la escala clásica (TABLA 4). En el análisis estadístico, se hizo énfasis en los pacientes que tuvieron pruebas de parche

| Productos cosméticos traídos por el paciente |
|--|
| Pestañina y delineadores |
| Cremas de cuidado facial |
| Bases |
| Perfumes |
| Polvos compactos |
| Protector solar |
| Sombras de ojos |
| Labiales |
| Barnices de uñas |
| Productos capilares |
| Tintes para el pelo |
| Crema de dientes |
| Cremas depilatorias |
| Desodorantes |

TABLA 3. Productos cosméticos traídos por el paciente.

| Escala de resultados de las pruebas de parche |
|--|
| (-): reacción negativa |
| (+): eritema, infiltración y posibles pápulas |
| (++): eritema, infiltración, pápulas y vesículas |
| (+++): eritema intenso, infiltración, vesículas coalescentes |
| (¿+?): reacción dudosa |
| (RI): reacción de tipo irritante |

TABLA 4. Escala de resultados de las pruebas de parche.

positivas (+, ++, +++) para alérgenos presentes en los cosméticos.

Se consideraron alérgenos de origen cosmético, los siguientes:

- Los alérgenos de la serie estándar de pruebas que pudieran tener origen en fuentes cosméticas (TABLA 1).
- Todos los alérgenos de la serie cosmética (TABLA 2).
- Los productos cosméticos traídos por los pacientes (TABLA 3).

Las sustancias de la prueba estándar de parche que no se encuentran en las fuentes cosméticas, por ejemplo, la benzocaína, se consideraron “alérgenos no cosméticos”. Se analizaron la frecuencia absoluta y la relativa de las variables cualitativas, y el promedio y la desviación estándar de las variables cuantitativas.

Este trabajo es una investigación documental sin riesgo.

Se contó con el aval del especialista que practicó las pruebas de parche para revisar las historias clínicas. Toda la información recolectada fue de carácter confidencial. Se salvaguardó toda información que pudiera permitir identificar a los pacientes que participaron en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Pontificia Bolivariana de Medellín.

Resultados

La distribución por grupos y subgrupos se expone en la FIGURA 1. De los 187 pacientes con hallazgos clínicos sugestivos de dermatitis de contacto por cosméticos, remitidos para pruebas de parche con la serie cosmética, 181 (96,8%) eran mujeres, con una edad promedio de $38,97 \pm 14,33$ años, y un rango de edad de 14 a 84 años. Las tres ocupaciones más frecuentes fueron: oficinistas (57, 30,5%), amas de casa (44, 23,5%) y estudiantes (25, 13,4%).

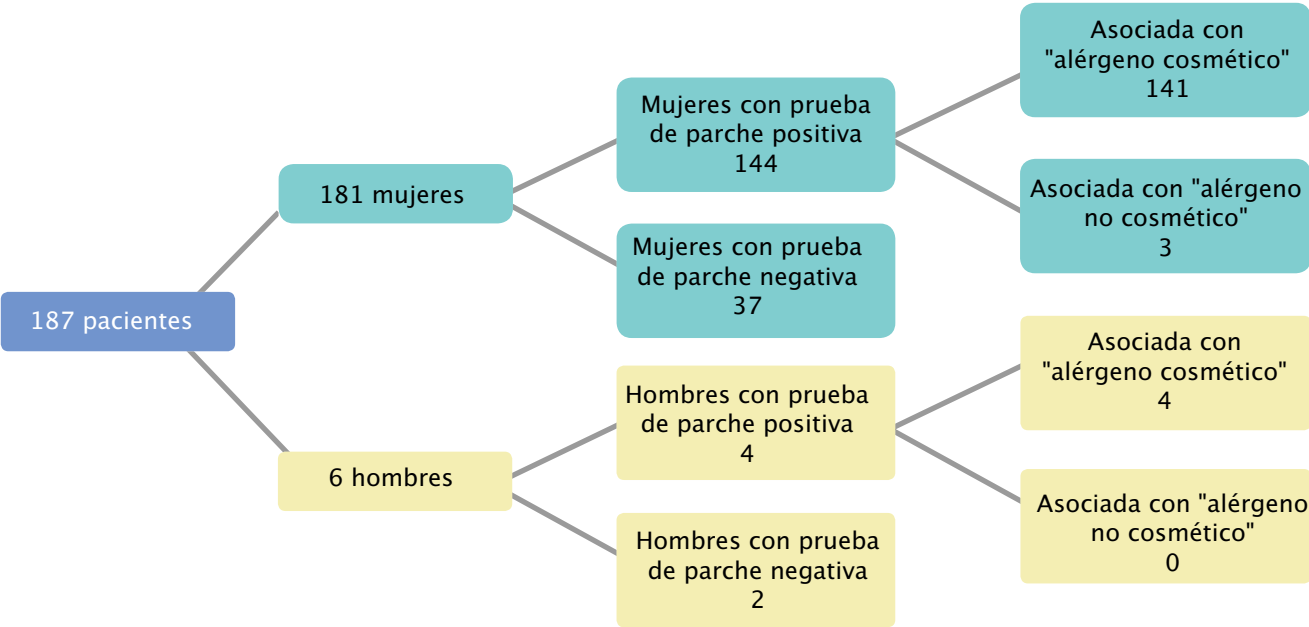
De los 187 participantes del estudio, 148 (79,1%) presentaron pruebas de parche positivas a uno o más alérgenos (“cosmético” o “no cosmético”), de las cuales, a su vez, 145 (77,5%) lo fueron a algún alérgeno cosmético. En este grupo, la edad promedio fue de $38,82 \pm 14,7$ años, con un rango de edad de 14 a 84 años. Las tres ocupaciones más frecuentes fueron: oficinistas (45, 31%), amas de casa (36, 24,8%) y estudiantes (18, 12,4%).

De los 187 pacientes con pruebas de parche, hubo 422 resultados positivos, de los cuales, 387 lo fueron a alguno de los 60 alérgenos de posible origen cosmético. De éstos, 230 (59,4%) se detectaron con la serie estándar de pruebas, 107 (27,6%), con la serie cosmética y, 50 (12,9%), con los productos de los pacientes.

Hubo antecedentes de manifestaciones atópicas en 77 (41,17%) de los pacientes: 45 (24%) tenían rinitis, 40 (21,39%) dermatitis atópica y 5 (2,67%) asma. A su vez, de los 145 casos con pruebas positivas para alérgenos cosméticos, 66 (45,5%) tenían antecedentes de manifestaciones atópicas; 36 (24,8%) tenían rinitis; 35 (24,1%), dermatitis atópica, y 3 (2,1%), asma.

El tiempo promedio de evolución de los signos y síntomas de dermatitis de contacto, previo a las pruebas de parche en los 187 participantes del estudio, fue de $24,94 \pm 42,83$ meses. La mediana fue de 12 meses, con un rango de 8 días a 30 años.

Los alérgenos más frecuentemente implicados en la dermatitis alérgica de contacto por cosméticos se presentan en las TABLAS 5, 6 Y 7, y los productos más frecuentemente aportados por los participantes del estudio, en la TABLA 8. De estos productos, los más frecuentemente asociados con parches positivos fueron las pestañinas y delineadores en 18 de 72 (25%), las cremas para el cuidado facial en 14 de 144 (9,72%) y los perfumes en 6 de 72 (8,3%) de los pacientes. También, se observaron re-



| Alérgeno | Número de pruebas de parche positivas/ número de pruebas realizadas (%) |
|-----------------------------|---|
| Sulfato de níquel | 75/185 (40,50) |
| Cloruro de cobalto | 39/185 (21,08) |
| Timerosal | 23/150 (15,33) |
| Resina de toluensulfonamida | 25/180 (13,89) |
| Bálsamo del Perú al 25 % | 17/185 (9,19) |
| Mezcla de fragancias al 8 % | 14/185 (7,56) |
| Galato de dodecilo al 0,3 % | 12/178 (6,74) |
| Dicromato de potasio | 12/185 (6,49) |
| Fenoxidibromocianobutano | 11/178 (6,17) |
| Quaternium al 15 % | 9/184 (4,86) |

TABLA 5. Diez alérgenos principales implicados en dermatitis de contacto alérgica por cosméticos.

acciones de tipo irritante a las pestañinas y delineadores en 12 de 72 (16,6%) y a las cremas de cuidado facial en 9 de 144 (6,25%) de los pacientes (TABLA 9).

Las localizaciones más frecuentes de las lesiones por dermatitis de contacto por cosméticos, fueron: cara, 161 (86,1%); cuello, 60 (32,1%), y manos en 22 (11,8%). De los pacientes con compromiso de la cara (86,1%), las zonas más afectadas fueron: los párpados en 81 (50,31%), los pómulos en 60 (37,2%) y la región perioral en 22 (13,66%) de los casos. De las 120 pacientes con parches de polvos compactos, sólo 3 (2,5%) presentaron reacciones alérgicas y una (0,83%) presentó reacción de tipo irritante. De los 97 pacientes con pruebas de parche de

| Alérgeno | Número de pruebas de parche positivas/número pruebas realizadas (%) |
|---------------------------------|---|
| Sulfato de níquel | 75/185 (40,5) |
| Cloruro de cobalto | 39/185 (21,08) |
| Timerosal | 23/150 (15,33) |
| Bálsamo del Perú al 25 % | 17/185 (9,19) |
| Mezcla de fragancias al 8 % | 14/185 (7,56) |
| Dicromato de potasio | 12/185 (6,49) |
| Quaternium al 15 % | 9/184 (4,86) |
| PPDA para fenilendiamina al 1 % | 7/185 (3,78) |
| Formaldehído al 1 % | 7/185 (3,78) |
| Mezcla de tiuram al 1 % | 6/185 (3,24) |
| Colofonia al 20 % | 6/185 (3,24) |
| Alcoholes de lana | 6/185 (3,24) |
| Mezcla de parabenos 16 % | 5/185 (2,7) |
| Katon | 3/185 (1,6) |
| Liral | 1/152 (0,65) |

TABLA 6. Alérgenos de posible origen cosmético de la serie estándar de pruebas implicada en pruebas de parche positivas.

protectores solares, sólo dos (2,06%) presentaron reacciones alérgicas y ninguno presentó reacciones de tipo irritante. De las 79 pacientes con pruebas de parche de bases, ninguna presentó reacciones alérgicas y 2 (2,53%) presentaron reacciones de tipo irritante. De las 74 pacientes con pruebas de parche de sombras de ojos, 2

| Alérgeno | Número de pruebas de parche positivas/ número de pruebas realizadas (%) |
|------------------------------------|--|
| Toluensulfonamida | 25/180 (13,89) |
| Galato de dodecilo al 0,3 % | 12/178 (6,74) |
| Fenoxidibromocianobutano | 11/178 (6,17) |
| Benzoato de sodio al 5 % | 8/179 (4,46) |
| Glutaraldehído | 6/176 (3,4) |
| Cloruro de benzalconio | 6/177 (3,39) |
| Dibromocianobutano al 0,3 % | 6/179 (3,35) |
| Benzofenona | 4/180 (2,20) |
| Amercol | 3/179 (1,67) |
| Hidroquinona al 1 % | 3/179 (1,67) |
| Propilgalato al 5 % | 3/180 (1,66) |
| Oxibenzona al 10 % | 3/181 (1,65) |
| Cocamidopropilbetaína | 3/182 (1,64) |
| Diazodinilurea | 2/177 (1,12) |
| Bronopol | 2/178 (1,12) |
| Imidazolidinil urea 2% | 2/179 (1,11) |
| Trolamina al 2 %, trietanolamina | 2/179 (1,11) |
| Metilmetacrilato al 2 % | 2/180 (1,10) |
| Miristato de isopropilo | 1/171 (0,58) |
| Clorocresol | 1/178 (0,56) |
| Alcohol bencílico al 1 % | 1/176 (0,56) |
| Dimetil-hidantoína | 1/180 (0,55) |
| Triclosán al 2 % | 1/180 (0,55) |
| Propilenglicol | 1/181 (0,55) |
| Alcohol cetil-esteárico | 1/179 (0,55) |
| Ácido sórbico | 0/177 (0) |
| Butilo de hidroxianisol (BHA) 2 % | 0/176 (0) |
| Butilo de hidroxitolueno (BTH) 2 % | 0/175 (0) |
| Fenoxietanol | 0/179 (0) |
| Salicilato de bencilo al 1 % | 0/179 (0) |
| Dexpantenol | 0/178 (0) |

TABLA 7. Alérgenos de la serie cosmética de pruebas implicada en pruebas de parche positivas.

(2,7%) presentaron reacciones alérgicas y ninguna presentó reacciones de tipo irritante, y de las 51 pacientes con pruebas de parche de labiales, ninguna presentó reacciones alérgicas ni de tipo irritante.

| Producto | Pruebas de parche (n) |
|---------------------------|-----------------------|
| Polvos compactos | 120 |
| Protectores solares | 97 |
| Bases | 79 |
| Sombras de ojos | 74 |
| Pestañinas y delineadores | 72 |
| Perfumes | 72 |

TABLA 8. Productos más frecuentemente aportados por los pacientes por sospecha de asociación con dermatitis de contacto.

Discusión

En el presente estudio, se pudo demostrar que la mayoría de los pacientes con sospecha clínica de dermatitis de contacto por cosméticos, a quienes se les practicaron pruebas de parche, efectivamente eran alérgicos a diferentes alérgenos presentes en los cosméticos. De los 187 casos con hallazgos clínicos sugestivos de dermatitis de contacto por cosméticos, 145 (77,5%) presentaron pruebas de parche positivas a algún alérgeno presente en estas sustancias.

En los estudios realizados en Europa y en Estados Unidos, se ha encontrado que la prevalencia de alergia a los cosméticos es menor de 1% en la población general. Se calcula que, de los pacientes con pruebas de parche por sospecha de dermatitis de contacto, aproximadamente, 9,8% tiene pruebas de parche positivas para “alérgenos cosméticos”⁹. En nuestra población de estudio, la frecuencia de alergia a los cosméticos fue mucho mayor, puesto que se trataba de casos clínicamente sugestivos que fueron remitidos específicamente para descartar reacciones alérgicas a cosméticos. Tomar, *et al.*, estudiaron 50 pacientes con sospecha clínica de dermatitis de contacto por cosméticos y encontraron que 66% presentaba pruebas positivas a uno o más alérgenos⁴.

Al igual que lo observado por otros investigadores, en el presente estudio la frecuencia de dermatitis de contacto alérgica a cosméticos fue significativamente mayor en el sexo femenino (97,2%) que en el masculino (2,8%)^{8,10,11}. Acorde con datos previamente publicados, la localización más frecuente de las lesiones fue la cara (86%) y, en ellos, los párpados fueron la zona más frecuentemente comprometida (50,31%). Esto puede explicarse porque la piel de los párpados es particularmente delgada, lo que la hace más propensa a desarrollar reacciones alérgicas⁹.

La incidencia de atopia en los 187 participantes del estudio, fue de 41,17%, comparada con 45,5% en los 145 pacientes con pruebas de parche positivas para alérgenos cosméticos. Aunque la relación entre dermatitis de con-

| Producto | Número de reacciones alérgicas positivas / número de pruebas realizadas (%) | Número de reacciones irritantes positivas / número de pruebas realizadas (%) |
|-----------------------------------|--|---|
| Cremas para el cuidado de la cara | 14/ 144 (9,72) | 9/ 144 (6,25) |
| Polvos compactos | 3/ 120 (2,5) | 1/ 120 (0,83) |
| Antisolares | 2/ 97 (2,06) | 0/ 97 (0) |
| Bases | 0/ 79 (0) | 2/ 79 (2,53) |
| Sombras de ojos | 2/ 74 (2,7) | 0/ 74 (0) |
| Pestañina y delineadores | 18/ 72 (25) | 12/ 72 (16,6) |
| Perfumes | 6/ 72 (8,3) | 1/ 72 (1,38) |
| Labiales | 0/ 51 (0) | 0/ 51 (0) |
| Desodorantes | 3/ 23 (13,04) | 0/ 23 (0) |
| Productos capilares | 1/ 18 (5,5) | 0/ 18 (0) |
| Cremas de dientes | 0/ 5 (0) | 0/ 5 (0) |
| Tintes para el pelo | 1/ 3 (33) | 0/ 3 (0) |
| Cremas depilatorias | 1/ 3 (33) | 0/ 3 (0) |

TABLA 9. Productos cosméticos aportados por los pacientes, asociados con pruebas de parche positivas para reacciones alérgicas o de tipo irritante.

tacto alérgica y dermatitis atópica ha sido muy controvertido, varias series de casos y revisiones recientes sugieren que no existen diferencias convincentes en cuanto a la mayor incidencia de dermatitis de contacto en sujetos con antecedente de atopia^{10,12,13}.

En nuestro estudio, los productos cosméticos más frecuentemente asociados con pruebas de parche positivas fueron las pestañas y los delineadores (25%), las cremas de cuidado facial (9,72%) y los perfumes (8,3%). Las pestañas y los delineadores también estuvieron frecuentemente implicados en reacciones de tipo irritante (16,6%). Otros investigadores también han encontrado una alta incidencia de reacciones adversas al maquillaje de los ojos. En un grupo de 509 personas que reportaban reacciones adversas a los cosméticos, se encontró que el maquillaje de los ojos fue el principal producto sospechoso de causar alteraciones cutáneas en 47% de las mujeres evaluadas⁸. En otro estudio, el maquillaje de los ojos fue el segundo producto más frecuentemente implicado¹¹.

El principal alérgeno encontrado en las pruebas de parche positivas fue el sulfato de níquel en 40,5% (75/185) de los casos, seguido por el cloruro de cobalto, en 21,08% (39/185). Vale la pena resaltar que, aunque el sulfato de níquel se puede encontrar como contaminante de los cosméticos, su principal fuente de exposición es la joyería de fantasía, y constituye la principal causa de dermatitis de contacto alérgica en mujeres. El cloruro de cobalto se encuentra como una impureza del níquel y, al igual que éste, su principal fuente de exposición es la joyería de fantasía. Es frecuente encontrar pacientes

sensibilizados tanto al sulfato de níquel como al cloruro de cobalto¹².

El tercer alérgeno en frecuencia implicado en las pruebas de parches positivas, fue el timerosal, en 15,33% (23/150) de los casos. Aunque el timerosal puede venir de fuentes cosméticas, la principal fuente de sensibilización en la población general son las vacunas y en muchos casos estas reacciones no son clínicamente relevantes¹⁴.

En nuestro grupo, la cuarta causa de sensibilización fue la resina de toluensulfonamida, en 13,89% (25/180) de los casos. Los pacientes con dermatitis de contacto por este alérgeno contenido en los esmaltes de uñas, se presentan con lesiones en los párpados, la región malar, las comisuras labiales, las caras laterales del cuello y, en algunas ocasiones, en los genitales¹⁵. En otras series de dermatitis de contacto por cosméticos, se han encontrado prevalencias menores de resultados positivos en las pruebas de parche a la resina de toluensulfonamida, que oscilan entre 4,1 y 6,1%^{10,16}.

El bálsamo del Perú al 25% y la mezcla de fragancias al 8%, fueron la quinta y la sexta causa de sensibilización en nuestros pacientes, 9,19% (17 de 185) y 7,56% (14 de 185), respectivamente. En un estudio recientemente publicado, la mezcla de perfumes fue el tercer alérgeno implicado en dermatitis de contacto por cosméticos, con 7,8% de parches positivos en los pacientes¹⁷. En otros estudios, las fragancias se encuentran entre las primeras tres causas de sensibilización^{3,10,18}.

El galato de dodecilo fue el séptimo alérgeno encontrado en las pruebas de parche positivas, y constituyeron

el 6,74% (12/178) de los casos. Entre los antioxidantes utilizados en cosmética, los que con mayor frecuencia producen dermatitis de contacto alérgica son los galatos¹⁷. En una serie de 46 casos con dermatitis de contacto por galatos, la fuente más frecuente de sensibilización fueron los labiales (54,3%) y el principal motivo de consulta fue la queilitis (63%) seguida por eccemas en cara y cuello (30%)¹⁹. En nuestro estudio, ninguno de los participantes con dermatitis de contacto por galato de dodecilo se presentó con queilitis y las localizaciones más frecuentes de las lesiones fueron la cara, en 7 de 12, y el cuello, en 5 de 12 pacientes. De 51 pacientes con pruebas de parche de labiales, ninguno presentó reacciones alérgicas ni de tipo irritante en las pruebas. Posiblemente, la causa de sensibilización al galato de dodecilo en nuestros casos, fueron las cremas "antiedad" que frecuentemente contienen estos antioxidantes²⁰.

El dicromato de potasio fue el octavo alérgeno implicado, y constituía el 6,49% (12/185) de los casos. El dicromato de potasio es una de las causas más frecuentes de dermatitis de contacto alérgica en hombres y su exposición se presenta principalmente en trabajadores de la construcción que tienen contacto con cemento¹². En las mujeres, la exposición al dicromato de potasio, generalmente, no tiene carácter ocupacional y en algunos casos puede estar asociada al uso de maquillaje. En un análisis retrospectivo de dermatitis de contacto por cosméticos, realizado por el *North American Contact Dermatitis Group*, en un grupo de 88 mujeres que presentaron reacciones alérgicas al maquillaje, 11,4% presentaron pruebas de parche positivas al dicromato de potasio¹¹.

El noveno alérgeno en frecuencia fue el dibromociano-butanofenoxi (Euxyl K 400®), en 6,87% de los casos. Este producto antimicrobiano consta de dos componentes activos: metildibromo-glutaronitrilo, también llamado 1,2 dibromo-2,4-dicianobutano, y 2-fenoxietanol, en una proporción de 1:4. El metildibromo glutaronitrilo es la principal fuente de sensibilización de este conservante. Recientemente, la Comisión de la Unión Europea ha prohibido el uso de este conservante en cremas y lociones cosméticas. Sin embargo, aún puede ser utilizado en champús y jabones líquidos²². La mayoría de sensibilizaciones por Euxyl 440® son por exposición a cosméticos¹⁰.

El *quaternium* al 15% fue el décimo alérgeno más frecuentemente relacionado con pruebas de parche positivas. En un análisis retrospectivo de dermatitis de contacto por cosméticos, realizado por el *North American Contact Dermatitis Group*¹⁰, en el cual se incluyeron 2.681 pacientes con alergia a cosméticos, el *quaternium* fue el principal alérgeno cosmético, tanto en hombres como en mujeres; sin embargo, la prevalencia de sensibilización a derivados del formol es mucho menos frecuente en Europa y esto, posiblemente, se explica porque el uso de

quaternium 15 como conservante ha ido disminuyendo²³.

El hecho de que la serie estándar de pruebas sólo haya detectado 59,4 % de las alergias a cosméticos, enfatiza la necesidad de practicar las pruebas con la serie cosmética y con los productos personales, en caso de sospecha de dermatitis de contacto por cosméticos.

Para concluir, vale la pena resaltar que el correcto etiquetado de los productos puede mejorar el pronóstico de la dermatitis por cosméticos, puesto que permite a los pacientes evitar el contacto con los alérgenos a los cuales están sensibilizados. Además, debe existir una buena colaboración con las casas comerciales para identificar los alérgenos responsables de la dermatitis de contacto por cosméticos.

Referencias

1. Grimalt F. Dermatitis de contacto por cosméticos. En: Grimalt F, Romaguera C. Dermatitis de contacto. Barcelona: Fontalba; 1980. p. 258-9.
2. Giménez JM. Dermatitis de contacto. Madrid: Grupo Aula Médica; 1999. p. 31-59.
3. De Groot AC. Contact allergy to cosmetics: Causative ingredients. *Contact Dermatitis*. 1987;17:26-34.
4. Tomar J, Jain VK, Aggarwal K, Dayal S, Gupta S. Contact allergies to cosmetics: Testing with 52 cosmetic ingredients and personal products. *J Dermatol*. 2005;32:951-5.
5. Orton DI, Wilkinson JD. Cosmetic allergy: Incidence, diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:327-37.
6. Willis CM, Shaw S, De Lacharriere O, Baverel M, Reiche L, Jourdain R, *et al*. Sensitive skin: An epidemiological study. *Br J Dermatol*. 2001;145:258-63.
7. Duarte I, Campos AC. Frequency of dermatoses associated with cosmetics. *Contact Dermatitis*. 2007;56:211-3.
8. Lindberg M, Tammela M, Boström A, Fischer T, Inerot A, Sundberg K, *et al*. Are adverse skin reactions to cosmetics underestimated in the clinical assessment of contact dermatitis? A prospective study among 1,075 patients attending Swedish patch test clinics. *Acta Derm Venereol*. 2004;84:291-5.
9. Biehl K, Washaw EM. Allergic contact dermatitis from cosmetics. *Dermatol Clin*. 2006;24:215-32.
10. Warshaw EM, Buchholz HJ, Belsito DV, Maibach HI, Fowler JF Jr, Rietschel RL, *et al*. Allergic patch test reactions associated with cosmetics: Retrospective analysis of cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group, 2001-2004. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:23-38.
11. Berne B, Tammela M, Färm G, Inerot A, Lindberg M. Can the reporting of adverse skin reactions to cosmetics be improved? A prospective clinical study using a structured protocol. *Contact Dermatitis*. 2008;58:223-7.
12. Bordel-Gómez MT, Miranda-Romero A, Castrodeza-Sanz J. Epidemiology of contact dermatitis: Prevalence of sensitization to different allergens and associated factors. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:59-75.

13. Makela L, Lammintausta K, Kalimo K. Contact sensitivity and atopic dermatitis: Association with prognosis, a follow-up study in 801 atopic patients. *Contact Dermatitis*. 2007;56:76-80.
 14. Breithaupt A, Jacob SE. Thimerosal and the relevance of patch-test reactions in children. *Dermatitis*. 2008;19:275-7.
 15. Toro AM, Núñez R. Dermatitis alérgica de contacto a la resina toluen sulfonamida formaldehído. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2009;17:230-2.
 16. Eiermann HJ, Larsen W, Maibach HI, Taylor JS. Prospective study of cosmetic reactions: 1977-1980. North American Contact Dermatitis Group. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6:909-17.
 17. Laguna C, de la Cuadra J, Martín-González B, Zaragoza V, Martínez-Casimiro L, Alegre V. Allergic contact dermatitis to cosmetics. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:53-60.
 18. Kohl L, Blondeel A, Son M. Allergic contact dermatitis from cosmetics: Retrospective analysis of 819 patch tested patients. *Dermatology*. 2002;204:334-7.
 19. García-Melgares ML, de la Cuadra J, Martín B, Laguna C, Martínez L, Alegre V. Sensitization to gallates: Review of 46 cases. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:688-93.
 20. Marston S. Propyl gallate on liposomes. *Contact Dermatitis*. 1992;27:74-6.
 21. Perez A, Basketter DA, White IR, McFadden J. Positive rates to propyl gallate on patch testing: A change in trend. *Contact Dermatitis*. 2008;58:47-8.
 22. Bordel-Gómez MT, Miranda-Romero A. Contact sensitization to Euxyl K-400. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:201-4.
 23. de Groot A, White IR, Flyvholm MA, Lensen G, Coenraads PJ. Formaldehyde-releasers in cosmetics: Relationship to formaldehyde contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2010;62:2-31.
-
-

JUVYNIT

Con Celúlas Madre Vegetales

1. Reparador Global Intensivo mayores de 30 años

Protege la longevidad de las células madres de la piel.
Disminuye la degradación del colágeno, evita la inflamación y la estimulación de melanina, gracias a sus efectos contra el estrés oxidativo, en particular con la activación de la vía del glutatión.
Mejora la uniformidad y luminosidad de la piel.

2. Reparador Global Intensivo mayores de 50 años

Protege la longevidad de las células madres de la piel.
Efecto de protección y de reparación sobre la función así como sobre la estructura de la piel.
Estudios clínicos muestran aumento de la hidratación hasta un 83%, disminución de las manchas hasta un 56%, mejora de la firmeza, tonicidad y elasticidad, disminución del tamaño y número de poros dilatados, disminución de la rojez y de líneas y arrugas.

3. Contorno Ojos y Labios

Su sinérgica combinación de activos combate signos de envejecimiento y fatiga.
Reduce arrugas y bolsas.
Mejora la elasticidad y logra una hidratación profunda y duradera.
Específicamente formulado para la delicada área del contorno de ojos y labios.
La piel se mantiene luminosa y renovada

4. Serum Vitamina C

Previene el foto envejecimiento facial.
Estimula la síntesis de colágeno y combate radicales libres.
Homogeniza el tono y devuelve la luminosidad y vitalidad al rostro.
Mantiene la piel tersa, hidratada y elástica.
Reduce las líneas de expresión.



SKIN MASTER

15 años en bio-investigación, hoy nos
permite reprogramar tu juventud!



De nuevo en Colombia

Tri-Luma®

Gold standard contra el MELASMA

RAPIDO

En 4 semanas el 66% de los⁽¹⁾ pacientes lograron mejoría clínica.

En 8 semanas 77% de éxito clínico⁽¹⁾

con AMPLIO RESPALDO

Único con estudios clínicos en más de 3.000 pacientes
Aprobado por la FDA

SEGURO

Excelente perfil de seguridad en su uso a largo plazo (1 año)⁽²⁾

ESTABLE

Garantizada estabilidad
y calidad en su fórmula
por 24 meses



1. Grimes p, Kelly AP, Torok H Wills I. Community Based trial of a Triple combination Agent of the Treatment of Melasma. Cutis 2006;77:177-184

2. Torok HM et al Hidroquinona 4%, Tretinona 0.5%, fluocinolona acetona 0.01% un tratamiento seguro y eficaz a 12 meses para el melasma. Cutis 2005; 75(1)57-62

Preprueba para la adaptación cultural de la versión española del instrumento de calidad de vida dermatológico Skindex-29, en Colombia

Pre-test for the cross cultural adaptation of the Spanish version of the quality of life instrument Skindex-29 in Colombia

Gloria Sanclemente^{1,2}, Luz Helena Lugo³, Leonardo Medina^{1,2}, María Jones- Caballero⁴, Héctor Iván García⁵

1. Grupo de Investigación Dermatológica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. IPS Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
3. Grupo de Rehabilitación en Salud, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
4. University of Sydney, Australia
5. Grupo Académico de Epidemiología Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Resumen

ANTECEDENTES. La investigación clínica, y en especial los ensayos clínicos, debe involucrar la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud como una de las maneras de medir los desenlaces subjetivos de las intervenciones sobre las personas.

OBJETIVO. Evaluar la comprensión e interpretación de la versión española del Skindex-29 entre colombianos.

PACIENTES Y MÉTODOS. El cuestionario fue administrado a adultos colombianos que consultaron por cualquier enfermedad dermatológica a la consulta externa de la Institución Prestadora de Salud (IPS) Universitaria de la Universidad de Antioquia o a un consultorio dermatológico particular, y a individuos sanos que no presentaban ningún trastorno cutáneo. Cada uno de los sujetos manifestaba la comprensión o no de cada pregunta y sugería la posibilidad de cambiar su redacción.

RESULTADOS. Se encuestaron 21 individuos: 9 sanos y 12 con algún problema dermatológico. La edad promedio fue de 41,7 años y 66,7% eran mujeres. De los 29 ítems, cuatro requirieron traducción y “retrotraducción”. Entre estos, en el ítem 25 se continuaron presentando dificultades en la comprensión, por lo que se requirió utilizar otra versión traducida y “retrotraducida” del ítem, con lo cual se logró su comprensión completa en una nueva prueba en 20 individuos.

CONCLUSIÓN. Se obtuvo una versión colombiana preliminar del Skindex-29. Se requirió la traducción y “retrotraducción” de cuatro ítems antes de aplicar dicho cuestionario a una población colombiana. En un paso siguiente, se evaluarán las propiedades sicométricas del cuestionario final y la determinación de su validez de constructo, su fiabilidad y su sensibilidad al cambio.

PALABRAS CLAVE: adaptación cultural, Skindex-29, Colombia, pre-prueba.

Correspondencia:

Gloria Sanclemente

Email: sanclementegloria@gmail.com

Recibido: 14 de junio de 2011.

Aceptado: 17 de agosto de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

BACKGROUND: Clinical research, and particularly clinical trials, should involve the assessment of quality of life in health care as one of the means to measure subjective endpoints among people, after the use of an intervention.

AIM: To evaluate the comprehension and interpretation of the Spanish version of Skindex-29 among Colombians.

PATIENTS AND METHODS: The test was administered to adults in an outpatient dermatological clinic and to individuals attending a dermatology private practice. Two groups of people were studied: healthy individuals and patients with any skin condition. Each subject made comments on the comprehension of each item, and suggested changes that could be made to the item.

RESULTS: Responses of 21 individuals (9 healthy individuals and 12 patients with any skin condition) were analyzed. Mean age was 41.7 years and 66.7% were females. Four out of 29 items required translation and back-translation. Among these four, item 25 required another translation and back-translation due to difficulties on its comprehension.

CONCLUSION: We have developed a preliminary Colombian version of Skindex-29. The next step is the evaluation of measurement properties of the final questionnaire and the full assessment of construct validity, reliability and responsiveness.

KEY WORDS: Cross cultural adaptation, Skindex-29, Colombia, Pre-test.

Introducción

La investigación clínica, y en especial los ensayos clínicos, debe involucrar la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud como uno de los desenlaces subjetivos de las intervenciones sobre las personas. Para ello se requieren mediciones válidas, reproducibles y confiables, que permitan comparar los resultados obtenidos en diferentes países y culturas^{1,2}.

Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), la calidad de vida relacionada con la salud es "la percepción individual de la propia posición en la vida dentro del contexto del sistema cultural y de los valores en que se vive, y en relación con sus metas, expectativas, normas y preocupaciones", y se ha definido como el componente de la calidad de vida que se debe a las condiciones de salud de las personas y que se refiere a las experiencias subjetivas de los pacientes sobre su salud global³. La calidad de vida relacionada con la salud es un concepto multidimensional que incluye componentes físicos, emocionales y sociales, asociados con la enfermedad o el tratamiento⁴. Para evaluarla, se elaboraron cuestionarios constituidos por ítems, los cuales se agrupan en dimensiones, dominios o escalas. Existen medidas generales y específicas, según si se evalúa la calidad de vida en relación con una enfermedad o especialidad médica concreta, o se hace independientemente de ella⁵.

Las características que hacen de este tipo de escala un buen instrumento, incluyen: su validez, que el instrumento mida lo que realmente sugiere medir; su consistencia, que sea reproducible en diversas condiciones; que tenga una buena capacidad de discriminación; y que incluya las dimensiones de la calidad de vida importantes

para el ser humano, tales como el autocuidado, la actividad física, la comunicación, la interacción social, el descanso, las actividades recreativas y las repercusiones emocionales².

En dermatología, los instrumentos universales más usados han sido el *Cuestionario de calidad de vida en salud SF-36* y el *WHOQOL Bref* de la OMS⁶, pero, por su carácter universal, en los pacientes con problemas dermatológicos proporcionan apenas una idea global de la calidad de vida, y carecen de sensibilidad y especificidad para evaluar el impacto que tienen las enfermedades de la piel^{7,8}. Por esta razón, se han diseñado instrumentos específicos como el DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) y el Skindex⁷⁻¹⁰. El DLQI fue el primer instrumento específico de medición de la calidad de vida y ha sido el más usado en dermatología¹¹⁻¹³.

La versión original del DLQI fue publicada en 1994 por Finlay y Khan, con el objetivo de evaluar el impacto en las actividades diarias de las enfermedades inflamatorias dermatológicas, tales como el acné, el eccema, la psoriasis y la urticaria¹⁰. No obstante, las deficiencias en la validez de contenido y construcción^{9,11,14} en pacientes con enfermedades no sintomáticas, un efecto basal sustancial y una falta de sensibilidad al cambio, son algunas de las principales limitaciones que esta escala presenta en el ámbito de la dermatología.

Tomando en consideración las falencias que tiene el DLQI para medir la calidad de vida en algunas enfermedades dermatológicas, como las no inflamatorias, Chren, et al.¹⁴, propusieron otra escala denominada Skindex, la cual fue diseñada en Estados Unidos para medir el impacto de las enfermedades dermatológicas en la calidad de vida de los pacientes y fue construida para diferen-

ciarla tanto transversalmente entre pacientes, como longitudinalmente en los pacientes^{9,14,15}.

El Skindex original se componía de 61 ítems y requería unos 15 minutos para responderse. Dicho cuestionario fue acortado hasta obtener una versión abreviada de 29 ítems para ser resuelta en cinco minutos, con mayor capacidad de discriminación y de evaluación longitudinal de los individuos¹⁴.

El Skindex-29, en su versión en inglés, ha probado ser internamente coherente (α de Chronbach: 0,87 a 0,96) y reproducible ($r=0,88$ a $0,92$); además, ha demostrado validez de constructo y de contenido. En el año 2000 se hizo la adaptación cultural del Skindex-29 en España⁸ y, posteriormente, se demostró su fiabilidad, validez y sensibilidad en 318 pacientes españoles⁸.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la comprensión de los ítems de la versión en español del Skindex-29 que fue adaptada culturalmente en España, en pacientes dermatológicos de la consulta externa de la Institución Prestadora de Servicios de Salud (IPS) de la Universidad de Antioquia, como una fase inicial del proceso de adaptación cultural de esta escala en Colombia.

Materiales y métodos

Población

Se incluyeron personas colombianas de habla hispana, mayores de 18 años, residentes en Medellín y su área metropolitana, con las siguientes características: pacientes con cualquier enfermedad dermatológica que hubieran consultado a la IPS Universitaria de la Universidad de Antioquia o a un consultorio dermatológico particular, e individuos sanos captados en estos mismos lugares, que no presentaran ningún trastorno cutáneo. La versión española del Skindex-29 se probó con 21 individuos, 12 de los cuales padecían una enfermedad dermatológica, y 9 que fueron catalogados como sanos por no presentar ningún trastorno cutáneo. La recolección de la información se llevó a cabo en la IPS Universitaria y en un consultorio dermatológico particular ubicado en la Clínica El Rosario, sede El Tesoro.

Instrumento

Se empleó el mismo instrumento utilizado por Jones-Caballero, dermatóloga que adaptó la versión inglesa original del SKINDEX-29 al español, en España¹⁶. En este instrumento se consignaron las variables demográficas y lo expresado por cada uno de los individuos en cada ítem evaluado, teniendo en cuenta la comprensión o falta de ella de cada pregunta y la sugerencia de cambiar la forma de redactarlas. Las encuestas fueron aplicadas en Medellín por dos investigadores especialistas en dermatología.

Todas las encuestas se aplicaron mediante entrevista dirigida. Posteriormente, los investigadores evaluaron los resultados de la prueba e hicieron los ajustes del caso.

Análisis de la información

Se determinaron las características sociodemográficas, la frecuencia de respuesta a cada ítem, la duración de la aplicación y la comprensión de la escala.

El estrato socioeconómico se definió según las definiciones establecidas por el Congreso de la República de Colombia, en el artículo 102, de la Ley 689 de 2001¹⁷, así: estrato 1, bajo-bajo; estrato 2, bajo; estrato 3, medio-bajo; estrato 4, medio; estrato 5, medio-alto, y estrato 6, alto.

Se identificaron las preguntas que requerían aclaración, el motivo para hacerlo y las dificultades en la aplicación de la encuesta. Se estableció que los ítems con un porcentaje de comprensión menor de 95% debían ser sometidos a traducción y “retrotraducción”. Una vez traducidos y “retrotraducidos”, se revisaron con la ayuda de una licenciada en filología y sicología, buscando no alterar ni alterar en lo más mínimo la estructura de los ítems o de la escala. Posteriormente, se hizo otra prueba en 20 individuos con los ítems traducidos y “retrotraducidos”, para evaluar su comprensión. En esta otra etapa del estudio, si algún ítem nuevamente presentaba una comprensión menor de 95%, se seleccionaba otra opción sugerida por los traductores y “retrotraductores”, y se hacía nuevamente otra prueba en otros 20 individuos con los ítems que habían presentado alguna dificultad en la comprensión.

Resultados

La edad promedio de la población que se incluyó en la preprueba piloto del Skindex-29, fue de 41,7 años. Catorce encuestados eran mujeres (66,7%) y 7 eran hombres (33,3%). El total de sanos fueron 9, 7 mujeres y 2 hombres. Los diagnósticos dermatológicos fueron: acné vulgar, 2 (9,5%); dermatitis seborreica, 1 (4,8%), melasma, 1 (4,8%), psoriasis plantar, 1 (4,8%), psoriasis vulgar 1(4,8%), queratosis actínica facial, 1 (4,8%), verruga periungular, 1 (4,8%), y vitiligo, 3 (14,3%).

El tiempo promedio de evolución de los trastornos cutáneos fue de 5,54 años. Con respecto al nivel socioeconómico de los encuestados, 5 eran de estrato bajo, 3 de estrato medio y 13 de estrato alto.

El nivel educativo de los encuestados fue: primaria completa, 1 (4,8%), bachillerato parcial, 3 (14,3%), tecnológico completo, 3 (14,3%), universitario parcial, 1 (4,8%), universitario completo, 6 (28,6%), y posgrado, 7 (33,3%).

En la TABLA 1 se describen los ítems originales de la versión española y los porcentajes de comprensión de las preguntas. Los ítems con porcentajes de comprensión menores de 95% (ítems 7, 20, 25 y 29), los tradujeron

| Ítem (Versión española skindex-29) | Comprensión del ítem | | Decisión |
|--|----------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| 1. La piel me duele. | Sí No | 20 (95,2 %) 1 (4,8 %) | No se hicieron cambios. |
| 2. Mi enfermedad de la piel afecta a mi sueño. | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 3. Me preocupa que mi enfermedad de la piel pueda ser algo grave. | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 4. Mi enfermedad de la piel dificulta mi trabajo o aficiones. | Sí No | 20 (95,2 %) 1 (4,8 %) | No se hicieron cambios. |
| 5. Mi enfermedad de la piel afecta a mi vida social. | Sí No | 20 (95,2 %) 1 (4,8 %) | No se hicieron cambios. |
| 6. Mi enfermedad de la piel me deprime. | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 7. Mi enfermedad de la piel quema o escuece. | Sí No | 6 (28,6 %) 15 (71,4 %) | Traducción y “retrotraducción” |
| 8. Tiendo a quedarme en casa debido a mi enfermedad de la piel. | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 9. Me preocupa que me queden cicatrices por mi enfermedad de la piel. | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 10. La piel me pica. | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 11. Mi enfermedad de la piel afecta a mi relación con las personas queridas. | Sí No | 20 (95,2 %) 1 (4,8 %) | No se hicieron cambios. |
| 12. Me avergüenzo de mi enfermedad de la piel. | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 13. Me preocupa que mi enfermedad de la piel empeore. | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 14. Tiendo a hacer cosas en solitario por culpa de mi enfermedad de la piel. | Sí No | 20 (95,2 %) 1 (4,8 %) | No se hicieron cambios. |
| 15. Estoy enfadado por mi enfermedad de la piel. | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 16. El agua empeora mi enfermedad de la piel (baño, lavado de manos). | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 17. Mi enfermedad de la piel me dificulta mostrar mi afecto. | Sí No | 20 (95,2 %) 1 (4,8 %) | No se hicieron cambios. |
| 18. Mi piel está irritada. | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 19. Mi enfermedad de la piel afecta mi relación con los demás | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 20. Mi enfermedad de la piel me produce situaciones embarazosas. | Sí No | 19 (90,5 %) 2 (9,5 %) | Traducción y “retrotraducción” |
| 21. Mi enfermedad de la piel es un problema para las personas que quiero. | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |
| 22. Estoy frustrado por mi enfermedad de la piel. | Sí No | 21 (100 %) 0 (0 %) | No se hicieron cambios. |

| Ítem (Versión española skindex-29) | Comprensión del ítem | | Decisión |
|---|----------------------|--------------|--------------------------------|
| 23. Mi piel está sensible. | Sí | 20 (95,2 %) | No se hicieron cambios. |
| | No | 1 (4,8 %) | |
| 24. Mi enfermedad de la piel afecta a mi deseo de estar con gente. | Sí | 21 (100 %) | No se hicieron cambios. |
| | No | 0 (0 %) | |
| 25. Encuentro humillante mi enfermedad de la piel. | Sí | 19 (90,5 %) | Traducción y “retrotraducción” |
| | No | 2 (9,5 %) | |
| 26. Mi enfermedad de la piel sangra. | Sí | 21 (100 %) | No se hicieron cambios. |
| | No | 0 (0 %) | |
| 27. Me enoja mi enfermedad de la piel. | Sí | 21 (100 %) | No se hicieron cambios. |
| | No | 0 (0 %) | |
| 28. Mi enfermedad de la piel interfiere con mi vida sexual. | Sí | 21 (100 %) | No se hicieron cambios. |
| | No | 0 (0 %) | |
| 29. Mi enfermedad de la piel me produce cansancio. | Sí | 16 (76,19 %) | Traducción y “retrotraducción” |
| | No | 5 (23,80 %) | |

TABLA 1. Comprensión y cambios de los ítems originales de Skindex-29

dos traductores oficiales con experiencia en la traducción de ítems de escalas de calidad de vida, y por otros dos sin este tipo de experiencia. Por otra parte, la “retrotraducción” la hicieron otros dos traductores diferentes, sin experiencia en la traducción de ítems de escalas de calidad de vida. Teniendo en cuenta la escasa comprensión de los entrevistados del ítem 29 y que en una de las traducciones del inglés al español el “cansancio” se interpretó como “estar cansado de sufrir la enfermedad”, se consultó directamente a Margaret Chren, autora original del Skindex, quien sugirió agregar la palabra “físico”, con el objeto de evitar la mala interpretación y mejorar la comprensión de dicho ítem.

En la TABLA 2, se describen los ítems que requirieron traducción y “retrotraducción”, y su adaptación semántica y lingüística. Todos ellos se sometieron nuevamente a prueba en 20 individuos con enfermedad dermatológica. Entre ellos, los ítems 7, 20 y 29 presentaron una comprensión del 100%, pero el ítem 25 continuó presentando un nivel de comprensión inferior al 95% (85%).

Por lo anterior, el ítem 25 se sometió nuevamente a prueba en otros 20 individuos con enfermedad cutánea, utilizando la siguiente versión traducida y “retrotraducida”: “Mi enfermedad de piel me hace sentir humillado”, con la que se logró obtener su comprensión completa.

Discusión

Con la adaptación al español de medidas de la calidad de vida se ahorran recursos, se obtiene un instrumento com-

parable al utilizado en otros países, lo que permite participar en estudios internacionales, y se logran instrumentos de medida del resultado sanitario aplicable en la investigación, en la práctica clínica y en la toma de decisiones sanitarias^{18,19}. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la adaptación cultural de estos instrumentos debe hacerse de forma rigurosa y siguiendo los estándares científicos aceptados internacionalmente¹⁸; además, como en este estudio, la publicación del proceso de adaptación cultural de los instrumentos de medida de la calidad de vida relacionada con la salud, permite conocer los instrumentos, justificar los cambios hechos al cuestionario y comparar el cuestionario resultante con la escala original¹⁸.

En dermatología se han descrito diferentes instrumentos específicos, como el DLQI y el Skindex^{7,9-12}. El DLQI fue diseñado con el objetivo de evaluar el impacto en las actividades diarias de enfermedades inflamatorias dermatológicas, como el acné, el eccema, la psoriasis y la urticaria¹⁰. No obstante, una de sus limitaciones es su poca capacidad de evaluar la salud mental y emocional en las enfermedades cutáneas⁶. Es así como se ha descrito que este índice presenta importantes deficiencias en la validez de la apariencia en las enfermedades cutáneas con poco compromiso o en las que afectan principalmente el dominio mental, tales como la alopecia y el vitiligo⁷. Por otra parte, la consistencia interna del DLQI es entre buena y excelente, e incluso, tiene altos coeficientes de correlación de Spearman en su evaluación de fiabilidad test-retest¹⁰. Aunque se han encontrado correlaciones altas entre el DLQI y otros instrumentos de

| Ítems originales (versión española Skindex-29) | Ítems traducidos, retro-traducidos y adaptados semántica y lingüísticamente |
|--|---|
| 7. Mi enfermedad de la piel quema o escuece. | Mi enfermedad de la piel quema o arde. |
| 20. Mi enfermedad de la piel me produce situaciones embarazosas. | Mi enfermedad de la piel me produce situaciones incómodas. |
| 25. Encuentro humillante mi enfermedad de la piel. | Mi enfermedad de la piel me humilla. |
| 29. Mi enfermedad de la piel me produce cansancio. | Mi enfermedad de la piel me produce cansancio físico. |

TABLA 2. Descripción de los ítems que inicialmente requirieron traducción y retro-traducción y su adaptación semántica y lingüística.

calidad de vida en salud, dicha correlación ha sido pobre en los aspectos mentales y emocionales⁶, por lo que se ha sugerido que debe acompañarse de instrumentos universales, como el SF-36, que complementen las falencias del cuestionario específico⁶.

Además, el DLQI ha presentado un efecto basal sustancial y una falta de sensibilidad al cambio, que en la práctica se traducen en la dificultad que tiene la escala para detectar mejorías en los pacientes y en su incapacidad para detectar los cambios en la calidad de vida cuando se producen cambios clínicos en su estado de gravedad.

Asimismo, a pesar de que el DLQI se ha traducido a varias lenguas, la información publicada sobre el proceso de traducción de esta escala es pobre. De hecho, una reciente evaluación de la equivalencia cultural en pacientes con psoriasis sugiere que las puntuaciones son influenciadas de forma importante por la nacionalidad del paciente²⁰.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, y el hecho de que Skindex-29 ha demostrado poseer buenas propiedades de medición en pacientes con enfermedades cutáneas^{9,14,15,11}, en este estudio se describe la fase inicial del proceso de adaptación cultural del Skindex-29, correspondiente a la preprueba necesaria para determinar la equivalencia del cuestionario en su versión española con la anglosajona original.

El Skindex-29 incluye preguntas específicas sobre el efecto en la salud que son inherentes a las enfermedades dermatológicas⁷ y, globalmente, se centra en tres dimensiones: la funcional, vida social, aislamiento, sexualidad, trabajo y aficiones; la emocional, vergüenza, molestia, depresión y frustración; y la sintomática, prurito, dolor e irritación.

Cada ítem tiene una escala de respuesta de tipo Likert con posibles opciones que van desde 0 (nunca) a 4 (todo el tiempo)⁷. Las preguntas se refieren al período de cuatro semanas anteriores a la aplicación de la escala. A mayor puntuación, peor es la calidad de vida; se puede obtener una puntuación entre 0 y 100, ya sea global, ob-

tenida a partir de la suma de los puntos de todos los ítems multiplicados por una constante que nos da una cifra porcentual, o individual por cada dominio, obtenida de la suma de puntos de cada dominio multiplicada por la constante respectiva de cada uno de estos dominios. Es de anotar que las constantes sólo pueden usarse si se han respondido todos los ítems; en caso contrario, hay que hacer ajustes para que los ítems no contestados no aparezcan con valor 0.

Específicamente en este estudio, llama la atención que, a pesar de que a simple vista el cuestionario de la versión española del SKINDEX-29 parecía no tener dificultades en su comprensión, fue necesario traducir, “retrotraducir” y adaptar semánticamente cuatro ítems y, de ellos, el número 25 continuaba presentando dificultades para su comprensión. Los anteriores resultados refrendan la importancia que tiene la verificación de que un cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud sea entendible para las personas que evalúa, ya que el lenguaje de la escala por sí mismo no asegura su comprensión por los entrevistados, debido a diferencias culturales, o a diferencias en las palabras o en el lenguaje coloquial utilizados¹.

Además, se debe tener en cuenta que cualquier adaptación cultural al español de una escala de calidad de vida, debe ser comparable y comparada con la original¹⁸, lo cual se obtiene siguiendo la misma metodología y métodos de validación que se usaron en el cuestionario original. Con la versión española del Skindex-29 se han dado dichos pasos de forma estructurada, logrando obtener una versión válida y fiable, lo que proporciona un sustento científico importante para la selección de dicha escala. Una fortaleza adicional de este estudio, tanto en esta etapa inicial como en las siguientes, es contar con la participación activa de quien validó el Skindex-29 en España, lo cual asegura aún más la obtención de una versión colombiana fiable y válida.

Por último, cabe destacar que ésta es la fase inicial del

proceso de adaptación cultural del Skindex-29. El paso siguiente será determinar las propiedades psicométricas de esta nueva escala, en lo que respecta a su validez de criterio, validez de constructo, fiabilidad y sensibilidad al cambio, con el fin de obtener un instrumento equivalente a la versión original que permita comparar las respuestas con las de otras culturas.

Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Mary Margaret Chren por su colaboración en la mejor comprensión de algunos ítems de la versión en inglés del Skindex-29.

Referencias

- Guillemin F. Cross-cultural adaptation and validation of health status measures. *Scand J Rheumatol*. 1995;24:61-3.
- Velarde-Jurado E, Vila-Figueroa C. Evaluation of the quality of life. *Salud Pública Mex*. 2002;44:349-61.
- World Health Organization. WHO meeting on the assessment of quality of life in health care. Report No.: MNH/PSF/91.4. Geneva: WHO; 1991.
- O'Connor R. Development of the health effects scales. Report No.: Working Paper 43. Melbourne: National Centre for Health Program Evaluation; 1995.
- Spilker B, Revicki DA. Taxonomy of quality of life. In: Spilker B, editor. *Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials*. Second edition. Philadelphia: Lippincott - Raven; 1996. p. 25-36.
- Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2726-39.
- Abeni D, Picardi A, Pasquini P, Melchi CF, Chren MM. Further evidence of the validity and reliability of the Skindex-29: An Italian study on 2,242 dermatological outpatients. *Dermatology*. 2002;204:43-9.
- Jones-Caballero M, Penas PF, García-Diez A, Chren MM, Badia X. The Spanish version of Skindex-29. An instrument for measuring quality of life in patients with cutaneous diseases. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:5-9.
- Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. *Arch Dermatol*. 1997;133:1433-40.
- Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9:169-80.
- Basra MK, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: A comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol*. 2008;159:997-1035.
- Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19:210-6.
- Zuluaga A. Calidad de vida en psoriasis. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2009;17:S21-8.
- Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: Reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol*. 1996;107:707-13.
- Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Covinsky KE. Convergent and discriminant validity of a generic and a disease-specific instrument to measure quality of life in patients with skin disease. *J Invest Dermatol*. 1997;108:103-7.
- Jones-Caballero M, Penas PF, García-Diez A, Badia X, Chren MM. The Spanish version of Skindex-29. *Int J Dermatol*. 2000;39:907-12.
- Congreso de la República de Colombia. Ley 689 de 2001. República de Colombia: Diario Oficial: 44.537, 1-32. 31-8-2001.
- Badia X. Transcultural measurements of quality of life in relation to health, for adaptation by Spain. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:56-8.
- Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine*. 2000;25:3186-91.
- Nijsten T, Meads DM, de Korte J, Sampogna F, Gelfand JM, Ongenaes K, *et al*. Cross-cultural inequivalence of dermatology-specific health-related quality of life instruments in psoriasis patients. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2315-22.

Fenómeno de Raynaud

Raynaud's phenomenon

Karen Zapata¹, Lucy García²

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia
2. Médica dermatóloga, especialista en Docencia Universitaria, M. Sc. en Ciencias Básicas Médicas con énfasis en Inmunología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Resumen

El fenómeno de Raynaud se define como una alteración caracterizada por un vasoespasmo episódico de las arterias y arteriolas periféricas, seguido de vasodilatación y reperfusión, que resulta en palidez, cianosis y eritema. Se clasifica como primario, cuando no se asocia con otras enfermedades, o secundario, cuando se presenta como parte de otra entidad, entre las que se incluyen las enfermedades autoinmunitarias, la exposición a ciertos fármacos como la ergotamina o agentes químicos como bleomicina, la exposición a la vibración, los estados de hiperviscosidad e, incluso, la obstrucción vascular extrínseca.

La presentación clínica puede variar desde un cuadro leve, casi imperceptible, hasta casos graves con isquemia digital que da origen a úlceras y puede llegar incluso a gangrena con pérdida del dedo. El tratamiento va dirigido a favorecer la vasodilatación, inhibir la vasoconstricción, reducir el daño endotelial e inhibir la agregación de plaquetas. En el tratamiento farmacológico se incluyen antagonistas del calcio, vasodilatadores, prostaglandinas, inhibidores de la fosfodiesterasa, simpaticolíticos, inhibidores de las cinasas, anticoagulantes, antitrombóticos y antioxidantes, entre otros.

PALABRAS CLAVE: fenómeno de Raynaud, vasoespasmo, arterias digitales, endotelio, antagonista de calcio, esclerosis sistémica.

Summary

Raynaud's phenomenon is a disorder with vasospasm of the peripheral arteries or arterioles, causing pallor, cyanosis and rubor. It may be primary, where it is not associated with other diseases, or secondary to several diseases, including autoimmune diseases, certain drugs as ergotamine or chemotherapeutic agents including bleomycin, vibration exposure, extrinsic vascular obstruction, and hyperviscosity states.

Raynaud's phenomenon is often mild enough to not require treatment; however, with secondary cases where there is not only vasospasm but also blood vessel defects, patients might present severe ischemia, ulcers and gangrene. That is the reason why patients need a treatment that enhances vasodilatation, reduces vasoconstriction and endothelial injury, and inhibits platelet aggregation. Pharmacological treatments include: calcium channel blockers, vasodilators, prostaglandins, phosphodiesterase inhibitors, sympatholytics, rho-kinase inhibitors, anticoagulation, antithrombotic and antioxidants agents.

KEY WORDS: Raynaud's phenomenon, vasospasm, digital arteries, endothelium, calcium channel blockers, systemic sclerosis.

Correspondencia:

Lucy García

Email:lucyga47@hotmail.com

Recibido: 7 de Febrero de 2011.

Aceptado: 17 de Julio de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

| Características | Primario | Secundario |
|----------------------------------|--------------------------|------------------|
| Enfermedad asociada | No | Sí |
| Edad de presentación (años) | <30 | >30 |
| Sexo | Femenino>masculino | Sin diferencia |
| Intensidad del dolor | Ausente o leve | Moderado o grave |
| Compromiso digital | Simétrico | Asimétrico |
| Capilaroscopia periungular | Normal | Anormal |
| Onicólisis | Poco frecuente | Frecuente |
| Necrosis | Poco frecuente | Frecuente |
| Autoanticuerpos antinucleares | Negativo o títulos bajos | Títulos elevados |
| Velocidad de eritrosedimentación | Normal | Anormal |

TABLA 1. Hallazgos comparativos del fenómeno de Raynaud primario y el secundario (modificada de Block y Sequeira)

Introducción

El fenómeno de Raynaud se origina por un vasoespismo episódico y recurrente de las arterias y arteriolas periféricas, especialmente las digitales¹, aunque puede observarse compromiso de nariz, lengua y orejas. Los individuos con este fenómeno presentan una reacción exagerada a variaciones mínimas de temperatura e, incluso, a estímulos emocionales.

Las características típicas del fenómeno de Raynaud fueron descritas por Maurice Raynaud en 1862². Consiste en episodios de isquemia digital transitoria que se manifiestan por una tríada clásica de variación de color de la piel, con palidez, reflejo del vasoespismo y cianosis, por presencia de sangre desoxigenada y, finalmente, enrojecimiento o rubor, por hiperemia reactiva por el retorno del flujo sanguíneo de los dedos, seguido por un incremento en la temperatura.

Epidemiología

El fenómeno de Raynaud primario es relativamente común en la población general, con una prevalencia de 3 a 5%. En el fenómeno de Raynaud secundario, la prevalencia depende de la enfermedad o condición asociada. En la esclerosis sistémica, se presenta en más de 90% de los casos; en el lupus eritematoso sistémico, en 10 a 45%; en el síndrome de Sjögren, en 30%; en la dermatomiositis, en 20%, y en la artritis reumatoidea, en 20%. Entre 6 y 12% de los pacientes con diagnóstico de fenómeno de Raynaud primario, pueden desarrollar una enfermedad autoinmunitaria en los dos años siguientes a su inicio^{3,4}. En la distribución por sexos, varía entre 6 y 20% en mujeres y entre 3 y 12,5% en hombres¹. Su frecuencia es mayor en las regiones montañosas templadas, con mayor prevalencia en climas fríos⁵.

Clasificación

El fenómeno de Raynaud se clasifica como primario o secundario, dependiendo de si se presenta asociado o no a otras enfermedades. Ciertas características clínicas y fisiológicas permiten diferenciar el fenómeno de Raynaud primario del secundario (TABLA 1)⁶.

Fenómeno de Raynaud primario

Los criterios diagnósticos utilizados en la actualidad para la forma primaria de fenómeno de Raynaud, fueron propuestos por Allen y Brown (1932) y modificados por Le Roy y Medsger (1992)⁷, e incluyen una historia definida de ataques episódicos de palidez distal (*acral*) o cianosis, ausencia de enfermedad vascular periférica, ausencia de necrosis tisular, capilaroscopia de pliegue ungular proximal normal, anticuerpos antinucleares negativos o títulos menores de 1/100, y velocidad de eritrosedimentación normal.

Los pacientes con fenómeno de Raynaud primario tienen una edad de presentación más temprana (menos

| |
|--|
| Ataques episódicos de palidez o cianosis distal (<i>acral</i>) |
| Ausencia de enfermedad vascular periférica |
| Ausencia de necrosis tisular |
| Capilaroscopia periungular normal |
| Anticuerpos antinucleares negativos o de menos de 1/100 |
| Velocidad de eritrosedimentación menor de 20 mm/hora |

TABLA 2. Criterios diagnósticos del fenómeno de Raynaud primario, por Le Roy y Medsger.



FIGURA 1. Paciente con esclerosis sistémica, palidez, necrosis y pérdida parcial de los dedos de las manos. **FIGURA 2.** Palidez de los pulpejos como consecuencia de la exposición al frío.

| Enfermedades autoinmunitarias | Enfermedades hematológicas y endocrinológicas | Fármacos y tóxicos | Otras causas |
|--|---|------------------------------------|---|
| Esclerodermia | Crioglobulinemias | Ergotamina | Arteriopatías, embolias periféricas, vasculitis |
| Lupus eritematoso sistémico | Crioaglutininas | Betabloqueadores | Insuficiencia renal |
| Enfermedad mixta del tejido conjuntivo | Paraproteinemias | Simpaticomiméticos | Hipovitaminosis |
| Artritis reumatoide | Síndromes mieloproliferativos | Nicotina, cocaína, metales pesados | Sarcoidosis |
| Síndrome de Sjögren | Hipotiroidismo | Interferón α y β | Neurológicas |
| Dermatomiositis-polimiositis | Diabetes mellitus | Ciclofosfámid, quimioterapéuticos | Ocupacionales, vibración |
| | Feocromocitoma | Cloruro de vinilo | Paraneoplasias |

TABLA 3. Causas de fenómeno de Raynaud secundario.

de 30 años), una historia familiar de fenómeno de Raynaud hasta de 25% en parientes en primer grado, compromiso simétrico de todos los dedos y dolor de intensidad leve (TABLA 2)⁷.

Fenómeno de Raynaud secundario

Por el contrario, los pacientes con la forma secundaria presentan un compromiso asimétrico, acompañado de dolor intenso; el curso de la enfermedad conduce a cambios isquémicos y úlceras digitales (TABLA 2). Se presenta en el contexto de varias enfermedades reumatológicas, como la esclerosis sistémica (FIGURA 1) en la cual puede ser la manifestación inicial, o como parte del cuadro clínico del lupus eritematoso sistémico, de la dermatomiositis, de la artritis reumatoidea y de otras enfermedades del tejido conjuntivo^{3,8}. Se ha descrito con diferentes condiciones no inflamatorias, que incluyen alteraciones va-

soespásticas o paraproteinemias, y secundario al empleo de fármacos, como betabloqueadores y antineoplásicos (TABLA 3)⁹. Cuando no se encuentra una enfermedad de base y no cumple con los criterios propuestos por Le Roy y Medsger, se denomina como fenómeno de Raynaud probablemente secundario (FIGURA 2).

Patogenia

La hiperactividad del sistema nervioso simpático fue el primer mecanismo propuesto en 1862 por Maurice Raynaud². Setenta años después, al observar la persistencia del fenómeno de Raynaud después de la interrupción del sistema nervioso simpático, por anestesia local de los nervios simpáticos o por simpatectomía, Lewis y Pickering¹⁰ sugirieron un defecto local de las arterias digitales como mecanismo del fenómeno de Raynaud y no las alteraciones del sistema nervioso central. Recientemente,

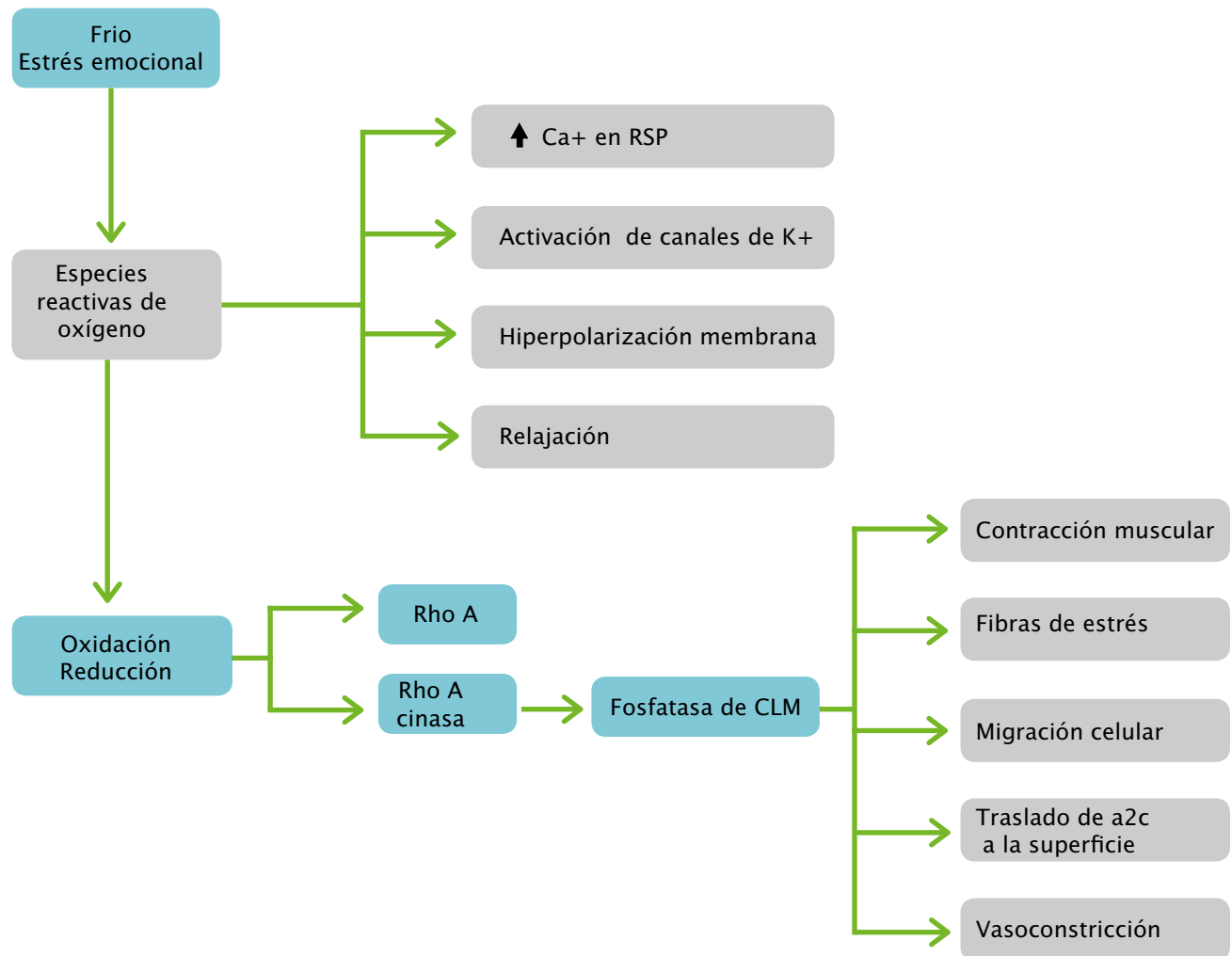


GRÁFICO 1. Alteraciones vasculares independientes del endotelio. CLM: cadena ligera de miosina; RSP: retículo sarcoplásmico.

Herrick¹¹ integró las anomalías vasculares, neurales e intravasculares, como mecanismos fisiológicos en el fenómeno de Raynaud.

Alteraciones vasculares

Entre las alteraciones vasculares, se incluyen la apoptosis de las células endoteliales, y el aumento de la expresión de moléculas de adhesión celular, de citoquinas, como la interleucina (IL) 2, la IL-10 y la IL-13, y de factores de crecimiento. Las alteraciones funcionales reflejan un desequilibrio entre vasodilatación y vasoconstricción.

Factores independientes del endotelio

La exposición al frío o al estrés emocional, promueve la activación del sistema nervioso simpático, seguido de liberación de noradrenalina y la vasoconstricción por la acción de los receptores alfa 2 adrenérgicos sobre el

musculo liso de los vasos sanguíneos. La actividad de los receptores alfa adrenérgicos, especialmente los alfa adrenérgicos 2 se encuentra aumentada en los pacientes con fenómeno de Raynaud.

De los tres tipos conocidos de receptores alfa 2 adrenérgicos (a, b y c); los a y b se encuentran en la membrana celular y no responden al frío, mientras que el receptor alfa 2c presente en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, en respuesta al frío, se traslada a la superficie celular y promueve la vasoconstricción, que se observa en el fenómeno de Raynaud. El frío estimula el aumento de especies reactivas de oxígeno en la mitocondria, desencadenando reacciones de oxidación y reducción. Se activan las enzimas Rho A y Rho-cinasa, esta última inhibe la fosfatasa de la cadena liviana de la miosina (**GRÁFICO 1**)¹², y, de esta manera, se favorece la contracción de las células musculares lisas, la formación de fibras de estrés (haces contráctiles de los filamentos



FIGURA 3. Dermatoscopia del pliegue ungüal proximal del segundo dedo de la mano derecha del paciente con esclerosis sistémica. Se observa dilatación, tortuosidad y pérdida de capilares.

de actina) y la migración celular, y se facilita el traslado de receptores α_2c a la superficie celular. Por otro lado, las especies reactivas de oxígeno aumentan la concentración de calcio libre, en el retículo sarcoplásmico, lo que promueve la activación de canales de K^+ , la hiperpolarización de la membrana y la relajación.

Disfunción endotelial

Las células endoteliales participan activamente en la regulación del tono vascular y una anormalidad funcional de las células endoteliales aun sin daño estructural puede causar vasoconstricción. El endotelio produce vasodiladores como el óxido nítrico, e inhibidores endógenos de la sintasa endotelial del óxido nítrico, como la dimetil arginina y una alteración se traduce en una respuesta endotelial anormal, como la vasoconstricción. Los datos al respecto son contradictorios. En la esclerosis sistémica los niveles de óxido nítrico son dependientes del estado de la enfermedad, lo cual probablemente refleja un mecanismo de compensación que intenta producir vasodilatación, en vasos no dilatables¹³.

Los niveles de endotelina 1 (ET1), un potente vasoconstrictor, se han encontrado aumentados en pacientes con esclerosis sistémica y fenómeno de Raynaud secundario. La liberación de este péptido vasoactivo, es estimulada por angiotensina, la vasopresina y el factor transformante de crecimiento beta, estas moléculas se encuentran involucradas en la patogénesis del fenómeno de Raynaud primario y del secundario¹.

Alteraciones estructurales

En los pacientes con esclerosis sistémica se evidencia fibrosis de la capa íntima de los vasos sanguíneos, con hipertrofia muscular, lo que contribuye a una reducción del flujo; a la presencia de trombos en los vasos, y a la formación anómala de nuevos vasos sanguíneos¹⁴. Estos últimos cambios se reflejan en la capilaroscopia (**FIGURA 3**), como tortuosidad de los vasos y disminución de la densidad vascular. El daño endotelial altera las células musculares lisas, ocasionando proliferación y contracción, lo cual aumenta la actividad antitrombótica y disminuye los inhibidores de la fibrinólisis, promoviendo la formación intravascular de trombos y el proceso inflamatorio mediante la liberación de factores quimiotácticos y de adhesión¹⁵.

Alteraciones neurales

En la respuesta vascular existe una interacción importante entre las neuronas simpáticas vasomotoras, las neuronas simpáticas y parasimpáticas vasodilatadoras y las neuronas sensoriales, que también tienen una acción vasodilatadora. Se encuentra una respuesta de aumento de la vasoconstricción y disminución de la vasodilatación. Existe una estrecha relación entre el sistema nervioso simpático, el endotelio y el músculo liso. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*Calcitonin Gene Related Peptide*, CGRP), un potente vasodilatador, está disminuido en los pacientes con esclerosis sistémica y en el fenómeno de Raynaud primario. Además, se ha observado una elevada concentración de neuropéptido Y, un potente vasoconstrictor, en los pacientes con esclerosis sistémica. En respuesta al frío, este neuropéptido produce una vasoconstricción refleja. Otra teoría sobre el aumento de la vasoconstricción es que, en la esclerosis sistémica, se ha observado una mayor fosforilación de la proteína cinasa, que causa mayor reactividad vascular.

Alteraciones intravasculares

Existen alteraciones que se han observado, especialmente, en la esclerosis sistémica, como activación de plaquetas, fibrinólisis defectuosa y estrés por oxidación. La activación y la agregación de plaquetas llevan a un aumento de tromboxano A₂ y serotonina, tanto en el fenómeno de Raynaud primario como en el secundario. Probablemente, la liberación de estas sustancias es una consecuencia directa del daño vascular, más que la causa desencadenante. En los pacientes con fenómeno de Raynaud primario no se ha encontrado alteraciones en la fibrinólisis; sin embargo, en los casos secundarios asociados a esclerosis sistémica, hay disminución de la actividad fibrinolítica y aumento del antígeno de activador

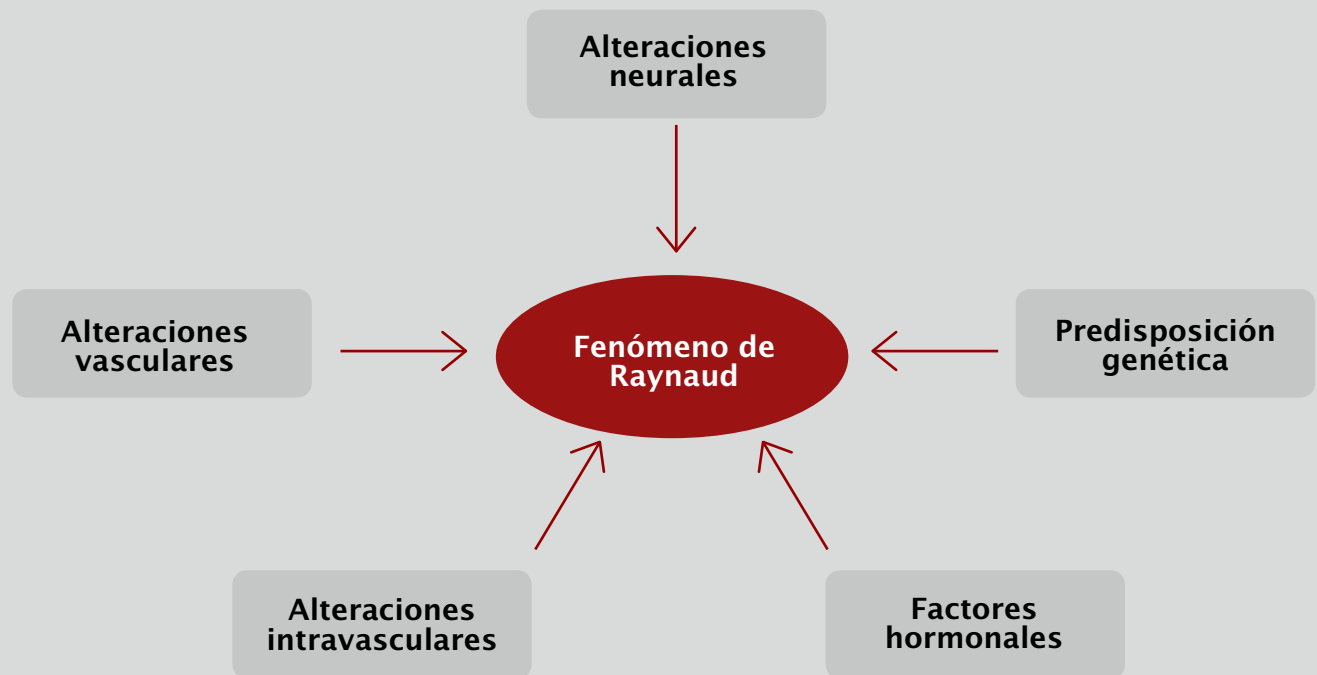


GRÁFICO 2. Principales factores involucrados en la patogénesis del fenómeno de Raynaud

tisular de plasminógeno. Los episodios de vasoconstricción causan isquemia y reperfundición recurrentes, lo que lleva a un aumento de especies reactivas de oxígeno, ocasionando daño tisular, activación endotelial y liberación de citocinas.

Otros factores

Hasta el momento se han identificado genes candidatos probables, como la subunidad β del receptor muscular de la acetilcolina, y los receptores 1 B y 1 E de la serotonina. Además, el 25% de los familiares en primer grado de consanguinidad de los pacientes con fenómeno de Raynaud primario, también lo presentan. Este hecho sugiere una predisposición hereditaria. Aunque los estrógenos inducen la movilización de los receptores adrenérgicos α_2C a la membrana celular, durante la exposición al frío, el 17- β -estradiol aumenta la expresión de la sintetasa del óxido nítrico e induce la producción de óxido nítrico dependiente de calcio. Sin embargo en las pacientes menopáusicas en tratamiento con terapia de reemplazo hormonal, se ha observado una exacerbación del fenómeno de Raynaud. Debido a que el efecto de los estrógenos en el tono vascular no se comprende del todo, parece prematuro recomendar su uso o suspensión. Se han encontrado otras asociaciones, como la anorexia nerviosa, por mecanismos aún no esclarecidos¹⁶.

Hay reportes de casos de migraña y fenómeno de Raynaud en la enfermedad de Kawasaki, los cuales pueden representar manifestaciones extracoronarias de disfunción endotelial¹⁷. Hasta el momento, la relación existente entre el consumo de alcohol y la presencia de fenómeno de Raynaud es diferente entre hombres y mujeres, siendo mas prevalente en el hombre¹⁸.

Manifestaciones clínicas

Las características típicas incluyen el fenómeno tricolor producido por el descenso de la temperatura o inducido por el estrés¹⁹. Clásicamente, estos cambios de coloración se pueden presentar de forma trifásica, bifásica o monofásica²⁰.

En el examen físico se puede encontrar cianosis, palidez, esclerodactilia, hoyuelos digitales, úlcera e incluso, gangrena (**FIGURA 4**), usualmente acompañados de dolor. Los cambios de coloración digitales permanentes y el dolor persistente son indicativos de enfermedad grave. La historia clínica debe contener información acerca de la frecuencia y gravedad de los ataques, así como de síntomas asociados como artralgias, rigidez matutina, alopecia, xeroftalmia, xerostomía, disfagia o fotosensibilidad, antecedentes de tabaquismo, medicamentos e historia familiar de fenómeno de Raynaud o enfermedades del tejido conjuntivo, como artritis reumatoidea, lupus



FIGURA 4. Necrosis, ulceración y pérdida de pulpejos en los dedos de las manos. **FIGURA 5.** Radiografía de las manos. Se observa osteolisis, resorción ósea y dedos en punta de lápiz.

eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, polimiositis y artritis reumatoidea juvenil⁸.

En el diagnóstico diferencial deben considerarse entidades como las crioproteinemias, las disproteinemias, la exposición al cloruro de polivinilo, el hipotiroidismo, e incluso el síndrome del túnel carpiano. Las vasculitis, los émbolos y otras alteraciones vasculares oclusivas, pueden causar una isquemia grave, pero no el fenómeno de Raynaud típico⁹.

Estudios de laboratorio

Debe solicitarse biometría hemática, creatinina, velocidad de eritrosedimentación, anticuerpos antinucleares, títulos de C3 y C4, factor reumatoideo, anticuerpos anticentrómero, anticoagulante lúpico, anticardiolipinas u otros autoanticuerpos según los hallazgos clínicos^{21,22}.

Hasta el 60% de los pacientes que presentan fenómeno de Raynaud y anticuerpos antinucleares positivos, se les diagnostica una enfermedad asociada del tejido conjuntivo¹.

Estudios de imagenología

En este grupo se incluyen: capilaroscopia, termografía, radiografías convencionales, resonancia magnética, angiografía y láser Doppler.

La capilaroscopia estudia la estructura de los microvasos, y ayuda a distinguir entre el fenómeno de Raynaud primario y el secundario²³. En el pliegue ungular, los capilares corren paralelos a la epidermis y se pueden examinar bajo microscopía de luz. Se coloca una gota de aceite de inmersión en el pliegue ungular proximal y se evalúa, bajo lentes con aumento de 12X a

14X, la presencia de capilares alargados o deformados; es un signo que sugiere enfermedad del tejido conjuntivo y, por lo tanto, fenómeno de Raynaud secundario²⁴.

En la videomicroscopía, el microscopio se conecta a una cámara de video y se incorpora una luz de diodo o una fibra óptica. Alcanza un mayor aumento (200X a 600X) que permite el estudio individual de los capilares.

Una radiografía simple de la extremidad afectada permite evaluar la presencia de cambios como resorción ósea, calcinosis, osteomielitis o compromiso intraarticular (FIGURA 5).

La termografía es una técnica que mide la temperatura de la superficie e indirectamente, el flujo sanguíneo en vasos de diferente calibre. Se restringe a centros especializados por el costo y los controles que requiere²⁵.

La prueba diagnóstica más útil para el estudio de los pulsos periféricos es el ultrasonido Doppler²⁶. En caso de requerirse mayor estudio, debe solicitarse una angiografía.

Los vasos de mayor calibre pueden evaluarse mediante angiografía por el método convencional (radiográfico), resonancia magnética o tomografía. La angiografía radiográfica permite una excelente visualización de la luz de los vasos, mostrando estenosis, oclusiones, aneurismas y otras irregularidades. Sin embargo, los métodos modernos permiten una mejor visualización con menores dosis de medios de contraste. Su principal aplicación es identificar si hay una lesión proximal que amerite angioplastia o cirugía, en los casos de isquemia grave.

La imagen de láser Doppler, que mide el flujo microvascular y la presión sistólica digital, puede ayudar a diferenciar los pacientes que tienen una enfermedad vascular estructural asociada, pero es una herramienta sólo de investigación que no se usa en la práctica clínica de rutina^{27,28}.

Tratamiento

El manejo de la forma leve es conservador. El tratamiento farmacológico se emplea cuando las manifestaciones son graves²⁹. El tratamiento quirúrgico se reserva para los casos complicados que no responden al tratamiento farmacológico (GRÁFICO 3)³⁰.

Tratamiento no farmacológico

Comprende modificaciones en el estilo de vida del paciente, como evitar la exposición innecesaria al frío, de lo contrario protegerse con guantes, medias, zapatos o botas. Reconocer y evitar sustancias que promueven la vasoconstricción como los betabloqueadores, alcaloides del ergot, anfetaminas, cocaína, descongestionantes, cafeína, simpaticomiméticos (epinefrina y agonistas de la serotonina), y quimioterapéuticos (bleomicina, cis-platino, carboplatino, vinblastina), que pueden ocasionar oclusión vascular y desencadenar episodios. Disminuir el impacto de herramientas que causen vibración³¹, evitar el consumo de cigarrillo, por sus efectos cardiovasculares, aunque el efecto de su consumo en la presentación del fenómeno de Raynaud, no se ha dilucidado totalmente¹⁸. Los hallazgos recientes sugieren que el uso de medicamentos que contienen cafeína y ergotamina (para la migraña), inhibidores de la citocromo P450, la fracción CYP3A4, y los antibióticos de tipo macrólidos, poseen un efecto vasoespástico potencial y deben emplearse con precaución^{32,33}. Los suplementos dietéticos a base de ácidos grasos poli-insaturados, como omega 3, ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico, tienen efectos pleiotrópicos que incluyen las células vasculares endoteliales. Son precursores de un grupo de eicosanoides que pueden producir mejor tolerancia al frío, retraso en el inicio del vasoespasmo y una mejor respuesta a la isquemia. Pueden emplearse el consumo de 2 g diarios de ácido α -linoleico o 200 mg diarios de ácidos grasos poli-insaturados omega 3³⁴.

Tratamiento farmacológico

El objetivo consiste en reducir la frecuencia y seriedad de los episodios vasoespásticos agudos, mantener el flujo sanguíneo y prevenir úlceras, isquemia y necrosis. Entre los agentes terapéuticos que se han empleado están: los antagonistas de calcio, los agentes simpaticolíticos, las prostaglandinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina³⁵, los antagonistas de los receptores de angiotensina, los inhibidores de tromboxano A2, los antagonistas de serotonina y otros, como la griseofulvina³⁶.

ANTAGONISTAS DE CALCIO. Han sido usados ampliamente y son el tratamiento de elección, particularmen-

te, los del grupo de dihidropiridinas por su efecto selectivo en el músculo liso y la menor cantidad de efectos secundarios en la función cardíaca. Mediante la inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje, los antagonistas de calcio causan dilatación y disminución de la respuesta contráctil. Tienen efectos antiplaquetarios y reducen el estrés oxidativo³⁷.

La nifedipina es la más usada por su capacidad de inactivación de plaquetas y efectos antitrombóticos. Usualmente, se inicia con una dosis de 10 a 40 mg; en los casos que no mejoran, se puede aumentar a 60 mg diarios. La dosis recomendada puede variar entre 30 y 120 mg diarios. Los efectos secundarios más frecuentes son: hipotensión ortostática, taquicardia, edema, cefalea y estreñimiento³⁸.

La amlodipina en dosis de 5 a 20 mg diarios también puede ser efectiva. El tratamiento con nifedipina puede combinarse con medicamentos que inhiban la agregación de plaquetas, como 150 mg diarios de aspirina.

El objetivo del tratamiento con aspirina es inhibir selectivamente la síntesis de tromboxano A2 por las plaquetas e inhibir su agregación^{39,40}.

PENTOXIFILINA. La pentoxifilina se recomienda en dosis diarias de 400 mg, dos a tres veces, sólo o en combinación con otros vasodilatadores. Mejora la flexibilidad del eritrocito mediante la inhibición de la fosfodiesterasa de los eritrocitos, reduce la viscosidad sanguínea mediante la disminución de la concentración de fibrinógeno y favorece la oxigenación tisular. Los efectos secundarios incluyen angina, taquiarritmia, disnea, edema, xerostomía, ansiedad y confusión.

NITROGLICERINA. La nitroglicerina oral o tópica tiene una acción vasodilatadora mediante su interacción con los receptores de nitratos que están presentes en el músculo liso vascular; se reduce el nitrato a nitrito inorgánico y óxido nítrico⁴¹. El óxido nítrico activa la enzima ciclasa de guanilato, estimulando la síntesis de monofosfato guanosina cíclico 3'5' (GMPc)⁴². Este segundo mensajero activa una serie de fosforilaciones, que llevan a la desfosforilación de la cadena ligera de la miosina y a la liberación de los iones de calcio, lo cual resulta en relajación del músculo liso y vasodilatación. Puede ocasionar cefaleas, erupción cutánea, prurito, hipotensión ortostática, taquicardia, náuseas y vómitos.

BLOQUEADORES ALFA ADRENÉRGICOS. Considerando que el sistema nervioso simpático tiene un efecto vasoconstrictor regulador sobre la pared vascular y un papel importante en la termorregulación cutánea, se ha propuesto el uso de bloqueadores posganglionares no selectivos del sistema nervioso simpático, como la reserpina, la guanetidina y la fenoxibenzamina, aunque sus efectos a largo plazo no se han demostrado⁴³.

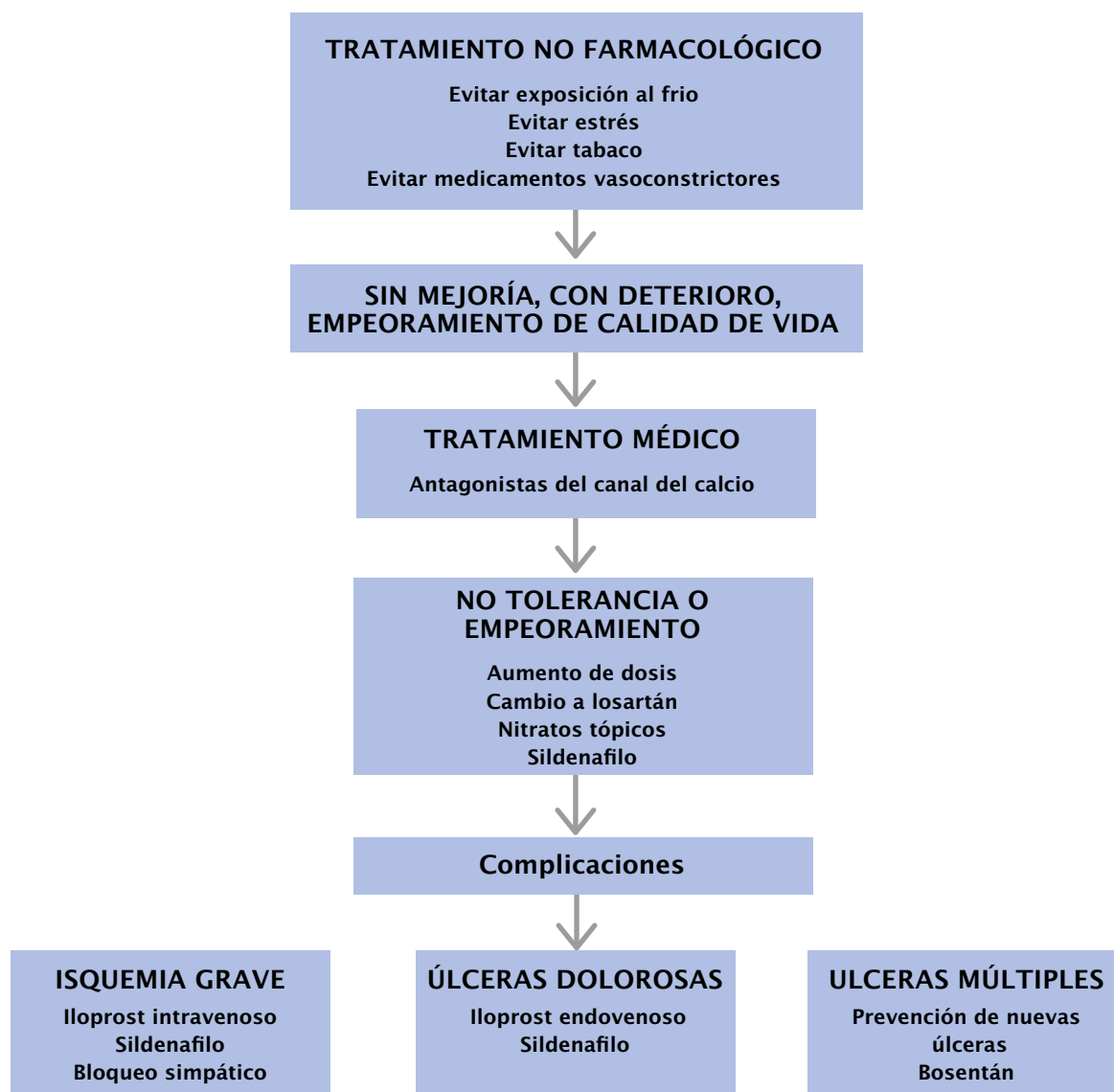


GRÁFICO 3. Tratamiento propuesto para El Fenómeno de Raynaud. Algoritmo

La reserpina ha mostrado mejoría de las úlceras digitales, aunque se requieren más estudios para demostrarlo. Actúa rompiendo las vesículas de depósito de noradrenalina y desoxifenilnoradrenalina (DOPA) en las terminales nerviosas, liberando estos neurotransmisores en el citoplasma. La monoaminoxidasa (MAO) los inactiva y previene la transmisión simpática normal a la periferia. Su disminución periférica ocasiona vasodilatación y reduce la resistencia vascular, la presión sanguínea y el gasto cardíaco. Los efectos secundarios incluyen congestión nasal, náuseas, dispepsia, letargia y depresión que, en la mayoría de los casos, inducen abandono del tratamiento.

El prazocín es un vasodilatador periférico que bloquea los receptores adrenérgicos $\alpha 1$ postsinápticos sin activación de liberación de norepinefrina; por lo tanto, es poco frecuente que produzca taquicardia refleja. La

dosis recomendada es de 1 a 5 mg cada 8 horas. Los efectos secundarios más comunes son náuseas, mareos, cefalea, insomnio, debilidad, letargia, palpitaciones e hipotensión ortostática¹².

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA) Y BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA. La administración de IECA previene la degradación de bradicinina, la cual actúa como un vasodilatador mediante mecanismos relacionados con la producción endotelial de óxido nítrico y prostaciclina (PGI₂). Deben evitarse en pacientes con enfermedad renal arterial unilateral o bilateral, pues pueden producir falla renal o hipertensión maligna paroxística. Pueden producir tos, fiebre y erupciones medicamentosas.

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina han

demostrado mayor eficacia que los IECA, reduciendo los ataques en pacientes con esclerosis sistémica y fenómeno de Raynaud primario.

La angiotensina II puede unirse con gran afinidad a dos tipos de receptores: receptor de la angiotensina II de tipo 1 y de tipo 2 (AT1 y AT2); la mayoría de los efectos fisiológicos son mediados por AT1. La administración de antagonistas de los receptores AT1 disminuye la resistencia periférica. El tratamiento prolongado con bloqueadores de los receptores de angiotensina disminuye la secreción de renina y aumenta los niveles de angiotensina II; este incremento estimula los receptores AT2. Este hecho es importante porque se ha demostrado que la activación de los AT2 causa vasodilatación. La dosis recomendada de losartán es de 25 a 100 mg cada día. Los efectos más comunes son cefaleas, mareos, fatiga y diarrea.

INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA. El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa específica de tipo 5 (PDE5) del monofosfato guanosina cíclico (GMPc). El mecanismo fisiológico involucra la liberación de óxido nítrico del endotelio, que luego activa la enzima guanilato ciclasa, lo que lleva a un aumento de GMPc y causa vasodilatación. La PDE5 es responsable de la degradación de GMPc. El sildenafil refuerza el efecto del óxido nítrico mediante la inhibición de PDE5. Se ha recomendado una dosis de 50 a 100 mg diarios. La cefalea, la congestión nasal y la rinitis son los efectos secundarios más comunes⁴⁴⁻⁴⁷.

SUPLEMENTOS DE ÓXIDO NÍTRICO. El óxido nítrico se produce mediante la síntesis de L-arginina por óxido nítrico sintetasa (NOS) en varios tejidos. Una de ellas es la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS). Otras sustancias, como la acetilcolina y la bradicinina, estimulan la actividad de eNOS. En condiciones patológicas, el endotelio puede desarrollar un fenotipo alterado que favorece la vasoconstricción, la inflamación y la trombosis. Algunos estudios sugieren que, en el fenómeno de Raynaud hay alteración de síntesis o disminución de la sensibilidad al óxido nítrico⁴. El uso de suplementos de óxido nítrico ha sido explorado en múltiples formas, que incluyen los parches transcutáneos, la administración oral de su precursor L-arginina y la administración parenteral de nitroprusiato de sodio, un donador de óxido nítrico¹. La administración oral de L-arginina no ha mostrado eficacia en pacientes con esclerosis sistémica o fenómeno de Raynaud primario¹.

PROSTAGLANDINAS. Las prostaglandinas son los vasodilatadores más potentes que han sido probados en el fenómeno de Raynaud. En casos graves, que no mejoran con el tratamiento, y en úlceras digitales isquémicas, se han empleado preparaciones de prostaglandina E1 (PGE1) e iloprost (análogo de la prostaciclina (PGI2)). La PGI2

tiene una acción vasodilatadora potente y un efecto antiproliferativo de las células del músculo liso, así como una inhibición de la agregación de plaquetas. Mejora la maleabilidad de las células sanguíneas y reduce la adhesión de leucocitos a las células endoteliales⁴⁸. Infortunadamente, las preparaciones orales de los análogos de la prostaciclina, como iloprost, misoprostol, cicaprost y betaprost, no han demostrado beneficios en el tratamiento del fenómeno de Raynaud³¹.

El iloprost es un análogo químico estable de la prostaciclina; actúa de forma similar mediante la activación de la adenilato ciclasa, que incrementa los niveles de AMPc, con una acción vasodilatadora y antiagregante de plaquetas marcadas. Se ha administrado de forma intravenosa durante los ataques graves, lo que permite la reducción de síntomas y la curación de úlceras digitales en niños y adultos⁴⁹.

El uso cíclico de iloprost durante un año, fue más efectivo que la nifedipina en la reducción de la seriedad de los episodios en casos de esclerosis sistémica, según un estudio⁵⁰.

En la práctica, los pacientes con manifestaciones graves pueden tratarse con iloprost en plazos cortos, bajo vigilancia estricta de los efectos secundarios como diarrea, cefalea, erupción cutánea e hipotensión.

Las preparaciones orales de prostaglandinas están disponibles como cicaprost, un análogo sintético de la prostaciclina que reduce la gravedad de los ataques del fenómeno de Raynaud. Se requieren más estudios controlados para conocer su papel exacto en el manejo de esta alteración⁵¹.

INHIBIDORES DE LA RHO CINASA. Debido a la creciente evidencia de que las rho-cinasas inducen vasoconstricción en respuesta al frío, estos agentes terapéuticos constituyen un grupo de investigación prometedor. La hiperactividad de estas enzimas se ha descrito en un gran número de alteraciones vasculares, como isquemia cerebral, vasoespasmo coronario y aterosclerosis⁵². El fasudil, un inhibidor de las rho cinasas, representa un agente terapéutico innovador y un nuevo campo de investigación en el tratamiento del fenómeno de Raynaud^{53,54}.

ANTITROMBÓTICOS. El tratamiento trombolítico y anticoagulante se puede considerar durante la fase aguda de un evento isquémico, cuando se sospechan complicaciones de embolias o trombos. Sin embargo, actualmente no existe información suficiente para recomendar el uso de antitrombóticos, excepto en los pacientes que presenten una alteración de base de la coagulación¹.

Se han empleado múltiples agentes antitrombóticos en pacientes con fenómeno de Raynaud grave. En este grupo se incluyen: ácido acetilsalicílico, dipiridamol, anticoagulación sistémica y antitrombóticos. El ácido

acetilsalicílico en una dosis de 100 mg diarios se puede considerar en casos de fenómeno de Raynaud secundario e historia de úlceras isquémicas y eventos de trombosis; sin embargo, debe emplearse cautelosamente debido a que teóricamente la aspirina puede exacerbar el vasoespasmo mediante la inhibición de la prostaciclina.

El papel de las plaquetas es importante en la patogénesis del fenómeno de Raynaud. Las plaquetas activadas son fuente de varios agentes vasoconstrictores, como la serotonina y el tromboxano A₂. El uso de heparina de bajo peso molecular en los casos que no mejoran con el tratamiento, ha sido eficaz en la mejoría de los síntomas, pero sin cambios estructurales. La anticoagulación constituye una segunda línea de tratamiento.

ANTIOXIDANTES. En la actualidad hay un gran interés sobre la importancia del estrés por oxidación; sin embargo, no hay suficientes estudios controlados. En un estudio piloto de pacientes con esclerosis sistémica, se empleó N-acetilcisteína intravenosa, y se observó mejoría en la frecuencia e intensidad de los ataques⁵⁵. Por el contrario, otros investigadores no encontraron beneficios con el uso de alopurinol y micronutrientes antioxidantes, como selenio, beta-carotenos, vitamina C, vitamina E y metionina, en casos con fenómeno de Raynaud secundario y esclerosis sistémica⁵⁶. Es probable que los antioxidantes deban iniciarse de forma más temprana para ser efectivos.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN SELECTIVA DE SEROTONINA. La serotonina es un vasoconstrictor potente liberado por las plaquetas; sin embargo, su papel en la patogénesis del fenómeno de Raynaud no se ha esclarecido totalmente⁵⁷. En diversos estudios el uso de 20 a 40 mg diarios de fluoxetina ha tenido efectos satisfactorios. Entre los efectos secundarios se deben tener en cuenta: insomnio, náuseas, diarrea y temblor⁵⁸⁻⁶⁰.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA. Se han empleado medicamentos como el bosentán, el cual es un antagonista de los receptores de endotelina. Se han identificado dos receptores de endotelina en el músculo liso: A y B; sólo los receptores de tipo B se han encontrado en las células endoteliales. La estimulación de los receptores de tipo A promueve la vasoconstricción, mientras que los receptores de tipo B estimulan tanto la vasoconstricción como la vasodilatación⁶¹⁻⁶³. El bosentán es un antagonista competitivo específico de ambos tipos de receptores de endotelina, aunque tiene una afinidad un poco mayor con los receptores de tipo A. Ayuda a prevenir la formación de úlceras y mejora las úlceras digitales existentes⁶⁴.

TOXINA BOTULÍNICA A. En los estudios *in vitro*, se demostró que la toxina botulínica reducía en 70% a 80% las contracciones isométricas arteriales, en respuesta

a la estimulación eléctrica repetida de los axones simpáticos⁶⁵. La toxina botulínica A elimina la inhibición colinérgica presináptica ejercida sobre la relajación neurológica. En un estudio de 26 pacientes sin mejoría con los tratamientos médicos, que presentaban crisis dolorosas, úlceras o gangrena de difícil manejo, se encontró disminución del dolor en el 75%⁶⁶. Se requieren más estudios controlados para determinar el beneficio del tratamiento con toxina botulínica.

Tratamiento quirúrgico

SIMPATECTOMÍA. Es útil en los casos que no responden al tratamiento farmacológico y en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario e isquemia grave o úlceras digitales activas⁶⁷. La simpatectomía quirúrgica puede ser proximal o distal. La simpatectomía cervical está asociada a efectos secundarios como el síndrome de Horner temporal o permanente, la neuralgia persistente y la disminución localizada de la sudoración.

La estimulación eléctrica de la médula ósea, asociada a terapias con bajas dosis de láser, está indicada en pacientes que no responden a la terapia farmacológica o que presentan cuadros graves frecuentes⁶⁸.

RECONSTRUCCIÓN VASCULAR. En los pacientes con esclerosis sistémica, la oclusión vascular ocurre en las arterias cubitales y digitales de forma frecuente; por lo tanto, la revascularización de la arteria cubital ofrece mejoría de los síntomas y del proceso de cicatrización de las úlceras digitales⁶⁹.

Conclusiones

El fenómeno de Raynaud se define como la presencia de episodios paroxísticos vasomotores de las arterias digitales, las arteriolas y los circuitos arteriovenosos, que generalmente afecta las manos y los pies. La forma secundaria se asocia a diversas alteraciones sistémicas que requieren de un diagnóstico temprano para su abordaje terapéutico adecuado. El tratamiento tiene como objetivo reducir la gravedad y la frecuencia de los ataques agudos y, de esta forma, prevenir complicaciones secundarias como úlceras, isquemia grave y necrosis.

Referencias

1. Bakst R, Merola J, Franks A, Sánchez M. Raynaud's phenomenon: Pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:633-53.
2. Raynaud M. Local Asphyxia and Symmetrical Gangrene of the Extremities. London: New Sydenham Society. 1862.

3. Landry GJ, Edwards JM, McLafferty RB, Taylor LM Jr, Porter JM. Long-term outcome of Raynaud's syndrome in a prospectively analyzed patient cohort. *J Vasc Surg.* 1996;23:76-8.
4. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a metaanalysis of the frequency, rates and predictors of transition to secondary disease. *Arch Intern Med.* 1998;158:595-600.
5. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC, Keil JE, Palesch Y, Biro C, *et al.* Geographic variation in the prevalence of Raynaud's phenomenon: a 5 region comparison. *J Rheumatol.* 1997;24:879-89.
6. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet.* 2001; 357:2042- 8
7. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10:485-8.
8. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:293-313.
9. Boin F, Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:752-60.
10. Lewis T. Experiments relating to the peripheral mechanism involved in spasmodic arrest of the circulation of the fingers: a variety of Raynaud's disease. *Heart.* 1929;14:7-101.
11. Herrick AL. Pathogenesis of Raynaud's phenomenon. *Rheumatol* 2005;44:587-96.
12. Fukata Y, Amano M, Kaibuchi K. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:32-9.
13. Takagi K, Kawaguchi Y, Hara M, Sugiura T, Harigai M, Kamatani N. Serum nitric oxide (NO) levels in systemic sclerosis patients: correlation between NO levels and clinical features. *Clin Exp Immunol* 2003;134:538-44.
14. Guiducci S, Giacomelli R, Matucci Cerinic M. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev.* 2007;6:520-3.
15. Szabo N, Csiki Z, Szanto A, Danko K, Szodoray P, Zeher M. Functional and morphological evaluation of hand microcirculation with nailfold capillaroscopy and laser Doppler imaging in Raynaud's and Sjögren's syndrome and poly/dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2008;37:23-9.
16. Yucel B, Kubat A, Ozbey N, Kamali S, Yager J. Anorexia nervosa and Raynaud phenomenon: A case report. *Int J Eat Disord.* 2007;40:762-5.
17. Constantinescu C. Migraine and Raynaud's phenomenon: Possible late complications of Kawasaki disease. *Headache.* 2002;42:227-9.
18. Suter L, Murabito J, Felson D, Fraenkel L. Smoking, alcohol consumption, and Raynaud's phenomenon in middle age. *Am J Med.* 2007;120:264-71.
19. BotzoriV s, Drosos A A. Prise en charge du phénomène de Raynaud et des ulcères digitaux dans la sclérodémie systémique *Revue du Rhumatisme* 2011; 78: 307 -12
20. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002; 347:1001 - 8.
21. Kallemberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:11-30.
22. Grader-Beck T, Wigley F M. Raynaud's Phenomenon in Mixed Connective Tissue Disease *Rheum Dis Clin N Am* 2005;31:465-81
23. Zufferey P, Deparion M, Chamot A, Monti M. Prognostic significance in nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities. A six year follow-up study. *Clin Rheumatol.* 1992;11:536-41.
24. Maricq H. Widefield capillary microscopy. Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1981;24:1159-65.
25. Clark S, Dunn G, Moore T, Jayson M I; King TA, Herrick A. Comparison of thermography and laser Doppler imaging in the assessment of Raynaud's phenomenon. *Microvascular Res* 2003; 66:73-6.
26. Csiki Z, Gal I, Szucs G, Andras C, Szegedi G. Comments on Raynaud's syndrome based on laser Doppler studies. *Orv Hetil.* 1988;140:2285-8.
27. Bertuglia S, Leger P, Colantuoni A, Coppini G, Bendayan P, Boccalon H. Different flow motion patterns in healthy controls and patients with Raynaud's phenomenon. *Technol Health Care.* 1999;7:1113-23.
28. Jeng J, Bridgeman A, Shivan L, Thornton P, Alam H, Clarke T, *et al.* Laser Doppler imaging determines need for excision and grafting in advance of clinical judgement: a prospective blinded trial. *Burns.* 2003;29:665-70.
29. Roman Ivorra J. Treatment of Raynaud's phenomenon. *Med Clin (Barc)* 2004; 122:499-500.
30. Johnson JP, Obasi C, Hahn MS, Glatleider P. Endoscopic thoracic sympathectomy. *J Neurosurg Spine.* 1999;91:90-7.
31. García-Carrasco M. El tratamiento del fenómeno de Raynaud. *Rev Esp Reumatol* 2000;27:322-7.
32. Lazareth I. Management of Raynaud's phenomenon in French. *Ann Dermatol Venereol.* 2001;128:553-6.
33. Lekakis J, Mavrikakis M, Papamichael C, papazoglou S, Economou O, Scotiniotis I; *et al.* Short-term estrogen administration improves abnormal endothelial function in women with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Am Heart J* 1998; 136: 905-12.
34. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine.* 2007;74:1-8
35. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, McHugh N, Moots R, Denton Cp, *et al.* Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum* 2007;56:3837-46.
36. Hummers L, Wigley F. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29:293-313.
37. Stosic-Grujicic S, Maksimovic D, Badovinac V, Samardzic T, Trajkovic V, Lukic M, *et al.* Antidiabetic effect of pentoxifylline is associated with systemic and target tissue modulation of cytokines and nitric oxide production. *J Autoimmun.* 2001;16:47-58.

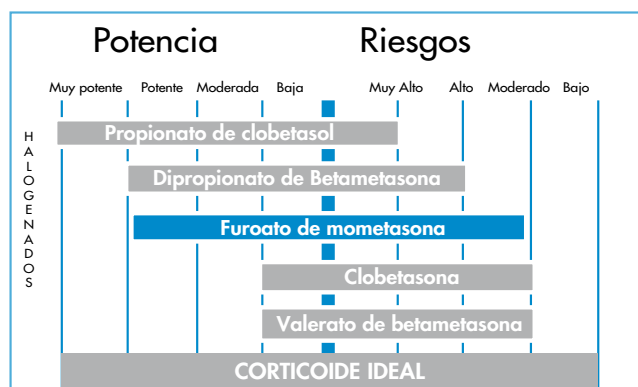
38. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1841-7.
39. Thompson AE, Pope J. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: A meta-analysis. *Rheumatology.* 2005;44:145-50.
40. Abernethy DR, Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med.* 1999;341:1447-57.
41. Franks Jr AG. Topical glyceryl trinitrate as adjunctive treatment in Raynaud's disease. *Lancet* 1982;1:76-7.
42. Teh LS, Manning J, Moore T, Tully MP, O'Reilly DO, Jayson MIV. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol* 1995;34:636-41.
43. Wise RA, Wigley FM, White B, Leatherman G, Zhong J, Krasa H, *et al.* Efficacy and tolerability of a selective $\alpha(2C)$ -adrenergic receptor blocker in recovery from cold-induced vasospasm in scleroderma patients: a single-center, double-blind, placebo-controlled, randomized crossover study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3994-4001.
44. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, *et al.* Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1292-7.
45. Lichtenstein JR. Use of sildenafil citrate in Raynaud's phenomenon: Comment on the article by Thompson, *et al.* *Arthritis Rheum.* 2003;28:282-3.
46. Kumana CR, Cheung GT, Lau CS. Severe digital ischemia treated with phosphodiesterase inhibitors. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1522-4.
47. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005;112:2980-5.
48. Stratton R, Shiwen X, Martini G, Holmes A, Leask A, Haberman T, *et al.* Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients. *J Clin Invest.* 2001;108:241-50.
49. Zulian F, Corona F, Gerloni V, Falcini F, Buoncompagni A, Scarazatti M, *et al.* Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in pediatric connective tissue diseases. *Rheumatology.* 2004;43:229-33.
50. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micaleff E, *et al.* Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon: A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19:503-8.
51. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, *et al.* Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2005;18:1895-902.
52. Rikitake Y, Liao JK. ROCKs as therapeutic targets in cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2005;3:441-51.
53. Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, Tanaka H, Kishi T, Hayashidani S, *et al.* Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart.* 2005;91:391-2.
54. Ishikura K, Yamada N, Ito M, Ota S, Nakamura M, Isaka N, *et al.* Beneficial acute effects of rho-kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2006;70:174-8.
55. Sambo P, Amico D, Giacomelli R, Matucci-Cerinic M, Salzano F, Valentini G, *et al.* Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: A pilot study. *J Rheumatol.* 2001;28:2257-62.
56. Herrick AL, Hollis S, Schofield D, Rieley F, Blann A, Griffin K, *et al.* A double-blind placebo-controlled trial of antioxidant therapy in limited cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2000;18:349-56.
57. Cooke JP, Marshall JM. Mechanisms of Raynaud's disease. *Vasc Med.* 2005;10:293-307.
58. Rey J, Cretel E, Jean R, Pastor MJ, Durand JM. Serotonin reuptake inhibitors, Raynaud's phenomenon and erythromelalgia. *Rheumatology.* 2003;42:601-2.
59. García-Porrúa C, Margarinos CC, González-Gay MA. Raynaud's phenomenon and serotonin reuptake inhibitors. *J Rheumatol.* 2004;31:2090.
60. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, *et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology.* 2001;40:1038-43.
61. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, *et al.* Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2003;346:896-903.
62. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: A subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1336-40.
63. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, *et al.* Digital ulcers in systemic sclerosis: Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3985-93.
64. García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez S, Valero M, Carmona L, Gámir ML, Beltrán J, *et al.* Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology.* 2008;47:464-6.
65. Morris JL, Jobling P, Gibbins IL. Differential inhibition by botulinum neurotoxin A of cotransmitters released from autonomic vasodilator neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281:H2124-32.
66. Alero F, Ditmars D, Siddiqui A. Botulinum toxin type A: A treatment option for digital ischemia in patients with Raynaud's phenomenon. *J Hist Sex.* 2009;34:446-52.
67. Tomaino MM, Goitz RJ, Medsger TA. Surgery for ischemic pain and Raynaud's phenomenon in scleroderma: A description of treatment protocol and evaluation of results. *Microsurgery.* 2001;21:75-9.
68. Sibell DM, Colantonio AL, Stacey BR. Successful use of spinal cord stimulation in the treatment of severe Raynaud's disease of the hand. *Anesthesiology.* 2005;102:225-7.
69. Park JH, Sung YK, Bae SC, Song SY, Seo HS, Jun JB. Ulnar artery vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2009; 29:1081-6.

4D[®]

CREMA



Único con Furoato de Mometasona



- Único despigmentante con un soft corticoide: Mometasona
- Mometasona: Más potente que la Hidrocortisona y con menos efectos secundarios que la Dexametasona
- 4D Crema, disminuye la irritación que genera la Hidroquinona y el Acido Retinoico
- Inhibe la síntesis de melanina por reducción del metabolismo celular¹



Reg. Sanitario INVIMA 2010M-0011455

MOMETASONA 0,1%
ACIDO RETINOICO 0,05%
HIDROQUINONA 4%
ALFA-ARBUTINA 3%

Percos
 dermatology

En Dermatitis Seborreica

¡Hay que
Romper
el ciclo!

Una marca de Confianza

Producto efectivo y bien tolerado en el tratamiento de la Dermatitis Seborreica del cuero cabelludo, la pitiriasis versicolor y la caspa común.¹

- * Selsun® es una marca con presencia mundial.
- * Con más de 20 años de experiencia en Colombia y 60 en el mundo.
- * Cerca de 1.316.000 pacientes tratados durante el último año (2009-2010) en Europa y Medio Oriente.²



Selsun® Amarillo Suspensión al 2,5%. Frasco x 180 mL. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CANTITATIVA: Cada 100 mL de Selsun® Amarillo Suspensión contienen: Sulfuro de Selenio 2,50g. Excipientes: c.s.p. INDICACIONES TERAPÉUTICAS: Selsun® Amarillo Suspensión está indicado en el tratamiento de la Dermatitis Seborreica del cuero cabelludo; Pitiriasis Versicolor y Caspa Común. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Agitar bien antes de usar. Dejar bien cerrado. Para uso externo exclusivamente. Tratamiento de pitiriasis versicolor: Humedecer y aplicar 5-10 mL del producto en las zonas afectadas formando espuma con una pequeña cantidad de agua. Dejar permanecer el producto sobre la piel durante 10 minutos y después lavar muy bien con abundante agua. Repetir este procedimiento 1 vez al día por 7 días. Repetir los tratamientos según indicaciones del médico. Tratamiento de dermatitis seborreica: Humedecer y aplicar 5 mL del producto en el cuero cabelludo o zona afectada, formando espuma con una pequeña cantidad de agua. Dejar permanecer el producto sobre la piel por 2-3 minutos, después lavar muy bien con abundante agua. Repetir este procedimiento 2 veces por semana por 2 semanas, luego 1 vez por semana o más frecuentemente, si es necesario. Repetir los tratamientos según indicaciones del médico. Tratamiento de la caspa severa: Humedecer y aplicar 5 mL del producto en el cuero cabelludo, formando espuma con una pequeña cantidad de agua. Dejar el producto sobre la piel por 2-3 minutos, después lavar muy bien con abundante agua. Repetir este procedimiento 2 veces por semana por 2 semanas, luego 1 vez por semana o más frecuentemente, si es necesario. Repetir los tratamientos según indicaciones del médico.

CONTRAINDICACIONES: Selsun® Amarillo Suspensión no debe utilizarse si existe hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO: Para uso externo exclusivamente. No debe aplicarse si hay lesiones inflamatorias o exudativas de la piel ya que puede aumentar su absorción. Evitar el contacto con los ojos, los genitales o pliegues de la piel ya que puede causar molestias, irritaciones y sensación de quemadura. Las áreas en las que se aplicó el medicamento, deben lavarse con abundante agua luego del tratamiento. No dejar producto en contacto con el cabello o la piel por un tiempo superior al recomendado (ver Posología y Forma de Administración) ya que puede presentarse irritación y sensación de quemadura. El uso continuo de Sulfuro de Selenio puede producir decoloración del cabello, especialmente si se utiliza en cabello castaño (rubio o gris) o en cabello que ha sido tratado químicamente. En caso que ocurra una reacción alérgica, suspender su uso y consultar al médico. Manténgase en un lugar seguro, fuera del alcance de los niños. Carcinógenos: Aplicaciones dermatológicas de lociones de sulfuro de selenio al 2,5% sobre ratones de laboratorio por un periodo de 86 semanas no desencadenaron ningún efecto carcinogénico. Embarazo y lactancia: Cuando se usa para el tratamiento de la pitiriasis versicolor, Selsun® Amarillo está clasificado en una categoría de embarazo C. No se han realizado estudios con Selsun® Amarillo en reproducción animal. En circunstancias ordinarias, Selsun® Amarillo no debe utilizarse para el tratamiento de la pitiriasis versicolor en mujeres embarazadas. Población pediátrica: La seguridad y efectividad de Selsun® Amarillo Suspensión en niños menores de 6 años no han sido establecidas. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN: No se han reportado. REACCIONES ADVERSAS: Con frecuencia puede presentarse irritación de la piel y/o acortamiento de la caída del cabello. Se ha reportado ocasionalmente pérdida difusa y transitoria del cabello (alopecia) luego del uso del producto. Puede presentarse, aunque con menor frecuencia, decoloración del cabello (que puede estar o minimizarse enjuagando el cabello con abundante agua luego del tratamiento). Como ocurre con otros champús, también puede presentarse resequecimiento del cuero cabelludo y cabello o que el cabello se forme grumos. SOBREDOSIS: Selsun® Amarillo Suspensión es exclusivamente para uso externo. No hay reportes documentados de toxicidad humana seria como resultado de la ingestión accidental de Selsun® Amarillo Suspensión. Sin embargo, estudios de toxicidad aguda en animales demuestran que ingiere grandes cantidades puede resultar potencialmente tóxico para los humanos. La evacuación del contenido intestinal se debe considerar en caso de ingestión aguda oral. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS: Selsun® Amarillo Suspensión pertenece al grupo farmacológico de los antifúngicos para uso dermatológico. Código ATC D01AE13.

Para uso tópico exclusivamente. Debido al poco tiempo en contacto con la piel (ver Posología y Forma de Administración) no se detectan concentraciones en sangre. PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN: Almacenarse en su envase y empaque original a temperaturas inferiores de 30°C. Manténgase fuera del alcance de los niños. Venta con receta médica. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: Sanofi-aventis de Colombia S.A. Bogotá. REGISTRO: SANTAFÉ: INVIMA: 2006 M.005710 R2. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN: 18 de Abril de 2006. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO: Octubre 2010. Referencias: 1) Información para prescribir Selsun® Amarillo, sanofi-aventis de Colombia S.A. 2) Reporte de Farmacovigilancia: Selsun® Amarillo, sanofi-aventis de Colombia S.A. Material dirigido al cuerpo médico exclusivamente.

SANOFI

Material dirigido exclusivamente al cuerpo médico.

Información prescriptiva completa a disposición del médico, en la Dirección Médica de sanofi-aventis de Colombia S.A. Transversal 23 N° 97-73, Pisos 8 y 9. Teléfono: 6214400 Fax: 7444237, Bogotá Colombia.

Células reguladoras en cáncer de piel melanoma y no melanoma

Regulatory cells in skin cancer melanoma and nonmelanoma

Cristina Escobar¹, Margarita María Velásquez²

1. Médica, residente de segundo año, Dermatología, Universidad de Antioquia.
2. Dermatóloga, Doctora en Ciencias Básicas Biomédicas, énfasis en Inmunología. Jefe Sección de Dermatología, Grupo Investigación Dermatológica, GRID. Universidad de Antioquia.

Resumen

Las células T reguladoras (Treg) CD4+CD25+FOXP3+ son cruciales para el mantenimiento de la tolerancia y la prevención de la autoinmunidad. Su deficiencia se asocia con enfermedades autoinmunitarias y alergias, y su aumento se relaciona con el cáncer. La manipulación de las Treg es un objetivo de los estudios de inmunología del cáncer, debido a los potenciales efectos antitumorales. Las células Treg se producen en el timo y en la periferia. La radiación ultravioleta es capaz de suprimir la respuesta inmunitaria en la piel, entre otros mecanismos, por la inducción de las Treg, y esto se asocia al desarrollo de cáncer de piel melanoma y no melanoma.

En este artículo se revisan los aspectos esenciales de las células Treg, su relación con la radiación ultravioleta y el cáncer, específicamente el cáncer de piel melanoma y no melanoma.

PALABRAS CLAVE: células T reguladoras, cáncer de piel, melanoma, carcinoma basocelular, carcinoma escamocelular.

Summary

Regulatory T cells CD4+CD25+FOXP3+ are crucial for maintaining tolerance and preventing autoimmunity. Its deficiency is associated with autoimmune diseases and allergies and their increase is related to cancer. The manipulation of Treg is an objective in studies of cancer immunology, due to potential anti-tumor effects.

Treg cells are produced in the thymus and the periphery. Ultraviolet radiation is capable of suppressing the immune response in the skin, including the induction of Treg and is associated to the development of melanoma and nonmelanoma skin cancer.

This article reviews the essential aspects of Treg cells, its relationship with the ultraviolet radiation and cancer, specifically melanoma and nonmelanoma skin cancer.

KEYWORDS: Regulatory T cells, skin cancer, melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma.

Correspondencia:

Margarita María Velásquez
Email: mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 7 de Febrero de 2011.

Aceptado: 17 de Julio de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La tolerancia es la falta de respuesta efectora a un antígeno. Un antígeno puede inducir tolerancia ("tolerógeno") o inmunidad ("inmunógeno") y esto se debe en parte a sus características químicas, la vía de ingreso y su

dosis. La tolerancia a los autoantígenos se da porque los linfocitos que reconocen los antígenos propios mueren, son inactivados o cambian de especificidad. Se puede inducir tolerancia en linfocitos autorreactivos inmaduros en los órganos linfoides generadores (médula ósea y timo: tolerancia central) o en los órganos linfoides pe-

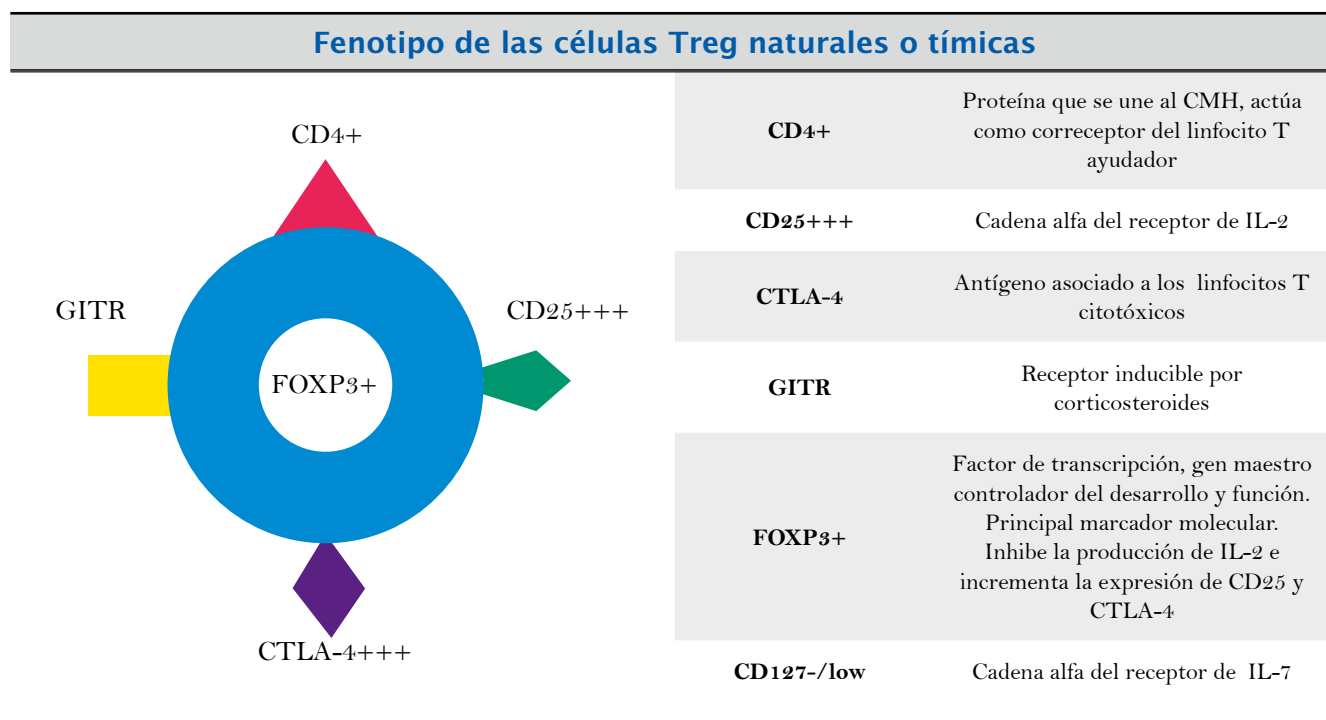


FIGURA 1. Fenotipo de las células Tregs naturales o tímicas. Las células Tregs se caracterizan por la expresión constitutiva y alta de CD25, CTLA-4 y GITR. Estos marcadores no son exclusivos de la población reguladora, en las células T convencionales incrementan luego de la activación. El mejor marcador molecular a la fecha es FOXP3, un factor regulador de la transcripción asociado al fenotipo y la función de las Tregs naturales. Mutaciones en FOXP3 producen la enfermedad denominada IPEX (de sus siglas en inglés, *immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome*).

riféricos (ganglios linfáticos, tejido linfoide asociado a mucosas, bazo: tolerancia periférica).

En los linfocitos T, los mecanismos de tolerancia central se producen en el timo. Los linfocitos que poseen receptores competentes en el reconocimiento de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), son seleccionados positivamente y pasan a un segundo proceso, en el cual se seleccionan negativamente aquellos que tienen gran avidez y afinidad por los antígenos propios, los cuales mueren en el timo. Sólo los linfocitos capaces de reconocer los antígenos propios con poca avidez y afinidad pasan a la periferia, donde se convierten en linfocitos efectores o en células reguladoras inducidas, según las señales que reciban del microambiente y del tipo de células presentadoras de antígeno. Otro mecanismo de tolerancia central es la generación de células reguladoras naturales CD4+CD25+FOXP3+, las cuales, a pesar de reconocer los autoantígenos con gran avidez, no son eliminadas.

En los mecanismos de tolerancia periférica, los linfocitos T maduros no montan una respuesta efectora a los antígenos propios por mecanismos de anergia, eliminación (por apoptosis) o supresión. La anergia se desencadena por el reconocimiento del antígeno mediante el receptor

del linfocito T (*T cell receptor*, TCR) en ausencia de señales coestimuladoras, la apoptosis se da por la falta de citocinas que permitan la supervivencia, por la activación de las caspasas por la vía mitocondrial o por la vía del receptor de muerte celular FAS-FASL. La supresión se puede dar por mecanismos dependientes del contacto con la célula o por factores solubles (dependiente de citocinas). Entre los mecanismos de acción está la competencia por la IL-2, citocina necesaria para expansión de las células T activadas, gracias a que las células Treg expresan grandes cantidades de la cadena alfa del receptor de IL-2 (CD 25)^{1,2,3}.

Células T reguladoras

Inicialmente llamadas células supresoras, las mejor estudiadas a la fecha son las células reguladoras CD4+, entre las que están las células Treg naturales CD4+CD25^{high}FOXP3+ generadas en el timo y las células reguladoras inducidas a partir de células T vírgenes en la periferia (células T extratímicas, Tr1 y Th3).

En la **FIGURA 1** se describen las principales moléculas asociadas al fenotipo de las células Treg. Desempeñan un papel importante en la represión de las respuestas autoinmunitarias mediante la inhibición de las células T auto-

rreactivas. Constituyen, aproximadamente, de 5 a 10% de todas las células T CD4+. Algunas de las características de las células Treg CD4+CD25^{high}FOXP3 son su estado de anergia (requieren grandes dosis de IL-2 para proliferar), su capacidad para inhibir activamente células T CD4+CD25-, las células T CD8, las células dendríticas, las células asesinas naturales (*natural killer*), las células T asesinas naturales (NKT) y las células B^{4,5,6,7}.

Tipos de células reguladoras

- **Células T reguladoras naturales o tímicas CD4+CD25+FOXP3+**: expresan constitutivamente grandes cantidades de CD25, el receptor inducible por corticosteroides (*Glucocorticoid-Induced TNF-related Protein Receptor*, GITR) y el antígeno asociado a los linfocitos T citotóxicos 4 (*Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*, CTLA-4).
- **Células T reguladoras inducidas, Tr1 y Th3**: son generadas en los tejidos periféricos a partir de linfocitos T vírgenes, al ser activados por células semimaduras presentadoras de antígenos, altas concentraciones de IL-10 en el microambiente celular y otras células reguladoras. Las Tr1 secretan especialmente IL-10 y, las Th3, TGF- β ; suprimen la respuesta inmunitaria mediante un mecanismo dependiente de citocinas. El FOXP3 no está constitutivamente expresado en esta población de células.

- **Células reguladoras CD8+CD28-**
- **Células reguladoras NKT⁸**

En la FIGURA 2 se presentan los diferentes tipos de células reguladoras.

En este artículo de revisión nos referiremos principalmente a las dos primeras.

El factor de transcripción que juega un papel importante en el desarrollo y el compromiso de linaje de las células Treg naturales, es FOXP3, un miembro de la familia *Forkhead*. El FOXP3 ha sido llamado el gen maestro controlador del desarrollo y función de ellas. También se considera el principal marcador molecular. El FOXP3 suprime la producción de IL-2, IL-4 e IFN γ . La expresión de FOXP3 puede ser inducida al estimular células mononucleares con anti-CD3 más anti-CD28; las células que se generan tienen función reguladora y son capaces de disminuir la proliferación de células efectoras, como lo hacen las reguladoras naturales. El TGF- β es una de las principales citocinas relacionadas con la inducción de células Treg; el TGF- β convierte células CD4+CD25- en células reguladoras CD4+CD25+^{2, 4,5, 9, 10, 11}.

Para activar los linfocitos T e iniciar la respuesta inmunitaria, se necesitan dos señales; la primera es el reconocimiento de antígenos mediante el receptor del linfocito T y la segunda es la coestimulación. Por lo tanto, la activación y el estado de maduración de las células dendríticas, constituyen la encrucijada entre la inducción

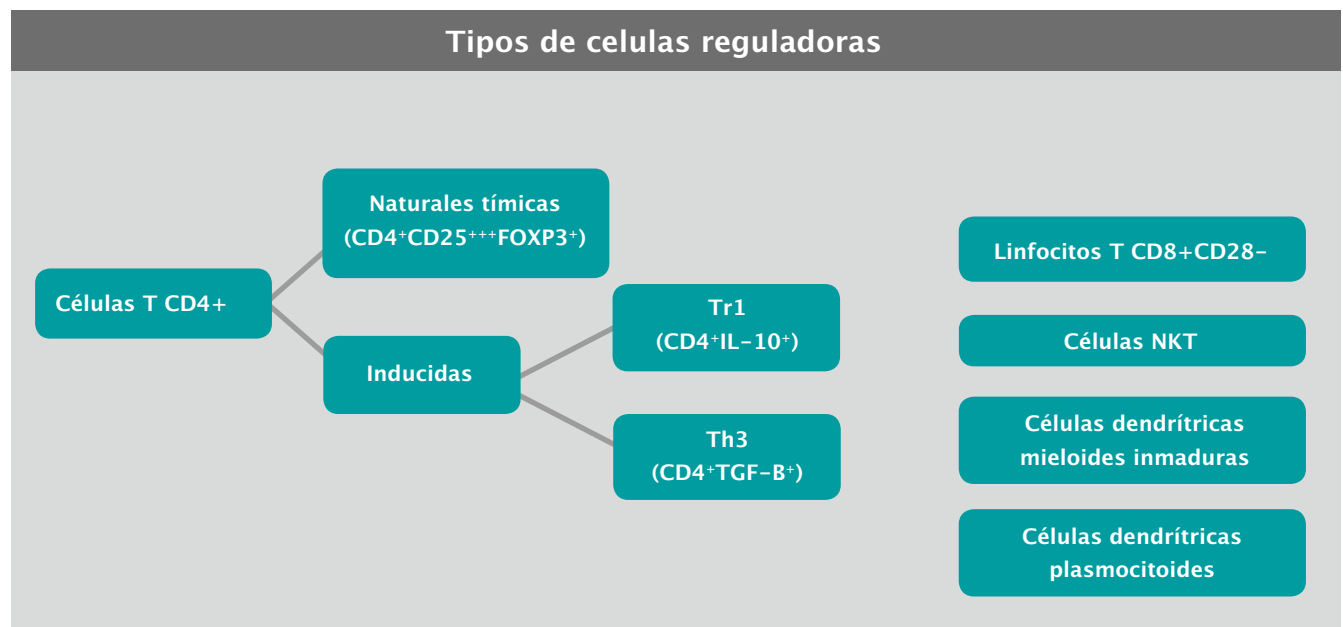


FIGURA 2. Diferentes poblaciones celulares con capacidad de regular la respuesta inmune. Las células reguladoras mejor caracterizadas son las CD4+. Otras células son los linfocitos T CD8+CD28-, los que ejercen su acción modificando a las células presentadoras de antígenos e induciendo la expresión de ILT3 e ILT4, que las convierte en tolerogénicas. Las células dendríticas mieloides inmaduras y las células dendríticas plasmocitoides productoras de IDO inducen anergia en los linfocitos T y favorecen la generación de nuevas células reguladoras.

de una respuesta inmunitaria efectora o la inducción de tolerancia. La estimulación de células T con una dosis baja de antígeno en ausencia de coestimulación, favorece la conversión de las células CD4+CD25- vírgenes en células T reguladoras inducidas^{12,13}.

Las células dendríticas maduras se consideran inductoras de la respuesta de proliferación de las células T efectoras, mientras que las células dendríticas inmaduras favorecen la inducción de células reguladoras^{5,8,14,15}.

Las Treg pueden suprimir la actividad de las células T que han recibido una señal débil o moderada en el receptor del linfocito T, pero no pueden suprimir las células T que reciben una señal de gran avidez del receptor del linfocito T, como las que se observan en las respuestas de memoria a los agentes patógenos peligrosos^{8,16,17}.

Una característica importante de las Treg es la falta de respuesta de proliferación a la activación del receptor del linfocito T y a la estimulación de anticuerpos "mitogénicos". Por lo tanto, se les atribuye un fenotipo anérgico. Dependen de la IL-2 exógena, e inhiben su transcripción en las células T convencionales CD25-. Las células reguladoras juegan un papel en la supresión de respuestas a infecciones virales, bacterianas y por protozoos. También, se ha encontrado que suprimen la inmunidad protectora antitumoral. En cambio, al bloquear su función por medio de un anticuerpo contra el CTLA-4, se induce un aumento en la respuesta antitumoral protectora⁴.

El fenotipo de las células reguladoras se caracteriza por la importante expresión constitutiva de CD25, CTLA-4, neurofilina 1 y GITR. También, se ha sugerido que la granzima B, la perforina, IL-10 y TGF- β median la supresión de las Treg. Los receptores de quimiocinas como CCR4 y CCR8, permiten la migración de las Treg en respuesta a sus ligandos, CCL22 y CCL17, y desempeñan un papel importante en la regulación de la homeostasis de las células Treg. La IL-2 es importante para el desarrollo y el mantenimiento de las Treg^{8,15,18}.

Los mecanismos de acción no están del todo entendidos, pero se pueden dividir en contacto de célula con célula y en mecanismos dependientes de citocinas. Pueden ser independientes de las células presentadoras de antígenos y ejercer su actividad supresora mediante la liberación de IL-10 y TGF- β ; efecto expectante o del transeúnte, porque actúan de forma "indirecta" sobre las células presentes en el microambiente celular. Se propone que las células T CD4+CD25+ que constitutivamente expresen CTLA-4 (tienen gran afinidad por CD80 y CD86 en las células dendríticas), inducen la expresión de indolamino 2,3-dioxigenasa (IDO), que cataliza el paso inicial y limita la velocidad de degradación del triptófano; esto produce deficiencia de este aminoácido, esencial en la proliferación de células T efectoras. Si no hay triptófano, estas células efectoras sufren apoptosis^{4,5,19,20}.

Células T reguladoras en piel

En la piel se encuentran todos los tipos celulares del sistema inmunitario, además de células únicas, como las células de Langerhans y los queratinocitos, que también producen factores inmunitarios estimulantes y presentan antígenos. Varias células juegan un papel importante en la regulación inmunitaria; unas de las más importantes son las células Treg que interactúan con las células dendríticas, puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, y las vuelven "tolerogénicas" y así, incluso, ayudan a la proliferación de las Treg^{19,21}.

Otra población de células que juega un papel importante en limitar la respuesta inmunitaria, son las células mieloides supresoras, que regulan a la baja las respuestas policlonales y específicas de antígeno de las células T y B^{6,16}.

Homeostasis

La respuesta inmunitaria a ciertos factores inflamatorios resulta en daño tisular que podría ser más intenso si no hubiera la interferencia de mecanismos reguladores. Como ya se ha especificado, las células Treg ayudan a limitar los daños causados por una respuesta inmunitaria vigorosa. Un exceso en la actividad de las Treg puede resultar en la falla de control hacia una infección o al cáncer, y la disminución en su actividad puede causar intensa inflamación y autoinmunidad¹⁹.

Células Treg y radiación ultravioleta

La radiación ultravioleta puede ser absorbida por una gran variedad de moléculas orgánicas y puede iniciar reacciones fotoquímicas que alteran estos cromóforos u otras partículas en reacciones químicas posteriores. Esas moléculas alteradas no estarían de otra forma en la piel y pueden ser detectadas como extrañas (neoantígenos no propios), por lo que son eliminadas y no causan problema. Una reacción inmunitaria para eliminarlas no sería deseable, porque el resultado sería una piel crónicamente inflamada luego de la exposición al sol. La supresión de esta reacción parecería, por lo tanto, algo fisiológico.

El lado negativo de la inmunosupresión inducida por la radiación ultravioleta, es que puede inhibir la reacción frente a una infección o contra el cáncer de piel. Pareciera, entonces, que la piel lleva a cabo un acto de equilibrio entre la eliminación de las células neoplásicas y la supresión en contra de células expuestas a la radiación ultravioleta, este balance puede sufrir aberraciones transitorias^{22,23,24}.

El amortiguador celular más importante de la radiación ultravioleta es el ADN. Los genes se dañan con facilidad y, sin la reparación adecuada de ese daño, pueden surgir mutaciones que, a su vez, pueden conducir a la

transformación maligna. La radiación más genotóxica es la ultravioleta B, que no penetra mucho más allá de la epidermis. La radiación ultravioleta B presente en los rayos solares (290 a 320 nm), suprime la respuesta inmunitaria, especialmente impulsada por la respuesta inmunitaria de Th1, lo que da lugar a la exacerbación del cáncer de piel y enfermedades infecciosas^{25,26}.

La exposición a la radiación ultravioleta induce células Treg productoras de IL-10 (Tr1 like), con expresión variable de FOXP3²⁷⁻³¹.

La radiación ultravioleta genera vitamina D3 activa en la piel y la 1,25(OH)2D3 funciona como un fuerte potenciador del ligando receptor activador del factor nuclear kappa B (*Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand*, RANKL). Con la estimulación vía RANK-RANKL, la célula de Langerhans migra a los ganglios linfáticos de la piel e induce la expansión de las Treg, lo cual resulta en inmunosupresión sistémica e inducción de tolerancia. La inducción de las Treg por radiación ultravioleta depende de manera crucial de la migración de células de Langerhans, las principales células presentadoras de antígenos de la piel a los ganglios linfáticos, y de la presencia de ADN con daño inducido por la radiación UV en las células de Langerhans^{22,23,24,27,32,33,34}.

La deficiencia de IL-12 aumenta la proliferación celular del tumor, induce la supresión inmunitaria y reduce la reparación de ADN dañado por la radiación ultravioleta B, lo que lleva a un aumento de la fotocarcinogénesis en ratones. En la epidermis se origina el cáncer de piel melanoma y no melanoma, y los queratinocitos son la mayor población en ella (más de 90%). Las células de Langerhans y los queratinocitos son capaces de secretar o sintetizar IL-12^{31,35,36,37}.

Se ha demostrado que la expresión epidérmica de CD254 y RANKL conecta la radiación ultravioleta con la inmunosupresión y el fenotipo tolerogénico de las células dendríticas y la expansión de células T reguladoras¹⁴.

El daño del ADN inducido por la luz ultravioleta, también desencadena de manera importante la inducción de las células reguladoras. La migración de las células dendríticas que contienen ADN dañado parece compensar la producción de células Treg en el ganglio linfático. Las Treg inducidas por la radiación ultravioleta juegan un papel importante en la fotocarcinogénesis. Junto con la genotoxicidad directa y la consiguiente transformación en células cancerosas, la exposición crónica a radiación ultravioleta parece dirigir la respuesta inmunitaria frente al tumor hacia la tolerancia en lugar de la citotoxicidad tumoral específica^{4,6}.

Células Treg y cáncer

El problema con las células tumorales es que son células

autólogas que se han transformado de manera sutil, lo que puede hacer que no sean eficientemente presentadas y reconocidas por el sistema inmunitario. En general, a pesar de la expresión de varios antígenos inmunogénicos en los tumores e, incluso, de la presencia de células citotóxicas específicas para esos antígenos, el sistema inmunitario no parece ser muy efectivo en montar una respuesta efectora que permita erradicar la expansión clonal de células autólogas con transformación maligna^{22,38}.

Las células Treg se encuentran en los tumores sólidos y en los hematológicos; un mal pronóstico y una disminución de las tasas de supervivencia, guardan una estrecha correlación con la mayor frecuencia de estas células^{39,40}.

Si bien la actividad supresora de las Treg puede ser beneficiosa en ciertas circunstancias, se ha postulado que pueden suprimir la muerte del tumor por células efectoras y afectar la inmunidad tumoral. Además, parece haber un aumento en las células Treg en la sangre de pacientes con cáncer. En los modelos animales, el agotamiento de las células CD4+CD25+ produce una respuesta inmunitaria potente en tumores, incluido el melanoma, lo que resulta en la erradicación del tumor. Además, este agotamiento puede aumentar la capacidad inmunógena de las vacunas contra el melanoma. El efecto terapéutico de la ciclofosfamida también puede explicarse por su efecto inmunosupresor en las células Treg^{19,41}.

Las células tumorales y los macrófagos circundantes producen la quimiocina CCL22 que media el tráfico de las Treg al tumor por vía de la quimiocina CCR4. La prostaglandina E2 derivada del tumor, aumenta la actividad de las Treg y la expresión de FOXP3. La inhibición de la COX2 resultó en una disminución de la frecuencia de células Treg, la expresión de FOXP3 y la disminución de la carga tumoral. En el melanoma maligno, el aumento de las Treg está relacionado con incremento del nivel sérico de ferritina H, que lleva a la activación de las células Treg productoras de IL-10^{8,42}.

El aumento de las Treg en pacientes con cáncer se debe a la proliferación activa y no sólo a la redistribución de otros compartimentos (órganos linfoides secundarios y médula ósea). Esto, en combinación con la atracción propuesta de las células Treg al tumor mediante las CCL22/CCR4 y la inducción de células Treg por prostaglandina E2 (PGE2) o ferritina H-, podrían ser los posibles mecanismos responsables de la expansión de las células Treg en pacientes con cáncer^{43,44}.

Se ha demostrado que el crecimiento metastásico de los tumores está asociado con una pérdida de expresión del CMH y de otras proteínas implicadas en el procesamiento de péptidos antigénicos (*Antigen Peptide Transporter 1*, TAP1), con lo que se establece que regulan la presentación de epítomos activadores de células T. Otras estrategias son la producción de factores inmu-

nosupresores derivados de tumor, como TGF- β e IL-10, y el aumento de las células Treg. Se ha demostrado el impacto negativo de las células Treg en la generación de linfocitos T citotóxicos específicos de tumor, así como sobre los mecanismos efectores mediados por la respuesta inmunitaria innata⁸.

Se sabe que los tumores inducen respuesta inmunitaria, pero su crecimiento está determinado por este sistema de defensa y evoluciona para escapar de él. Por otra parte, los linfocitos que infiltran el tumor, derivados de melanoma o creados genéticamente para ser específicos de melanoma, han tenido cierto éxito en el tratamiento de las fases avanzadas de la enfermedad, cuando otras modalidades han fallado. En algunos pacientes esto no funciona, en parte, por las células reguladoras que actúan como inmunosupresoras. De hecho, los pacientes con melanoma tienen aumento en las Treg y esto se correlaciona con el estadio. Esta asociación también se ve en otros tipos de cáncer de piel no melanoma. La capacidad de expandir las células Treg provee un mecanismo de escape inmunitario, permitiendo la progresión tumoral. Estas células suprimen la inmunidad antitumoral por medio de células NK y células T efectoras, y alteran macrófagos a un fenotipo supresor M2, que permiten que el tumor escape de la vigilancia inmunitaria. El papel de las células Treg en la progresión tumoral se ha confirmado por la demostración de la inmunidad antitumoral y la regresión del tumor luego de su agotamiento⁴¹.

La eliminación de las células Treg es un objetivo de los estudios de inmunología del cáncer, debido a los grandes efectos antitumorales derivados de su agotamiento. Varias estrategias han surgido, incluyendo la quimioterapia, el uso de anticuerpos anti-CD25, el bloqueo del CTLA-4 y de la diftotoxina denileucina (Ontak®)⁴⁵.

Se cree que las Treg pueden causar un impacto negativo en la efectividad de inmunoterapias, como la de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el tumor, por ejemplo, trastuzumab y rituximab. La disminución de las células Treg puede convertirse en una estrategia exitosa contra el cáncer. De hecho, en un modelo de ratón, la eficacia de la vacuna contra el melanoma mejoró considerablemente con la disminución de células Treg.

En conclusión, la manipulación de las Treg en términos de frecuencia y actividad funcional, debe tenerse en cuenta en el arsenal terapéutico para aumentar la inmunidad tumoral en los seres humanos. Pero, ¿cómo eliminarlas o revertir su función supresora? Una opción es eliminar las células Treg CD25+ por medio de un anticuerpo específico, como el Ontak® (una proteína de fusión de toxina diftérica e IL-2). Sin embargo, como el marcador CD25+ no es específico de las Treg y está en todas las células T activadas, este tratamiento, además de eliminar las Treg, eliminaría las células T efectoras. Por

lo tanto, se necesitan reactivos más efectivos para disminuir las Treg en pacientes con cáncer^{8,17,43}.

Todavía no se sabe si hay especificidad tumoral en las Treg. Se ha demostrado en ciertos clones, pero todavía su entendimiento es limitado, en parte por la dificultad de cuantificarlas; la mayoría de los métodos son indirectos, por falta de marcadores de superficie específicos que permitan el seguimiento *in vivo* de estas células^{8,41,45}.

La autoinmunidad y la inmunidad del cáncer pueden ser dos caras del mismo mecanismo inmunitario, y muchos de los tratamientos para eliminar las Treg han terminado en autoinmunidad. Como la mayoría de antígenos expresados por el tumor son antígenos propios, no mutados, normales, es posible que la mayoría de los tumores inhiban una respuesta inmunitaria eficaz. Esto se ha evidenciado porque el agotamiento de células T CD 25+ y el bloqueo del GTR *in vivo* con anticuerpos, podrían aumentar la reactividad a los antígenos propios conocidos y mejorar el rechazo del tumor en ratones.

Otras señales “de peligro”, como la señalización mediante receptores de tipo *toll*, pueden llevar a una inclinación de la balanza a favor de una respuesta inmunitaria contra antígenos del cáncer mediante la inversión de la inmunosupresión mediada por células T_{reg}^{5,39}.

Células Treg y melanoma

El melanoma surge de la transformación maligna de los melanocitos en la unión dermo-epidérmica o de melanocitos de nevos displásicos. En los últimos años ha tenido un incremento notorio. Es la principal enfermedad mortal que se origina en la piel y es responsable de 80% de las muertes por cáncer de piel. Es una de las causas más frecuentes de muerte en hombres y se ve en pacientes relativamente jóvenes. Su detección temprana cambia de manera importante el pronóstico. La tasa de supervivencia disminuye cuando hay metástasis a los ganglios linfáticos.

Entre los principales factores de riesgo están la predisposición genética y la exposición al sol. Cuando está en un estadio temprano, el tratamiento es la resección; en los estadios IIB y III con riesgo de recurrencia, se requiere el uso de IFN α con beneficios no muy claros en cuanto a supervivencia. Para los estadios IV con metástasis a distancia, el tratamiento se considera paliativo; se ha usado una gran lista de agentes quimioterapéuticos, también con resultados decepcionantes. Ahora la esperanza está puesta en la inmunoterapia. En la actualidad se están desarrollando varios estudios de vacunación e, incluso, hay enfoques terapéuticos como el tratamiento anti-Bcl2, Ontak® y vacunas de células dendríticas, entre otros^{46,47}.

La respuesta inmunitaria en caso de melanoma rara vez es curativa, lo que sugiere la existencia de cierta

inmunosupresión. El melanoma evade el sistema inmunitario mediante el aumento de células reguladoras CD4+CD25+FOXP3+ y un aumento en la ferritina H. La liberación de ferritina H da lugar a la activación de células Treg funcionales productoras de IL-10. También, se ha demostrado la expresión de FOXP3 ARNm en el subconjunto de las Treg. Las células Treg CD4+D25+FOXP3+ se encuentran en los nevos atípicos de la unión y compuestos, y en los melanomas en fase de crecimiento radial, lo que sugiere que inducen inmunotolerancia en la fase inicial de la génesis del melanoma y favorecen el crecimiento del melanoma. La frecuencia de las Treg aumenta con la progresión de la enfermedad y su acumulación en pacientes con melanoma avanzado se correlaciona con una reducción general de la capacidad de respuesta de las células T a antígenos de memoria, tales como el toxoide tetánico y la tuberculina. Su evaluación dentro del tumor podría ser útil para fines de pronóstico y seguimiento^{8,21}.

Como ya se ha dicho anteriormente, la eliminación de los linfocitos Treg puede ser una opción para contrarrestar la autotolerancia y liberar las propiedades antitumorales de los linfocitos circulantes. El uso de proteínas de fusión que vinculan moléculas citotóxicas con blancos receptores, proporciona una aproximación a este problema. Uno de estas aproximaciones se hizo con Ontak®, (*denileukin diftotox* o DAB389IL-2), una proteína de fusión de la IL-2 y la toxina de la difteria. Considerando que los linfocitos T reguladores son los únicos linfocitos T en reposo circulantes que expresan con gran afinidad el receptor de IL-2 (IL-2R), se desarrolló la Ontak® para dirigir la acción contra citocinas de la toxina de la difteria, al unirse a células que expresen IL-2R y que puedan mediar la interiorización de la toxina. Ya se había documentado el éxito de esta toxina en pacientes con linfoma de células T cutáneo, en linfoma folicular no Hodgkin y en enfermedad de injerto contra huésped aguda resistente a esteroides, aunque, en un estudio, no causó disminución en las células Treg ni regresión del melanoma metastásico^{4,5}.

Un enfoque que parece tener mejores resultados es la vacuna basada en células dendríticas combinada con Ontak® que, en un estudio, demostró ser capaz de restaurar la inmunidad de las células T, incluso en pacientes con melanoma en la etapa avanzada, probablemente debido a una reducción del nivel de las Treg. Aunque hay controversia con otro estudio, esta confusión puede deberse a la falta de un marcador único específico en las células Treg que puede hacer que se confundan con células T ayudadoras. La eficacia también depende del estadio del melanoma; en la fase IV, el efecto estimulante de la vacuna fue transitorio; sólo en los pacientes libres de tumor en la fase II, detectado más de un año después

de la última vacunación, se indujo una respuesta inmunitaria duradera. Esta discrepancia nuevamente indica que las células Treg desempeñan un papel importante en la inmunosupresión general de los pacientes con tumor, aunque no exclusivo. Otros factores parecen tener un impacto importante en la respuesta general específica de antígeno de las células T de pacientes con melanoma es estadios tardíos y se deben seguir investigando^{22,48,49,50}.

Células Treg y cáncer no melanoma

La incidencia del cáncer de piel inducido por la radiación ultravioleta está creciendo rápidamente y representa más de 40 % de todos los cánceres humanos. La exposición a los rayos de onda media (rayos ultravioleta B, 290 a 320 nm) juega el papel principal en la inducción de cáncer de piel no melanoma. La gran mayoría de las lesiones del ADN inducidas por rayos ultravioleta B se eliminan por la reparación por escisión de nucleótidos (*Nucleotide Excision Repair*; NER), el sistema esencial de reparación del ADN endógeno. Las citocinas inmunomoduladoras, como la IL-10, pero también citocinas Th1 como la IL-12, reducen el daño del ADN⁵¹.

La exposición de la piel a la radiación ultravioleta B resulta en una variedad de efectos biológicos, incluyendo inflamación, inducción de agresión por oxidación, formación de quemadura solar, daño en el ADN y alteraciones inmunológicas, todos los cuales juegan un papel importante en el desarrollo del cáncer de piel melanoma y no melanoma^{35,52}.

Aunque los tumores de piel son muy inmunógenos, la exposición a la radiación ultravioleta es conocida por suprimir la respuesta inmunitaria mediante las células Treg. El antígeno CTLA-4 interactúa con las células presentadoras de antígenos para inhibir la activación de las células T.

Los receptores de trasplante de órganos, que se mantienen muy inmunodeprimidos para prevenir el rechazo de órganos, tienen un riesgo 65 veces mayor de desarrollar carcinoma de células escamosas y 10 veces mayor de desarrollar carcinoma de células basales. El CTLA-4 juega un papel importante en la supresión inmunitaria inducida por la radiación ultravioleta, así como en el desarrollo de cáncer de piel. La incidencia acumulativa en receptores de trasplante en Queensland, Australia, aumentó de 7% después de un año del tratamiento inmunosupresor, a 82% después de 20 años. La incidencia de cáncer de piel es proporcional a la intensidad de la inmunosupresión^{12,52,53,54}.

Carcinoma basocelular

El carcinoma basocelular es el cáncer más común en los humanos y es causado por la radiación ultravioleta o por

mutaciones en el gen *PTCH* (proteína homóloga en parches). Puede ser localmente invasivo, destructivo pero de crecimiento lento y pocas veces hace metástasis. Puede sufrir regresión espontánea en algunas circunstancias, lo cual es potencialmente mediado por el sistema inmunitario. Aunque el tratamiento generalmente es la resección con bordes libres, se han utilizado modificadores de la respuesta inmunitaria, incluidos IFN α e imiquimod, con diversos grados de éxito (entre 75 y 96 %) ⁴⁶.

Se ha encontrado un aumento considerable en las células Treg FOXP3+ en la dermis yuxtatumoral de pacientes con carcinoma basocelular; las células T FOXP3+ se detectan en los márgenes pseudocapsulares, y penetrando en los nódulos tumorales. Hay una mayor expresión de IL-4, IL-10 e CCL22, lo que favorece un entorno Th2, y un aumento de la expresión de genes asociados al interferón, que favorece el Th1. La quimiocina responsable de la quimiotaxis de las Treg, la CCL2, también se encuentra aumentada.

En este tipo de cáncer, la presencia de células Treg alrededor de los nódulos tumorales, puede atenuar la función de las células dendríticas y las T efectoras. Los mecanismos no están del todo claros, pero se propone que puede ser impidiendo la maduración de las células dendríticas o suprimiendo la expresión de sus coestimuladoras. La radiación ultravioleta puede aumentar la IL-10, lo que también contribuye al ambiente inmunosupresor ⁵⁵.

Las respuestas inmunitarias de la piel pueden ser importantes para limitar la propagación de los tumores cutáneos y aprovechar el potencial antitumoral de la inmunidad, por lo que pueden servir para optimizar los tratamientos no quirúrgicos.

Carcinoma escamocelular

El carcinoma escamocelular es el segundo tumor cutáneo maligno en frecuencia y se deriva de los queratinocitos de la epidermis. La exposición solar es el principal factor etiológico, pero puede ser causado por el virus del papiloma humano (HPV) y el arsénico, entre otros. Se disemina más rápidamente que el carcinoma basocelular, pero sigue teniendo un crecimiento relativamente lento y puede hacer metástasis, incluso, a los órganos internos ⁴⁶.

El sistema inmunitario parece ser muy exitoso en la protección contra los carcinomas escamocelulares, por el hecho de que la supresión de la inmunidad celular en los pacientes con trasplante renal aumenta de manera importante el riesgo de estos tumores en las áreas de piel expuestas al sol. Muchos factores pueden estar involucrados en este proceso, incluidos los medicamentos, como la azatioprina o la ciclosporina que, junto con la radiación ultravioleta A, pueden aumentar sinérgicamente

el poder mutágeno. En cambio, la restauración o mejora de una respuesta inmunitaria, por aplicación tópica o sistémica de inmunomoduladores, como el IFN o el imiquimod, se ha convertido en una estrategia terapéutica exitosa para el tratamiento del cáncer de piel ^{8,14,51}.

Los pacientes con carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello, tienen una frecuencia significativamente elevada de células Treg y estas células son más sensibles a la apoptosis que las otras, lo que podría insinuar una rápida rotación en la circulación periférica. No obstante, todavía se desconoce cómo esta mayor sensibilidad de las Treg a la apoptosis influencia su frecuencia ⁸.

Los carcinomas escamosos parecen ser más agresivos en los receptores de trasplantes que en personas inmunocompetentes. Tienden a recurrir y a hacer metástasis más rápidamente ⁵³.

En un estudio en el que se compararon el carcinoma escamocelular, la enfermedad de Bowen y las queratosis actínicas, se encontró que el número de células Treg y de células dendríticas era mayor en los dos primeros, y se demostró que las Treg están implicadas en la progresión de este tipo de cáncer ¹⁴.

Conclusiones

Las células Treg CD4+ CD25+ constituyen, aproximadamente, 5 a 10% de todas las células T ayudadoras. Son una población única de células que se encarga de mantener la autotolerancia, y las alteraciones en su regulación inmunitaria están implicadas en el desarrollo y la progresión del cáncer. Al constituir un mecanismo activo de inmunosupresión, están en una posición única de ayudarle al sistema inmunitario a decidir cuándo y cuál tipo de respuesta debe ser montada hacia determinado antígeno. Una manipulación estratégica de las células Treg, para modificar su actividad y su número, puede ser de gran beneficio clínico. Se podrían aumentar en enfermedades autoinmunitarias, alergia y trasplantes, y disminuir en cáncer y enfermedades infecciosas.

Referencias

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Sexta edición. Barcelona, España: Elsevier Inc.; 2008.
2. Jiang H, Chess L. Regulation of immune responses by T cells. *N Engl J Med*. 2006;354:1166-76.
3. M.G. Label, R.Kolliker-Frers,A.Woscoff, P.Troielli. Regulación de la respuesta inmune. Células T reguladoras-supresoras. Parte I. *Dermatología Argentina*. 2005; 11:132- 7
4. Beissert S, Schwarz A, Schwarz T. Regulatory T cells. *J Invest Dermatol*. 2006; 126:15-24.
5. Fehérvári Z, Sakaguchi S. CD4 + Tregs and immune control. *J Clin Invest*. 2004; 114:1209-17.

6. Lima HC. Role of regulatory T cells in the development of skin diseases. *An Bras Dermatol.* 2006; 81:269-81.
7. Melencio L, McKallip RJ, Guan H, Ramakrishnan R, Jain R, Nagarkatti PS, *et al.* Role of CD4(+)CD25(+) T regulatory cells in IL-2-induced vascular leak. *Int Immunol.* 2006; 18:1461-71.
8. Wang HY, Wang RF. Regulatory T cells and cancer. *Curr Opin Immunol.* 2007; 19:217-23.
9. Luis J, Parias G, Giraldo VED, Velásquez-Lopera MM. Foxp3: Controlador maestro de la generación y función de las células reguladoras naturales. *Inmunología* 2010; 291-11.
10. Dudda JC, Perdue N, Bachtanian E, Campbell DJ. Foxp3+ regulatory T cells maintain immune homeostasis in the skin. *J Exp Med.* 2008; 205:1559-65.
11. Polansky JK, Kretschmer K, Freyer J, Floess S, Garbe A, Baron U, *et al.* DNA methylation controls Foxp3 gene expression. *Eur J Immunol* 2008; 38(6):1654-63.
12. Cavanagh LL, Halliday GM. Dendritic epidermal T cells in ultraviolet-irradiated skin enhances skin tumor growth by inhibiting CD4+ T-cell-mediated immunity. *Cancer Res J.* 1996; 56:2607-15
13. Fu B-Mang, He X-Shun, Yu S, Hu A-bin, Zhang J, Ma Y, *et al.* A tolerogenic semimature dendritic cells induce effector T-cell hyporesponsiveness by activation of antigen-specific CD4+CD25+ T regulatory cells that promotes skin allograft survival in mice. *Cell Immunol* 2009; 261:69-76.
14. Jang TJ. Prevalence of Foxp3 positive T regulatory cells is increased during progression of cutaneous squamous tumors. *Yonsei Med J.* 2008; 49:942-8.
15. D'Ambrosio D. Regulatory T cells: How do they find their space in the immunological arena?. *Semin Cancer Biol.* 2006; 16:91-7.
16. Clark RA. Skin-resident T cells: The ups and downs of onsite immunity. *J Invest Dermatol.* 2010; 130:362-70.
17. Beyer M, Schultze JL. Regulatory T cells in cancer. *Blood.* 2006; 108:804-11.
18. Wang R-F. CD8+ regulatory T cells, their suppressive mechanisms, and regulation in cancer. *Human Immunol* 2008; 69:811-4.
19. Birch KE, Reed JR, Akbar AN, Rustin MHA, Birch K. The immunomodulatory effects of regulatory T cells: Implications for immune regulation in the skin. *Br J Dermatol.* 2005; 152:409-17.
20. Prendergast GC, Metz R. IDO recruits Tregs in melanoma A side-by-side comparison of. *Cell Cycle.* 2009; 8:1818-22.
21. Ilkovitch D. Role of immune-regulatory cells in skin pathology. *J Leukoc Biol.* 2010; 89:1-9.
22. Gruijl FR. Ultraviolet radiation and tumor immunity. *Methods (San Diego, Calif.).* 2002; 28:122-9.
23. Beissert S, Loser K. Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. *Photochem Photobiol.* 2008; 84:29-34.
24. Wang L, Toda M, Saito K, Hori T, Horii T, Shiku H, *et al.* Post-immune UV irradiation induces Tr1-like regulatory T cells that suppress humoral immune responses. *Int Immunol.* 2008; 20:57-70.
25. Rana S, Byrne SN, MacDonald LJ, Chan CY-Y, Halliday GM. Ultraviolet B suppresses immunity by inhibiting effector and memory T cells. [Internet]. *Am J Pathol.* 2008; 172:993-1004.
26. Noonan FP, Muller HK, Fears TR, Kusewitt DF, Johnson TM, De Fabo EC. Mice with genetically determined high susceptibility to ultraviolet (UV)-induced immunosuppression show enhanced UV carcinogenesis. *J Invest Dermatol.* 2003; 121:1175-81.
27. Maeda A, Beissert S, Schwarz T, Schwarz A. Phenotypic and functional characterization of ultraviolet radiation-induced regulatory T cells. *J Immunol* 2008; 180:3065-71.
28. Loser K, Apelt J, Voskort M, Mohaupt M, Balkow S, Schwarz T, *et al.* IL-10 controls ultraviolet-induced carcinogenesis in mice. *J Immunol* 2007; 179:365-71
29. Schwarz a, Beissert S, Grosse-Heitmeyer K, Gunzer M, Bluestone JA, Grabbe S, *et al.* Evidence for functional relevance of CTLA-4 in ultraviolet-radiation-induced tolerance. *J Immunol* 2000; 165:1824-31.
30. Schwarz A, Maeda A, Ständer S, van Steeg H, Schwarz T. IL-18 reduces ultraviolet radiation-induced DNA damage and thereby affects photoimmunosuppression. *J Immunol* 2006; 176:2896-901.
31. Meeran SM, Katiyar S, Elmets CA, Katiyar SK. Interleukin-12 deficiency is permissive for angiogenesis in UV radiation-induced skin tumors. *Cancer Res.* 2007; 67:3785-93.
32. Schwarz T. Regulatory T cells induced by ultraviolet radiation. *Int Arch Allergy Immunol.* 2005; 445:1-7.
33. Loser K, Beissert S. Regulation of cutaneous immunity by the environment: An important role for UV irradiation and vitamin D. *Int Immunopharmacol.* 2009; 9:587-9
34. Ghoreishi M, Bach P, Obst J, Komba M, Fleet JC, Dutz JP. Expansion of antigen-specific regulatory T cells with the topical vitamin D analog calcipotriol. *J Immunol* 2009; 182:6071-8.
35. Katiyar S. Interleukin-12 and photocarcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007; 224:220-7
36. Meeran SM, Mantena SK, Meleth S, Elmets CA, Katiyar SK. Interleukin-12-deficient mice are at greater risk of UV radiation-induced skin tumors and malignant transformation of papillomas to carcinomas. *Mol Cancer Ther.* 2006; 5:825-32.
37. Meeran SM, Mantena SK, Katiyar SK. Prevention of ultraviolet radiation-induced immunosuppression by (-)-epigallocatechin-3-gallate in mice is mediated through interleukin 12-dependent DNA repair. *Clin Cancer Res.* 2006; 12:2272-80.
38. Piersma SJ, Welters MJP, van der Burg SH. Tumor-specific regulatory T cells in cancer patients. *Human Immunol.* 2008; 69:241-9.
39. Antony PA, Restifo PN. CD4+ CD25+ T regulatory cells, immunotherapy of cancer, and interleukin-2. *J Immunother.* 2005; 28:120-8.

40. Moodycliffe AM, Nghiem D, Clydesdale G, Ullrich SE. Immune suppression and skin cancer development: Regulation by NKT cells. *Nat Immunol.* 2000; 1:521-5
41. Ha T-Y. The role of regulatory T cells in cancer. *Immune Netw.* 2009; 9:209-35.
42. Baecher-Allan C, Anderson DE. Regulatory cells and human cancer. *Semin Cancer Biol.* 2006; 16:98-105.
43. Wolf AM, Wolf D, Steurer M, Gastl G, Gunsilius E, Grubeck-loebenstein B. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2003; 9:606-12.
44. Cao X. Regulatory T cells and immune tolerance to tumors. *Immunol Res.* 2010; 46:79-93.
45. Attia P, Maker AV, Haworth LR, Rogers-Freezer L, Rosenberg SA. Inability of a fusion protein of IL-2 and diphtheria toxin (Denileukin Diftitox, DAB389 IL-2, ONTAK) to eliminate regulatory T lymphocytes in patients with melanoma. *J Immunother.* 2005; 28:582-92.
46. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 7th edition. : Mc Graw Hill Medical; 2008. USA.
47. Baumgartner J, Wilson C, Palmer B, Richter D, Banerjee A, McCarter M. Melanoma induces immunosuppression by up-regulating FOXP3(+) regulatory T cells. *J Surg Res.* 2007; 141:72-7.
48. Correll A, Tuettenberg A, Becker C, Jonuleit H. Increased regulatory T-cell frequencies in patients with advanced melanoma correlate with a generally impaired T-cell responsiveness and are restored after dendritic cell-based vaccination. *Exp Dermatol.* 2010; 19:213-21.
49. Mahnke K, Schönfeld K, Fondel S, Ring S, Karakhanova S, Wiedemeyer K, *et al.* Depletion of CD4+CD25+ human regulatory T cells *in vivo*: Kinetics of Treg depletion and alterations in immune functions *in vivo* and *in vitro*.. *Int J Cancer.* 2007; 120:2723-33.
50. Tuettenberg A, Becker C, Huter E, Knop J, Enk AH, Jonuleit H. Induction of strong and persistent MelanA/MART-1-specific immune responses by adjuvant dendritic cell-based vaccination of stage II melanoma patients. *Int J Cancer.* 2006; 118:2617-27.16
51. Maeda A, Schneider SW, Kojima M, Beissert S, Schwarz T, Schwarz A. Enhanced photocarcinogenesis in interleukin-12-deficient mice. *Cancer Res.* 2006; 66:2962-9.
52. Welsh MM, Applebaum KM, Spencer SK, Perry AE, Karagas MR, Nelson HH. CTLA4 variants, UV-induced tolerance, and risk of non-melanoma skin cancer. *Cancer Res.* 2009; 69:6158-63.
53. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003; 348:1681-91
54. Dreno B. Skin cancers after transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:1052-8
55. Kaporis HG, Guttman-Yassky E, Lowes MA, Haider AS, Fuentes-Duculan J, Darabi K, *et al.* Human basal cell carcinoma is associated with Foxp3+ T cells in a Th2 dominant microenvironment. *J Invest Dermatol.* 2007; 127:2391-8.



Advantan®

Aceponato de metilprednisolona

La ventaja en dermatitis

**Soft esteroide
eficaz y con
excelente perfil
de seguridad**

- Indicado desde los 4 meses de edad¹
- Rápido inicio de acción²
 - Alta penetración⁴
- Mínimos efectos locales²
- Sin efectos sistémicos aún después de su uso prolongado³

**1
ven
al día²**



L.CO.GM.09.2010.0069

ADVANTAN® Cada 100 g de crema contienen: Metilprednisolona Aceponato 0,1g. Cada 100 g de emulsión contienen: Aceponato de Metilprednisolona 0,1g. ADVANTAN® esta indicado en la dermatitis atópica (eczema endógeno, neurodermatitis) y eczema de contacto, eczema degenerativo, eczema dishidrótico, eczema vulgar, eczema en niños. ADVANTAN® Emulsión esta indicado en la Terapia corticosteroide para dermatitis. Contraindicaciones y advertencias: Tuberculosis o procesos sifilíticos en el área a tratar, afecciones virales (varicela, herpes zoster)”, rosácea, dermatitis perioral y reacciones cutáneas postvacunales en el área a tratar, hipersensibilidad al medicamento. Niños menores de cuatro (4) meses de edad. Venta con prescripción facultativa. Registro Sanitario No.: ADVANTAN® Crema: INVIMA 2008 M-007197 R-1. ADVANTAN® Emulsión: INVIMA 2002 M-0000950. Presentación Comercial: ADVANTAN® Crema: Caja con un tubo por 15 g y caja con un tubo por 5 g.. ADVANTAN® Emulsión : Caja con un tubo por 20 g. Fabricado por Newprod S.A.I.C. Argentina. Para mayor información consulte nuestros textos mas detallados. Línea de Orientación al Usuario BSP 018000 910858 e-mail: direccionmedica.bhc-bsp.dm@bayer-ag.de

REFERENCIAS: 1. Advantan® Información para prescribir. 2. Ruzicka T. Methylprednisolone aceponate* in eczema and other inflammatory skin disorders – a clinical update. Blacwell Publishing Ltd Int J Clin Pract, January 2006, 60, 1, 85-92. 3. Haneke E., Long-term treatment with 6 α-Methylprednisolone aceponate. J Eur Academy Dermatology & venerology 1994; 3 (Suppl 1): 19-22. 4. Zaumseil R., Fuhrmann H., Kecskés A, Taüber U and Töppert M. Methylprednisolone aceponate (Advantan®) – an effective topical corticoid therapy with few side effects. J Der Dermatologie 1992/1993 S. 247-263.



Bayer HealthCare

Línea gratuita de servicio: 018000 910858 • Teléfono fijo: 3649270



Lo que usted llama
SOLUCIÓN COMBINADA,
nosotros lo llamamos
**INVESTIGACIÓN
Y DESARROLLO.**

Lo que el paciente
llama **SATISFACCIÓN,**
nosotros lo llamamos
SOFT LIFT®.

SOFT LIFT®, un tratamiento que combina la eficacia y la seguridad
de **BOTOX®**¹ con la versatilidad de **JUVÉDERM®** en un único procedimiento.

BOTOX®
Toxina Botulínica Tipo A
SIMPLEMENTE ÚNICO



Juvéderm®
TECNOLOGÍA PARA RESULTADOS



Referencias Bibliográficas: 1. Perry JD; Tabin M. Pearls of Botox Usage. Tech Ophthalmol 2006; 4 (4): 165-169.

BOTOX®. TOXINA BOTULÍNICA TIPO A 100 U (4.8 mg de neurotoxina, 900 kD) Producto Biológico. Pólvora secado al vacío para reconstituir a solución inyectable. **Cada vial contiene:** Clostridium botulinum toxina tipo A, 100 U; Albúmina sérica humana 0.5 mg; Cloruro de sodio 0.9 mg. **Indicaciones:** Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina presináptica. Oftalmología: Bofarospasmo esencial benigno o asociado a distonía, estrabismo y distonía focal. Neurología: Coadyuvante o alternativo en parálisis cerebral, temblor esencial que no ha respondido a otros tratamientos orales, espasmodias, distonias, mioclonos que surten con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, espasmo tembloroso, espasmo de la voz. Otorrinolaringología: Temblor palatal esencial, Distrofia espasmódica. Dermatología: Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales. Traumatología/Ortopedia: Coadyuvante en padecimientos espásticos, dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas. Bruxismo temporomaxilar. Proctología: Fisura anal. Gastroenterología: Acalasia en caso en que no pueda realizarse dilatación neumática o cirugía. Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales. **Contraindicaciones y Advertencias:** Hipersensibilidad conocida a la Toxina Botulínica Tipo A o a cualquiera de sus excipientes. BOTOX® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociada a la difusión a sitios distantes del punto de aplicación. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Uso de especialista. **Vehículo recomendado:** Solución salina isotónica sin conservadores. **Registro Sanitario:** Colombia: INVIMA.2003M-014173-R1. Para mayor información consulte a su especialista. **VENTA BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

JUVÉDERM®. Inyectables faciales bioabsorbibles de ácido hialurónico indicados para el tratamiento y la restauración de volumen de las depresiones cutáneas (arrugas).
Registros Sanitarios: JUVÉDERM ULTRA PLUS con lidocaína y JUVÉDERM ULTRA con lidocaína: INVIMA.2006DM-002692 JUVÉDERM REFINÉ y JUVÉDERM FORMA: INVIMA.2007DM-0001319
ALLERGAN DE COLOMBIA S.A.: Calle 113 No. 7-21 Torre A Of. 713 Edificio Teleport Business Park PBX: 57(1) 6538383 FAX: 57(1) 6538385 Bogotá.

soft lift®

Inmunidad innata en la piel

Innate immunity in the skin

Delsy Yurledy Del Río¹, Margarita María Velásquez²

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
2. Médica dermatóloga; profesora, Sección de Dermatología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina; Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Resumen

La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra patógenos, la cual, a pesar de tener poca especificidad y no contar con memoria inmunológica, tiene la ventaja de proveer una respuesta rápida. La piel cuenta con un gran arsenal protector, como son los péptidos antimicrobianos, diferentes tipos celulares con una amplia distribución de receptores y, entre estos, los receptores de tipo *toll*, capaces de reconocer componentes estructurales de los microorganismos denominados patrones moleculares asociados a patógenos. La comprensión de los componentes y de las funciones del sistema inmunitario innato en la piel permite una mejor aproximación a la inmunopatogenia de diversas enfermedades cutáneas crónicas.

PALABRAS CLAVE: inmunidad innata, péptidos antimicrobianos, receptores de tipo *toll*, catelicidinas, queratinocitos, patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMP).

Summary

Innate immunity is the first line of defense against pathogens, which despite having poor specificity and lack of immunological memory, has the advantage of providing a quick response. The skin is a constituent part of innate immunity and has a large arsenal protector such as antimicrobial peptides, different cell types with a wide distribution of receptors, among these, the toll-like receptors, able to recognize structural components of microorganisms called pathogen-associated molecular patterns. Understanding the components and functions of the innate immune system in the skin allows a better approach to the immunopathogenesis of various chronic skin diseases.

KEY WORDS: innate immunity, antimicrobial peptides, Toll-like receptors, cathelicidin, keratinocytes, pathogen-associated molecular patterns

Correspondencia:

Margarita María Velásquez

Email: mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 7 de Febrero de 2011.

Aceptado: 17 de Julio de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Sistema inmunitario innato

La continua emergencia de microorganismos patógenos y la amplia morbilidad y mortalidad asociadas a las enfermedades infecciosas, motivan a entender la importancia de la inmunidad innata como primera línea de defensa anti-infecciosa. Se ha estimado que existen, aproximadamente, 10⁸ diferentes especies microbianas, entre las cuales sólo 1.200 están asociadas a enfermedades humanas¹.

En esta revisión se presentan los componentes del sis-

tema inmunitario innato, la forma de activación y la relación con algunas enfermedades dermatológicas.

Tradicionalmente, la inmunidad innata se ha considerado como una primera línea de defensa. Sin embargo, recientemente la inmunidad innata ha venido adquiriendo importancia pues, a pesar de no tener una gran especificidad, puede distinguir efectivamente lo propio de lo extraño y activar mecanismos inmunitarios para la generación de señales específicas y así estimular la respuesta inmunitaria adaptativa.

El primer componente del sistema inmunitario innato son las barreras físicas, entre las que están la piel y las mucosas del sistema respiratorio, del gastrointestinal y del genitourinario; éstas, a su vez, contienen sustancias antimicrobianas sintetizadas especialmente por las células epiteliales. Las barreras cuentan con una microflora saprofita que impide la colonización e invasión de los microorganismos patógenos².

Cuando se rompe la integridad física e inmunológica de las barreras e ingresa un agente patógeno, éste es reconocido por diferentes tipos de células, entre ellas, las células de la fagocitosis, las cuales se activan luego del reconocimiento de dichos patógenos. Por otro lado, se reclutan factores solubles del torrente sanguíneo, como los anticuerpos naturales, los factores del complemento, las citocinas y las quimiocinas.

La respuesta inmunitaria innata es filogenéticamente más antigua que la inmunidad adquirida y ha evolucionado para brindar protección contra bacterias, virus y parásitos, aumentando cada vez más la efectividad y complejidad de su respuesta y haciéndose presente en todos los organismos multicelulares. Esta respuesta está conformada por tres fases importantes:

- La prevención de la infección.
- La eliminación de los microorganismos.
- La estimulación de la respuesta inmunitaria adquirida.

Para el correcto funcionamiento de cada una de las fases, se necesita una interacción permanente y efectiva entre los diferentes elementos que componen las barreras físicas, los compuestos químicos y enzimáticos, los componentes celulares en sus líneas específicas, entre ellas, las células dendríticas, el sistema monocito/macrófago, las células asesinas naturales (*natural killers*, NK), los mastocitos y los granulocitos, y un sistema de receptores celulares que están representados en su mayoría por los receptores de reconocimiento de patógenos (*Pattern Recognition Receptors*, PRR), especialmente los de tipo *toll* (*Toll-Like Receptor*, TLR).

Una de las principales características de la respuesta inmunitaria innata, es su capacidad de reconocer componentes estructurales exclusivos de los microorganismos patógenos; entre estos se encuentran los patrones moleculares asociados a patógenos (*Pathogen-Associated Molecular Patterns*, PAMP) que, al entrar en contacto con el PRR, activan la respuesta inmunitaria innata³.

Otro hecho importante es que los receptores del sistema inmunitario innato son codificados por la línea germinal, y que tienen una menor diversidad al compararse con los receptores de la respuesta inmunitaria adquirida generada por recombinación somática. El sistema innato sólo cuenta con 10^3 receptores, mientras que la inmunidad adaptativa cuenta con cerca de 10^7 receptores diferentes. Esta diferencia se relaciona con otra carac-

terística importante, la inmunidad innata sólo identifica patrones moleculares y no genera memoria inmunológica, mientras que la inmunidad adquirida reconoce antígenos y posee memoria inmunitaria³.

Las características de la respuesta inmunitaria no sólo dependen del huésped, sino del patógeno mismo; la variación de su virulencia y su compleja interacción con el microambiente pueden llevar a cambios en su activación. Un ejemplo de lo anterior es la acentuada diferencia que se presenta en la respuesta de los macrófagos contra microorganismos viables, como *Mycobacterium tuberculosis*, frente a micobacterias inactivadas; de lo anterior se deduce que los patógenos pueden modificar la repuesta del huésped. De manera similar, los factores del huésped pueden influenciar el patógeno; por ejemplo, el interferón gamma (IFN- γ) induce la transcripción de factores de virulencia en microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*⁴.

Sistema inmunitario innato y piel

La piel humana, con un área de superficie de 17.000 cm², aproximadamente, es uno de los órganos más grandes del cuerpo humano; su capa más externa está formada por un epitelio estratificado. Es muy hidrófoba, relativamente impermeable y muy resistente⁵. Al estar localizada en la interfaz entre el ambiente y los órganos vitales, la piel tiene la capacidad de mantener una barrera efectiva contra la pérdida de fluidos corporales y una protección contra el daño físico y químico; también, cumple un papel de protección y reparación del daño producido por la radiación ultravioleta. Cuenta con la capacidad de rápida cicatrización.

Además de barrera física, la piel es una barrera inmunológica, cuyos principales constituyentes son los siguientes:

1. La defensa epitelial, se caracteriza principalmente por los péptidos antimicrobianos, que pueden ser inducidos tanto en lesiones inflamatorias como en ausencia de inflamación.
2. La inmunidad innata, incluye el reconocimiento de componentes microbianos por receptores como los TLR y la subsecuente activación de vías de señalización que resultan en la expresión de citocinas proinflamatorias e interferones, así como de genes pertenecientes a la inmunidad adaptativa.
3. La inmunidad adaptativa está representada por linfocitos T y B activados⁶.

Las uñas, como parte importante de los anexos de la piel, pueden sufrir invasión microbiana, por lo que también cuentan con componentes de la inmunidad innata. Dorschner, *et al.*, demostraron que las uñas humanas, porcinas y las de ratón contienen moléculas antimicro-

| Péptidos con actividad antimicrobiana en la piel | |
|---|---|
| Péptidos antimicrobianos identificados en células residentes | |
| | Catelicidinas |
| | Defensinas B |
| | Proteína bactericida/de aumento de permeabilidad (BPI) |
| | Lactoferrina |
| | Lisozima |
| | Dermcidina |
| | Histonas |
| | S100A15 |
| | RNasa 7 |
| Péptidos antimicrobianos identificados en células infiltrantes | |
| | Catelicidinas |
| | α -defensinas |
| | Lactoferrina |
| | Granulinsina |
| | Perforina |
| | Proteína catiónica eosinofílica (ECP)/RNasa 3 |
| | Neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN)/RNasa 2 |
| | RANTES * |
| Péptidos antimicrobianos identificados como inhibidores de proteinasas | |
| | hCAP18/LL-37 prosequencia |
| | Inhibidor de la proteinasa secretora leucocítica/ antileucoproteasa |
| | Elafina/antileucoproteasa derivada de piel (SKALP) |
| | P-cistatina A |
| | Cistatina C |
| Péptidos antimicrobianos identificados como quimiocinas | |
| | Psoriasina |
| | Monocina inducida por IFN-g (MIG/CXCL9) |
| | IFN-g- proteína inducible de 10 kd (IP-10/CXCL10) |
| | IFN-g-inducible por célula T- a quimioatrayente (ITAC/ CXCL11) |
| Péptidos antimicrobianos identificados como neuropéptidos | |
| | Hormona A estimulante de melanocitos (a-MSH) |
| | Substancia P |
| | Bradicinina |
| | Neurotensina |
| | Vasostatina-1 y cromofungina (cromogranina A) |
| | Secretolitina (cromogranina B) |
| | Enquelitina y péptido B (proencefalina A) |
| | Ubiquitina |
| | Neuropéptido Y |
| | Polipéptido YY/polipéptido de piel Y |
| | Catestatina |
| | Adrenomedulina |

*RANTES: citocina miembro de la superfamilia de IL-8

TABLA 1. Péptidos con actividad antimicrobiana en la piel

bianas, como la catelicidina LL-37, que puede exterminar *Candida albicans* ⁷.

Aunque la piel está en contacto con el ambiente y cubierta con una microflora, la frecuencia de infecciones es relativamente baja. Una razón para esta resistencia natural es la existencia de una “barrera química” que consiste en la producción constitutiva e inducible de péptidos y proteínas antimicrobianas, como las lisozimas, las defensinas, la ARNasa 7, la psoriasina (S100A7) y la catelicidina LL-37 ⁸.

Como la piel tiene abundantes moléculas de defensa (principalmente, las producidas por los queratinocitos), posee una habilidad inmediata de brindar un poderoso escudo químico en el momento de una lesión; por ello, la mayoría de los péptidos y proteínas antimicrobianas que brindan protección fueron descubiertos en piel inflamada, principalmente en casos de psoriasis ⁶.

Péptidos antimicrobianos

La protección química por péptidos y proteínas se observó inicialmente en insectos (*Drosophila melanogaster*) y plantas. El primer péptido antimicrobiano descrito en humanos fue la lisozima y, actualmente, en la piel humana se han detectado, al menos, 10 péptidos antimicrobianos. La ARNasa 7 y la psoriasina (S100A7) se expresan constitutivamente y las beta defensinas (hBD) 2 a 4 y la LL-37 son inducibles. La producción cutánea de péptidos antimicrobianos es un sistema primario de protección producido por diferentes células de la piel (queratinocitos, células sebáceas, glándulas eccrinas y mastocitos) y la expresión de algunos de dichos péptidos antimicrobianos, aumenta en respuesta a la invasión microbiana. Además, algunas células circulantes reclutadas en la piel, como los neutrófilos y las células NK, también contribuyen a la producción total de péptidos antimicrobianos.

En la **TABLA 1** se listan los péptidos antimicrobianos; las catelicidinas y las defensinas son las mejor caracterizadas ⁹.

Las catelicidinas son una familia de péptidos detectados sólo en mamíferos. En los humanos, el principal péptido perteneciente a esta familia es la catelicidina LL-37, también conocida por la nomenclatura asignada a su proteína precursora, la hCAP18 ⁹. En general, las catelicidinas son producidas por neutrófilos y macrófagos activados especialmente por bacterias, virus, hongos y la 1,25-dihidroxi-vitamina D ¹⁰. Su actividad bactericida requiere de la activación proteolítica de su precursor por enzimas como la elastasa, la proteinasa y la enzima típica del estrato córneo. Yamasaki, *et al.*, demostraron que la producción de catelicidina LL-37 puede ser mediada por las proteasas de serina, pertenecientes a la familia de calicreínas tisulares ¹¹.

Las catelicidinas son los únicos péptidos antimicro-

bianos que protegen la piel por dos vías distintas: primero, la LL-37 tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana directa y, segundo, actúa como factor quimiotáctico de las células inflamatorias que trae como resultado la iniciación de una respuesta asociada a la producción de citocinas proinflamatorias, angiogénesis y reepitelialización; de esta forma, la LL-37 participa en la repuesta innata y en la inducción de la respuesta adaptativa^{8,9,12}.

La disfunción en las catelicidinas surge como factor central en la patogenia de algunas enfermedades cutáneas. En la dermatitis atópica, las catelicidinas están suprimidas en una proporción inversa a los niveles de IgE; esta disminución se asocia a una mayor frecuencia de piodermitis y eccema *herpeticum*. En la rosácea, estos péptidos antimicrobianos se procesan inadecuadamente e inducen inflamación. En la psoriasis, las catelicidinas pueden formar complejos con el ADN y activar las células dendríticas, desencadenando una amplia respuesta inmunitaria; estos pacientes raramente sufren de infecciones cutáneas debido al aumento de los niveles de péptidos antimicrobianos^{8,9,13}.

La ARNasa 7 es uno de los péptidos antimicrobianos más potentes y eficaces. Su concentración en el estrato córneo de personas sanas es de 4 a 8 ug/g. Se expresa en queratinocitos y otros tejidos epiteliales, puede ser inducida por citocinas proinflamatorias y por bacterias, tiene un amplio espectro de actividad antimicrobiana y es muy eficiente en erradicar *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina en concentraciones de alrededor de 20 nM⁸.

La psoriasina (S100 A7) se expresa focalmente, principalmente en áreas donde se ha documentado una gran colonización bacteriana; es, posiblemente, secretada junto con los lípidos, ya que se encuentra expresada por las glándulas sebáceas; además, varios estudios practicados en áreas de la piel ricas en lípidos sugieren que la psoriasina es almacenada en algunas capas de la piel sana y muestra una actividad antimicrobiana *in vitro* preferencial contra *Escherichia coli*. Otro péptido antimicrobiano expresado constitutivamente en la piel sana es la lisozima⁸.

Las glándulas sudoríparas ecrinas producen constitutivamente un péptido llamado dermicidina⁸. La dermicidina-1L estimula los queratinocitos para producir citocinas y quimiocinas, como TNF- α , IL-8, CXCL10 y CCL20¹⁴.

La radiación ultravioleta, especialmente la B, induce la producción de varios péptidos antimicrobianos en los queratinocitos, incluyendo β -defensinas 2-3, ARNasa 7 y psoriasina (S100A7). La radiación ultravioleta B induce, además, la producción de la catelicidina LL-37 por los queratinocitos por mecanismos mediados por la vitamina D, lo que explica la eficacia de la fototerapia en el tratamiento de la tuberculosis cutánea¹⁵. Es interesante la capacidad que tiene la radiación ultravioleta de suprimir la respuesta inmunitaria adaptativa, pero, al

mismo tiempo, de optimizar la respuesta de la inmunidad innata por medio del aumento de la producción de péptidos antimicrobianos, hecho que fue comprobado tanto *in vivo* como *in vitro* por Gläser, *et al.*¹⁶.

Es claro el amplio papel que juegan los péptidos antimicrobianos en la piel normal y que su alteración puede conllevar a ciertas enfermedades dermatológicas crónicas, por lo que se están desarrollando múltiples estudios para comprender completamente su fisiología y, así, potencialmente poder explotar ese conocimiento en la creación de nuevas alternativas terapéuticas, en las que se podría requerir la síntesis de estos péptidos o, por el contrario, inhibir su acción¹⁷.

Microflora cutánea

La microflora de la piel humana normal está compuesta por un número limitado de especies, principalmente Gram positivas, residentes y transitorias. Las residentes se refieren a las especies que son viables y que se reproducen, por ejemplo, Propionibacterias (*P. acnes*, *P. avidum* y *P. granulosum*), estafilococo negativo para coagulasa (*Staphylococcus epidermidis*), micrococos, corinebacterias y acinetobacterias, mientras que las transitorias se refieren a las especies contaminantes con poca o ninguna capacidad de crecimiento y reproducción, como lo son *S. aureus*, *E. coli* y *Pseudomonas* spp. La microflora residente ocupa un espacio que evita la colonización por microorganismos patógenos. Se han descrito otras funciones, como las adyuvantes y antitumorales, para las Propionibacterias¹⁸.

Receptores de tipo toll

Si la barrera cutánea es alterada por agentes microbianos o por daño mecánico, necesita una rápida respuesta que, en gran medida, está dada por receptores de la inmunidad innata como los TLR, de los cuales se han descrito hasta 13 en el humano y el ratón, pero solo 10 de ellos están presentes en el humano. (TABLA 2).

Los TLR representan una familia de proteínas transmembrana de tipo I, caracterizados por un dominio extracelular rico en leucina y un dominio citoplásmico similar al receptor de IL-1 (dominio TIR)¹⁹. Los TLR actúan como sensores primarios por medio de la unión a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)^{6,20}. Entre los PAMP más importantes están la flagelina, los peptidoglucanos y los ácidos lipoteicoicos de las bacterias Gram positivas, los lipopolisacáridos en bacterias Gram negativas, la manosa de las levaduras, los glucanos que forman parte de la membrana celular de los hongos y las islas CpG del ADN bacteriano, ausentes en el genoma de vertebrados en condiciones normales³.

Cada TLR tiene como ligando un componente micro-

| Receptor | Ligandos |
|----------|---|
| TLR 1 | Lipopéptidos triacilados ^a |
| TLR 2 | Peptidoglicanos, lipoproteínas bacterianas, cimosanos, ácido lipoteicoico, LPS (<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Leptospira interrogans</i>), proteínas de anclaje GPI (<i>Trypanosoma cruzi</i>) |
| TLR 3 | ARN doble cadena |
| TLR 4 | LPS (bacterias Gram negativas), F-proteína (RSV), Hsp60, fibronectina A |
| TLR 5 | Flagelina |
| TLR 6 | MALP-2 (micoplasma) ^b , modulina soluble en fenol (<i>Staphylococcus epidermidis</i>) ^b |
| TLR 7 | ARN cadena simple, loxoribina, bropirimina, análogos de guanosina, Imiquimod, Resiquimod |
| TLR 8 | ARN cadena simple, resiquimod, loxoribina, bropirimina |
| TLR 9 | CpG-DNA no metilado (bacteria y virus) |
| TLR10 | Aún sin ligandos identificados |

TABLA 2. Receptores tipo Toll y sus ligandos

LPS: lipopolisacáridos; GPI: glicosilfosfatidilinositol; RSV: virus sincitial respiratorio; MALP: lipopéptido activador de macrófagos.

A. Ligandos reconocidos por TLR1 + TLR2

B. Ligandos reconocidos por TLR2 + TLR6

biano diferente; la unión de cada TLR con su ligando activa diversas vías de señalización intracelular y desencadena diferentes respuestas inmunitarias²¹. Una respuesta efectiva se alcanza cuando la frecuencia de células que expresan TLR es alta⁵. Una de las principales proteínas adaptadoras que median la señalización intracelular es la MyD88, la cual recluta cinasas como IRAK-1 e IRAK-4. La IRAK-1 se fosforila y activa la proteincinasa TAK 1 (cinasa activadora de TGF), la cual finalmente libera el NFκB (factor nuclear kappa B) y permite su translocación al núcleo y la activación de la proteína cinasa activadora de mitógeno (*Mitrogen Activated Protein Kinase*, MAPK), la cinasa p38 y la cinasa amino terminal jun (*Jun N-terminal kinase*, JNK). Estos factores regulan la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias, la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, moléculas coestimuladoras y moléculas de adhesión (FIGURA 1)^{4,610,19,21,22,23}.

Células del sistema inmunitario innato de la piel

QUERATINOCITOS

Los queratinocitos son los principales productores de péptidos antimicrobianos como defensinas y catelicidinas^{24,25}. Responden a una gran variedad de estímulos, incluyendo IL-1, TNFα, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IFG-1) e IL-22; esta última induce la producción de proteasas y factores de crecimiento. Además,

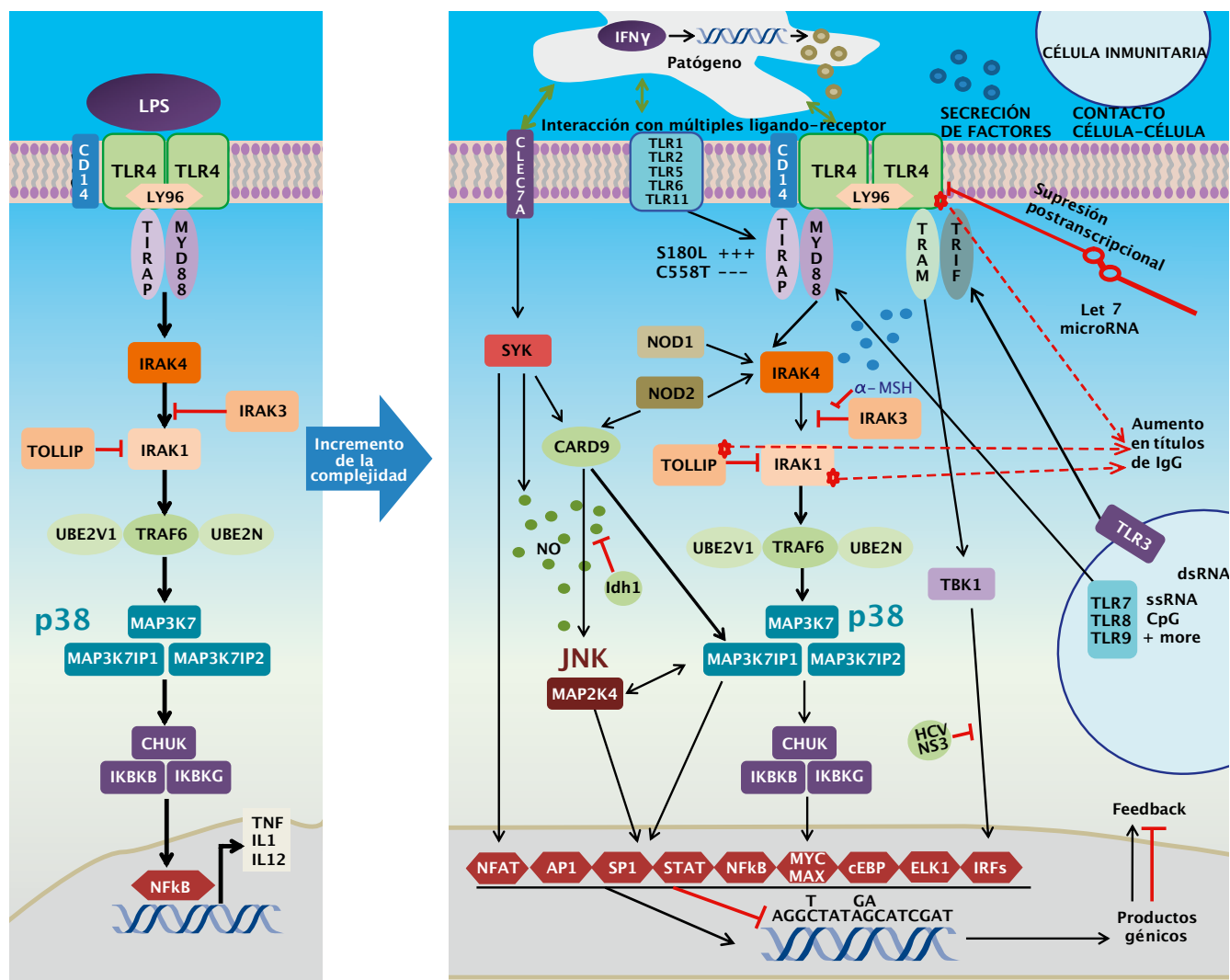
los queratinocitos producen y liberan IL-1, expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), y presentan antígenos a células T citotóxicas; por lo anterior, juegan un importante papel en la inmunovigilancia e inmunomodulación^{10,26}.

Además de todas estas acciones, los queratinocitos expresan de manera constitutiva o inducible los TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5, TLR-6 y TLR-9, los cuales median la activación y reclutamiento de neutrófilos, monocitos, linfocitos y células dendríticas^{24,27,28}.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las células dendríticas son un puente entre la inmunidad innata y la adaptativa; sus funciones dependen de su estado de maduración y de las condiciones del microambiente. En la piel normal, las células de Langerhans inmaduras están presentes en las capas suprabasales, donde pueden vigilar el ambiente como células centinelas; pueden fagocitar y procesar antígenos, e inician un proceso de maduración y migración a través del vaso linfático hacia los ganglios, donde inician una respuesta inmunitaria adaptativa al presentar los antígenos a los linfocitos T^{29,30}.

Las células dendríticas son células profesionales presentadoras de antígenos. Éstas se dividen en dos grupos: las células dendríticas convencionales o mieloides, que están estratégicamente localizadas en tejidos periféricos donde capturan antígenos, migran a los ganglios linfáticos, procesan los antígenos y los presentan a células T;



GRÁFICA 1. Modificada de Gardy JL, Lynn DJ, Brinkman FS, Hancock RE. Enabling a systems biology approach to immunology: focus on innate immunity. Trends in Immunol. 2009; 30: 249-62.

y las células dendríticas plasmocitoides que, a diferencia de las mieloides, expresan TLR 7 y TLR 9, que les permite reconocer ácidos nucleicos virales y propios dentro de compartimientos endosómicos. Cuando estos TLR son activados, las células dendríticas plasmocitoides son capaces de secretar interferones de tipo I ($\text{IFN } \alpha$ e $\text{IFN } \beta$); esto no sólo juega un papel crítico en la resistencia antimicrobiana, también une las respuestas innata y adaptativa por medio de la dirección de las células dendríticas mieloides, células T y B, y NK^{31,32,33,34}.

LINFOCITOS

Los linfocitos T (LT) intraepiteliales epidérmicos son en su mayoría LT gamma y delta (γ y δ), estos intervienen en la defensa del huésped secretando citocinas, activando fagocitos y destruyendo células infectadas. Además, hay

una subpoblación de linfocitos B (LB-1) que secreta IgM, conocidos como anticuerpos naturales, que actúan como centinelas en las barreras anatómicas.

Fisiológicamente, los linfocitos intraepidérmicos son CD8+ y los dérmicos son CD4+, los cuales, ante una infección, clásicamente se diferenciaban en dos vías, la Th1 y la Th2, según el tipo de interleucinas que producían, su función inmunológica y que son mutuamente excluyentes. La primera se caracteriza por la producción de IFN y es necesaria para la eliminación de microorganismos intracelulares; la segunda vía, la Th2, se caracteriza por la producción de IL-4, IL-5 e IL-13, y se necesita para la eliminación de infecciones parasitarias extracelulares. En la piel también encontramos linfocitos Th 17, una tercera vía de diferenciación descubierta recientemente, las cuales son células proinflamatorias que ayudan a proteger contra el daño potencial de bacterias

extracelulares y hongos. Existen estudios que demuestran que los pacientes con mayor propensión a la candidiasis mucocutánea, tienen disminuido el ARNm de IL-17 e IL-22³⁵.

Los linfocitos B expresan en su superficie TLR-1 y, recientemente, se ha descrito que los LT γ/δ expresan TLR-1, 2, 3, 6 y 7^{36,37}.

CÉLULAS ASESINAS NATURALES

Las células NK son un componente importante de la inmunidad innata, ya que lisan las células tumorales y aquellas que han sido infectadas, especialmente por virus; esta lisis es mediada por la liberación de perforinas y granzimas de sus gránulos citoplásmicos. Además, las NK pueden liberar numerosas citocinas inflamatorias, las cuales reclutan otras células inflamatorias³⁸. Las células asesinas T (NKT) son una subpoblación heterogénea de linfocitos T que expresan el receptor de célula T (TCR) y los marcadores del linaje de las NK, como CD16, CD56, CD57, CD 94 y CD 161³⁹. Las células T asesinas naturales son virtualmente indetectables en la piel normal, pero aumentan considerablemente en la piel inflamada, por ejemplo, en la psoriasis. Las células T asesinas naturales poseen receptores que se encuentran normalmente en las células NK, así como los receptores de células T, lo que podría señalar su participación en la inmunidad adaptativa, convirtiéndola así en una célula puente entre la inmunidad innata y la adaptativa, en forma similar a las células dendríticas²⁹.

MONOCITOS Y MACRÓFAGOS

Los monocitos y macrófagos tienen múltiples moléculas de superficie que median el reconocimiento y procesamiento de patógenos como TLR, CD14, CR3 (receptor de complemento 3) y receptores barredores (*scavenger*) que reconocen PAMP. También, contribuyen al reclutamiento de células inflamatorias en el sitio de infección, en combinación con la expresión de ligandos por las células del huésped. Además, con la expresión de receptores *scavenger*, reconocen cuerpos apoptóticos, y median la remoción de desechos, lo cual es importante en el control de la extensión de la respuesta inflamatoria. Luego de fagocitar, los monocitos y macrófagos pueden actuar como células presentadoras de antígenos en el contexto de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y clase II, aunque, debido a una menor expresión de moléculas coestimuladoras, sólo tienen la capacidad de activar a los LT de memoria⁴⁰.

NEUTRÓFILOS

Las heridas son puntos de entrada de múltiples patógenos y los neutrófilos son las primeras de una ola de células inflamatorias que migran a estos sitios. Estas cé-

lulas con gran capacidad de fagocitosis han sido consideradas como soldados, armados con radicales tóxicos de oxígeno, enzimas líticas y proteínas catiónicas, contenidos en gránulos que destruyen los microorganismos fagocitados.

Estos gránulos son de dos tipos: los más pequeños son los específicos, o secundarios, que contienen lisozima, colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, activador del plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina; y los gránulos azurófilos, que contienen mieloperoxidasa, lisozimas, defensinas, hidrolasas ácidas, elastasa y catepsina. Sin embargo, los neutrófilos tienen una vida media corta y están programados para la apoptosis; este puede ser otro método de defensa, ya que sus restos son fagocitados por macrófagos, lo que puede tener un efecto antiinflamatorio⁴¹.

MASTOCITOS

El papel más conocido de los mastocitos es su importante función efectora en las reacciones alérgicas, por medio de la unión de la IgE específica de antígeno y el Fc expresado por ellos; no obstante, actualmente son reconocidos como centinelas importantes del sistema inmunitario y participan en las respuestas innatas y en las adaptativas. Pueden encontrarse en todos los tejidos irrigados, pero son especialmente abundantes en los lugares en contacto con el ambiente, como la piel.

Los mastocitos están equipados con muchos receptores diferentes, como los de inmunoglobulinas, complemento y TLR, y numerosos receptores específicos para sustancias endógenas y exógenas, péptidos, citocinas y otros mediadores inflamatorios. Después de la activación de estos receptores, los mastocitos secretan una amplia gama de mediadores biológicamente activos, como TNF, y productos con actividad bactericida directa, como catelicidinas y cinasas. Además, pueden regular la toxicidad de mediadores endógenos al liberar proteasas que degradan los péptidos tóxicos, y pueden actuar en las infecciones bacterianas y fúngicas al liberar leucotrienos y triptasa mMCP-6. Al ser activados en la piel, liberan histamina, proteasas, endotelina-1, leucotrienos y varias citocinas que inducen el reflejo del prurito. Así, los mastocitos pueden ayudar a un cierre más rápido de una herida en piel o determinar la magnitud de la inflamación inducida por una toxina bacteriana^{42,43}.

CÉLULAS ENDOTELIALES

Las células endoteliales son componentes activos de la inmunidad innata, que expresan TLR-2, TLR-4 y TLR 9. Además, Fitzner *et al.* describieron que, en un ambiente proinflamatorio, las células endoteliales pueden expresar los 10 TLR, los cuales son activos; lo anterior se demuestra por el reclutamiento de MyD88, la producción de IL-8 y la transcripción de óxido nítrico sintetasa inducible

(iNOS), en respuesta a los diferentes ligandos de TLR⁴⁴.

La célula endotelial desempeña un papel crucial en la respuesta inflamatoria al controlar el ingreso de mediadores y de células inflamatorias a los sitios de la inflamación, ya que las heridas se asocian generalmente con daño endotelial. En reposo, la célula endotelial es muy adherente a la lámina basal subyacente del tejido conjuntivo, como colágeno, laminina y proteoglicanos; esta adherencia es dependiente de las integrinas. En la inflamación, las células endoteliales liberan citocinas proinflamatorias (IL-1 y TNF α) y aminas vasoactivas, como óxido nítrico y prostaciclina, que ocasionan grandes cambios en las células endoteliales de los vasos sanguíneos contiguos. Estas sustancias incrementan el flujo sanguíneo tisular y modifican la permeabilidad endotelial, causando eritema y edema local; además, modifican las propiedades adhesivas de la célula endotelial, lo que permite la migración de los leucocitos —principalmente los neutrófilos— al sitio de la lesión. Aunque los mediadores de la vasodilatación pueden surgir del plasma, los leucocitos o las plaquetas, el endotelio como órgano regulador del tono vascular contribuye en este proceso.

Durante el proceso de la captación del antígeno, las células endoteliales también juegan un papel importante, ya que los queratinocitos y las células de Langerhans secretan citocinas que inducen la expresión de selectina-E en ellas, molécula de adhesión con afinidad para los linfocitos sensibilizados. De esta forma, sólo los linfocitos T sensibilizados expresan antígeno leucocitario cutáneo en su superficie, y pueden unirse a la selectina-E de la célula endotelial y retornar a la piel donde residirán como células de memoria listas para reaccionar con el antígeno específico en el próximo contacto y así desencadenar una respuesta inflamatoria inmunitaria de tipo celular⁴⁴.

Cambios en los componentes del sistema de inmunidad innata de la piel en edades extremas de la vida

Algunos estudios han demostrado el papel importante que cumplen los péptidos antimicrobianos en los mecanismos de defensa en las primeras etapas de la vida. Se ha reportado que las defensinas están presentes en aspirados traqueales y leche materna, y la LL-37 se ha detectado en la piel de los recién nacidos y en los neutrófilos que migran hacia ella. La expresión de LL-37 y HBD2 (β defensina) en la piel del recién nacido es intensa cuando se compara con la piel de adulto; estos dos péptidos tienen actividad bactericida contra el estreptococo del grupo B, un patógeno neonatal frecuente⁴⁵.

La piel de los neonatos, además de contener estos péptidos específicos, también contiene lisozimas y lactofe-

rrinas; además, se ha demostrado que las concentraciones de todas estas sustancias no son modificadas por el baño⁴⁶.

El unto sebáceo (vernix caseosa) es una sustancia rica en lípidos que cubre la piel del feto y el recién nacido, y contiene múltiples péptidos antimicrobianos como HNP 1-3 α defensinas, lisozima, LL-37 y psoriasina. Además, el tapón mucoso que se forma en el cuello uterino materno y el líquido amniótico también contienen algunos de estos mismos péptidos antimicrobianos que pueden ser originados de los detritos de la piel fetal y elementos respiratorios⁴⁵.

Estos efectores innatos pueden trabajar sinérgicamente para producir una primera línea de defensa contra la infección, y promover interacciones entre la inmunidad innata y la adaptativa en neonatos.

Es claro que los adultos mayores tienen una menor respuesta a la vacunación y que padecen enfermedades infecciosas más frecuentemente; en general, las infecciones tardan más tiempo en resolverse y conllevan más morbilidad y mortalidad que en niños y jóvenes⁴⁷.

En los adultos mayores existe una habilidad reducida para dar una respuesta inmediata contra los patógenos bacterianos o virales y para tener una correcta inducción del sistema inmunitario adaptativo. Algunas de las alteraciones encontradas son la disminución de la capacidad de fagocitosis, la síntesis de intermediarios reactivos de oxígeno y la eficiencia de la eliminación intracelular de los microorganismos por parte de los neutrófilos. Las funciones de los macrófagos también se encuentran alteradas, incluyendo la actividad de fagocitosis, la secreción de citocinas y quimiocinas, la defensa antibacteriana, la infiltración y reparación de las heridas, y la presentación de antígenos⁴⁸. Además, existe una alteración de la regulación de la función de los TLR y un aumento de la respuesta a las infecciones virales⁴⁶. Las células NK disminuyen con la edad, así como la producción de IFN γ ; sin embargo, las células T NK, al expresar receptor de célula T (TCR) $\gamma\delta$, pueden incrementar la citotoxicidad y la producción de IFN γ , lo que sugiere que estas células están implicadas en mantener y compensar la respuesta inmunitaria innata y la adaptativa en el envejecimiento⁴⁹.

Alteraciones de la inmunidad innata en enfermedades cutáneas

Numerosas enfermedades están asociadas con defectos en el sistema inmunitario innato, bien sea por déficit o por exceso, lo que puede generar enfermedades infecciosas o enfermedades autoinmunitarias. Muchas de estas enfermedades son consecuencia de mutaciones en los receptores de reconocimiento de patógenos o sus vías de señalización, o por las anomalías en la expresión y procesamiento de los péptidos antimicrobianos.

A continuación se describen algunas alteraciones de la inmunidad innata en enfermedades cutáneas.

DERMATITIS ATÓPICA

Hasta 50% o más de los pacientes con dermatitis atópica moderada a grave tienen mutaciones en la filagrina, una importante proteína estructural de la piel, en quienes está alterada o ausente. Hasta la fecha, se han detectado 17 mutaciones en la filagrina que hacen que pierda su función o que cambie su estructura; además, se han identificado mutaciones nulas del gen de la filagrina que parecen ser indicativas de una mayor gravedad de la dermatitis atópica y de su persistencia en la edad adulta.

Los pacientes con dermatitis atópica comparten esta característica con los que padecen psoriasis, los cuales poseen una resistencia aumentada a las infecciones, contrariamente a lo que sucede en la dermatitis atópica; por lo tanto, la razón de esta vulnerabilidad debe explicarse por otra causa.

Una opción es el hecho de presentar problemas en la expresión de los péptidos antimicrobianos, incluyendo las catelicidinas y β defensinas, y la dermicidina también se ha encontrado disminuida en el sudor de estos individuos^{8,50,51}; todas estas deficiencias hacen que estos pacientes sean más propensos a las infecciones recurrentes en la piel, especialmente con *S. aureus*. Esta supresión se explica parcialmente por un efecto inhibitorio de las citocinas Th2, como la IL-4 y la IL-13^{8,9}.

Las células dendríticas plasmocitoides se encuentran disminuidas en la dermatitis atópica, en comparación con otras enfermedades inflamatorias, como la psoriasis, la dermatitis de contacto y el lupus⁵¹. Un hallazgo interesante en las biopsias de las lesiones de la dermatitis atópica, es la ausencia de polimorfonucleares aun en presencia de un rascado intenso o de infección por *S. aureus*. Muchos estudios han mostrado un defecto quimiotáctico y estos defectos fueron correlacionados con la gravedad de la enfermedad³⁸.

ROSÁCEA

La rosácea es una enfermedad caracterizada por inflamación excesiva, dilatación y proliferación de los vasos sanguíneos en la cara. En estos pacientes se ha encontrado un incremento en la producción de la proteína precursora de catelicidina, hCAP18, que no es activa biológicamente por sí misma, pero, además, también tienen aumentada la actividad de las serinas proteasas (calicreínas 5 y 7), responsables del procesamiento de hCAP18, lo que da como resultado una acumulación anormal de LL-37 que es la catelicidina activa, la cual puede estimular la respuesta angiogénica e inflamatoria epidérmica características de la enfermedad^{1,9}.

PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria crónica, en la cual se encuentra una expresión aumentada de LL-37, la cual forma complejos con ADN derivado de la piel con lesiones de psoriasis; a su vez, estos complejos activan a las células dendríticas plasmocitoides mediante el TLR-9, lo que induce la producción de IFN α , una citocina activadora de la respuesta de células T, lo cual incrementa la inflamación cutánea^{9,52}.

En estudios de inmunohistoquímica se ha demostrado que en la psoriasis la piel tiene una mayor expresión de TLR-1 y TLR-2, y menor de TLR-5, en los queratinocitos de la capa basal, que la piel normal²⁰.

Las células NKT también se han implicado en la patogenia de la psoriasis por su habilidad para reconocer antígenos glucolipídicos y la capacidad de producir citocinas Th1; algunos hallazgos sugieren que las células NKT comparten características con las células Th17, ya que ambas son capaces de producir IL-17 de forma innata y rápida. Este concepto de que las células NKT son efectoras y reguladoras del sistema inmunitario al ser un puente entre las respuestas inmunitarias Th1, Th2 y Th17, parece adaptarse al nuevo concepto de la psoriasis como una mezcla de respuestas Th1/Th17 y abre nuevas posibilidades de investigación. Es posible que las células NKT participen en la perpetuación de los eventos inmunopatogénicos de la psoriasis³⁹.

Siendo la psoriasis una enfermedad genética compleja, de la cual a la fecha se han descrito nueve regiones de vulnerabilidad (PSORS 1 al 9), es probable que en el futuro se describan otras alteraciones en la respuesta inmunitaria innata que participen en la inmunopatogenia y sirvan de blanco para el diseño de tratamientos⁵³.

Inmunidad innata como blanco de nuevos tratamientos dermatológicos

Las imidazoquinolonas (imiquimod y resiquimod) son análogos sintéticos de las purinas y actúan como modificadores de la respuesta inmunitaria con potentes actividades antivirales y antitumorales; ellos son agonistas de TLR-7 y TLR-8, capaces de inducir el NF κ B por la vía del MyD88 en macrófagos; como resultado, estimulan la producción de muchas citocinas, incluyendo IFN α , TNF α , IL-12, y la maduración de células dendríticas. Estas citocinas dirigen la respuesta inmunitaria a un fenotipo Th1 y suprimen la producción de IL-4 e IL-5 por los monocitos de sangre periférica. Además, el imiquimod promueve la migración de las células de Langerhans a los ganglios linfáticos, mejorando la presentación de antígenos a las células T; por otra parte, en altas

concentraciones, este medicamento ejerce una actividad proapoptótica en células tumorales dependientes de caspasas y Bcl-2. Estos medicamentos han sido introducidos en la dermatología para el tratamiento de verrugas virales, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y queratosis actínicas^{19,54}.

La loxoribina (7-alil-8 oxoguanosina) y la bropirimina (2-amino-5-bromo-6-fenil-4 pirimidina) son ligandos de TLR7; aumentan la actividad de las células T, B, NK, y macrófagos, y la secreción de citocinas que incluyen IFN α y β , IFN γ , TNF α , TNF β , IL-1, IL-6 y p 40 de IL-12/IL-23^{19,55}.

Los oligodeoxinucleótidos (ODN) como el PF-35, que contiene motivos de citocina-guanina no metilados (CpG ODN), se han identificado como potentes inductores de la inmunidad innata y adaptativa, por medio de TLR 9 expresado por células B y células dendríticas plasmocitoides humanas¹⁹.

Otros componentes del sistema inmunitario innato, como las células dendríticas mieloides y plasmocitoides, son objeto de estudio para el diseño de vacunas en enfermedades cutáneas como el melanoma maligno⁵⁶.

Vitamina D en enfermedades cutáneas

La forma activa de la vitamina D, la 1,25 dihidroxivitamina D₃, es un factor importante en la inmunidad cutánea por el aumento en la expresión del TLR-2 y en la producción y función de péptidos antimicrobianos, como las catelicidinas¹⁰. Durante la lesión cutánea, la acción de CYP27B1 (1 α -hidroxilasa) produce la forma activa de la vitamina D en monocitos y queratinocitos, bajo el control de estímulos inflamatorios combinados con el TLR-2⁹.

Como consecuencia del descubrimiento de estos efectos, el metabolismo y la señalización de la vitamina D han sido estudiados como posibles blancos terapéuticos en enfermedades cutáneas.

En la dermatitis atópica, la fototerapia con radiación ultravioleta B, además de modular la inmunidad celular, promueve la síntesis de 1,25 hidroxivitamina D₃ activa; de esta forma, aumenta las catelicidinas y ayuda a restaurar la barrera cutánea⁵⁷.

En la rosácea grave se han descrito polimorfismos en el gen del receptor de la vitamina D; el bloqueo de la expresión de las catelicidinas que modulan la vía de la vitamina D, podría constituirse en un avance terapéutico en esta enfermedad. Por otro lado, en la psoriasis, el bloqueo de las catelicidinas rompería el círculo vicioso de una elevada expresión de LL-37, activación de células dendríticas plasmocitoides e inflamación cutánea, pero, paradó-

jicamente, los análogos de la vitamina D₃ se han usado por mucho tiempo como tratamiento de la psoriasis, ya que disminuyen la inflamación cutánea y revierten los cambios morfológicos en la piel lesionada⁵⁷.

Conclusión

La inmunidad innata representa la primera línea de defensa del huésped contra los patógenos. En los principales componentes del sistema inmunitario innato de la piel se encuentran los péptidos antimicrobianos, la microflora residente que impide la colonización por patógenos, y los diferentes tipos celulares, como las células dendríticas, los queratinocitos y los linfocitos intraepiteliales, que, a su vez, expresan receptores como los TLR. La comprensión del papel del sistema inmunitario innato en la inmunopatogenia de algunas enfermedades cutáneas ha permitido el desarrollo de algunas estrategias terapéuticas; en el futuro, la mejor comprensión del sistema inmunitario cutáneo favorecerá el diseño de nuevos tratamientos.

Referencias

1. Gallo R, Nizet V. Innate barriers against skin infection and associated disorders. *Drug Discov Today: Dis Mech.* 2008;5:145-52.
2. Blanco JL, García ME. Immune response to fungal infections. *Vet Immunol Immunopathol.* 2008;125:47-70.
3. Aristizábal B, González A, Pérez B, Flórez V, Martínez C. Respuesta inmune innata. En: Anaya J, Shoenfeld Y, Correa P, García M, Cervera R, editores. *Autoinmunidad y enfermedad autoinmune.* Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB; 2005. p. 21-8.
4. Gardy JL, Lynn DJ, Brinkman FS, Hancock RE. Enabling a systems biology approach to immunology: Focus on innate immunity. *Trends Immunol.* 2009;30:249-62.
5. Hayday AC, Spencer J. Barrier immunity. *Semin Immunol.* 2009;21:99-100.
6. Meyer T, Stockfleth E, Christophers E. Immune response profiles in human skin. *Br J Dermatol.* 2007;157:1-7.
7. Dorschner R, López B, Massie J, Kim J, Gallo R. Innate immune defense of the nail unit by antimicrobial peptides. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:343-48.
8. Schröder J, Gläser R, Harder J. Antimicrobial peptides: Effector molecules of the cutaneous defense system. *Int Cong Ser.* 2007;1302:26-35.
9. Schaubert J, Gallo R. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:261-6.
10. Foley P. An immunological perspective on skin disease. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2008;5:3-9.

11. Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, Dorschner R, Schechter N, Gallo R, *et al.* Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J.* 2006;20:2068-80.
12. Bouzari N, Kim N, Kirsner RS. Defense of the skin with LL-37. *J Invest Dermatol.* 2009;129:814.
13. Howell M, Wollenberg A, Gallo R, Flaig M, Streib J, Leung D, *et al.* Cathelicidin deficiency predisposes to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:836-41.
14. Niyonsaba F, Suzuki A, Ushio H, Nagaoka I, Ogawa H, Okumura K. The human antimicrobial peptide dermcidin activates normal human keratinocytes. *Br J Dermatol.* 2009;160:243-9.
15. Torii K, Maeda A, Saito C, Furuhashi T, Shintani Y, Morita A, *et al.* UVB wavelength dependency of antimicrobial peptide induction for innate immunity in normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2009;56:217-9.
16. Glaser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Schwarz T, Schröder J, *et al.* UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:1117-23.
17. Namjoshi S, Caccetta R, Benson HA. Skin peptides: Biological activity and therapeutic opportunities. *J Pharm Sci.* 2008;97:2524-42.
18. Krutmann J. Pre- and probiotics for human skin. *J Dermatol Sci.* 2009;54:1-5.
19. Petry V, Gaspari A. Toll-like receptors and dermatology. *Int J Dermatol.* 2009;48:558-70.
20. Lai Y, Gallo RL. Toll-like receptors in skin infectious and inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets.* 2008;8:144-55.
21. Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol.* 2008;24:71-87.
22. Kang S, Kauls L, Gaspari A. Toll-like receptors: Applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:951-83.
23. Jin H, Kumar L, Mathias C, Zurakowski D, Oettgen H, Geha R, *et al.* Toll-like receptor 2 is important for the TH1 response to cutaneous sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:875-82.
24. Kawai K, Shimura H, Minagawa M, Ito A, Tomiyama K, Ito M. Expression of functional Toll-like receptor 2 on human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2002;30:185-94.
25. Pivarsci A, Nagy I, Kemeny L. Innate immunity in the skin: How keratinocytes fight against pathogens. *Curr Immunol Rev.* 2005;1:29-42.
26. Fritz JH, Le Bourhis L, Magalhaes JG, Philpott DJ. Innate immune recognition at the epithelial barrier drives adaptive immunity: APCs take the back seat. *Trends Immunol.* 2008;29:41-9.
27. Sugita K, Kabashima K, Atarashi K, Shimauchi T, Kobayashi M, Tokura Y. Innate immunity mediated by epidermal keratinocytes promotes acquired immunity involving Langerhans cells and T cells in the skin. *Clin Exp Immunol.* 2007;147:176-83.
28. Sayama K, Komatsuzawa H, Yamasaki K, Shirakata Y, Hanakawa Y, Ouhara K, *et al.* New mechanisms of skin innate immunity: ASK1-mediated keratinocyte differentiation regulates the expression of beta-defensins, LL37, and TLR2. *Eur J Immunol.* 2005;35:1886-95.
29. Nickoloff BJ. Cutaneous dendritic cells in the crossfire between innate and adaptive immunity. *J Dermatol Sci.* 2002;29:159-65.
30. Clark GJ, Angel N, Kato M, López JA, MacDonald K, Vuckovic S, *et al.* The role of dendritic cells in the innate immune system. *Microbes Infect.* 2000;2:257-72.
31. Conrad C, Meller S, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells in the skin: To sense or not to sense nucleic acids. *Semin Immunol.* 2009;21:101-9.
32. Pascale F, Contreras V, Bonneau M, Courbet A, Chilmoneczyk S, Bevilacqua C, *et al.* Plasmacytoid dendritic cells migrate in afferent skin lymph. *J Immunol.* 2008;180:5963-72.
33. Ohteki T. The Dynamics of dendritic cell: Mediated innate immune regulation. *Allergol Int.* 2007;56:209-14.
34. Schröder JM, Reich K, Kabashima K, Liu FT, Romani N, Metz M, *et al.* Who is really in control of skin immunity under physiological circumstances: Lymphocytes, dendritic cells or keratinocytes? *Exp Dermatol.* 2006;15:913-29.
35. Marks BR, Craft J. Barrier immunity and IL-17. *Semin Immunol.* 2009;21:164-71.
36. Chávez D. Receptores tipo Toll (Toll like receptors). *Revista Latinoamericana de Actualizaciones Biomédicas.* 2007;1:3-9.
37. Pietschmann K, Beetz S, Welte S, Martens I, Gruen J, Oberg HH, *et al.* Toll-like receptor expression and function in subsets of human gamma delta T lymphocytes. *Scand J Immunol.* 2009;70:245-55.
38. De Benedetto A, Agnihothri R, McGirt LY, Bankova LG, Beck LA. Atopic dermatitis: A disease caused by innate immune defects? *J Invest Dermatol.* 2009;129:14-30.
39. Peternel S, Kastelan M. Immunopathogenesis of psoriasis: Focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2009;23:1123-7.
40. Lu K, McCormick T, Gilliam A, Kang K, Cooper K. Monocytes and macrophages in human skin. En: Bos JD, editor. *Skin immune system cutaneous. Immunology and clinical immunodermatology.* Third edition. Amsterdam: CRC Press; 2005. p. 183-205.
41. John B, Hunter CA. Neutrophil soldiers or Trojan horses? *Science.* 2008;321:917-8.
42. Metz M, Siebenhaar F, Maurer M. Mast cell functions in the innate skin immune system. *Immunobiology.* 2008;213:251-60.
43. Metz M, Magerl M, Köhl N, Valeva A, Bhakdi S, Maurer M. Mast cells determine the magnitude of bacterial toxin-induced skin inflammation. *Exp Dermatol.* 2008;18:160-6.
44. Fitzner N, Clauberg S, Essmann F, Liebmann J, Kolb-Bachofen V. Human skin endothelial cells can express all 10 TLR genes and respond to respective ligands. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:138-46.
45. Yoshio H, Lagercrantz H, Gudmundsson GH, Agerberth B. First line of defense in early human life. *Semin Perinatol.* 2004;28:304-11.
46. Walker VP, Akinbi HT, Meinen-Derr J, Narendran V, Visscher M, Hoath SB. Host defense proteins on the surface of neonatal skin: Implications for innate immunity. *J Pediatr.* 2008;152:777-81.

47. Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, *et al.* Human innate immunosenescence: Causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol.* 2009;30:325-33.
 48. Gomez CR, Nomellini V, Faunce DE, Kovacs EJ. Innate immunity and aging. *Exp Gerontol.* 2008;43:718-28.
 49. Mocchegiani E, Malavolta M. NK and NKT cell functions in immunosenescence. *Aging Cell.* 2004;3:177-84.
 50. Irvine AD, McLean WH. Breaking the (un) sound barrier: Filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1200-2.
 51. Hata TR, Gallo RL. Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27:144-50.
 52. Büchau A, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:616-24.
 53. Bos JD. Psoriasis, innate immunity, and gene pools. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:468-71.
 54. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: Mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:571-7.
 55. Berghöfer B, Haley G, Frommer T, Bein G, Hackstein H. Natural and synthetic TLR7 ligands inhibit CpG-A- and CpG-C- oligodeoxynucleotide-induced IFN- alpha production. *J Immunol.* 2007;178:4072-9.
 56. Klechevsky E, Liu M, Morita R, Banchereau R, Thompson-Snipes L, Palucka AK, *et al.* Understanding human myeloid dendritic cell subsets for the rational design of novel vaccines. *Hum Immunol.* 2009;70:281-8.
 57. Schaubert J, Gallo RL. The vitamin D pathway: A new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol.* 2008;17:633-9.
-



Innovación en nanotecnología

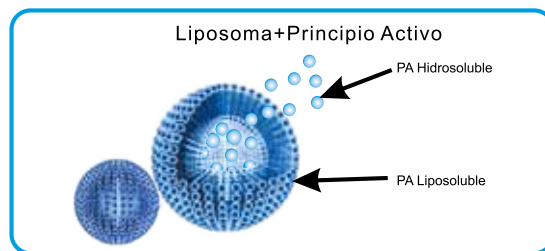
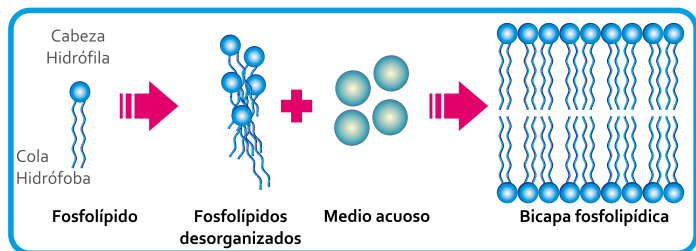


SeSDERMA ahora es.. Nanotecnología



LIPOSOMAS DE CALIDAD FARMACÉUTICA

Proceso de formación del Liposoma



- Los nanosomas son vesículas extraordinariamente pequeñas (nanométricas: 10-9) de 50nm a 200nm. Compuestas principalmente por fosfolípidos organizados en bicapa.
- Los liposomas son análogos, por no decir idénticos, a la membrana celular.
- Vehiculizan, transportan y liberan principios activos a niveles nunca antes alcanzados.
- La Fosfatidilcolina, principal ingrediente del liposoma, posee las siguientes propiedades: Epitelizante, Antiinflamatorio, Bactericida, Seboregulador y Blanqueante.
- Permiten una liberación controlada de los activos contenidos potenciando el efecto del producto (liberación prolongada en el tiempo).
- Protegen a los activos incorporados en el liposoma y aportan mayor estabilidad a la formulación.

Novaderma® AQUADERM

Agua Micelar



Desmaquillarse
ahora será un placer!



SPHINGOSOME™ MOIST

Suave removedor de maquillaje en forma micelar que limpia y fortalece la barrera hidrolipídica de la piel.



Prodew 400

Hidratante de 8 aminoácidos formulado en base al factor de hidratación natural.



Amisoft cs 22

Surfactante natural compuesto de aminoácidos y ácidos grasos, que genera una sensación de hidratación y suavidad en la piel.

No requiere enjuague

Ventajas Cosméticas:

- Limpia y desmaquilla.
- Hidrata y humecta.
- Fácil aplicación.
- pH fisiológico 5.6 a 7.0
- Agradable fragancia.
- Indicado en todo tipo de piel.

NovaDerma
LABORATORIOS

www.laboratoriosnovaderma.com

Cra 47 No 106-52, Teléfono: 6348400, Bogotá Colombia

Lo que debe saber el dermatólogo sobre los medicamentos biológicos y los biosimilares

What dermatologists should know about biologics and biosimilars

Gloria Sanclemente

1. Médica dermatóloga, M.Sc. en Epidemióloga Clínica, candidata a Ph.D., Universidad Autónoma de Barcelona, España; Grupo Cochrane Iberoamericano, España; coordinadora, Grupo de Investigación Dermatológica; profesora asociada, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia Medellín, Colombia

Resumen

Los medicamentos biológicos se han convertido en los últimos años en una de las principales alternativas para el tratamiento de diversas enfermedades graves y su uso futuro en otras enfermedades es aún más prometedor. A pesar de que estos productos son un arsenal terapéutico importante y novedoso, su costo de producción y desarrollo ha limitado su acceso a los pacientes, especialmente en los países en desarrollo. Por tal motivo, en la última década, y en respuesta a la caducidad de las patentes de diferentes biológicos en el mundo, se ha propiciado la introducción al mercado farmacéutico de lo que hoy se denominan biosimilares.

Teniendo en consideración que cada vez es mayor la introducción de los fármacos biosimilares en el arsenal terapéutico dermatológico, en este artículo de revisión se describe el proceso de producción de un producto biológico y las características que lo diferencian de uno biosimilar; además, se exponen algunos aspectos de la reglamentación mundial y local de estos productos.

PALABRAS CLAVE: biológicos, biosimilares, reglamentación.

Summary

In the last few years, biologics have turned into one of the main alternatives for the treatment of diverse serious illnesses and their future use in other diseases is even more promising. Although these products are important in therapeutics as a novel therapeutical armamentarium, their cost of production and development has limited their access to all patients, particularly in developing countries. Therefore, in the last decade, and in response to patent expiration of different biologics, the introduction to the pharmaceutical market of what today are named biosimilars has been propitiated.

Taking into consideration that yearly the introduction of biosimilar medicines in the therapeutic dermatologic arsenal will increase in the following years, in this review article we describe the process of production of biologics, as well as their differences with biosimilars, and some regulation issues.

KEY WORDS: biologics, biosimilars, regulation

Correspondencia:

Gloria Sanclemente

Email:sanclementegloria@gmail.com

Recibido: 9 de marzo de 2011

Aceptado: 5 de agosto de 2011

Conflicto de intereses. La autora ha recibido patrocinio para congresos por parte de laboratorios farmacéuticos fabricantes de biológicos, tales como Laboratorios Pfizer, Laboratorios Roche y Laboratorios Schering-Plough. Asimismo, ha recibido honorarios para dictar conferencias sobre el tema de los biológicos y biosimilares por parte de Laboratorios Pfizer. No obstante, ningún laboratorio farmacéutico ha participado o influido de ninguna manera en la elaboración de este artículo de revisión.

Introducción

Para lograr comprender el término de biosimilar, se

debe partir del conocimiento de los medicamentos biológicos o biotecnológicos. Los medicamentos biológicos se han convertido en los últimos años en una

de las principales alternativas para el tratamiento de diversas enfermedades graves y su uso futuro en otras enfermedades es aún más prometedor.

A pesar de que estos productos son un arsenal terapéutico importante y novedoso, su costo de producción y desarrollo ha limitado su acceso a los pacientes, especialmente en los países en desarrollo. Por tal motivo, en la última década, y en respuesta a la caducidad de las patentes de diferentes biológicos en el mundo, se ha propiciado la introducción al mercado farmacéutico de lo que hoy se denominan biosimilares (TABLA 1)¹⁻⁵. Paralelamente, y de la mano con la disponibilidad comercial de estos productos, las autoridades sanitarias de diferentes países se han visto abocadas a revisar los procedimientos actuales de registro de estos medicamentos, puesto que el origen biológico de los biosimilares implica una nueva reglamentación ya que la normativa actual sobre medicamentos genéricos no es aplicable a este tipo especial de moléculas⁶.

Por otra parte, y teniendo en cuenta que cada vez es mayor la introducción de los fármacos biosimilares en el arsenal terapéutico dermatológico, para el especialista en dermatología es importante conocer su proceso de producción y las diferencias que tienen con un medicamento biológico o biotecnológico.

Proceso de producción de un fármaco biológico

El proceso de producción de un producto biológico comprende las siguientes fases, todas ellas importantes para lograr obtener una sustancia de este tipo⁷.

AISLAMIENTO DEL GEN DE INTERÉS

La tecnología del ADN recombinante permite el aislamiento de un gen de un organismo para introducirlo en otro. Mediante esta técnica, se pueden producir grandes cantidades de la proteína codificada por dicho gen, para que se puedan obtener en una cantidad suficiente y ser utilizadas como fármacos. Las proteínas obtenidas por esta técnica se denominan proteínas recombinantes⁷.

INTRODUCCIÓN DEL GEN EN UN VECTOR DE EXPRESIÓN

Los primeros experimentos que tenían como finalidad producir proteínas humanas fracasaron por el hecho de que, a pesar de que se lograba introducir el gen en la célula huésped utilizada para fabricar la proteína humana, ésta, en lugar de llevar a cabo este proceso degradaba el gen que se le había introducido, o bien, a medida que la célula se dividía, sólo una de las hijas recibía copia del gen humano por lo que dicho gen iba diluyéndose. Fue así como surgió la idea de utilizar a los plásmidos de algunas bacterias (por ejemplo, *Escherichia coli*) y levaduras y a ciertos virus, aprovechando su permisividad para la

introducción de genes y su capacidad de replicarse o “reproducirse”, independientemente del genoma de la célula, lo que ha llevado a que se denominen moléculas transportadoras o vectores⁷.

TRANSFORMACIÓN DE LA CÉLULA HUÉSPED

Una vez seleccionada la célula huésped, ésta se pone en contacto con el vector al que se la ha incorporado el gen de interés. Entre las muchas células a las cuales se les ha introducido el vector, se seleccionan aquellas que realmente lo han incorporado y se hacen crecer y multiplicar en células hija que contienen el gen introducido y que sintetizarán la proteína de interés⁷.

MULTIPLICACIÓN DE LAS CÉLULAS EN UN FERMENTADOR

Luego de ser identificada la estirpe o clon de células hija que mejor expresan el gen de la proteína de interés, ésta se inocula a un fermentador o a botellas de cultivo en los que se le proporcionan a las células las condiciones más favorables de temperatura, humedad, y nutrientes⁷.

AISLAMIENTO Y PURIFICACIÓN DE LA PROTEÍNA

Al lograr obtener una suficiente cantidad de la proteína de interés, ésta se aísla del medio de cultivo celular ya descrito y se purifica mediante técnicas bioquímicas complejas⁷.

FORMULACIÓN DEL PRODUCTO PROTEICO

Para que la proteína recombinante obtenida en los procesos anteriormente mencionados pueda utilizarse como medicamento, debe prepararse en su forma farmacéutica final para que se logre la máxima estabilidad y eficacia del producto⁷.

Teniendo en cuenta la anterior descripción de la complejidad inherente a la producción de un medicamento biológico, se deben resaltar las siguientes premisas, de las que se debe partir para comprender la base científica de los productos biológicos y las implicaciones que tendría el no reunir los requisitos necesarios para la producción de un biosimilar.

1. Los medicamentos biosimilares no son a los biológicos, lo que los genéricos son a la molécula original. La aproximación genérica estándar (demostración de bioequivalencia con un medicamento de referencia mediante estudios adecuados de biodisponibilidad) que normalmente es aplicable a los productos obtenidos por síntesis química, no es científicamente apropiada para los productos biológicos-biotecnológicos debido a su complejidad².

Un medicamento genérico proviene de una síntesis

| Producto biológico (o biotecnológico) | Marca registrada | Laboratorio que lo produce | Caducidad en la Comunidad Europea | Caducidad en Estados Unidos |
|---------------------------------------|------------------|----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Eritropoyetina α | Eprex® | Amgen/ Johnson and Jonhson | Caducada | 2012 |
| Eritropoyetina b | Neorecormon® | Roche | Caducada | Caducada |
| Interferón b 1b | Betaferon® | Bayer | Caducada | Caducada |
| G-CSF | Neupogen® | Amgen | Caducada | 2015 |
| Interferón α 2b | Intron-A® | Schering-Plough | Caducada | Caducada |
| Receptor TNF α | Enbrel® | Amgen/Pfizer | 2010 | 2012 |
| Anti-TNF α | Remicade® | Schering-Plough | 2012 | 2011 |
| Anti-TNF α | Humira® | Abbott | 2013 | 2016 |
| Anti-CD20 | MabThera® | Roche | 2013 | 2015 |
| Anti-Her2 | Herceptin® | Roche | 2014 | 2014 |
| Anti EGFR | Erbitux® | Merck-Serono | 2010 | 2015 |
| Anti-VEGF | Avastin® | Roche | 2019 | 2017 |
| Interleucina-2 | Proleukin® | Chiron | 2005 | 2012 |
| Insulina | Humulin® | Eli Lilly | Caducada | Caducada |

Tabla 1. Lista de algunos productos biológicos con su fecha de caducidad, nombre comercial del producto y fabricante ³⁻⁶

química, en la que se mezclan ciertas sustancias químicas con algunos reactivos y se obtiene una sustancia activa químicamente equivalente a la molécula original.

A diferencia de la síntesis química propia de un genérico, este último proceso mencionado, el de un medicamento biológico, surge a partir de un microorganismo, una planta o una célula animal, lo que le confiere ciertas características en su origen y estructura que hace que no sean comparables y lo diferencian de la síntesis química de los medicamentos genéricos. Los productos biológicos se obtienen mediante la implantación de material genético en organismos vivos mediante tecnología de ADN recombinante, aprovechando estos organismos para la producción de la sustancia que requerimos, que suele corresponder a una proteína y que se denomina proteína recombinante⁸⁻¹⁰.

2. Los biosimilares son semejantes a los medicamentos biológicos innovadores, mas no idénticos. Los biológicos (o medicamentos biotecnológicos) contienen proteínas de gran tamaño molecular producidas mediante la manipulación genética de organismos vivos (plantas, células animales, virus o bacterias). Además, su estructura molecular proteica depende de las cadenas de péptidos que la conforman y de la estructura tridimensional que forman tras los diferentes plegamientos

y configuraciones espaciales que se pueden producir en la molécula¹¹. A esto se suma la variabilidad en las diferentes formas de glucosilación que experimentan este tipo de proteínas (dadas por cambios en el pH o en los estabilizadores empleados), asociada con reacciones de capacidad inmunógena que conducen a consecuencias clínicas imprevisibles¹¹.

Por otro lado, las moléculas pequeñas raramente inducen una respuesta inmunitaria, mientras que, se ha encontrado que una macromolécula biotecnológica, como el interferón recombinante, interactúa con más de 100 genes diferentes en el organismo humano, lo que hace que su metabolismo y efecto sean difíciles de evaluar o predecir¹¹.

Entre los medicamentos biotecnológicos que se vienen utilizando en los últimos años en el mundo, se encuentran: la hormona del crecimiento, la eritropoyetina, la insulina, el factor estimulador de colonias de granulocitos y los interferones. Por todo lo anterior, en los medicamentos biológicos o biotecnológicos se emplea la expresión “el producto es el proceso”, lo que hace referencia a la diversidad de factores que pueden variar durante la producción de este tipo de fármacos y que necesariamente alteran ese “engranaje” y conducen a diferencias en la actividad *in vivo* manifestadas por una posible reducción del efecto o por la presencia de

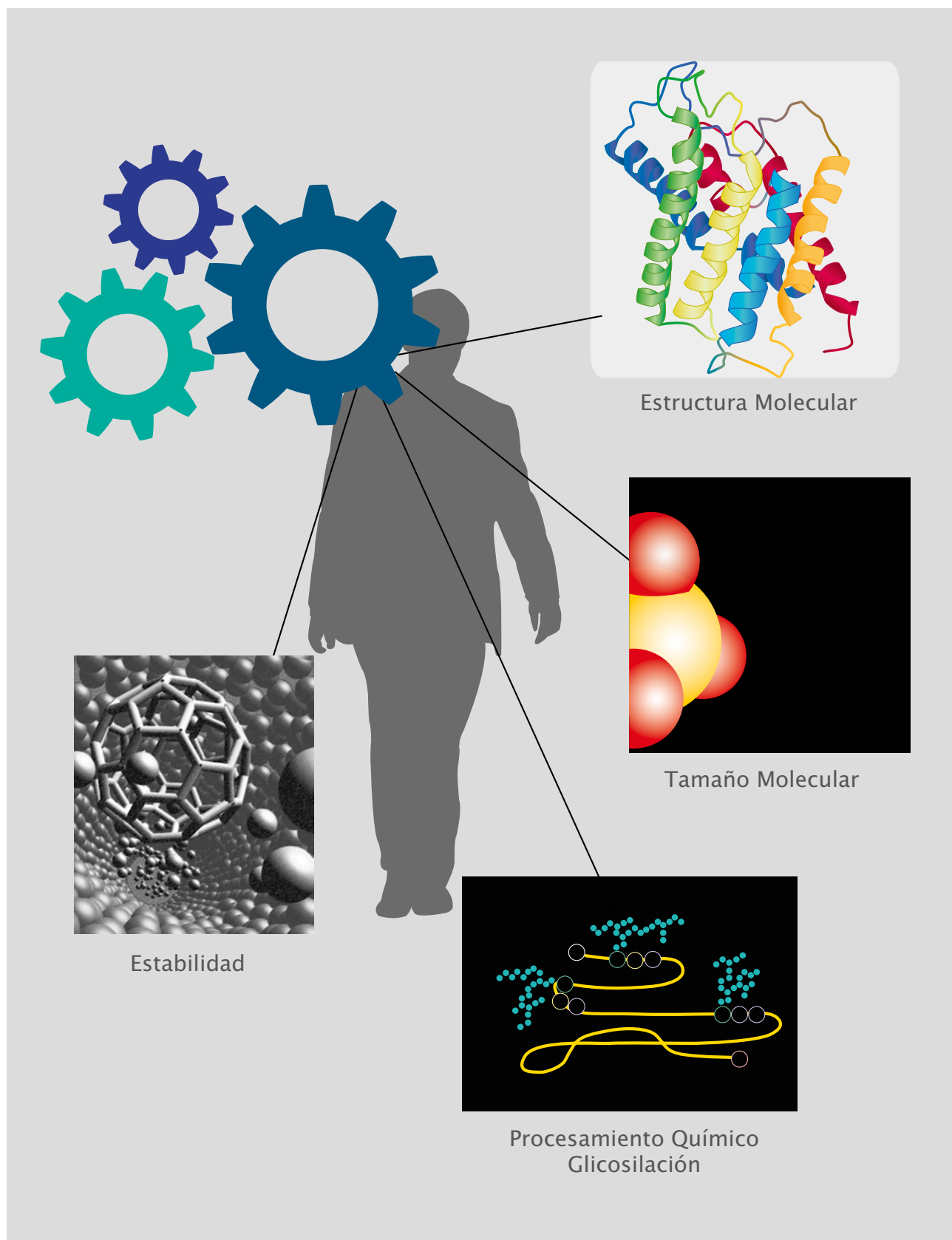


FIGURA 1. Diversidad de factores que pueden variar en el “engranaje” necesario para la producción de los medicamentos biológicos, y que se verían afectados en la obtención de un biosimilar

capacidad inmunógena, lo que induce reacciones graves en el organismo (FIGURA 1).

3. Un biosimilar debe necesariamente demostrar ser similar al biológico, en términos de calidad, eficacia y seguridad. Los biosimilares suelen ser producidos por un fabricante diferente al innovador, utilizando otras líneas celulares, otros procesos químicos y diferentes métodos analíticos. Es así como el desarrollo de un medicamento biosimilar comprende diferentes etapas que se inician con su comparación directa (cabeza a cabeza) con uno biológico de referencia¹. A su vez, este biológico de referencia debe cumplir con otros requisitos para ser seleccionado como tal¹. Si en este proceso de comparación entre ambos productos se encuentran diferencias relevantes en la calidad, ya sea en los estudios preclínicos o en los estudios clínicos, el biosimilar no califica como tal y, por tanto, al no reunir las características apropiadas, su uso representaría un gran riesgo para la salud de las personas, ya sea por disminución de su eficacia o por sus posibles efectos adversos.

La calidad de estos compuestos se garantiza en términos de similitud bioquímica y fisicoquímica, y de las propiedades biológicas del producto biosimilar con respecto al biológico de referencia. Esta comparación debe hacerse individualmente con cada producto, ya que diferencias sutiles en la estructura o en las características fisicoquímicas entre una proteína u otra, pueden tener diferentes efectos o implicaciones clínicas, por ejemplo, disminución en la actividad biológica o inmunogenicidad¹.

En este punto cabe mencionar que, como regla general, el producto biosimilar debe expresarse y producirse en el mismo tipo de célula huésped que el biológico, con el fin de garantizar su similitud y de disminuir al máximo la incorporación de impurezas en el proceso, lo que podría afectar de forma importante su efecto clínico y la capacidad inmunógena.

Lo anterior cobra relevancia cuando se producen glucoproteínas, debido a que los patrones de glucosilación cambian ostensiblemente entre el uso de una célula huésped y otra. Incluso, algunos medicamentos biológicos, a pesar de tener el mismo peso molecular o ser producidos por las mismas células o microorganismos, pueden tener propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas diferentes¹². De hecho, las diferencias en estas características pueden aparecer incluso entre lotes de un mismo medicamento innovador, por lo que se han establecido determinados márgenes que se consideran aceptables, tanto para un medicamento biotecnológico innovador como para el medicamento biosimilar.

En este mismo orden de ideas y debido a estas diferencias, la *European Medicines Agency* rechazó la aprobación del Alpheon (interferón α) como biosimilar, debido a un

gran número de efectos secundarios y a recurrencias más frecuentes de la enfermedad¹³.

4. La calidad metodológica y el rigor científico de los estudios clínicos son los que determinarían si un biosimilar es eficaz y seguro. La reglamentación de los biosimilares apunta hacia el requisito de estudios clínicos que demuestren la similitud del biosimilar con el biológico, siguiendo normas armonizadas internacionales, como las directrices de buenas prácticas clínicas de la *European Medicines Agency*, que busca proteger los derechos y garantiza la seguridad de los sujetos humanos evaluados y sigue el código ético para la investigación en seres humanos.

Los estudios clínicos controlados de asignación aleatoria se consideran el paradigma de la investigación epidemiológica, porque son los diseños que menos sesgo presentan, por el control de las condiciones bajo estudio y porque pueden establecer relaciones entre causa y efecto¹⁴. Por lo anterior, un estudio clínico debe reunir ciertas características y requiere una rigurosidad metodológica, que definirían la validez interna y externa del estudio¹⁵.

El estudio clínico es un experimento planificado que comienza por la formulación de una hipótesis o pregunta de investigación y la formulación de unos objetivos propuestos. Dicha pregunta será el principal determinante de los aspectos metodológicos de un estudio clínico controlado de asignación aleatoria, como los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes, el tipo de estudio clínico, el número de pacientes incluidos, su duración y los parámetros o variables clínicas que se van a medir¹⁵.

Por otra parte, la adecuada asignación aleatoria permite equilibrar las diferencias entre los grupos en comparación, mientras que el enmascaramiento disminuye el sesgo de quienes reciben la intervención, de quienes la administran y de quienes procesan la información. Asimismo, en un estudio clínico controlado de asignación aleatoria es fundamental la determinación de la magnitud del efecto del medicamento evaluado (riesgo relativo, riesgo absoluto y número que es necesario tratar) y la aplicabilidad de los resultados obtenidos, en nuestros pacientes¹⁵.

Marco regulador mundial

Los medicamentos innovadores disponen de un periodo de patente tras el cual pueden solicitarse autorizaciones de medicamentos biosimilares tomando como referencia un producto biológico o biotecnológico ya autorizado. Sin embargo, tal como se mencionó anteriormente, es esencial que cualquier producto biosimilar cumpla con niveles adecuados de calidad, seguridad y eficacia.

Durante los últimos años, se han logrado avances en el

marco regulador por parte de las autoridades europeas, mediante la *Working Party on Biotechnology*, a partir de la cual se creó el *Working Group on Biosimilars*. Su labor ha sido establecer los procedimientos para orientar a la industria en los requisitos para el desarrollo y la aprobación de medicamentos biosimilares¹⁶⁻¹⁸.

Como sucede con cualquier medicamento, un biosimilar debe recibir la autorización de comercialización por parte de las autoridades sanitarias, antes de su introducción en el mercado. Dicha autorización, en otros países del mundo, la concede la autoridad sanitaria correspondiente, previa certificación de su bioequivalencia y previa evaluación científica de la eficacia, seguridad y calidad del medicamento. Es así como, en Europa, el ente regulador es la *European Medicines Agency* y, en Estados Unidos, la *Food and Drugs Administration* (FDA).

REGULACIÓN POR PARTE DE LA *EUROPEAN MEDICINES AGENCY*

La *European Medicines Agency* ha establecido requisitos mucho más específicos para la autorización de los medicamentos biosimilares que la exigida para un medicamento genérico. De acuerdo con lo anterior, y según su reglamentación, los fabricantes del biosimilar deben proveer obligatoriamente los estudios preclínicos realizados con el producto (estudios *in vitro* y en animales), los estudios farmacodinámicos y toxicológicos, y la evidencia clínica en la que se demuestra la similitud con el medicamento biológico de referencia¹¹. Además, y antes de su aprobación, el fabricante debe anexar información acerca de la inmunogenicidad del biosimilar y sus efectos secundarios¹⁹.

Con base en esta reglamentación mencionada, un biosimilar requiere de estudios clínicos de mayor duración (al menos, dos a tres años) y con un adecuado tamaño de muestra. Desde el año 2006, existen diferentes normativas específicas para la autorización de cada uno de los medicamentos biosimilares, con requisitos muy específicos para cada uno de ellos. Así, para cada uno de los medicamentos biosimilares para los que se solicite autorización, se deben hacer los estudios con base en la indicación específica que se establezca en la norma^{18, 20-22}.

Tal es el caso de la eritropoyetina: de acuerdo con la reglamentación de la *European Medicines Agency* vigente durante el 2007, el fabricante tuvo que presentar estudios en pacientes con anemia asociada a insuficiencia renal. En Europa cada país ha establecido su propia reglamentación para la comercialización y farmacovigilancia de estos productos, con el objeto de vigilar la posible incidencia de los efectos adversos o de reacciones inmunógenas imprevisibles.

Otro avance importante en este sentido es, la prohibición de sustituir o intercambiar, cuyo objetivo principal

es garantizar la protección de la salud de los pacientes. De hecho, en España, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha establecido que los medicamentos biotecnológicos no pueden ser sustituidos sin autorización expresa del médico²³. Según la reglamentación europea, corresponde a las autoridades sanitarias de cada país la regulación de la comercialización de estos medicamentos y de los sistemas de trazabilidad que se deben implantar para el desarrollo de una correcta farmacovigilancia, a fin de garantizar que los medicamentos biosimilares se utilicen de manera segura y adecuada en la práctica clínica.

REGLAMENTACIÓN POR PARTE DE LA *FOOD AND DRUG ADMINISTRATION*

La reglamentación de los biosimilares en Estados Unidos ha sido motivo de múltiples debates en el Congreso. La primera fue una propuesta conjunta presentada por el representante Waxman y el senador Schumer (HR 1427 y S 726), las cuales diferían considerablemente con la segunda propuesta del representante Eshoo (HR 1548)²⁴. Las propuestas de Waxman y Schumer eran vagas en lo que respecta a los estándares básicos de seguridad de los biosimilares y en lo que respecta a lo que le corresponde asumir a la *Food and Drug Administration* (FDA).

Por otra parte, la propuesta de Eshoo requiere estudios preclínicos y clínicos, y aunque le da la potestad a la FDA de definir si estos son necesarios o si no lo son, esta agencia sólo lo podría hacer siempre y cuando haya evidencia publicada de la capacidad inmunógena del producto.

No obstante, en todas las propuestas se expone el requisito de estudios de seguridad en la etapa posterior al mercadeo del producto. Además, aunque ambas propuestas permiten que la FDA defina si un biosimilar es intercambiable con un biológico, la propuesta de Waxman y Schumer es laxa en este aspecto, mientras que la de Eshoo lo permite siempre y cuando el fabricante del biosimilar adjunte suficiente evidencia clínica de la similitud del biosimilar con el producto biológico.

De la misma forma, ambas propuestas le dan la potestad a la FDA de manejar la nomenclatura del biosimilar [el *International Nonproprietary Names* (INN), que corresponde al número de referencia internacional del biológico], ya sea adoptando el mismo número del producto biológico o uno diferente²⁴.

En resumen, en la propuesta de Waxman y Schumer se requerirían múltiples estudios clínicos, mientras que la propuesta de Eshoo se quedaría "corta" en la exigencia de estos estudios. La propuesta de Waxman y Schuman se centra más en el ahorro que pudiera tener el público o los pacientes con la alternativa de un biosimilar, mientras que la propuesta de Eshoo se enfoca más en aspectos de la seguridad de las personas, y en la inversión que han hecho los fabricantes del biológico

para desarrollar el producto y proveer la adecuada seguridad a los pacientes²⁴.

Por otra parte, el pasado mes de noviembre de 2010, la FDA hizo un sondeo de opinión pública para llegar a un mejor consenso sobre la reglamentación de estos productos biosimilares. No obstante, continúan presentándose opiniones disímiles en lo que respecta al número de estudios clínicos requeridos, y al alto costo relacionado con el diseño y desarrollo de estos estudios²⁵.

REGLAMENTACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto un marco de principios generales en los que se exponen la base científica para la aprobación de los biosimilares y el proceso de estandarización biológica (*Biological Standardization Process*)²⁴. Para la OMS, un biosimilar es un producto bioterapéutico que debe ser similar a uno biológico de referencia debidamente patentado y registrado en términos de calidad, seguridad y eficacia.

La reglamentación de la OMS busca básicamente racionalizar los requisitos de evaluación clínica con un requisito mínimo de un estudio clínico en el que se incluya la evaluación de la capacidad inmunógena. Además, y antes de la aprobación de la comercialización, la OMS solicita al fabricante del biosimilar incluir el plan de evaluación de seguridad en la etapa posterior al mercadeo del producto; no obstante, la reglamentación de la OMS no es precisa en el aspecto de la posibilidad de intercambio y no incluye el tema de propiedad intelectual²⁴.

REGLAMENTACIÓN LATINOAMERICANA

En noviembre de 2008, en un evento auspiciado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en Argentina, se evaluaron los resultados de una encuesta diseñada por las Naciones Unidas a fin de identificar las debilidades y las fortalezas de las agencias reguladoras en Latinoamérica y el Caribe, con respecto a los medicamentos biotecnológicos; esto, con el fin de establecer las diferencias en la regulación de biotecnológicos en cada país y evaluar la posibilidad del reconocimiento mutuo entre los países latinoamericanos y del Caribe de licencias otorgadas, así como también, de condiciones de aceptabilidad y restricciones legales.

A pesar de que la mayoría de los 17 países encuestados (75%) posee regulaciones para productos biológicos, en muchos de ellos no existen diferencias entre los documentos solicitados para el registro sanitario de vacunas, de hemoderivados o productos biológicos terapéuticos. Es así como en países como Bolivia, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Perú y República Dominicana, los documentos solicitados para productos farmacéuticos y productos biológicos son los mismos. De estos países, sólo

Bolivia, Ecuador y República Dominicana solicitan documentos adicionales para el registro sanitario de vacunas.

Por otra parte, en la mayoría de los países encuestados, el registro sanitario debe ser renovado a los cinco años y el proceso implica una revisión exhaustiva de documentos, a excepción de Chile, Cuba y Ecuador, en donde es un proceso netamente administrativo. Las regulaciones actuales de Argentina, Brasil, la República Bolivariana de Venezuela y próximamente Costa Rica, consideran que todos los productos biológicos son nuevos, debido a su naturaleza y proceso de manufactura; en consecuencia, para el registro sanitario del producto, se requieren estudios completos de calidad, seguridad y eficacia, y anexar: estudios comparativos con el producto innovador, el perfil de impurezas del principio activo y del producto final, y, para algunos productos, se incluye un requisito de estudios de no inferioridad, como es el caso del Brasil, a través de su Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)²⁶.

Sin embargo, aunque en Argentina, Brasil, Chile y la República Bolivariana de Venezuela no se aprueba el uso del término "biosimilar" para productos biológicos, específicamente en Ecuador, Venezuela, Argentina y Chile, de acuerdo con L. Caicedo, falta decisión política, ya que allí se han presentado casos de autorización de biosimilares sin la exigencia de estudios clínicos y de farmacovigilancia²⁶.

Por otra parte, al conocer que hasta 41% de los países encuestados no poseen bases legales para establecer el mecanismo de reconocimiento mutuo, en este evento de la OPS se trazaron las bases para dicho reconocimiento, como la armonización de los documentos de registro para productos biológicos, el otorgamiento de reconocimiento de la capacidad reguladora de las autoridades nacionales reguladoras de la región, por parte de la OPS, y el establecimiento de mecanismos regionales para la certificación de productos biológicos o biotecnológicos.

REGLAMENTACIÓN EN COLOMBIA.

Colombia cuenta con el Decreto 677 de 1995, que regula la biodisponibilidad y bioequivalencia para fármacos comunes (genéricos), pero no existe una normativa especial para biosimilares.

Por una parte, la Comisión Reguladora de Medicamentos, aunque cuenta con una sala especializada, ésta no atiende de manera individual las particularidades que requiere este tipo de medicamentos²⁶.

El pasado 19 de enero de 2011, el gobierno colombiano expidió la Ley 1438, por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia. Sin embargo, su artículo 89 es poco explícito y se queda aún muy corto en este complicado tema (FIGURA 2).

Por otra parte, en un reportaje del pasado 9 de abril

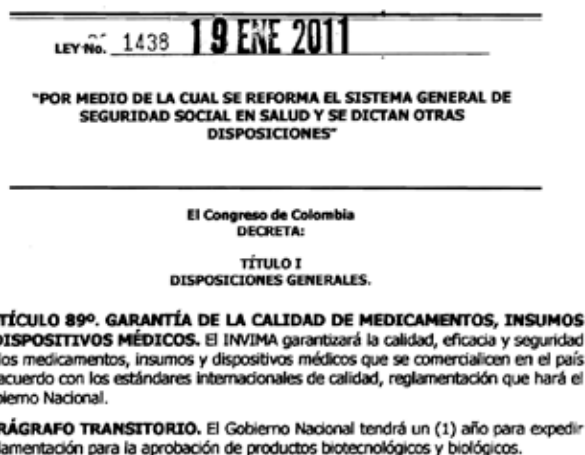


FIGURA 2. Artículo 89 de la Ley 1438, por medio de la cual se reforma el Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia.

de 2011 del periódico “El Universal” de Cartagena, la viceministra colombiana de salud, Sol Beatriz Londoño, se comprometió a dar una mirada responsable a las características que tienen los biotecnológicos, asegurando que esa regulación sea comparable a la de países que ya lo han hecho²⁷. Además, la Directora del Invima en Colombia, Blanca Elvira Cajigas, se comprometió a fortalecer un sistema de vigilancia y control desde la etapa de producción hasta la etapa de comercialización y uso de estos biofármacos, teniendo especial cuidado con los productos de biotecnología, porque la evaluación de la tecnología en este país es aún incipiente²⁷.

Para concluir, el debate y la reglamentación de los biosimilares es y sigue siendo tortuosa, ya que aun en Europa, donde se encuentra el mayor avance mundial en estos aspectos, persisten algunos dilemas sin resolver. A esto se suma que confluyen necesariamente intereses tanto políticos como comerciales para dicha reglamentación.

En términos de mayor cobertura a un menor costo, los biosimilares son bienvenidos, siempre y cuando cumplan los requisitos de evaluación de eficacia, calidad y seguridad que se requieren. Por lo tanto, y siendo Colombia tan lábil en cuestión de las reglamentaciones en salud, debemos: propender por exigir una reglamentación con una base científica bien sustentada tanto del biológico como del biosimilar; velar porque se lleven a cabo los estudios clínicos necesarios con la rigurosidad y el método científico que ellos requieren; solicitar que se presenten los estudios de seguridad y la vigilancia farmacológica en la etapa posterior al mercadeo de los productos; y, lo que es más importante, también exigir que se preserve la autonomía médica para autorizar el intercambio de los productos, con un criterio científico basado en la calidad y eficacia del biosimilar, y priorizando la seguridad de los pacientes por encima del costo.

Además, aunque la realización y desarrollo de estos estudios requieren una inversión importante de recursos, se debe tener en cuenta que está en juego la seguridad de nuestros pacientes; por lo tanto, no se debe escatimar en esfuerzos o en recursos, a fin de preservarla.

Referencias

1. World Health Organization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). Geneva, Switzerland: WHO Press; 2009. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/Guidelines_Biotherapeutic_products_FINAL_HK_IK_12_June.pdf.
2. United States Patent and Trademark Office. Patents. Washington, USA, 2010. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: <http://www.uspto.gov/patents/resources/terms/156.jsp>.
3. Wikipedia. The free Encyclopedia. List of best selling drugs. USA, 2010. Fecha de consulta: 7 de marzo de 2011. Disponible en: http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_bestselling_drugs.
4. Redford H. The same but different. *Nature*. 2007;449:274-6.
5. Schellekens H. When biotech proteins go off-patent. *Trends Biotechnol*. 2004;22:406-10.
6. Calvo B, Zúñiga L. Medicamentos biotecnológicos: requisitos exigidos para el desarrollo y aprobación de biosimilares. *Información Tecnológica*. 2010;21:125-32.
7. Amgen Inc. Recombinant DNA technology. Canada, 2011. Fecha de consulta: 7 de marzo de 2011. Disponible en: http://www.amgen.ca/english/science/about_biotechnology_recombinant_dna_technology.html.
8. Schellekens H. Biosimilar therapeutics –What do we need to consider? *NDT Plus*. 2009;2:i27-36.
9. Roger SD. Biosimilars: How similar or dissimilar they are. *Nephrology*. 2006;11:341-6.
10. Karpusas M, Whitty A, Runkel L, Hochman P. The structure of human interferon-beta: Implications for activity. *Cell Mol Life Sci*. 1998;54:1203-16.
11. Nowicki M. Basic facts about biosimilars. *Kidney Blood Press Res*. 2007;30:267-72.
12. Schellekens H. Follow-on biologics: Challenges of the “next” generation. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:iv31-6.
13. EMEA/H/C/000585. Refusal assessment report for Alpheon E. London, UK. 2006. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000585/WC500070792.pdf.
14. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Ángeles-Llerenas A, Hernández-Garduño, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Salud Pública de México*. 2004;46: 559-84.

15. Friedman LM, Furberg CD, De Mets DL. Fundamentals of clinical trials. Fourth edition. New York, USA: Springer; 2010.
16. EMEA/CHMP/437/04. Guideline on similar biological medicinal products. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/\(2005\)](http://www.emea.europa.eu/(2005)).
17. EMEA/CHMP/BWP/49348/05. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Quality issues (CHMP adopted February 2006). Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/\(2006\)](http://www.emea.europa.eu/(2006)).
18. EMEA/CHMP/42832/05. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and clinical issues (CHMP adopted February 2006). Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/\(2006\)](http://www.emea.europa.eu/(2006)).
19. Wiecek A, Mikhail A. European regulatory guidelines for biosimilars. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:v17-20.
20. EMEA/CHMP/94528/05. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and clinical issues –Guidances on similar medicinal products containing Somatropin (CHMP adopted February 2006). Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/\(2006\)](http://www.emea.europa.eu/(2006)).
21. EMEA/CHMP/94526/05. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and clinical issues –Guidances on similar medicinal products containing recombinant erythropoietins (CHMP adopted March 2006). Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/\(2006\)](http://www.emea.europa.eu/(2006)).
22. EMEA/CHMP/31329/05. Annex guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substances: Non clinical and clinical issues –Guidances on similar medicinal products containing recombinant granulocyte-colony stimulating factor (CHMP adopted February 2006). Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: [http://www.emea.europa.eu/\(2006\)](http://www.emea.europa.eu/(2006)).
23. ORDEN SCO/2874/2007 de 28 septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el fármaco con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (BOE núm. 239, de 5 octubre [RCL 2007, 1818]) Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2007_1818-2009-1.pdf.
24. Chu R, Pugatch M. Biogenerics or biosimilars: Discussing the present, considering the future. Stockholm, 2009. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: http://www.stockholm-network.org/downloads/publications/Biosimilars_FINAL.pdf.
25. Patent Docs. Clinical Trials are top issue at FDA hearings on biosimilars. USA, 2010. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: <http://www.patentdocs.org/2010/11/clinical-trial-requirements-are-top-issue-at-fda-hearings-on-biosimilars.html>.
26. Caicedo L. Biosimilares: otro reto de la medicina del futuro. Bogotá, Colombia, 2007. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2011. Disponible en: <http://www.biofarmacos.org/files/contenido/Biosimilares%20otro%20reto%20de%20la%20medicina%20del%20futuro.pdf>.
27. Colprensa. Colombia avanza en la reglamentación de medicamentos biotecnológicos. Cartagena, Colombia 2011. Fecha de consulta: 4 de abril de 2011. Disponible en: <http://www.eluniversal.com.co/cartagena/vida-sana/colombia-avanza-en-la-reglamentacion-de-medicamentos-biotecnologicos-18642>.

Infección por *Paecilomyces lilacinus* y *Exophiala* spp. en un paciente con trasplante renal

Paecilomyces lilacinus and *Exophiala* spp. infection in a renal transplant patient

Ana Milena Montes¹, Isabel Cristina Sánchez², Juan Esteban Arroyave³, Luz Adriana Vásquez³, Verónica Molina³, Catalina de Bedouth⁴, Ana Cristina Ruiz⁵

1. Médica, residente de dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médica general, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia
3. Médicos dermatólogos, Unidad de Dermatología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
4. Centro de Investigaciones Biológicas, Medellín, Colombia
5. Médica dermatopatóloga, Departamento de Patología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

Resumen

Se presenta el caso de un paciente de 61 años con trasplante renal, que presentaba lesiones en piel de ocho meses de evolución causadas simultáneamente por una hialohifomicosis (*Paecilomyces lilacinus*) y por una feohifomicosis (*Exophiala* spp.), las cuales son infecciones micóticas oportunistas descritas en pacientes inmunocomprometidos.

PALABRAS CLAVE: *Paecilomyces lilacinus*, hialohifomicosis, *Exophiala* spp., feohifomicosis, trasplante renal.

Correspondencia:

Ana Milena Montes

Email:anamontesg@gmail.com

Recibido: 23 de enero de 2011.

Aceptado: 20 de junio de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Abstract

Case report of a 61 year old kidney transplanted patient, with injuries in skin of 8 months of evolution caused at the same time by a hialohifomycosis (*Paecilomyces lilacinus*) and by a pheohyphomycosis (*Exophiala* spp.), which are fungal opportunistic infections in immunocompromised patients.

KEY WORDS: *Paecilomyces lilacinus*, hialohifomycosis, *Exophiala* spp., pheohyphomycosis, kidney transplant.

Introducción

La inmunosupresión que presentan los pacientes con trasplante ha favorecido la aparición de infecciones causadas por microorganismos oportunistas, y las micosis son unas de sus principales causas¹.

Paecilomyces lilacinus es un hongo filamentoso saprofito que se encuentra en suelo, vegetación y saunas, como contaminante aerotransportado y en material médico contaminado. Es una causa infrecuente de enfermedad en humanos, pero cada vez ha tomado mayor importancia debido al aumento de su incidencia y la dificultad para su manejo². *Exophiala* spp. es un hongo dematiáceo que hace parte de las feohifomicosis, causa poco común de infecciones cutáneas, subcutáneas y sistémicas, que ca-

racterísticamente forma colonias aterciopeladas café y violáceas en el cultivo³.

Aunque no hay un tratamiento estándar para estos hongos, ambos han mostrado sensibilidad variable a los antimicóticos triazoles^{1,4}.

En la literatura científica, se han reportado pocos casos de estas infecciones en pacientes con trasplantes. Sin embargo, no encontramos en nuestra búsqueda ningún reporte de su aparición simultánea.

En este artículo se presenta el caso de infección simultánea con *P. lilacinus* y *Exophiala* spp. en un paciente con trasplante renal con buenos resultados con el tratamiento con voriconazol asociado a la resección quirúrgica de las lesiones.



FIGURA 1. Nódulo en la articulación metacarpo-falángica del cuarto dedo de la mano derecha, por *Exophiala* spp.

FIGURA 2. Placa con costra hemática en la cara lateral del muslo derecho, por *Paecilomyces lilacinus*.

FIGURA 3. Placa eritematosa infiltrada en el glúteo izquierdo, por *Paecilomyces lilacinus*.

FIGURA 4. Placa infiltrada con lesiones satélite en el muslo derecho, por *Paecilomyces lilacinus*.

Reporte de caso

Se trata de un hombre de 61 años, campesino, residente en la zona rural de Antioquia, con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad coronaria e insuficiencia renal crónica, por lo que requirió de trasplante renal de cadáver en julio de 2007. Presentó una infección por citomegalovirus, secundaria a la inmunosupresión posterior al trasplante, y se encontraba en tratamiento para una tuberculosis latente.

Once meses después del trasplante, consultó al servicio de urgencias del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, en mal estado general, y se le hizo diagnóstico de hepatitis con patrón celular, rabdomiólisis por medicamentos, y falla renal que requirió diálisis de urgencia.

En el momento del ingreso, se encontraba en tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, prednisona y mofetilmicofenolato. Además, estaba en tratamiento para sus enfermedades de base con lovastatina, aspirina e isoniácida y, para las lesiones de piel, con ketoconazol.

Se solicitó valoración al Servicio de Dermatología por la presencia de lesiones asintomáticas en piel, las cuales aparecieron tres meses después del trasplante. En el examen físico se observaban, en el dorso de mano derecha y en el muslo izquierdo, nódulos violáceos de bordes bien definidos con costra hemática central (**FIGURAS 1 Y 2**); en el glúteo izquierdo, una placa eritematosa infiltrada con costra hemática central (**FIGURA 3**), y en la cara superior

del muslo derecho, una placa eritematosa con costra central y algunas lesiones satélite (**FIGURA 4**).

Se tomaron biopsias de las lesiones y se solicitó estudio de histopatología, cultivos para aerobios, hongos y micobacterias.

Inicialmente, la histopatología (hematoxilina y eosina) reportó inflamación granulomatosa crónica, por lo que se practicaron coloraciones especiales, cuyos resultados fueron: PAS, negativa; Ziehl-Neelsen, negativa para BAAR, y plata metenamina, positiva para estructuras micóticas; se observaron hifas y blastoconidias de hongos, lo que sugería una impresión diagnóstica de histoplasmosis.

Se inició manejo empírico con anfotericina B, en dosis de 3 mg/kg diarios durante siete días, pero, debido a un nuevo deterioro renal del paciente, se suspendió y se inició itraconazol a 400 mg/día.

En los cultivos de las lesiones del muslo y del glúteo izquierdo (figura 6), y en la de la rodilla derecha (**FIGURA 7**), se aisló *P. lilacinus*.

En el examen directo de la placa de la mano derecha se reportó hifas septadas hialinas y dematiáceas con la coloración de Gram, y en su cultivo, *Exophiala* spp. (**FIGURA 8**).

Debido a que estos hongos se consideran contaminantes ambientales, se repitieron los cultivos de todas las lesiones, los cuales se hicieron en el Centro de Investigaciones Biológicas de Medellín, reconocido mundialmente

por el diagnóstico de micosis. El resultado de los cultivos fue el mismo, con lo cual se confirmó la infección simultánea por *P. lilacinus* y *Exophiala* spp. en un paciente con trasplante renal. No fue posible determinar la especie de *Exophiala* spp. causante de la infección (FIGURA 9).

Se inició tratamiento intravenoso con voriconazol, a dosis de 300 mg cada 12 horas, y se practicó resección quirúrgica de las lesiones, con lo cual se consiguió su desaparición, a pesar de que el voriconazol sólo fue administrado durante 18 días por deterioro de la función hepática del paciente, razón por la que se decidió no ordenar otro antifúngico.

Durante la hospitalización, mejoró progresivamente el estado general del paciente, con conservación del trasplante. Fue dado de alta un mes después de la suspensión del antifúngico y hasta el momento no ha presentado recurrencia de sus lesiones en piel.

Discusión

Las infecciones que se presentan en los casos con trasplantes dependen del grado de inmunosupresión en que se encuentre cada paciente, de los antecedentes personales de base y de la epidemiología local. Este tipo de pacientes son propensos a infecciones virales, bacterianas y micóticas, y la prevalencia de unas u otras puede variar según el tipo de trasplante.

La mayoría de las infecciones por gérmenes oportu-

nistas ocurren los primeros seis meses después del trasplante. Sin embargo, cuando se mantienen dosis altas de medicación inmunosupresora, se pueden presentar en cualquier momento. Las infecciones de la piel y de los tejidos blandos en pacientes con trasplante, pueden ser un signo o la causa de infección sistémica^{1,5,6}.

En el análisis dermatológico de 157 casos de trasplante renal, se encontró que las micosis cutáneas eran las infecciones más comunes en este tipo de pacientes⁷. En otra revisión, de Formicone, *et al.*, que incluyó 109 pacientes, se encontró que las micosis superficiales son la segunda causa de manifestaciones en piel⁸.

Paecilomyces lilacinus es un hongo filamentoso saprofito que crece en el suelo. En pacientes inmunocompetentes se han reportado casos de endoftalmitis después de la implantación de lentes oculares o faquectomía, queratitis en pacientes con lentes de contacto, sinusitis posquirúrgica, bursitis posterior a aspiración articular y vaginitis^{2,9,10,11}. La infección cutánea por hongos de esta familia, generalmente, se presenta en pacientes inmunocomprometidos. T. van Schooneveld, *et al.*, reportaron 15 casos de infección por *P. lilacinus* en pacientes con trasplante renal, hepático, cardíaco y pulmonar. La mayor incidencia se presentó con trasplante renal (8/15), como es el caso de nuestro paciente¹¹.

Las hialohifomicosis pueden generar diversas manifestaciones clínicas. Hall, *et al.*, reportaron múltiples manifestaciones en diferentes pacientes que presentaron

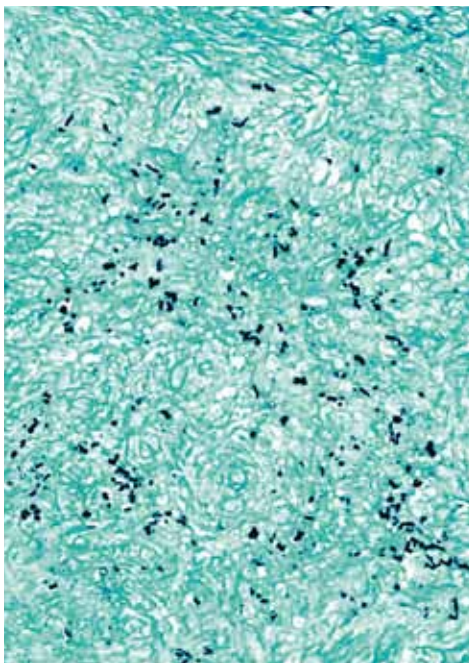


FIGURA 5. Se observan hifas y blastoconidias, plata metenamina, 40X.



FIGURA 6 Y 7: Primer y segundo cultivo de *Paecilomyces lilacinus*



FIGURA 8 Y 9. Primer y segundo cultivo de *Exophiala* spp.

este tipo de infecciones, como placas, pápulas, pústulas, úlceras, eritema, vesículas, descamación y, más frecuentemente, nódulos. El sitio más común de presentación de la infección son los miembros inferiores y se ha asociado a trauma y onicomicosis. En nuestro caso se aisló este hongo en tres lesiones que clínicamente eran diferentes y ubicadas en miembros inferiores, lo que apoya los hallazgos analizados por estos autores^{2,10,11}.

La histopatología reporta un infiltrado mixto con inflamación crónica granulomatosa, indistinguible de otras infecciones micóticas, siendo el cultivo el que permite el diagnóstico definitivo¹².

La infección por *P. lilacinus* es de difícil manejo, ya que suele presentar escasa sensibilidad *in vitro* a los antifúngicos convencionales y un resultado variable frente a los nuevos triazoles. A pesar del escaso número de casos documentados, el voriconazol ha demostrado una gran eficacia en el tratamiento, aunque también se han documentado casos de resistencia. Se sugieren dosis altas de voriconazol (300 mg, dos veces al día) y puede requerirse su uso por tiempo prolongado. La resección quirúrgica asociada al uso de estos antifúngicos se recomienda en todos los pacientes en los cuales sea posible llevarla a cabo^{11,13}. Nuestro paciente mejoró adecuadamente con el tratamiento con voriconazol, asociado a la resección quirúrgica de las lesiones.

Las feohifomicosis son comunes en la naturaleza y el hongo causante puede aislarse de entornos de la vida cotidiana, como las cortinas del baño o la tierra de las materas y, aunque pueden ocurrir en cualquier región, son más frecuentes en el trópico^{14,15}. Este tipo de infecciones se ha reportado en pacientes con trasplante renal, cardíaco o hepático, y se ha relacionado, especialmente, con el uso a largo plazo de esteroides orales^{14,15}.

Los agentes causales de feohifomicosis han incrementado su incidencia en pacientes inmunocomprometidos en los últimos años. En promedio, la infección se presenta dos años después del trasplante, aunque en este caso se inició tres meses después del mismo¹⁴.

Clínicamente, la especie *Exophiala* spp. puede producir lesiones únicas o múltiples en adultos inmunocomprometidos y puede observarse un amplio espectro de lesiones cutáneas que incluye nódulos, quistes, úlceras necróticas o abscesos subcutáneos. Característicamente, no se asocian con adenopatías^{3,14}.

El diagnóstico clínico es difícil debido a sus variadas manifestaciones clínicas, por lo que cultivo en glucosa Sabouraud es el que confirma el diagnóstico. Las hifas pueden ser vistas con pigmentación café en el examen directo o en tinciones convencionales como hematoxilina y eosina¹².

El tratamiento de este hongo no está bien establecido y, a menudo, se emplea uno empírico basado en la re-

sección quirúrgica y el uso de antifúngicos sistémicos. La resección quirúrgica sola se recomienda en lesiones pequeñas en estadio temprano. El itraconazol se ha reportado como el antifúngico más beneficioso, aunque se han informado casos con escaso resultado³. Debido a los diversos resultados clínicos con los diferentes antifúngicos, se recomienda hacer prueba de sensibilidad *in vitro*, antes de iniciar el tratamiento médico⁴.

Conclusión

Se presenta el caso de un paciente con trasplante renal que presentó infección simultánea por *P. lilacinus* y *Exophiala* spp. Presentaba dos factores de riesgo importantes para la aparición de infecciones oportunistas: el tratamiento con múltiples inmunosupresores por largo tiempo y la exposición epidemiológica. Sin embargo, es poco frecuente la coexistencia de dos hongos oportunistas en un mismo paciente.

Agradecimientos

A Rodrigo Restrepo, por la fotografía de la FIGURA 5.

Referencias

1. Geusau A, Presterl E. Fungal Diseases in Organ Transplant Recipients. En: Otley C, Stasko T, Griffin MD, Murphy GM, Hirose R, Chong AH. Skin disease in organ transplantation. New York: Cambridge University Press;2008.p.88-97
2. Hall VC, Goyal S, Davis MDP, Walsh JS. Cutaneous hyalohyphomycosis caused by *Paecilomyces Lilacinus*. Report of three cases and review of the literature. Int J Dermatol. 2004;43:648-53
3. Singal A, Pandhi D, Bhattacharya SN, Das S, Aggarwal S, Mishra K. Pheohyphomycosis caused by *Exophiala spinifera*: A rare occurrence. Int J Dermatol. 2008;47:44-7
4. Cermeño JR, Torres JM. Sensibilidad de hongos miceliares dematiáceos a diez antifúngicos empleando un método de difusión en agar. Rev Iberoam Micol. 2001;18:113-7
5. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med. 2007;357:2601-14
6. Snyderman DR. Infection in solid organ transplantation. Transpl Infect Dis. 1999;1:21-8
7. Chug KS, Sharma SC, Singh V, Sakhuja V, Jha V, Gupta KL. Spectrum of dermatological lesions in renal allograft recipients in a tropical environment. Dermatology. 1994;188:108-12.
8. Formicone F, Fagnoli MC, Pisani F, Rascente M, Famulari A, Peris K. Cutaneous manifestations in Italian kidney transplant recipients. Transplant Proc. 2005;37:2527-8.
9. Lott M, Sheehan D, Davis L. Case reports: *Paecilomyces lilacinus* infection with a sporotrichoid pattern in a renal transplant patient. J Drugs Dermatol. 2007;6:436-9.

10. Saberhagen C, Klotz SA, Bartholomew W, Drews D, Dixon A. Infection due to *Paecilomyces lilacinus*: A challenging clinical identification. Clin Infect Dis. 1997;25:1411-3.
 11. Schooneveld TV, Freifeld A, Lesiak B, Kalil A, Sutton DA, Iwen PC. *Paecilomyces lilacinus* infection in a liver transplant patient: Case report and review of the literature. Transpl Infect Dis. 2008;10:117-22.
 12. Arango M, Castañeda E. Micosis humanas. Procedimientos diagnósticos. Segunda edición. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas e Instituto Nacional de Salud;2003.p.118-124
 13. Pastor FJ, Guarro J. El papel del voriconazol en el tratamiento de las micosis emergentes. Rev Iberoam Micol. 2007;24:228-32
 14. Hidalgo I, Galimberti R, Galimberti G, Guanella B, Kowalczyk A. Lymphocutaneous nocardiosis and cutaneous phaeohyphomycosis in a liver transplant recipient. Int J Dermatol. 2008;47:571-4
 15. Mathew R, Abraham G, Kalyani J. Late onset phaeomycotic cyst in a renal transplant recipient. Int J Dermatol. 2002;41:894-7.
-



Retimax[®]

Antiojeras

3 Componentes
BIO-ACTIVOS

Novactive[®]

Acción antiglicación, antirradicales libres
Hidratante, reparador y reestructurante.

Regu-Age[®]

Mejora la microcirculación protegiendo
la integridad de las fibras de colágeno
y elastina.

Haloxyl[®]

Tratamiento reestructurante y antipigmento
de los tejidos del contorno de los ojos.



Retimax antiojeras, con ÁCIDO HIALURONICO
HIDRATA, PROTEGE, REESTRUCTURA Y REVITALIZA la piel
de los párpados.

Resveratrol

(trans resveratrol) potente antioxidante y reestructurante cutáneo.

Fórmula especializada para la prevención y reducción
de las ojeras y bolsas en el contorno de los ojos.


SKINDRUG

Philoderm®

Al Cuidado de la Piel

Productos desarrollados con la más alta tecnología,
con ingredientes activos de la más alta calidad
para el tratamiento y la restauración de la piel



Derma C10

Cápsulas que contienen
Vitamina C estimulando
la producción de colágeno



Impuls-K

Regula la microcirculación,
evita extravasaciones y círculos
oscuros bajo los ojos.



15% AHA Peel

Crema hidratante
que reafirma la piel.



ReSult

Lifting facial
Hidratación de gran alcance y
modulador de la contracción muscular.

***Neoscytalidium dimidiatum*: moho no dermatofito emergente en onicomycosis y dermatomycosis, presentación de dos casos**

Neoscytalidium dimidiatum: a nondermatophytic mold emerging in onychomycosis and dermatomycosis, report of two cases

Janeth Villanueva¹, Karen Zapata², Mónica Lorena Cárdenas²

1. Médica dermatóloga, micóloga; docente, Departamento de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Universidad del Valle; Consulta Externa de Dermatología, Hospital Universitario del Valle, Cali, Colombia
2. Médica, residente de Dermatología y Cirugía Dermatológica, Consulta Externa de Dermatología, Hospital Universitario del Valle, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Resumen

La onicomycosis es la primera causa de enfermedad ungular y sus principales agentes etiológicos son los dermatofitos, las levaduras y los mohos no dermatofitos. El moho *Neoscytalidium dimidiatum* produce un cuadro clínico indistinguible de la *tinea unguium*, afecta principalmente uñas, espacios interdigitales y plantas, con una respuesta parcial con la mayoría de los tratamientos.

Se presentan dos casos de pacientes con onicomycosis por *N. dimidiatum*, uno de ellos con dermatomycosis asociada.

PALABRAS CLAVE: onicomycosis, dermatomycosis, *Neoscytalidium*.

Summary

Onychomycosis is the first cause of nail disease and the main etiologic agents are dermatophytes, nondermatophytic molds and yeasts. *Neoscytalidium dimidiatum* causes a clinic presentation indistinguishable from *tinea unguium* and it can affect nails, soles and interdigitate spaces. The response of this mold to antifungal therapy has a limited effectiveness.

We report two patients with onychomycosis by *N. dimidiatum*, one of them associated with dermatomycosis.

KEY WORDS: Onychomycosis, dermatomycosis, *Neoscytalidium*.

Correspondencia:

Janeth Villanueva

Email: janvirey@hotmail.com

Recibido: 10 de agosto de 2010.

Aceptado: 20 de mayo de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La onicomycosis, primera causa de enfermedad ungular, tiene prevalencia mundial de 2 a 13%^{1,2} y de 40%, en los individuos mayores de 60 años^{1,3}. En 70% de los pacientes se afectan las uñas de los pies, en especial, las de los primeros dedos (95%)⁴. La variedad subungular distal y lateral es la forma clínica más frecuente.

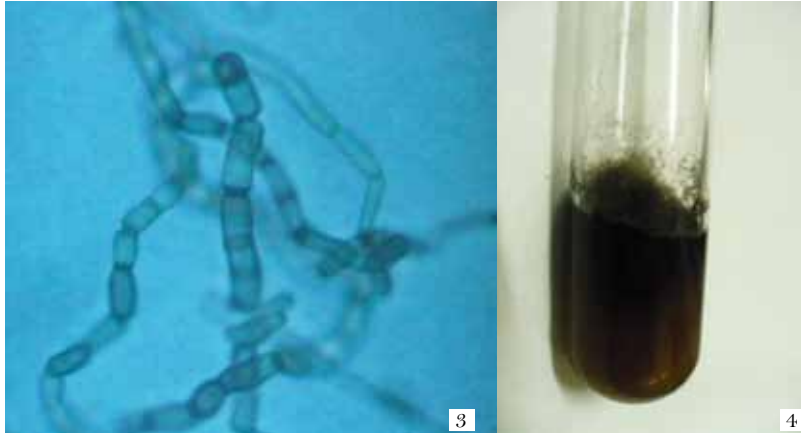
A nivel mundial, los principales agentes etiológicos son los dermatofitos (90%), las levaduras (7%) y los

mohos no dermatofitos (3%)^{1,2}. En el grupo de los mohos no dermatofitos causales de onicomycosis, están: *Scopulariopsis* spp., *Neoscytalidium* spp., *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp. y *Acremonium* spp., entre otros⁵.

En Cali, las levaduras causan 40,7% de los casos, los dermatofitos, 38%, los mohos no dermatofitos (*Fusarium* spp., *Neoscytalidium dimidiatum*, *Paecilomyces* spp., *Penicillium* spp. y mohos hialinos no identificados), 14%, y varios agentes causales son responsables de 7,3 %⁶.

FIGURAS 1 Y 2.

Se observa hiperqueratosis subungular y onicólisis en el primer dedo de ambos pies.

**FIGURA 3.**

Cadenas oscuras ramificadas de artroconidias de paredes gruesas

FIGURA 4.

Cultivo en agar Sabouraud en el que se observó una colonia marrón oscuro

Caso 1. Se trata de un paciente de sexo femenino de 48 años, procedente de Cali, sin antecedentes personales de importancia, con ocho años de evolución de cambios de coloración e hiperqueratosis subungular en las uñas de los pies, que recibió ciclos orales de fluconazol, sin mejoría clínica.

En el examen físico se encontró xantoniquia, hiperqueratosis subungular y onicólisis, con compromiso de la porción distal de la placa ungular del primer dedo de ambos pies (**FIGURAS 1 Y 2**).

En el examen directo con hidróxido de potasio al 20% de las uñas de dichos dedos, se observaron múltiples hifas hialinas con artrosporas, de grosor irregular (**FIGURA 3**). En el cultivo en agar Sabouraud, se observó crecimiento de una colonia de color marrón oscuro; en el examen microscópico con azul de lactofenol se observaron múltiples cadenas oscuras ramificadas de artroconidias de paredes gruesas, características de *N. dimidiatum* (**FIGURA 4**).

Con los hallazgos clínicos y de laboratorio, se hizo el diagnóstico de onicomicosis subungular distal por *N. dimidiatum*. Se instauró tratamiento con 200 mg diarios de itraconazol y amorolfina tópica; después de dos meses no se observó mejoría significativa.

Caso 2 . Se trata de un paciente de 58 años de sexo masculino, procedente de Cali, con un cuadro clínico de 20 años de evolución consistente en cambios de

coloración e hiperqueratosis en las uñas del primer dedo y descamación en las plantas, de ambos pies. Recibió tratamiento irregularmente con fluconazol, sin mejoría clínica. Había pertenecido a las fuerzas militares por 20 años hasta 18 años antes, sin ningún otro antecedente personal o familiar de importancia.

En el examen físico se encontró xantoniquia, hiperqueratosis subungular y onicólisis distal y lateral de las uñas del primer dedo de ambos pies, descamación difusa plantar y algunas pústulas dolorosas (**FIGURAS 5 A 7**).

Se tomaron muestras de las lesiones ungulares y cutáneas; en el examen directo con hidróxido de potasio al 20% se observaron múltiples hifas hialinas con artrosporas. En el cultivo en agar Sabouraud creció una colonia marrón oscura (**FIGURA 8**), con cadenas dematiáceas ramificadas de artroconidias de paredes gruesas al examen microscópico con azul de lactofenol.

Con los diagnósticos de onicomicosis subungular distal y lateral y dermatomicosis inflamatoria por *N. dimidiatum*, se instauró tratamiento con 200 mg diarios de itraconazol y amorolfina tópica; después de tres meses de tratamiento, no se observó mejoría clínica significativa.

Discusión

El moho *N. dimidiatum*, originalmente descrito en Egipto en 1933 por Natrass, fue inicialmente conocido como



FIGURA 5. Se observa hiperqueratosis, xantoniquia y onicosis distal y lateral del primer dedo de ambos pies. **FIGURA 6.** Descamación plantar difusa

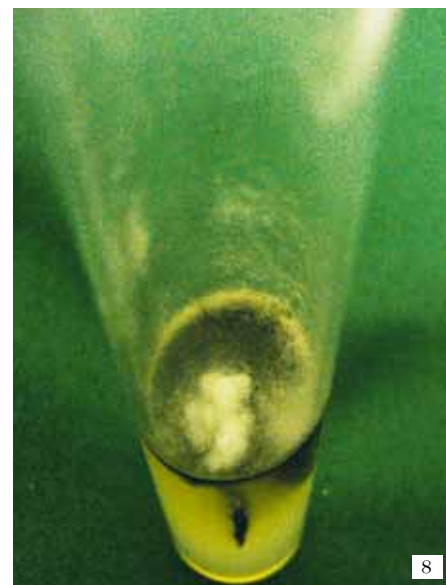


FIGURA 7. Descamación plantar e interdigital del pie izquierdo; se observan algunas lesiones inflamatorias en el pulpejo del cuarto dedo. **FIGURA 8.** Cultivo que muestra colonias algodonosas en su superficie con reverso hiperpigmentado marrón oscuro.

Hendersonula toruloidea. En 1970, Gentles y Evans describieron el primer caso en humanos y, en 1977, Campbell y Mulder aislaron *N. dimidiatum* de lesiones cutáneas⁷.

Con base en la revisión taxonómica realizada por Sutton y Dyko en 1989, se transfirió *H. toruloidea* a un nuevo género con el nombre de *Nattrasia mangiferae* para el estado de picnidios y reservaron *S. dimidiatum* para el estado de artroconidias⁸. En el 2006, Crous, *et al.*, hicieron análisis filogenéticos usando secuencias de ADN ribosómico y demostraron que las especies del género *Scytaalidium*, *S. lignicola* y *S. dimidiatum*, debían estar agrupadas en diferentes clases⁹. Por lo tanto, el nuevo género *Neoscytaalidium* se propuso para dar cabida a *S. dimidiatum*, bajo el nombre de *Neoscytaalidium dimidiatum*⁹. Los estudios genéticos han descrito dos especies filogenéticamente muy similares que causan infecciones en humanos, las

cuales son *N. dimidiatum* variedad *hyalinum* y *N. dimidiatum* variedad *dimidiatum*¹⁰. Este mohó no dermatofito se encuentra, principalmente, en vegetales de las zonas tropicales y subtropicales, así como en las áreas más templadas de Estados Unidos, Canadá y el sur de Europa¹¹. La infección humana se produce por el contacto directo con material vegetal o con suelo contaminado.

En Colombia, se reportaron 128 casos de infecciones por *N. dimidiatum* entre 1990 y 1999. El 79,7% de los casos se presentó en las uñas de los pies y el 20,3% correspondió a lesiones extraungulares¹². Zuluaga, *et al.*, publicaron, en el 2005, un estudio retrospectivo llevado a cabo en el laboratorio del Centro de Investigaciones Biológicas (Medellín, Colombia) en los años 1994-2003¹³, en el que se observó un aumento en la infección ungular por especies de *Candida* y *Fusarium*, una disminución de

Tricophyton rubrum y una tendencia estable en cuanto a la infección por *N. dimidiatum* (10,10%); este último correspondió al quinto agente en frecuencia causante de onicomycosis de los pies, después de *T. rubrum* (17,5 %), *Candida parapsilopsis* (16,7 %), *Fusarium* spp. (13,8 %) y *T. mentagrophytes* (11,5 %).

La presentación clínica es semejante a la de la *tinea unguium*, con compromiso de uñas, espacios interdigitales y plantas. La variedad clínica más frecuente en las uñas es de tipo subungular distal y lateral y el compromiso cutáneo en la región palmar consiste en lesiones con descamación y secas en las zonas interdigitales de los pies y de tipo “mocasín” en las plantas. En el 90% de los casos se afectan las uñas de los pies y, en 10 a 30%, se asocia a una infección mixta con dermatofitos. Este patógeno puede producir infecciones subcutáneas y, en raras ocasiones, extracutáneas¹¹.

El diagnóstico de dermatomycosis y onicomycosis por *N. dimidiatum* debe hacerse mediante el examen directo con KOH al 20% o negro de clorazol, donde se observan hifas hialinas con artrosporas, y el cultivo en agar Sabouraud sin ciclohexidina, en el que se encuentran hifas con artrosporas, inicialmente hialinas y posteriormente dematiáceas en cadenas.

La mejoría clínica con las diferentes opciones terapéuticas es limitada. Existen pocos estudios sobre el tratamiento de las onicomycosis por mohos no dermatofitos. Se recomienda la ablación química con urea al 40% o la quirúrgica asociada a tratamiento tópico intensivo con ciclopiroxolamina o laca de amorolfina¹⁴. Los pobres resultados obtenidos con el tratamiento sistémico disponible, como itraconazol y terbinafina, en forma continua o en pulsos, y la frecuencia creciente de estas infecciones, hacen importante su adecuado diagnóstico, por medio de un completo estudio micológico^{15,16}.

Como conclusión, se presentan dos pacientes con diagnóstico de onicomycosis subungular distal, uno de ellos con dermatomycosis inflamatoria asociada por *N. dimidiatum*, moho no dermatofito emergente, de difícil tratamiento y con escasa mejoría con los antifúngicos convencionales. Las infecciones cutáneas por este hongo representan una enfermedad común en los países tropicales y subtropicales, aunque un gran número de casos pueden pasar inadvertidos debido a su presentación clínica similar a la *tinea unguium* o al procesamiento inadecuado de la muestra.

Es importante identificar el patógeno causal de la onicomycosis, a pesar de que la enfermedad sea frecuente. Especialmente, porque el patrón de presentación de los agentes etiológicos ha venido cambiando en los últimos años en nuestro país, con un aumento de la frecuencia de infección por especies de *Candida* y de mohos no dermatofitos, los cuales tienen un resultado variable con los

diferentes antifúngicos disponibles. La realización del cultivo en casos de onicomycosis es importante e indispensable para identificar el agente causal y elegir una opción terapéutica adecuada de acuerdo con el tipo de hongo aislado. Esto reduce el uso de antifúngicos inapropiados, los altos costos, los efectos secundarios importantes y las interacciones farmacológicas.

Referencias

1. Villanueva J, Alcalá D, Vega M, Arenas R. Onicomycosis y dermatomycosis por *Natrassia mangiferae*. Comunicación de un caso en México. Dermatología Rev Mex. 2009;53:141-4.
2. Casz-Schechtman R. Nondermatophytic filamentous fungi infection in South America –Reality or misdiagnosis? Dermatologic Clinics. 2008;26:271-83.
3. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Seventh edition. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1819-20.
4. Arenas R. Hialohifomycosis y feohifomycosis. En: Arenas R, editor. Micología médica ilustrada. 3^{ra} edición. México: Editorial McGraw-Hill; 2008. p. 331-3.
5. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. Dermatología. Segunda edición. Madrid: Elsevier; 2008. p. 1144-5.
6. Álvarez MI, González LA, Castro LA. Onychomycosis in Cali, Colombia. Mycopathologia. 2004;158:181-6.
7. Lacroix C, Kac G, Dubertret L, Morel P, Derouin F, de Chauvin MF. Scytalidiosis in Paris, France. J Am Acad Dermatol. 2003;48:852-6.
8. Tan D, Sigler L, Gibas C, Fong I. Disseminated fungal infection in a renal transplant recipient involving *Macrophomina phaseolina* and *Scytalidium dimidiatum*: Case report and review of taxonomic changes among medically important members of the Botryosphaeriaceae. Med Mycol. 2008;46:285-92.
9. Crous PW, Slippers B, Wingfield MJ, Rheeder J, Marasas WF, Philips AJ, et al. Phylogenetic lineages in the Botryosphaeriaceae. Stud Mycol. 2006;55:235-53.
10. Madrid H, Ruiz-Cendoya M, Cano J, Stchigel A, Orofino R, Guarro J. Genotyping and *in vitro* antifungal susceptibility of *Neoscytalidium dimidiatum* isolates from different origins. Int J Antimicrob Agents. 2009;34:351-4.
11. Crespo-Erchiga V, Martínez S, Martínez P. Dermatomycosis por *Scytalidium*. Piel. 2005;20:498-503.
12. Escobar ML, Carmona J. Lesiones ungueales y cutáneas por *Scytalidium dimidiatum* en Medellín (Colombia), 1990-1999. Presentación de 128 casos y revisión del problema del nombre del agente. Iatreia. 2000;13:140-50.
13. Zuluaga A, De Bedout C, Tabares A, Cano L, Restrepo A, Arango M, et al. Comportamiento de los agentes etiológicos de las onicomycosis en un laboratorio de micología de referencia (Medellín 1994-2003). Med Cutan Iber Lat Am. 2005;33:251-6.
14. Zuluaga A. Desafíos terapéuticos en onicomycosis. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2002;10:865-72.
15. Gupta A, Tu L. Therapies for onychomycosis: A review. Dermatol Clin. 2006;24:375-9.
16. Zuluaga AI, Tabares AM, Arango M, Robledo MA. Importancia creciente de los géneros *Fusarium* y *Scytalidium* como agentes de onicomycosis. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2001;9:593-9.



Una Opción Segura

Mirena®

Confianza Endoceptiva que Perdura

- *Anticoncepción efectiva y reversible⁽¹⁾*
- *Mirena® es más efectiva en menorragia que otras terapias⁽²⁾*
- *Beneficia a su paciente*

Aproximadamente el 60% de las mujeres con menorragia pueden evitar la histerectomía y el 75% la ablación endometrial^(3,4,5)



Bayer HealthCare



20090908/375/COL

REG. SAN. No. INVIMA 2009 M-012866-R1

REFERENCIAS: 1. Mirena® Monografía del Producto. Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Enero 30, 2007. 2. Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. Drug Safety 27[2]. 75-90. 1-1-2004. 3. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. JAMA 2004; 291(12):1456-1463. 4. Lahteenmaki P, Haukkanen M, Puolakka J, Riikonen U, Sainio S, Suvisaari J et al. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy. BMJ 1998; 316(7138):1122-1126. 5. NICE = National Institute for Clinical Excellence, la agencia de evaluación de tecnología sanitaria y de medicamentos más prestigiosa del mundo, ubicada en Reino Unido (UK). Los enlaces en la web a esta información son: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG44> <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG44quickrefguide.pdf>

MIRENA®. Endoceptivo. Un sistema intrauterino contiene: Levonorgestrel micronizado 52 mg. Mirena® está indicado en la anticoncepción, menorragia idiopática y en la profilaxis de la hiperplasia del endometrio. Contraindicaciones y Advertencias: Embarazo conocido o sospecha de embarazo, enfermedad inflamatoria pélvica aguda, o recurrente, infección urogenital, endometritis posparto, aborto infectado en los últimos 3 meses, cervicitis, displasia cervical malignidad uterina o cervical, hemorragia vaginal anormal no diagnosticada, anomalía uterina congénita o adquirida incluyendo fibroides si deforman la cavidad uterina, atrofia uterina postmenopáusica, condiciones asociadas con susceptibilidad incrementada a infecciones, enfermedad hepática grave o tumor hepático. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes. Venta con prescripción facultativa o receta médica. Presentación Comercial: Caja con un endoceptor (dispositivo de administración) y un endoceptivo. Para mayor información consulte nuestros textos más detallados.

Línea gratuita de atención: 018000 910858 • Teléfono fijo: (1)3649270 • e.mail: servicioalcliente@bayer.com



Más Beneficios de DRSP
con Baja Dosis de EE

 **YASMINIQ®**

El Primer AO que Entiende
los Síntomas del SPM

- YASMINIQ® es anticoncepción oral efectiva en baja dosis con DRSP original.^{1,2}
- YASMINIQ® es el primer AO que ha probado eficacia clínicamente significativa en el tratamiento de síntomas emocionales y físicos asociados con el ciclo menstrual.^{3,4}
- YASMINIQ® provee más beneficios para disfrutar una vida feliz y activa cada mes.^{5,6}



REGISTRO SANITARIO INVIMA 2006M-0006365



LCO.WH.06.2010.0007

Referencias: 1) Bachmann G, Sulak P et al. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. *Contraception* 70 (2004) 191-198. 2) Klipping C, Marr J, Korner P. Ovulation inhibition effects of two low-dose oral contraceptive dosing regimens following intentional dosing errors. *Obstet Gynecol* 2006;107:4(Supplement):495. 3) Pearlstein T, Bachmann G, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 72 (2005) 414- 421. 4) Yonkers K, Brown C, et al. Efficacy of a New Low-Dose Oral Contraceptive With Drospirenone in Premenstrual Dysphoric Disorder. *Obstet Gynecol* 2005;106:492-501. 5) Borenstein J. Differences in Symptom Scores and Health Outcomes in Premenstrual Syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;107:4(Supplement):375. 6) Borenstein J. Determining clinically meaningful benefit in the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *Obstet*

Yasminiq® Anticonceptivo hormonal

Composición: 24 comprimidos cada uno con 3 mg de drospirenona y 0,02 mg de etinilestradiol como clatrato betadex, seguidos de 4 comprimidos inertes. **Indicaciones:** Anticonceptivo oral, tratamiento de los síntomas del trastorno disfórico premenstrual (TDPM), tratamiento del acné vulgar moderado. **Posología:** Si se toman correctamente, los anticonceptivos orales combinados tienen una tasa de falla de aproximadamente 1% por año. Esta tasa de falla puede aumentar en caso de olvido o toma incorrecta de la píldora. Los comprimidos se empezarán a tomar el día 1 del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la hemorragia menstrual). Los comprimidos deben tomarse en el orden indicado en el envase todos los días aproximadamente a la misma hora. Los comprimidos se tomarán de forma continua. Debe tomarse un comprimido al día durante 28 días consecutivos. Cada envase posterior se empezará el día siguiente al último comprimido del envase previo. **Contraindicaciones:** No se deben emplear anticonceptivos orales combinados (AOC) en presencia de cualquiera de las situaciones enumeradas a continuación. Se debe suspender inmediatamente el uso del preparado si se presenta cualquiera de ellas por primera vez durante su empleo. Presencia o antecedentes de episodios tromboóticos/tromboembólicos arteriales o venosos (p.ej., trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular. Presencia o antecedentes de prodromos de una trombosis (p. ej., ataque isquémico transitorio, angina de pecho). Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales. Diabetes mellitus con compromiso vascular. La presencia de un factor de riesgo grave o de múltiples factores de riesgo de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación. Presencia o antecedentes de pancreatitis si se asocia con hipertrigliceridemia importante. Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en tanto que los valores de la función hepática no hayan retornado a la normalidad. Insuficiencia renal severa o insuficiencia renal aguda. Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos). Neoplasias conocidas o sospechadas, influidas por los esteroides sexuales (p.ej., de los órganos genitales o de las mamas). Hemorragia vaginal sin diagnosticar. Embarazo conocido o sospecha del mismo. Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes. **Presentación:** Envase blister que contiene 28 comprimidos. Para una mayor información, consúltense nuestros impresos más detallados. www.bayerandina.com

Línea gratuita de atención: 018000 910858 • Teléfono fijo: (1)3649270 • e.mail: servicioalcliente@bayer.com

Púrpura de Henoch-Schönlein en el adulto: a propósito de un caso

Henoch-Schönlein purpura in an adult patient: a case report

Karen Zapata¹, Ricardo Rueda², Carlos De La Roche³

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad del Valle. Cali, Colombia
2. Médico dermatólogo, especialista en Dermatopatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia
3. Médico dermatólogo, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Resumen

La púrpura de Henoch-Schönlein es una vasculitis sistémica de vasos de pequeño calibre. Puede afectar a cualquier órgano, principalmente piel, articulaciones, tracto gastrointestinal y riñón. Es la vasculitis más común en niños, aunque puede observarse en adultos.

Presentamos el caso de una paciente de 36 años con diabetes mellitus de tipo 2 y lesiones ampollosas pruriginosas en miembros inferiores de tres semanas de evolución. Las pruebas de glucemia, perfil lipídico y proteinuria estaban alteradas. El estudio histopatológico reveló ampollas intraepidérmicas y vasculitis leucocitoclástica. En la inmunofluorescencia directa se encontró un depósito de IgA perivascular. Se diagnosticó púrpura de Henoch-Schönlein, y se inició tratamiento con esteroides orales a 1 mg/kg de peso durante ocho semanas. No ha presentado nuevas lesiones ni complicaciones renales, aunque persistieron lesiones cicatriciales.

La púrpura de Henoch-Schönlein debe considerarse en pacientes adultos, aunque constituya el grupo etario menos afectado, además, se debe descartar la presencia de compromiso sistémico y de enfermedades asociadas.

PALABRAS CLAVE: vasculitis, púrpura de Henoch-Schönlein, IgA.

Summary

Henoch-Schönlein purpura is a systemic vasculitis of small blood vessels. It can affect any organ, mainly skin, joints, kidneys and the gastrointestinal tract. Henoch-Schönlein purpura is the most common childhood vasculitis, even though adult cases have been described.

We described the case of a 36-year-old female who was diagnosed with type 2 diabetes; she presented with three weeks old itchy blistering lesions in her low extremities. Blood sugar test, lipid profile test and proteinuria tests all showed altered results. The histopathology study revealed an intraepidermal blistering and a leukocytoclastic vasculitis. Direct immunofluorescence showed a perivascular IgA deposit. We diagnosed a Henoch-Schönlein purpura case on an adult patient; therefore, we initiated an oral steroids treatment with 1 mg/kg of patient for eight weeks. The patient has not presented new skin lesions or renal involvement after treatment though some scarring persisted.

We highlight importance of considering this disease in adults, even though Henoch-Schönlein purpura is an uncommon illness in this age bracket, patients always should be study for systemic involvement and related diseases.

KEY WORDS: vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, IgA.

Correspondencia:

Ricardo Rueda

Email:ricardo.rueda@imbanaco.com.co

Recibido: 10 de febrero de 2011.

Aceptado: 27 de abril de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.



FIGURA 1.

Lesiones vesiculares
y ampollosas en las
extremidades

Introducción

La vasculitis necrosante comprende un grupo diverso de alteraciones que combinan inflamación segmentaria con necrosis de los vasos sanguíneos. Puede corresponder a una enfermedad primaria, una enfermedad sistémica o idiopática. El compromiso cutáneo involucra principalmente las vénulas y se conoce como venulitis necrosante cutánea o vasculitis leucocitoclástica¹.

Las lesiones cutáneas suelen ser polimorfas: pueden presentarse máculas, pápulas, pústulas, angioedema, vesículas o ampollas hemorrágicas, placas anulares, úlceras, necrosis y *livedo reticularis*. La erupción aparece frecuentemente en las extremidades inferiores o en la región lumbar y los glúteos.

La vasculitis leucocitoclástica usualmente se manifiesta con máculas eritematosas o púrpuras palpables. Puede asociarse con enfermedades del tejido conjuntivo, como artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico y púrpura hipergammaglobulinémica; también, a enfermedades malignas como enfermedad de Hodgkin, linfosarcoma, leucemia de células T del adulto, micosis fungoide, mielofibrosis, leucemia difusa de células grandes, carcinoma escamocelular broncogénico, carcinoma renal, cáncer prostático y cáncer de colon.

Las púrpuras palpables son una de las formas menos frecuentes de reacciones a medicamentos. Los agentes terapéuticos más comunes son: penicilinas, sulfonamidas, tiacidas, alopurinol, hidantoínas y antiinflamatorios no esteroideos.

La forma más común en niños es la púrpura de Henoch-Schönlein que se presenta, generalmente, de los cinco a los seis años, aunque también puede ocurrir en adultos¹.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 36 años con lesiones ampollas pruriginosas en la pierna izquierda, de veinte días de evolución, que se extendieron posteriormente a la pierna derecha, los muslos y los antebrazos, asociadas a artralgias intermitentes. Fue remitida a la consulta de dermatología desde un centro periférico, donde recibió tratamiento sistémico con antibióticos, sin mejoría del cuadro clínico. No tenía antecedentes de procesos infecciosos previos o recientes.

Entre sus antecedentes patológicos, presentaba diabetes mellitus de tipo 2 de diagnóstico reciente, y uso de antiinflamatorios no esteroideos y cefalosporinas de primera generación.

En el examen físico se encontraron las cifras de tensión

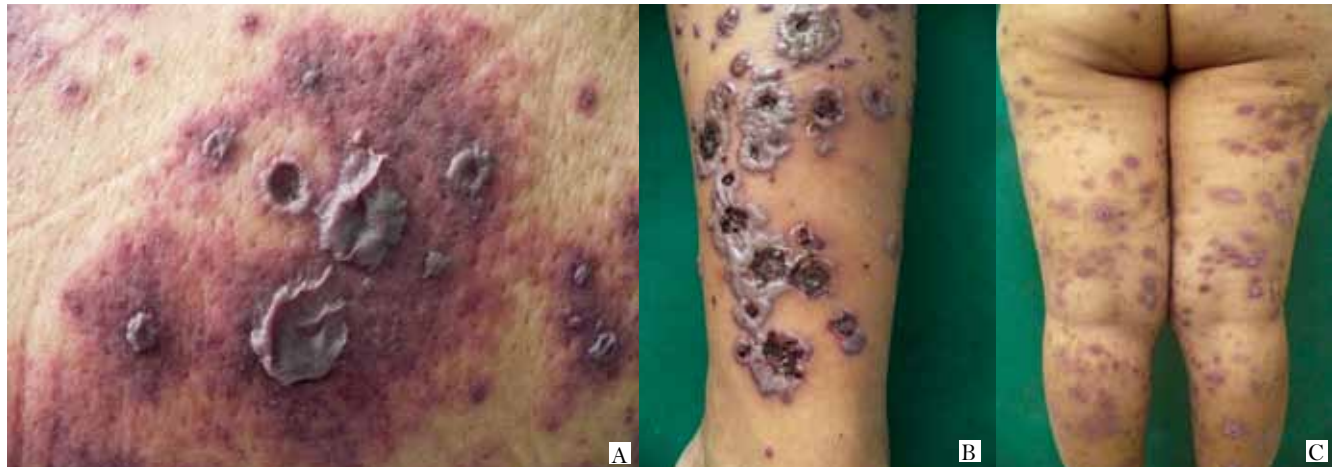


FIGURA 2A. Púrpuras palpables de predominio en los miembros inferiores. **FIGURA 2B.** Lesiones ulceradas con costras. **FIGURA 2C.** Predominio de las lesiones en los miembros inferiores.

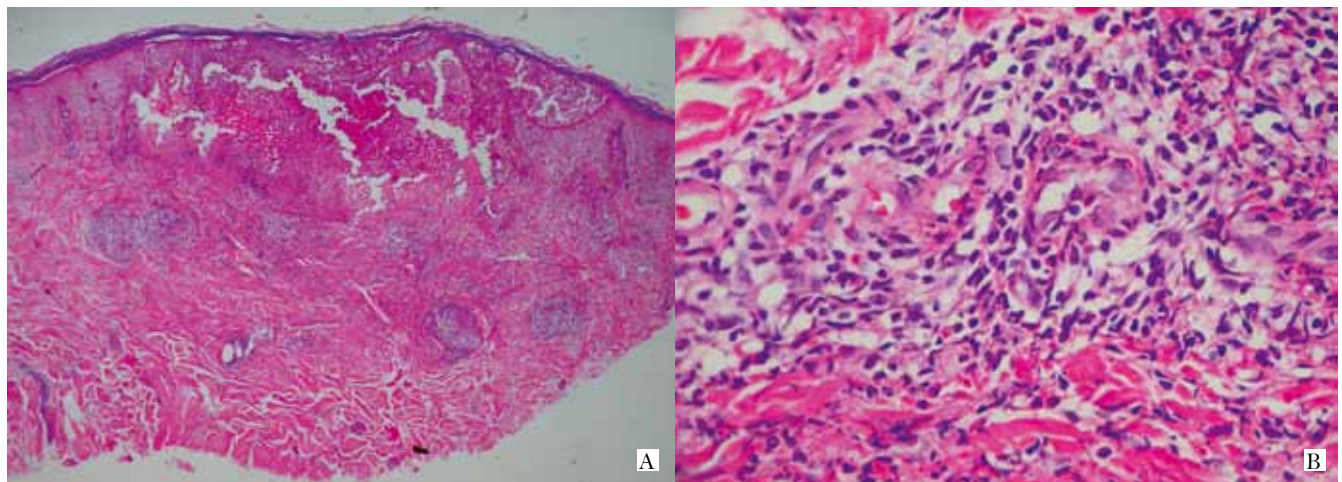


FIGURA 3A. Vista panorámica donde se observa ampollamiento intraepidérmico. Hematoxilina-Eosina. **FIGURA 3B.** Vasculitis leucocitoclástica. Hematoxilina-Eosina. 40X

arterial dentro de límites normales. Además, se evidenciaron lesiones ampollosas con eritema perilesional, púrpuras palpables, úlceras y costras. Había compromiso de los miembros inferiores, incluyendo glúteos, y de la cara lateral de los antebrazos hasta los codos. (**FIGURAS 1 Y 2**)

Los valores de glucemia en ayunas y posprandial fueron de 315 mg/dl y 371 mg/dl, respectivamente; hemoglobina “glicosilada”, 10,9%; proteína C reactiva, 16 mg/L, colesterol total, 219 mg/dl; triglicéridos, 254 mg/dl; glucosuria, 8,240 mg/dl, y proteinuria de 20 mg/dl. El cuadro hemático, la función renal, los electrolitos, la albúmina, la función hepática y la tiroidea, fueron normales. Las pruebas de VDRL para sífilis, ELISA para VIH, antígeno de superficie para hepatitis B y los anticuerpos para hepatitis C, fueron negativos. No hubo alteración en los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoideo, el anticoagulante lúpico, las anticardiolipinas o el consumo del complemento.

En el estudio histopatológico se observaron ampo-

llas intraepidérmicas, con infiltrado inflamatorio mixto con predominio de polimorfonucleares en el interior de la vesícula. En la dermis superficial y la profunda, había infiltrado inflamatorio mononuclear perivascular con extravasación de eritrocitos y detritos celulares, indicativos de vasculitis leucocitoclástica “púrpura palpable”. El estudio de inmunofluorescencia directa de la lesión cutánea, mostró un depósito de IgA perivascular (**FIGURAS 3 Y 4**). No se encontraron alteraciones en la citología de cuello uterino ni en los estudios de imaginología, que incluyeron radiografía de tórax, mamografía y tomografía toraco-abdominal (**FIGURA 5**).

Con base en el compromiso cutáneo, los hallazgos histológicos y la inmunofluorescencia directa, se hizo diagnóstico de púrpura de Henoch-Schönlein del adulto. Se inició tratamiento con esteroides orales, a dosis de 1 mg/kg de peso, con disminución progresiva de la dosis durante ocho semanas. Con esto, la paciente presentó resolución de las lesiones de púrpura y ampollosas. Fue va-

lorada y manejada conjuntamente con Medicina Interna y Endocrinología, por su enfermedad de base. Hasta el último control, no había presentado alteraciones renales ni aparición de nuevas lesiones. Continúa en tratamiento con hipoglucemiantes orales, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estatinas.

Discusión

La púrpura de Henoch-Schönlein es la vasculitis más común en niños. Fue descrita en 1801 por William Heberden, y se conoció inicialmente como enfermedad de Heberden-Willan. En 1837, Johan Lukas Schönlein reconoció la asociación de púrpura y artritis. Edouard Henoch reportó después un caso con dolor abdominal, diarrea sanguinolenta y compromiso renal². Tiene una incidencia anual de 13 a 20 por 100.000 niños menores de 17 años^{3,4}. El 50% de los casos ocurre antes de los cinco años². En los adultos se presenta con una incidencia de 3,4 a 14,3 casos por millón⁵. Se presenta dos veces más en hombres que en mujeres². La mayoría de los casos ocurre en otoño e invierno, y son precedidos por infecciones de las vías respiratorias superiores.

En este caso, no hubo procesos infecciosos previos ni recientes; la paciente sólo presentaba como antecedente importante, el diagnóstico reciente de diabetes mellitus de tipo 2 no controlada.

La púrpura de Henoch-Schönlein se caracteriza por ser una entidad inmunológica inducida por factores ambientales, principalmente infecciosos. Se ha reportado una gran cantidad de agentes infecciosos, como el estreptococo beta hemolítico del grupo A, en 20 a 50% de los pacientes³, *Bartonella henselae*, parvovirus B 19, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus parainfluenzae*, virus Cocksackie, adenovirus, virus de la hepatitis A y virus de la hepatitis B.

Se han propuesto cuatro mecanismos patógenos que pueden ser desencadenados por infecciones, como la mimica molecular, la liberación de autoantígenos secuestrados, la formación de neoantígenos y la presencia de superantígenos³.

Esta entidad es una enfermedad inflamatoria sistémica, en la que se ha encontrado elevación de citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el factor de crecimiento endotelial vascular (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), el factor de crecimiento transformador beta (Transforming Growth Factor β -TGF- β), la interleucina 6 (IL-6) y la interleucina 8 (IL-8)³.

Los niveles séricos y circulantes de IgA estimulan las células endoteliales para liberar IL-8. El TGF- β regula la proliferación y diferenciación de muchos tipos celulares y funciona como un factor estimulante de la producción de IgA. El VEGF es un potente activador de la

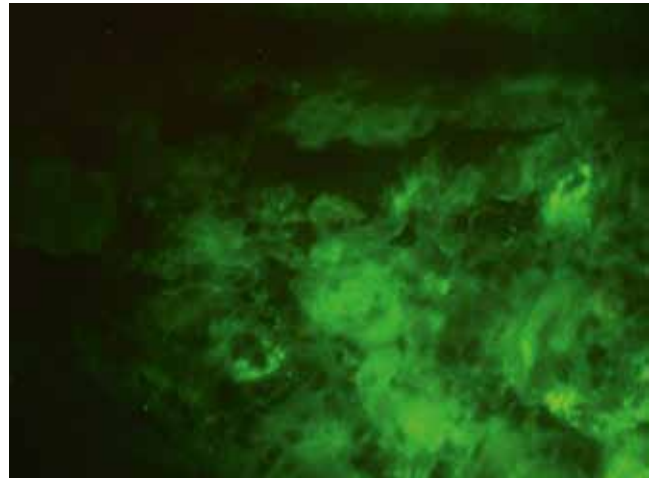


FIGURA 4. Inmunofluorescencia directa marcada con fluoresceína de una lesión cutánea que demuestra el depósito perivascular de IgA.

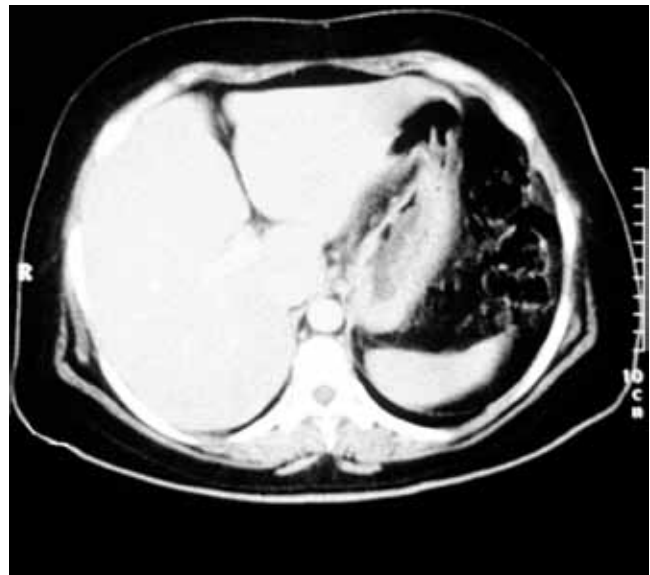


FIGURA 5. Tomografía computarizada toraco-abdominal que no reveló alteraciones.

permeabilidad microvascular, esencial para la regulación de la vasculogénesis y angiogénesis producida por células endoteliales, macrófagos, fibroblastos y células del músculo liso. Hay aumento del estrés por oxidación y de la peroxidación de lípidos que juegan un papel importante en el daño renal.

En la mitad de los pacientes, los niveles de IgA se elevan en la fase aguda; se han encontrado inmunocomplejos de IgA y crioglobulinas³. Hay depósito de IgA en las lesiones cutáneas y renales, en la pared de los capilares dérmicos, las vénulas poscapilares y el mesangio, principalmente IgA 1. Un campo de investigación importante es la bús-

queda de epítomos de antígenos a los que se une la IgA 1. El papel de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) en la púrpura de Henoch-Schönlein es controversial. Se han encontrado otros anticuerpos, como factor reumatoideo, IgA, anticuerpos anticardiolipinas e IgA, en pacientes con púrpura aguda de Henoch-Schönlein.

La inmunofluorescencia directa de las lesiones purpúricas de este caso, demostraron depósito perivascular de IgA; sin embargo, no se encontraron alteraciones en el perfil inmunológico.

La púrpura de Henoch-Schönlein es una vasculitis sistémica de pequeños vasos, de resolución espontánea^{2,3,4,5}, que puede afectar potencialmente a cualquier órgano; los principales órganos comprometidos son la piel, las articulaciones, el tracto gastrointestinal y el riñón⁴. Se debe hacer un estudio completo, que incluya examen físico con énfasis en la presión arterial, hemograma, uroanálisis y función renal. Se caracteriza por la presencia de púrpuras palpables no trombocitopénicas, las cuales se ubican frecuentemente en miembros inferiores y glúteos.

El compromiso gastrointestinal puede ocurrir en la mitad o la tercera parte de los casos. La manifestación gastrointestinal más frecuente es la angina intestinal. Otras características clínicas incluyen artritis y artralgias de predominio en los miembros inferiores. La afección renal comprende hematuria, que suele ser de resolución espontánea, y proteinuria, que se presenta menos frecuentemente. En raras ocasiones, se presenta nefritis aguda.

En este caso, la paciente sólo presentó púrpuras palpables, artralgias intermitentes y proteinuria inicial; no se encontró compromiso gastrointestinal, cardiovascular, pulmonar ni neurológico.

En caso de compromiso cardiovascular, puede presentarse fiebre reumática, bloqueo aurículo-ventricular y pericarditis. Pueden presentarse manifestaciones neurológicas como plexopatía braquial bilateral, vasculitis cerebral, hemorragia cerebral y neuropatía periférica. Los pacientes también pueden presentar hemorragia pulmonar, efusión pleural, quilotorax, episcleritis, escleritis, queratitis, uveítis anterior, oclusión de la arteria y la vena central de la retina, colecistitis y pancreatitis. El daño renal progresivo, la perforación intestinal y el compromiso del sistema nervioso central, son menos frecuentes pero causan mayor morbilidad.

Los hallazgos clínicos, el depósito de IgA en la pared de los vasos sanguíneos, la presencia de polimorfonucleares en el infiltrado perivascular, el aumento de los niveles séricos de IgA no glucosilados (por falla en la depuración hepática de IgA) y el aumento de citocinas proinflamatorias, hacen el diagnóstico.

Los criterios diagnósticos de la clasificación de las vasculitis de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) son: púrpura palpable en presencia de, al menos,

una de las siguientes características: dolor abdominal difuso, biopsia que muestre depósito de IgA, artritis o artralgia y compromiso renal (hematuria o proteinuria)⁴.

Con base en la presencia de púrpuras palpables de predominio en los miembros inferiores, las ampollas intraepidérmicas con infiltrado de predominio polimorfonuclear, la vasculitis leucocitoclástica, el depósito de IgA perivascular en las lesiones cutáneas y la proteinuria inicial encontrada, se diagnosticó un caso de púrpura de Henoch-Schönlein del adulto.

El tratamiento es sintomático e incluye antiinflamatorios no esteroideos y esteroides sistémicos. Los esteroides no se recomiendan de rutina, no previenen el desarrollo de los síntomas renales y deben considerarse en caso de nefritis. El 2% de los pacientes puede presentar complicaciones renales a largo plazo, en los que se han empleado diferentes opciones terapéuticas, como esteroides, ciclofosfamida, plasmáferesis, ciclosporina, azatioprina y urocina; sin embargo, no existen estudios con grupos controles^{4,6}. Se deben identificar los pacientes con alto riesgo de complicaciones renales y se debe practicar biopsia renal si el índice de proteinuria/creatinuria es mayor de 200 mg/mol por dos semanas, si se mantiene mayor de 100 mg/mol por cuatro semanas o si la albúmina sérica es menor de 25g/L⁴.

En este caso es importante considerar el antecedente de diabetes mellitus, ya que constituye la principal causa de falla renal terminal en el mundo, tanto en los países desarrollados como en desarrollo⁷. Además, una tercera parte de los pacientes diabéticos pueden desarrollar nefropatía en un plazo de veinte años⁸. La nefropatía es la causa principal de morbilidad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus. Por consiguiente, esta paciente presenta varios factores de riesgo de presentar complicaciones renales a largo plazo, secundarias tanto a la púrpura de Henoch-Schönlein como a la diabetes; por lo tanto, es importante la vigilancia estrecha de los valores de glucemia, presión arterial, perfil lipídico y albuminuria. Además, deben iniciarse inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona o bloqueadores de los receptores de angiotensina, como una intervención terapéutica temprana para disminuir la progresión de la normoalbuminuria hacia la nefropatía, además del control de la hiperglucemia, que disminuye las complicaciones microvasculares.

Conclusión

Se presenta el caso de una paciente con antecedentes de diabetes mellitus de tipo 2, quien presentó un cuadro clínico agudo de púrpuras palpables, proteinuria, vasculitis leucocitoclástica y depósito de IgA perivascular en lesiones cutáneas. Es un caso de púrpura de Henoch-

Schönlein con lesiones cutáneas características en una edad de presentación poco frecuente y cuyo antecedente de diabetes incrementa los factores de riesgo de presentar complicaciones renales a largo plazo.

Referencias

1. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Seventh edition. New York: McGraw-Hill. 2008. p. 1599-610.
 2. Roberts P, Waller T, Brinker T, Riffe I, Sayre J, Bratton R. Henoch-Schönlein purpura: A review article. South Med J. 2007;8:821-4.
 3. Yang Y, Chuang Y, Wang L, Huang H, Gershwin M, Chiang B. The immunobiology of Henoch-Schönlein purpura. Autoimmun Rev. 2008;7:179-84.
 4. Smith G. Management of Henoch-Schönlein purpura. Pediatr Child Health. 2008;18:358-63.
 5. López M, Cavallasca J, Maliandi M, Nasswetter G. Henoch-Schönlein purpura in adults. CLINICS. 2008;63:273-6.
 6. Zaffanello M, Brugnara M, Franchini M, Fanos V. Adjuvant treatments for nephritis in children. Current Therapeutic Research. 2009;70:254-61.
 7. Atkins R, Zimmet P. Diabetic kidney disease: Act now or pay later. Diabetes Res Clin Pract. 2010;90:e54-6.
 8. Vupputuri S, Nichols G, Lau H, Joski P, Thorp M. Risk of progression of nephropathy in a population-based sample with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2011;91:246-52.
-
-

Escleredema de Buschke asociado a infección estreptocócica

Claudia Andrea Hernández¹, Diana Berrío², Juan Esteban Arroyave³, María Isabel Arredondo³, Luz Adriana Vásquez³, Verónica Molina⁴, Ana Cristina Ruiz⁵, Ruth Erazo⁶

1. Médica, residente de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
2. Médica general, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
3. Médico dermatólogo, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
4. Médica dermatóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe; profesora titular Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia
5. Médica patóloga, Hospital Pablo Tobón Uribe; instructora titular, Universidad CES, Medellín, Colombia
6. Médica reumatóloga pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe; profesora titular, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Resumen

El escleredema de Buschke, o *adulorum*, es una enfermedad rara del tejido conjuntivo, de causa desconocida, caracterizada por una induración súbita, simétrica y difusa de la piel, de difícil tratamiento.

Se presenta un paciente pediátrico con escleredema de Buschke secundario a amigdalitis estreptocócica, manejado satisfactoriamente con fototerapia con rayos ultravioleta B de banda estrecha y penicilina oral.

PALABRAS CLAVE: escleredema, tratamiento, fototerapia.

Correspondencia:

Claudia Andrea Hernández
Email: mpcah@hotmail.com

Recibido: 10 de agosto de 2010.

Aceptado: 20 de mayo de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Scleredema of Buschke, or *adulorum*, is a rare connective tissue disorder of unknown etiology, characterized by sudden onset of symmetric and diffuse induration of the skin which is difficult to treat.

We present a case of scleredema of Buschke secondary to streptococcal infection in a pediatric patient successfully treated with narrow band UVB phototherapy and penicillin.

KEY WORDS: Scleredema, treatment, phototherapy

Caso clínico

Se trata de un paciente de 4 años, procedente de Medellín, que fue llevado a consulta al Servicio de Dermatología por un cuadro clínico de un mes de evolución de induración asintomática de la piel, no asociada a otros síntomas.

Como antecedentes personales de importancia, se halló que fue el producto del segundo embarazo y que presentaba infecciones frecuentes de las vías respiratorias superiores, cuyo último episodio fue dos semanas antes. En los antecedentes familiares, se anotó que el padre y varios familiares eran diabéticos.

En el examen físico se encontró induración simétrica, difusa y generalizada de la piel de la cara, el cuello, la espalda y los miembros superiores, sin compromiso distal

(*acral*) y con apertura bucal limitada. No se observaron cambios pigmentarios ni de sensibilidad, ni alteraciones en la capilaroscopia de los pliegues ungulares; tampoco presentaba pérdida de los anexos, fenómeno de Raynaud, edema, fotosensibilidad ni compromiso de mucosas.

Por los hallazgos clínicos se hizo una impresión diagnóstica de escleredema de Buschke o esclerodermia sistémica. Se solicitaron los siguientes exámenes de laboratorio para aclarar el diagnóstico: biopsia de piel, ecografía de tejidos blandos, hemoleucograma y sedimentación, pruebas de función renal y tiroidea, perfil reumatológico y títulos de anticuerpos antiestreptolisina, y se hizo una valoración por reumatología pediátrica.

En la biopsia de piel los hallazgos fueron sutiles: epidermis normal y engrosamiento de la dermis reticular

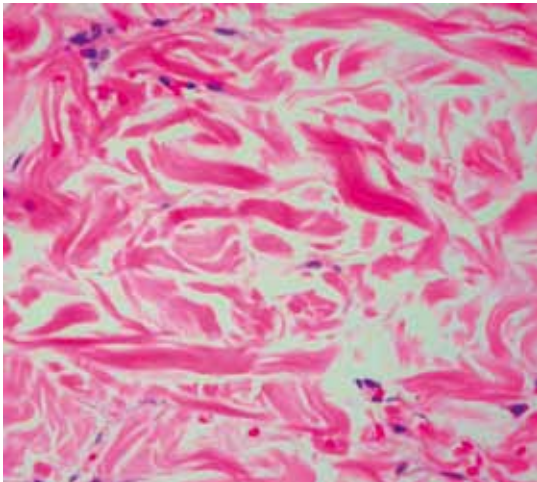


FIGURA 1. Las fibras de colágeno son edematosas y están separadas entre sí. No hay incremento de los fibroblastos. Hematoxilina y eosina. 40 x.

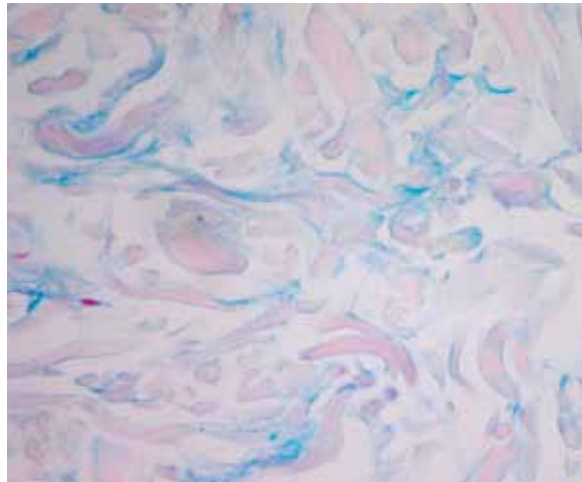


FIGURA 2. Depósitos de mucina presentes en la superficie del colágeno. Azul alciano. 40 x.

con fibras de colágeno edematosas y separadas unas de otras (**FIGURA 1**). Con tinciones especiales para mucina (azul alciano, hierro coloidal), se demostró el incremento en el depósito de ésta en pequeñas cantidades en el espacio dejado entre las fibras de colágeno (**FIGURA 2**)

En la ecografía de cuello se observaron numerosas adenomegalias en las cadenas cervicales anterior y posterior, y los títulos de anticuerpos antiestreptolisina fueron elevados (335,4 UI/ml); los otros exámenes de laboratorio fueron normales. No se observó compromiso sistémico.

Con la historia clínica y los hallazgos clínicos, se hizo el diagnóstico de escleredema de Buschke, o *adultorum*, secundario a infección estreptocócica. Se intentó iniciar tratamiento con penicilina benzatínica, pero no fue posible practicar la prueba de sensibilidad por la induración de la piel y, entonces, se decidió administrar penicilina oral por siete días y fototerapia con rayos ultravioleta B de banda estrecha, iniciando con 250 J por sesión, tres veces por semana, y aumentando 50 J cada tres sesiones. En la última evaluación, en la sesión 20, se encontró importante mejoría de la induración de la piel, la movilidad de los miembros superiores, las expresiones de la cara y la apertura bucal.

Discusión

El escleredema de Buschke o *adultorum*, es una enfermedad rara del tejido conjuntivo, de causa desconocida, que fue descrita en 1902 por Abraham Buschke. Se denominó “escleredema *adultorum*” con el fin de diferenciarla del escleredema del neonato; sin embargo, la mayoría de los pacientes afectados por esta entidad son menores de

20 años¹. La enfermedad se presenta en todas las razas y predomina en las mujeres (2:1)². Su distribución por edades es de 29% en menores 10 años, 22% entre 10 y 20 años, y 49% en adultos³.

Clínicamente se caracteriza por una induración difusa, simétrica y leñosa de la piel, de predominio cérvico-facial, que se extiende progresivamente a hombros, tórax y brazos, y alcanza su máxima expresión en un período de una a dos semanas. Los hallazgos en el examen físico son particularmente más palpables que visibles. Aunque raro, se ha reportado compromiso de otros órganos, como glándulas salivales, esófago, ojos, tejido nervioso, médula ósea, hueso e hígado^{4,5}.

Se clasifica en tres tipos, según Graff, así:

- **Tipo 1 o enfermedad clásica** (55% de los casos): se presenta después de una infección de las vías respiratorias superiores, tiene resolución espontánea en varios meses hasta dos años y se asocia con títulos elevados de anticuerpos antiestreptolisina, como en el caso de este paciente.
- **Tipo 2 o idiopático** (25%): es de curso lento y progresivo, sin antecedente de infección o enfermedad de base, y los pacientes tienen un riesgo incrementado de desarrollar paraproteinemias, incluyendo mieloma múltiple.
- **Tipo 3 o escleredema diabetorum** (20%): es de curso crónico y progresivo, asociado con diabetes mellitus mal controlada^{3,4}.

La relación del escleredema con la infección por estreptococos no es clara. Se han propuesto mecanismos como el daño de los vasos linfáticos secundario a hipersensibilidad, alteración funcional de la hipófisis, daño nervioso,

estimulación de fibroblastos por inmunoglobulinas e, inclusive, una hipótesis autoinmunitaria, pero ninguna ha sido sustentada⁶.

El diagnóstico se basa en la clínica y en los hallazgos histopatológicos, que se destacan por presentar cambios mínimos en la epidermis con importante engrosamiento de la dermis por depósitos de colágeno de tipo I separados por depósitos de mucina, que se identifican con coloraciones especiales. Los fibroblastos son normales en número y morfología, y hay una disminución en la presencia de unidades ecrinas^{4,7}.

No existe un tratamiento efectivo. Las alternativas terapéuticas se basan en reportes de casos según el tipo de escleredema y con diferentes desenlaces. Se ha usado fotoféresis extracorpórea (en pacientes con paraproteïnemia), radioterapia, radiación con baño de electrones, fototerapia, ciclosporina, metotrexato, penicilina a altas dosis y pulsos de dexametasona⁴.

Conclusión

Se presenta un caso de escleredema de Buschke secundario a infección por estreptococos, por lo interesante, poco frecuente y por la buena evolución del paciente con el tratamiento suministrado.

Referencias

1. Buschke A. Uber scleroedema. *Klin Wochenschr.* 1902; 39: 955-7.
2. Angeli-Besson C, Koeppel MC, Jaquet P, Andrac L, Sayag J. Electronbeam therapy in scleredema adutorum with associated monoclonal hypergamma-blobulinemia. *Br J Dermatol.* 1994;130:394-7.
3. Curtis A. Scleredema adutorum: Not always a benign self-limited disease. *Arch Dermatol.* 1965;92:526-40.
4. Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adutorum of Buschke: A case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;35:355-9.
5. Wright RA, Bernie H. Scleredema adutorum of Buschke with upper esophageal involvement. *Am J Gastroenterol.* 1982;77:9.
6. Majumder S, Mandal SK, Chowdhury RS, Bandyopadhyay D, Bandyopadhyay R, Chakraborty PP. Scleredema of Buschke: A rare post-streptococcal complication. *J Assoc Physicians India.* 2007;55:737-8.
7. Dziadzio M, Anastassiades CP, Hawkins PN, Potter M, Gabrielli A, Brough GM, *et al.* From scleredema to AL amyloidosis: Disease progression or coincidence? Review of the literature. *Clin Rheumatol.* 2006;25:3-15.

Enfermedad granulomatosa crónica: a propósito de un caso

Chronic granulomatous disease: a case report

Diana Cristina Zuluaga ¹, Gloria Andrea Vargas ², Juan Carlos Wolff ³

1. Médica, residente de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Médica dermatóloga; profesora, Sección de Dermatología, Grupo de Investigación Dermatológica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
3. Médico dermatólogo; profesor, Sección de Dermatología, Grupo de Investigación Dermatológica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Resumen

La enfermedad granulomatosa crónica es una enfermedad hereditaria rara producida por un defecto en el metabolismo de oxidación de las células fagocíticas, que afecta la capacidad microbiciada y da como resultado una tendencia a presentar infecciones recurrentes por hongos y bacterias en la piel y en las superficies epiteliales. Se presenta un caso clínico.

PALABRAS CLAVE: enfermedad granulomatosa crónica, infecciones recurrentes, metabolismo oxidativo.

Correspondencia:

Juan Carlos Wolff

Email: juanderma@gmail.com

Recibido: 10 de agosto de 2010.

Aceptado: 20 de mayo de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Summary

Chronic granulomatous disease is a rare inherited disorder caused by a defect in oxidative metabolism of phagocytic cells, thus affecting the microbicidal capacity and results in a tendency to recurrent fungal and bacterial skin and epithelial surfaces. We present a case report.

KEYWORDS: Chronic granulomatous disease, recurring infections, oxidative metabolism.

Caso clínico

Se presenta un paciente de sexo masculino, de 10 meses de edad, con historia clínica de infecciones recurrentes grave que habían comprometido piel y mucosas, vías urinarias, pulmón y sistema nervioso central, con secuelas importantes.

Fue remitido al Hospital Universitario San Vicente de Paúl por un síndrome febril asociado a abscesos en tórax y abdomen, sin mejoría con los antibióticos sistémicos. Posteriormente, desarrolló neumonía del lóbulo medio, endoftalmitis izquierda que requirió enucleación y absceso cerebral que requirió drenaje quirúrgico.

En el examen físico presentaba: 1) placas erosivas con costra hemática en el pabellón auricular derecho (FIGURA 1); 2) pápulas eritematosas infiltradas en la punta nasal y el primer dedo del pie, de 5 mm de diámetro (FIGURA 2); 3) placas con descamación e infil-

tradas, de aspecto purpúrico y con algunos puntos necróticos, en la espalda, y 4) nódulos subcutáneos en la pared abdominal, móviles y dolorosos.

En vista del carácter multiorgánico y grave de las infecciones y del compromiso cutáneo, se consideró el diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica. En la prueba de explosión respiratoria de neutrófilos se reportó defectos graves en la activación del sistema de la oxidasa de la NADPH. En la biopsia de piel se observaron granulomas epitelioides rodeados por una corona linfocitaria, dispersos en toda la dermis (figura 3), con histiocitos positivos para CD68; las coloraciones para micobacterias y hongos fueron negativas.

Con el diagnóstico confirmado de enfermedad granulomatosa crónica, se inició tratamiento con interferón α y profilaxis con antimicrobianos de amplio espectro, con una evolución tórpida hasta la fecha.



FIGURA 1. Placas erosivas con costra hemática en el pabellón auricular derecho.

Discusión

La enfermedad granulomatosa crónica es una inmunodeficiencia primaria que ocurre en 1 de 200.000 a 250.000 nacidos vivos. Se caracteriza por una alteración en el metabolismo por oxidación de las células fagocíticas¹, producida por un defecto en uno de los cuatro genes que codifican para la oxidasa de la NADPH.

La forma más común de la enfermedad granulomatosa crónica es la ligada al cromosoma X, que se presenta en 75 % de todos los casos y es causada por una mutación en el gen *CYBB* que codifica para la gp91-phox. Los casos restantes de enfermedad granulomatosa crónica se heredan de forma autosómica recesiva y son causadas por defectos en los genes *CYA* (p22-phox), *NCF-1* (p47-phox)

y *NCF-2* (p67-phox). La enfermedad granulomatosa crónica por deficiencia de p67-phox es una forma rara de la enfermedad y se presenta en 6% de los pacientes².

Este defecto evita la producción del estallido respiratorio por las células fagocíticas, por lo cual los neutrófilos son incapaces de destruir los microorganismos². El microorganismo puede sobrevivir dentro del fagosoma, lo que conduce a una respuesta inflamatoria crónica y a la formación de granulomas. Esto se manifiesta con una tendencia a infecciones recurrentes por hongos o bacterias positivos para catalasas³, como *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, y *Aspergillus* spp., que se presentan en las superficies epiteliales y en los órganos con gran número de células retículo-endoteliales.

En Estados Unidos, la mortalidad general en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica se estima entre 2 y 5% por año; la principal causa de muerte es la neumonía o la sepsis debida a *Aspergillus* spp. o a *B. cepacia*².

El diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica se hace con la prueba de explosión respiratoria que demuestra la incapacidad de los fagocitos de producir un estallido respiratorio normal⁴.

Los hallazgos histopatológicos incluyen la presencia de inflamación granulomatosa e inflamación neutrofílica activa histológicamente, o hallazgos inespecíficos, la mayoría con cambios inflamatorios crónicos⁵.

Los hallazgos cutáneos incluyen la tendencia aumentada a las infecciones cutáneas, como infecciones recurrentes de las mucosas, impétigo, carbuncos, otitis externa y linfadenopatías supurativas⁶. Otras alteraciones en la piel descritas en la enfermedad granulomatosa crónica, pero menos comunes, incluyen lupus eritematoso discoide, estomatitis aftosa, fenómeno de Raynaud e infiltrado linfocítico de Jessner⁶.

Con respecto a las manifestaciones sistémicas, la neumonía es la infección más frecuente y *Aspergillus* spp. es el organismo aislado con mayor frecuencia⁴. La linfadenopatía está presente en casi todos los pacientes con enfer-



FIGURA 2. Pápulas eritematosas infiltradas en la punta nasal y el primer dedo del pie.

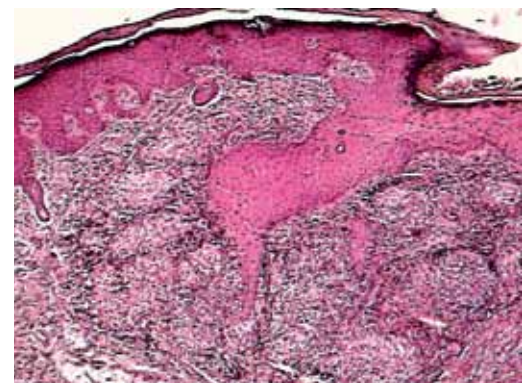


FIGURA 3. granulomas epitelioides rodeados por una corona linfocitaria, dispersos en toda la dermis (hematoxilina-eosina 10 X)

medad granulomatosa crónica. La adenitis supurativa es la segunda causa más común de infección y ocurre en casi 60% de los pacientes². El absceso hepático se presenta en 25 a 50% de los pacientes y, la osteomielitis, en 25%. *Serratia marcescens* es el patógeno más común, seguido de *Aspergillus* spp.².

El compromiso del sistema genitourinario es relativamente infrecuente y se presenta en 10 a 13 % de los casos². Las manifestaciones de la enfermedad granulomatosa crónica en el sistema nervioso central son raras y ocurren en 5% de los pacientes². Se han descrito encefalitis, absceso cerebral, meningitis y granulomatosis⁷. *Candida* spp. es el microorganismo más común causante de meningitis². La blefarconjuntivitis y la coriorretinitis son las principales manifestaciones en el ojo.

Hay dos pilares fundamentales del tratamiento de la enfermedad granulomatosa crónica: la profilaxis y el tratamiento de la infección aguda. El principal antibiótico utilizado para la profilaxis es el trimetoprim sulfametoxazol y el antifúngico más ampliamente utilizado es el itraconazol⁴. La incidencia de infecciones bacterianas y virales ha disminuido desde la introducción de agentes antibióticos y antifúngicos. Las infecciones agudas son tratadas agresivamente, y con frecuencia empíricamente, con antibióticos intravenosos y antifúngicos, pues el patógeno causante de la infección rara vez se aísla.

En años recientes, se ha utilizado el trasplante de células madre hematopoyéticas para curar la enfermedad granulomatosa crónica.

Conclusión

Se presenta el caso de un niño de 10 meses de edad con diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica, cuyas características clínicas, hallazgos histopatológicos

e inmunológicos eran representativos de esta entidad. Recibió tratamiento con antibióticos de amplio espectro para cubrir Gram positivos y Gram negativos, profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol y con itraconazol, y administración continua de interferón α a dosis de 50 μg por m^2 de superficie corporal, tres veces por semana, con evolución tórpida hasta la fecha.

Referencias

1. Babior BM, Curnutte JT. Chronic granulomatous disease –pieces of a cellular and molecular puzzle. *Blood Rev.* 1987;1:215-8.
2. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin J, *et al.* Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:155-69.
3. Clark RA, Malech HL, Gallin JJ, Nunoi H, Volpp BD, Pearson DW, *et al.* Genetic variants of chronic granulomatous disease: Prevalence of deficiencies of two cytosolic components of the NADPH oxidase system. *N Engl J Med.* 1989;321:647-52.
4. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A, *et al.* Special article: Chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: A comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol.* 2008;152:211-8.
5. Levine S, Smith VV, Malone M, Sebire NJ. Histopathological features of chronic granulomatous disease (CGD) in childhood. *Histopathology.* 2005;47:508-16.
6. Chowdhury MM, Anstey A, Matthews CN. The dermatosis of chronic granulomatous disease. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:190-4.
7. Alsultan A, Williams MS, Lubner S, Goldman FD. Chronic granulomatous disease presenting with disseminated intracranial aspergillosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2006 ;47:107-10.



AsoColDerma

XXIX CONGRESO NACIONAL DE DERMATOLOGÍA

Un café por la dermatología 🇦🇲 Armenia - 2012

De agosto 3 al 6 /2012

SEPARE SU AGENDA

**PARA UN BUEN TRATAMIENTO
NECESITAS DE UN BUEN
ESPECIALISTA**

VISÍTANOS

asocolderma.com



CAMPAÑA

de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Melanoma en niños: reporte de caso

Melanoma in Children: Case Report

Mariam Rolón¹, Natalia Estrada², Marcela Rodríguez³.

1. Médica dermatopatóloga, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.
2. Médica interna, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.
3. Médica residente de II año de Dermatología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Resumen

Aunque el melanoma cutáneo es una neoplasia infrecuente entre la población pediátrica, están definidos los factores de riesgo para su desarrollo. El clínico debe pensar en esta entidad al evaluar una lesión pigmentada en niños. Se presenta el caso de un paciente de 14 años y la correspondiente revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: melanoma, niños, piel.

Summary

Cutaneous melanoma is a rare neoplasm in the pediatric population; there are defined risk factors for developing it. The clinician should consider this entity when he evaluates a pigmented lesion in children. We report the case of a 14 years old patient and a review of the literature.

KEY WORDS: melanoma, children, skin.

Correspondencia:

Mariam Rolón

Email: mariam-rolon@hotmail.com

Recibido: 15 de junio de 2011.

Aceptado: 20 de septiembre de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Caso clínico

Paciente masculino de 14 años de edad, natural de Paujil, Caquetá, sin antecedentes personales ni familiares de importancia, con cuadro clínico de 2 años de evolución consistente en aparición de masa de crecimiento progresivo en el talón izquierdo, asociada a limitación para la marcha (**FIGURA 1**). Inicialmente manejado en hospital local como úlcera de origen varicoso, ante la falta de mejoría se toma biopsia de piel, que reporta melanoma.

El paciente es remitido a clínica privada de Neiva, para valoración por el servicio de oncología pediátrica, donde se le reconocen al ingreso adenopatías inguinales no dolorosas, y se le realizan estudios de extensión con tomografía de tórax y ecografía abdominal total, los cuales se reportan como normales, y fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica ligeramente elevadas. Se decide realizar nueva biopsia de la lesión, la cual informa melanoma maligno con espesor de 11 mm.

A la misma institución en Neiva se remiten el bloque de parafina y las láminas histológicas, para revisión y ampliación del estudio de inmunohistoquímica. La revisión de hematoxilina eosina evidencia un melanoma maligno

extensamente ulcerado, nivel Breslow (profundidad) 1,2 mm, Nivel de Clark IV, índice mitótico $1 \times \text{mm}$. (**FIGURA 2**), con positividad para Melan-A, S-100, HMB-45, negatividad AE1/AE3 (**FIGURA 3**).

El paciente es valorado por cirugía plástica, cirugía de tejidos blandos y oncología pediátrica. Se acuerda tratamiento quirúrgico con amputación del pie.

Discusión

El melanoma cutáneo en la infancia es raro; en especial, antes de la pubertad. Los niños y adolescentes (0-17 años de edad) han representado solo el 1,3% de los casos de melanoma cutáneo en los Estados Unidos durante las últimas dos décadas, el 79% se produce en adolescentes y únicamente del 0,3% -0,4% lo hace durante la primera década de vida. La incidencia de la enfermedad en niños menores de 15 años es, aproximadamente, de 1 por cada millón de habitantes. En pacientes entre los 15 y los 19 años el melanoma cuenta para un 7% de todos los cánceres, pero solo un 1,2% ocurre en menores de 15 años¹.

Este tipo de neoplasia puede ser subdividido en varios grupos de edad: congénito (*in útero*, al nacimiento), neo-



FIGURA 1. En talón izquierdo, masa tumoral de 5 x 4 cm eritematosa, cubierta por tejido fibrinoide, que sale por ojal queratósico.

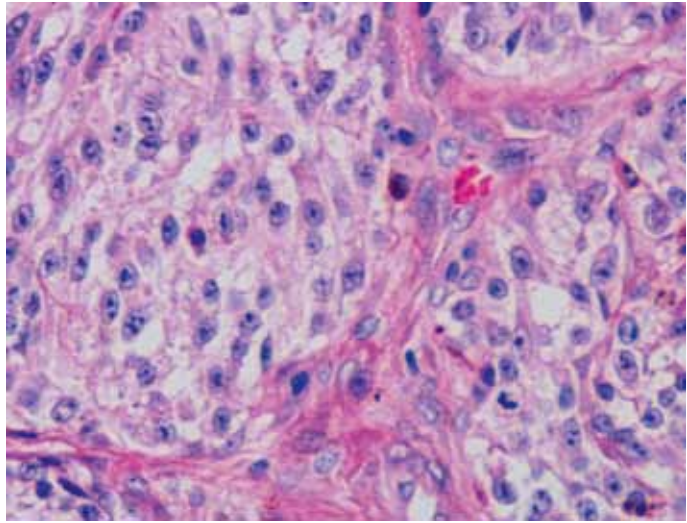


FIGURA 2. Nidos de melanocitos tumorales atípicos con abundantes mitosis, sin pigmento melánico (tinción de hematoxilina y eosina; magnificación original: 5X).

natal o infantil (nacimiento al año de edad) y de la niñez (de 1 año a la pubertad)^{2,3}.

Mientras las alteraciones genéticas que predisponen al desarrollo de melanoma están todavía bajo investigación, los factores que confieren un riesgo aumentado incluyen: historia familiar de melanoma, historia de quemaduras solares (más de tres antes de los 20 años de edad), presencia de pecas, piel rubia blanca, ojos verdes o azules, cabello rubio o rojo, xeroderma pigmentoso (los niños que tienen esta patología presentan 2.000 veces más probabilidad que los niños sanos de su misma edad), nevus melanocíticos congénitos (NMC) gigantes, síndrome de nevus displásico, nevus atípicos, muchos nevus melanocíticos adquiridos e inmunosupresión (este último caso aumenta de 3 a 6 veces el riesgo)².

Según su modo de ocurrencia, el melanoma en población pediátrica se clasifica de la siguiente manera¹⁻³:

1. Melanoma transplacentario: Transmitido de una madre con melanoma al feto *in útero*.
2. Transformación de un nevus melanocítico congénito.
3. En asociación a condiciones congénitas predisponentes: xeroderma pigmentoso, síndrome de nevus displásico y albinismo.
4. Desarrollo en un nevus preexistente.

Los melanomas congénitos e infantiles pueden desarrollarse *de novo* a partir de NMC, o como metástasis transplacentarias de una madre con melanoma^{3,4}. Solo 23 casos de melanoma congénito e infantil han sido reportados desde 1925^{3,5}; las metástasis maternas al feto son letales: 5 de los 6 casos reportados murieron de melanoma³.

Aproximadamente el 30% de los melanomas en la niñez

son asociados a nevus melanocíticos congénitos gigantes, y el 20%, a otras lesiones melanocíticas, tales como nevus melanocíticos congénitos pequeños y medianos, o nevus adquiridos. El riesgo de transformación maligna de un NMC depende de su tamaño: para un nevus melanocítico congénito gigante (>20 cm) el riesgo a lo largo de la vida es de un 2% a un 20%, con una distribución bimodal: el primer pico de riesgo es durante la primera década de la vida; especialmente, a lo largo de los primeros 5 años, con un 50% a un 70% (aparece antes de la pubertad); hay un segundo pico de riesgo en la vida adulta³⁻⁵; en estos casos la transformación maligna ocurre en el componente dérmico profundo¹.

En contraste con lo anterior, los melanomas asociados a NMC pequeños aparecen después de la pubertad^{3,4}. El riesgo para los pequeños (<1,5 cm) y medianos (1,5-20 cm) ha sido reportado como del 1% al 4,9 %^{1,3,6}. En estos el melanoma se desarrolla dentro de la unión dermoepidérmica, como un melanoma *in situ*¹.

En los niños de 1 a 4 años es más común la presentación en la cabeza y el cuello, mientras que al aumentar de edad se presentan en el tronco y las extremidades¹⁻³.

El diagnóstico es un reto por varias razones: por una parte, la mayoría de melanomas en la población pediátrica aparecen *de novo*, además del bajo índice de sospecha y la falta de conciencia sobre factores de riesgo en pacientes jóvenes. La presentación, además, puede ser poco específica: las lesiones pueden simular un nevus benigno, un nevus displásico, un hemangioma, un nevus de Spitz, un granuloma piógeno o una verruga viral². También pueden presentarse con aumento en el tamaño de un nevus preexistente, sangrado, cambio de color, prurito,

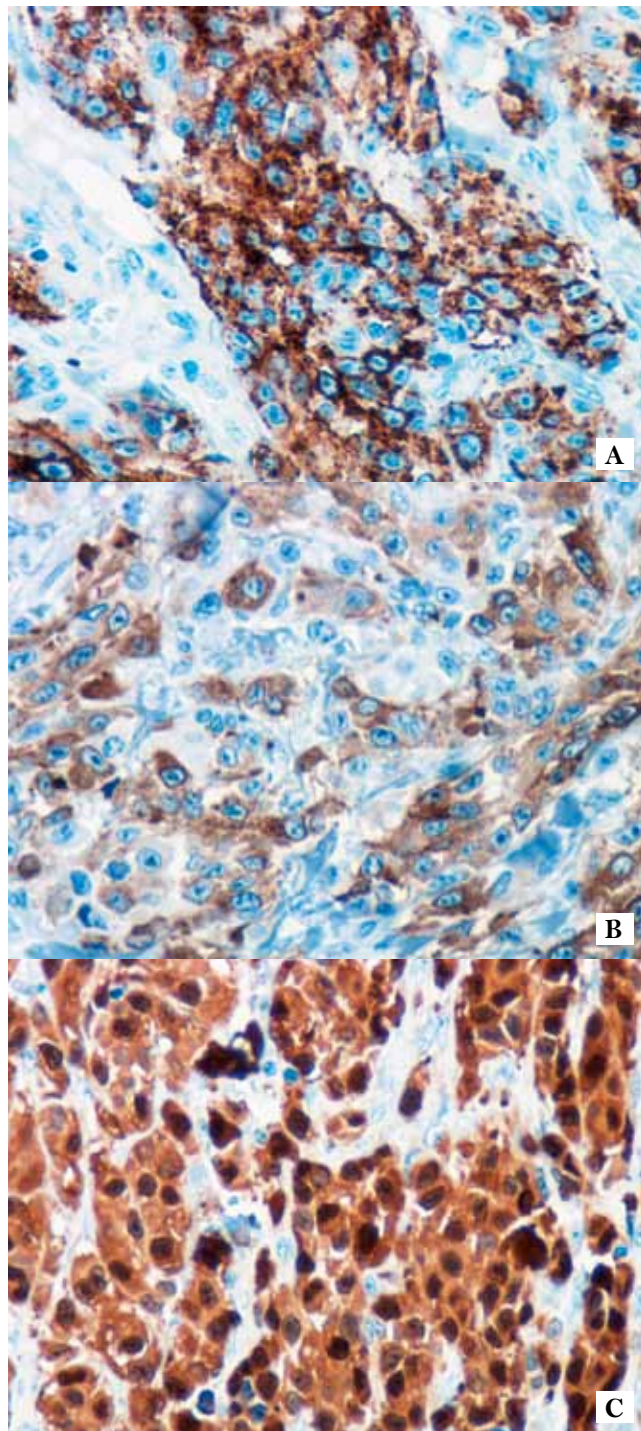


FIGURA. 3. Las células melanocitarias tumorales son positivas para HMB-45, S-100 y Melan-A I (tinciones de inmunohistoquímica; magnificación original: 40X). A: HMB-45; B: S-100; C: MELAN-A.

adenopatía palpable o masa subcutánea. Comparado con el melanoma en adultos, una proporción significativa de melanomas son amelanóticos (50%) y tiene configuración nodular (30%).

Entre los factores pronósticos se encuentran: grosor del melanoma, ulceración y estadio al momento del diagnóstico³. Paradelo *et al.*⁷ realizaron un estudio en población pediátrica para determinar factores pronósticos específicos en este grupo etario, entre los que se encuentran: edad postpuberal al momento del diagnóstico, Breslow >1,5 mm y presencia de metástasis. Aunque la información en la población pediátrica es limitada, pacientes con estadio I/II tienen un 94,5% de supervivencia a 10 años, mientras que los pacientes con estadio III tienen un 60,1% de supervivencia durante el mismo período⁷.

Conclusión

Debido a que esta es una neoplasia muy rara en niños, concierne al dermatólogo educar a otros profesionales de la salud en esta neoplasia cutánea y potencialmente fatal, con el fin de incrementar la conciencia sobre esta patología. Dicha concienciación acelera el diagnóstico y mejora el pronóstico.

Agradecimientos

A Mónica Ruiz, residente de Patología de la Fundación Universitaria San José, por la toma de fotografías histológicas.

Referencias

1. Paradelo S, Fonseca E, Prieto VG. Melanoma in children. Arch Pathol Lab Med. 2011;135:307-16.
2. Mills O, Messina JL. Pediatric melanoma: a review. Cancer Control. 2009;16:225-33.
3. Jen M, Murphy M, Grant-Kels JM. Childhood melanoma. Clin Dermatol. 2009;27:529-36.
4. Fishman C, Mihm MJ, Sober AJ. Diagnosis and management of nevi and cutaneous melanoma in infants and children. Clin Dermatol. 2002;20:44-50.
5. Richardson SK, Tannous ZS, Mihm MJ. Congenital and infantile melanoma: review of the literature and report of an uncommon variant, pigment-synthesizing melanoma. J Am Acad Dermatol. 2002;47:77-90.
6. Tannous ZS, Mihm MJ, Sober AJ, Duncan LM. Congenital melanocytic nevi: clinical and histopathologic features, risk of melanoma, and clinical management. J Am Acad Dermatol. 2005;52:197-203.
7. Paradelo S, Fonseca E, Pita-Fernández S, Kantrow SM, Diwan AH, Herzog C, *et al.* Prognostic factors for melanoma in children and adolescents: a clinicopathologic, single-center study of 137 patients. Cancer. 2010;116:4334-44.

MINIFICHA

ENBREL 25 MG Y 50 MG PFS

ENBREL 50 mg SOLUCIÓN PARA INYECCION EN AUTOINYECTOR

Enbrel® Composición: Etanercept. **Indicaciones:** Reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a severa. Etanercept puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato, cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) ha sido inadecuada, incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliarticular en niños entre los 4 y 17 años cuando la respuesta a uno o más DMARDs ha sido inadecuada. Para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 8 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis, el tratamiento con Enbrel® no debe ser iniciado en pacientes con infecciones activas serias, incluyendo infecciones crónicas o localizadas. Embarazo, lactancia y menores de 4 años. **Advertencias y Precauciones:** Historia de infecciones crónicas o recurrentes o condiciones subyacentes que puedan predisponer al paciente a infecciones. Monitorización para el desarrollo de nuevas infecciones. Reacciones alérgicas o anafilácticas. Inmunosupresión. Discrasias sanguíneas. Formación de autoanticuerpos. Vacunaciones. Trastornos desmielinizantes de SNC. ICC. Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Enbrel. Antes del inicio de la terapia con Enbrel, cualquier paciente con riesgo de Tuberculosis debe ser evaluado en cuanto a la infección latente o activa. Debe tenerse precaución cuando etanercept sea administrado en pacientes identificados como transportadores del virus de la Hepatitis B, aunque una relación de causalidad con etanercept no ha sido establecida. Ha habido reportes de empeoramiento de la Hepatitis C en pacientes que recibían etanercept, aunque una relación de causalidad con etanercept no ha sido establecida. La seguridad de Enbrel no ha sido establecida durante el embarazo ni la lactancia. **Reacciones adversas:** Las reacciones en el sitio de inyección tuvieron una incidencia superior al placebo, infecciones, siendo las más frecuentes en vías respiratorias superiores, también se han reportado infecciones serias y fatales, reacciones alérgicas serias como agioedema y urticaria, raramente se han reportado reacciones alérgicas severas, los procesos malignos no han mostrado una mayor incidencia que la esperada en la población general, formación de autoanticuerpos incluyendo ANAS y anticardiolipinia. Adicionalmente, después de la comercialización se han reportado eventos adversos que incluyen: fiebre; reacciones alérgicas en piel como prurito, rash y urticaria; formación de autoanticuerpos; discrasias sanguíneas como trombocitopenia, anemia, leucopenia o paitopenia, convulsiones, eventos desmielinizantes de SNC, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclástica), lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, síndrome lúpico reacciones alérgicas/anafilácticas serias, empeoramiento de ICC, Aumento de enzimas hepáticas, hepatitis autoimmune. En general los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos vistos en los pacientes adultos. La infección fue el evento adverso más común reportado en pacientes pediátricos que recibieron ENBREL® y ocurrió con una incidencia similar a la del placebo. En los estudios clínicos realizados en pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ENBREL®, fueron reportados dos casos de infección por varicela con signos y síntomas indicativos de meningitis aséptica y se reportaron cuatro eventos de síndrome de activación de macrófagos. **Interacciones medicamentosas:** La administración concomitante con anakinra ha mostrado una mayor tasa de infecciones serias. En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso. En un estudio clínico se adicionó etanercept a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con etanercept solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo. **Dosificación: Uso en adultos. Artritis Reumatoidea, Artritis psoriásica y Espondilitis Anquilosante:** Pacientes de 18 años de edad ó mayores: 50 mg de etanercept por semana, administrados una vez a la semana en dosis única, como inyección subcutánea. Psoriasis en Placas: La dosis de etanercept es de 50 mg una vez a la semana administrados en una inyección subcutánea. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se inicia con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana. **Uso en Niños:** La dosificación de etanercept en pacientes pediátricos se basa en el peso corporal. Los pacientes que pesan menos de 62,5 kg se deben dosificar de forma exacta por mg/kg. Los pacientes que pesan 62,5 kg o más se pueden dosificar utilizando una jeringa prellenada de dosis fija o un autoinyector. **Artritis idiopática juvenil:** Niños (< 4 a < 18 años): 0,4 mg/Kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces por semana (con un intervalo de 72 a 96 horas entre las dosis). **En niños,** el tratamiento con glucocorticoides medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®. Etanercept no ha sido estudiado aún en niños < 4 años de edad. **Psoriasis en placas:** Niños (> 8 a < 18 años): 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas. Si está indicado el retratamiento con etanercept, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Presentaciones comerciales y Registro Sanitario:

ENBREL JERINGA PRELLENADA: ENBREL® 25 mg PFS
Caja plegable de cartón con 4 bandejas plásticas conteniendo cada una: una jeringa prellenada con aguja de acero inoxidable integrada y 2 torundas de alcohol. Registro Sanitario No. INVIMA 2007M-0007384.
ENBREL® 50 mg PFS: Caja plegable de cartón con 4 bandejas plásticas conteniendo cada una: una jeringa prellenada con aguja de acero inoxidable integrada y 2 torundas de alcohol. Registro Sanitario No. INVIMA 2007M-0007375.
ENBREL® 50 mg SOLUCIÓN PARA INYECCION EN AUTOINYECTOR
Caja plegable con 4 autoinyectores de 50 mg. Registro Sanitario No. INVIMA 2007M-0007375 - Venta bajo fórmula médica.

Información adicional disponible en los vademécum y en la Dirección Médica de Pfizer S.A. Tel. (1) 4178329 - Bogotá - Colombia - CDS v 28.0