



Asociación Colombiana de

DERMATOLOGÍA
& CIRUGÍA DERMATOLÓGICA



Asociación Colombiana de

DERMATOLOGÍA & CIRUGÍA DERMATOLÓGICA

Directivas 2006 - 2008

Presidente Nacional

Luis Hernando Moreno Macías
(Cali)

Presidente Honorario

Juan Guillermo Chalela
(Bogotá)

Presidente de Congreso

Héctor Castellanos
(Bogotá)

Vicepresidente

Álvaro Acosta
(Bogotá)

Secretaria

Adriana Arrunátegui
(Cali)

Tesorero

César Iván Varela
(Cali)

Vocales:

Ángela Seidel (Armenia)

Constanza García (Villavicencio)

Sandra Otilia Martínez (Bucaramanga)

Milena Danies (Santa Marta)

Edgar Altuzarra (Popayán)

César Arroyo (Pasto)

Editora

Ana Francisca Ramírez, M.D.
Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Oncológica,
Hospital Universitario del Valle, Fundación Valle del Lili

Director Comercial

Carlos Horacio González, M.D.
Esp. en Dermatología, Armenia

Comité Editorial

Gloria Sanclemente, M.D.
Esp. en Dermatología, MSc en
Virología,
Universidad de Antioquia

Margarita Velásquez, M.D.
Esp. en Dermatología, PhD en
Inmunología,
Universidad de Antioquia

Jairo Victoria, M.D.
Esp. en Dermatología, MSc en
Epidemiología,
Universidad del Valle

María Teresa Ochoa, M.D.
Esp. en Dermatología, MSc en
Inmunología, UCLA

Anilsa Bonello, Bióloga
PhD en Inmunología, Universidad del
Valle

Felipe Jaramillo, M.D.
Esp. en Dermatología, Esp. en
Dermopatología,
Universidad de Caldas

Elkin Peñaranda, M.D.
Esp. en Dermatología, Esp. en
Dermatología Oncológica,
Hospital La Samaritana

Comité Científico

Fernando Rosso, M.D.
Esp. en Med Interna, MSc en
Epidemiología Clínica,
Fundación Valle del Lili

Lucy García, M.D.
Esp. en Dermatología, MSc en
Microbiología,
Universidad del Valle

Juan Guillermo Chalela, M.D.
Esp. en Med Interna, Esp. en
Dermatología,
Fundación Santafé de Bogotá

Jorge Hernán Ramírez, M.D.
MSc en Farmacología, Universidad
del Valle

Beatriz Orozco, M.D.
Esp. en Dermatología, Esp. en
Epidemiología,
Universidad Pontificia Bolivariana

Luis Hernando Moreno, M.D.
Esp. en Dermatología, MSc en
Microbiología,
Universidad del Valle

Álvaro Acosta, M.D.,
Esp. en Dermatología, Esp. en
Dermatología Oncológica,
Instituto Nacional de Cancerología,
Universidad Nacional de Colombia

Alberto Alzate, M.D.,
MSc en Epidemiología, PhD en
Epidemiología

Luis Antonio Castro, M.D.,
Esp. en Dermatología
Esp. en Inmunodermatología
Universidad Militar, Nueva Granada

Nilton Di Chiacchio
Esp. en Dermatología
PhD en Medicina (Dermatología)
Universidad de São Paulo, Brazil

Índice

Editorial

**¡Bienvenido siglo XXI,
bienvenida Dermatología Correctiva!** 182
Jairo Victoria
Cali

Carta del presidente 184

Luis Hernando Moreno
Cali

Educación médica continuada

**Angioedema: enfoque diagnóstico
y terapéutico** 187
Ricardo Cardona, Liliana Tamayo,
Mauricio Fernando Escobar
Medellín

Artículo Original

**Manifestaciones dermatológicas
en pacientes con VIH. Seguimiento
en 349 pacientes** 203
Mónica Gaviria, Beatriz Orozco, Luz Marina Gómez,
Camilo Maya, Santiago Estrada, Luz Marina Peláez,
Juan Cataño
Medellín

Artículo de Revisión

**Inmunología y terapia biológica
en psoriasis** 208
Dora Luz Fonseca, Liliana Aristizábal, Claudia Cruz,
Liliana Herrera, Johana Prada, Guillermo De la Cruz,
Olga Parra, Ximena Sánchez, César González, Luis Castro
Bogotá

Minicasos

Hamartoma mesenquimal rabiomatoso 221

Lucy García, Álvaro Rodríguez, Natalia Vargas

Vitiligo bilateral: tratamiento con tacrolimus 0.1% y kelina 3% 224

Natalia Vargas, Rafael Falabella, Jairo Victoria Cali

Linfomas cutáneos con compromiso de médula ósea. Reporte de dos casos 227

Monica Chamorro, Ana Francisca Ramírez, Roberto Jaramillo, Sergio Serrano Cali

Paciente con livideces en miembros inferiores y leucemia mieloide aguda 232

María Isabel González, Ana María Rebolledo, Dora Luz Fonseca Bogotá

Curetaje subcutáneo en el manejo de la hiperhidrosis axilar 237

Ana Milena Toro, Luz Marina Gómez Medellín

Psoriasis ostraícea con artritis psoriática tratada con infliximab 241

Christian Burbano, Adriana Motta, Mario Díaz, Mariam Rolón Bogotá

Revisión de la literatura 244

Jairo Mesa Manizales

In memoriam 248

Ernesto Reyes Bogotá

Formato de respuestas 248

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 contenidas en el material publicado en esta revista. Ningún procedimiento, prueba o terapia deben ser llevados a cabo a menos que, a juicio del lector, se justifique el riesgo.

Debido a los frecuentes cambios y adelantos en la ciencia médica, se recomienda que se haga una verificación independiente de diagnósticos y dosificaciones de medicamentos. Los productos mencionados y sus dosis son responsabilidad de los autores.

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

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

Copyright 1991

Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Todos los derechos reservados.

Depósito legal: 2377 S

Versión electrónica: www.asocolderma.org

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES



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

Ana Francisca Ramírez, Editora - Jefe
Revista Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica
Fundación Valle del Lili
Cra. 98 No. 18-49
Dermatología – Consulta externa (segundo piso)
Cali
Conmutador 331 9090 (Ext.7327)
editor@asocolderma.org
anafranciscar@gmail.com

La Revista acoge las normas publicadas por el *International Committee of Medical Journal Editors in su Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* 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 original o 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 de máximo doscientas cincuenta palabras en español e inglés. (Deben indicarse 3-6 "palabras clave").

2. Artículo de revisión y educación médica continuada

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

3. Minicazos

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

4. ¿Conoce usted el diagnóstico?

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

5. 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.

6. Dermatopatología

Artículos con la misma categoría de los numerales 1 y 2, pero especialmente orientados al tema.

7. Cirugía dermatológica

Artículos con la misma categoría de los numerales 1 y 2, pero especialmente orientados al tema.

8. Dermatología en internet

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

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. Remanso dermatológico

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

11. Correspondencia

Cartas al Editor con comentarios, opiniones o informaciones relacionados con publicaciones previas e inquietudes acerca de la Revista 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.

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 establezca 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 aprobado por el comité de ética, que transfiere 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 interés, si los hubiere, y no se ha incluido en el escrito. Si hay conflictos de interés deben ser informados en el artículo (Ej.: Auspiciado por el laboratorio X productor del medicamento Y).

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

Todo trabajo será enviado en disquete e impreso en hojas tamaño carta, original y dos copias, a doble espacio, por un solo lado, con márgenes laterales de 4 cm y numeradas consecutivamente iniciando desde la página del título. El contenido del disquete y el

del trabajo impreso deberán ser idénticos. El disquete debe estar marcado con el título del trabajo y el nombre del autor; no debe contener material diferente del trabajo. La Revista tendrá como idioma oficial el español, pero podrá aceptar colaboraciones en inglés. Ningún material enviado será devuelto.

La primera página incluye:

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 (es imprescindible para una comunicación ágil) del autor a quien se le enviará la correspondencia, quien deberá indicar con claridad si su dirección de correspondencia puede ser publicada.

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 **3-6 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.

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

Toda medida será indicada en sistema métrico decimal.

Las **referencias** se identificarán en el texto con números arábigos 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.

Ilustraciones y cuadros: Son suplementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo podrá llevar un número razonable de fotos en blanco y negro y cuatro fotos en color (minicasos: tres). El número de fotos a color podrá ser aumentado a seis cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del Comité Editorial. Para ellas deben enviarse la diapositiva original y dos copias en papel brillante (liso) de tamaño 10 cm x 15 cm, con etiqueta adhesiva en el dorso que indique su número, nombre del autor y una flecha que señale el margen superior derecho. Para las fotos en blanco y negro se requieren igualmente copias de este tipo. Los cuadros, gráficos en línea o diagramas deberán

ser enviados en forma de fotografía de alto contraste, similar a las fotos en blanco y negro. No se aceptan impresiones de computador. Las fotos enviadas en medio electrónico deben estar en formato JPEG, con una resolución de 300 DPI y ser grabadas por lo menos al mismo tamaño del que se quieran reproducir. No enviar obras de arte, radiografías u otro tipo de material original. 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. Todo el texto deberá ser enviado aparte en un CD, transcrito en un procesador de texto común. Las ilustraciones se numeran con cifras, de acuerdo con su mención en el texto. Las leyendas correspondientes deberán ser escritas a doble espacio y en hojas diferentes de las del texto del trabajo. No deben ser repetitivas de lo indicado en él, sino complementarias. Si han sido publicadas previamente, deberá darse el crédito completo en dichas leyendas y acompañarse de un **permiso escrito** del propietario de los derechos de autor (Copyright). Además, si la fotografía permite reconocer la identidad del sujeto, se requiere un **consentimiento escrito del paciente** para su publicación. Cuando se obtenga este consentimiento, deberá indicarse en el artículo publicado. No se debe incluir información que permita identificar al paciente, como nombre, iniciales, o números de historia clínica.

¡Bienvenido siglo XXI, bienvenida dermatología correctiva!

LA MEDICINA cambia a velocidades vertiginosas; lo que ayer era un paradigma hoy es una equivocación o por lo menos una verdad a medias y no solamente en el aspecto clínico y fisiopatogénico de las enfermedades sino con mayor razón en sus tratamientos. La Dermatología es quizás una de las disciplinas que más han sido favorecidas por el desarrollo clínico, tecnológico y terapéutico, gracias al espíritu científico e investigativo de sus dermatólogos que han sido formados en las diferentes escuelas de dermatología del mundo.

Nuestra especialidad se ha tenido que adaptar a la demanda de los pacientes. En muchas universidades del mundo los departamentos de dermatología han tenido que incluir dentro de su pénsum académico la dermatología cosmética o cosmética dermatológica o cosmiatría, o como la hemos llamado en nuestra Escuela de la Universidad del Valle: Dermatología Correctiva.

Es así que como escuelas de dermatología tan serias como las de las universidades de Yale, Iowa, Minnesota, Duke y Texas por mencionar algunas, han decidido como nosotros y muchas otras universidades latinas de México, Brasil, Venezuela y Argentina, incluir en su programa regular de residencia esta nueva área de la dermatología como plan académico complementario. En la mayoría de los 107 programas de residencia de dermatología en los Estados Unidos, la dermatología cosmética y los láseres hacen parte curricular del área de cirugía dermatológica.

Es muy poco académico rasgarse las vestiduras por la llegada de esta nueva disciplina. El temor a que ella vaya a reemplazar a la dermatología clínica, investigativa y quirúrgica, es fruto más de nuestra incapacidad académica para mantener su nivel científico, que a la real dimensión que la dermatología correctiva pueda alcanzar, así sepamos que es mejor remunerada, que está de moda por el estilo de vida que se impone y que la tecnología y la industria cosméticas la quieren imponer.

Es labor de las diferentes escuelas de dermatología evitar que se pierda el interés científico y académico por

la tradicional dermatología clínica y la anteriormente desarrollada cirugía dermatológica, atacada ferozmente por sus detractores en sus comienzos, y propender a que la nueva generación de dermatólogos aprenda la importancia de la investigación dermatológica, base fundamental de todos los adelantos con que hoy cuenta la especialidad. Así mismo, enseñar la importancia de la floreciente dermatología correctiva, dándole el tinte científico, investigativo y tecnológico, apoyada en las ciencias básicas que requiera para que sea considerada como una aliada más de la dermatología y no la enemiga banal y lúdica como quieren presentarla los académicos.

Es muy interesante la apreciación del profesor Klaus Wolff cuando asevera que para llegar a ser un buen dermatólogo clínico se requieren varios años de entrenamiento universitario, y muchos años de experiencia para convertirse en un proficiente maestro de la dermatología. Afirma que solo deben tomarse algunos meses para aprender a usar láseres, algunas semanas para aprender a hacer peelings o infiltraciones con materiales de relleno y hasta solo pocas horas para aplicar toxina botulínica. Adicionalmente dice que muchos de esos procedimientos ni siquiera requieren entrenamiento dermatológico, demandan poco esfuerzo y generan gran cantidad de dinero.

Con seguridad que aprender a hacer esos procedimientos no requiere mucho tiempo, pues ¿acaso no hemos permitido que médicos generales recién egresados lo hagan, o que especialistas de otras áreas los realicen, y lo que es peor, que personas sin ningún conocimiento médico y hasta amas de casa ofrezcan sus servicios de rejuvenecimiento cutáneo?

El hacer puede que sea más fácil que el discernir, pero es difícil aceptar que para hacer esos procedimientos solo se requiere de escaso tiempo. Se debe saber por qué se hacen, a quiénes se les pueden realizar, por qué actúan de esa o aquella manera para prevenir dolorosas complicaciones, y sobre todo cómo deberían corregirse estas complicaciones ocasionadas por manos inexpertas. ¿Acaso no existen cinco años de especialización en cirugía plástica

Editorial

o en neurocirugía, para dar solo dos ejemplos, e incluso las largas subespecializaciones quirúrgicas luego de hacer cuatro y hasta cinco años de cirugía general?

Personas sin el adecuado entrenamiento no harían nada de esto, pues sabrían de antemano que estarían exponiendo la vida de sus pacientes. Pero como es en la piel y los procedimientos no son tan invasivos ni las complicaciones tan graves, hemos permitido que por muchos años otras disciplinas y otras personas tomaran nuestro lugar por no darle la importancia que la dermatología correctiva se merece. ¿Para qué nos quejamos, si somos culpables por no haber tomado a tiempo las riendas de la dermatología correctiva? Todavía es oportuno y se llegó el momento de la dermatología para hacerse cargo de ella.

El desarrollo de la cosmética ha llevado al culto de la belleza, así sea por un lapso breve. En estos tiempos de la economía globalizada la apariencia externa juega un gran papel y nadie quiere verse atrapado por los cambios que consigo trae el paso de los años. La investigación científica ha conseguido crear los productos químicos y la tecnología apropiada para desarrollar la floreciente industria cosmética que mueve millones de dólares al año y que quiere mostrarse como el futuro de la dermatología.

La evolución de las tecnologías ha revolucionado la terminología médica y día a día se consiguen procedimientos menos ablativos para responderle a una sociedad en plena marcha que no desea perder tiempo y que quiere aparentar una eterna juventud. La aceptación de estas novedades no se ha hecho esperar por parte de los dermatólogos, llevados por estar al día en los adelantos médicos y ofrecer a sus pacientes lo más nuevo que se conozca.

Se trata de aceptar el presente, estar atentos al futuro y no dejar a un lado las enseñanzas de nuestros profesores y la real historia que ellos trazaron en la dermatología universal. No es ético denigrar de la dermatología correctiva y al mismo tiempo tener centros de estética, de láseres o expendios de productos cosméticos. Más bien contribuyamos a darle la altura y el tinte científico e investigativo que a no dudarlo tiene esta nueva área de la Dermatología.

Jairo Victoria
Dermatólogo
Universidad del Valle

LECTURAS RECOMENDADAS

- Wolff K, Quo vadis dermatology: A scenario for the future. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:605-8.
- Wu JJ, Ramirez CC, Alonso CA. Dermatology Residency Program Characteristics That Correlate With Graduates Selecting an Academic Dermatology Career. *Arch Dermatol*. 2006;142:845-850
- Anatoli Freiman A, David A. Barzilai DA, Barankin B, Natsheh A, Shear NH, National Appraisal of Dermatology Residency Training A Canadian Study. *Arch Dermatol*. 2005;141:1100-1104

- <http://tray.dermatology.uiowa.edu/Residency.html>
- <http://dukederm.duke.edu/modules/residency/index.php?id=1>
- <http://www.med.yale.edu/dermatology/edu/residency.html>
- <http://www.dermatology.umn.edu/derm/clinicalservices/dslc/home.html>

Carta del presidente

CUANDO suceden eventos y cosas buenas hay que resaltarlos, especialmente si nos llenan de alegría y sentimiento propio. En el pasado Congreso Mundial de Dermatología, realizado en Buenos Aires (Argentina), se presentaron varios hechos que son dignos de resaltar como la gran presencia de los dermatólogos colombianos en esta magna reunión académica.

Los diferentes conferencistas nacionales que tuvieron la oportunidad de intervenir en las reuniones académicas, lo hicieron con gran altura, mostrando que contamos con un valioso material humano que aporta no solo a la dermatología nacional sino a la mundial y con excelente calidad.

El premio otorgado por la organización del congreso mundial al trabajo - póster presentado por la Escuela de Dermatología de la Universidad del Bosque, Antibiotic susceptibility profiles in propionibacterium acnes from patients with acne in a Colombian Population, es un ejemplo para todos nosotros y nos reconfirma la gran calidad académica e investigativa que se está manejando en este claustro. Felicitaciones a la doctora Adriana Motta y a todo su equipo de colaboradores de este magnífico centro de enseñanza.

También es digna de resaltar la edición y lanzamiento del libro Historia de la Dermatología Latinoamericana, con el magnífico aporte de nuestro tesorero, académico e historiador doctor César Iván Varela. Considero que la mejor parte del libro es la que él escribió sobre la dermatología colombiana. Invito a todos los dermatólogos del país a que lo lean, pues es de una gran calidad histórica y literaria. Muchas gracias, César, por esa magnífica contribución al engrandecimiento de nuestra especialización.

Los minicasos y trabajos póster que también se presentaron, mostraron una excelente calidad no solo en su presentación sino en el contenido académico de cada uno de ellos. Congratulaciones a todos, y sea este un aliciente para continuar en la producción intelectual e investigativa.

Estos aportes a nuestra especialización nos enorgullecen enormemente y nos invitan a pensar que la dermatología clínica y científica es y debe continuar siendo el pilar básico de nuestra especialización en tiempos en los cuales se ha desviado, en muchas partes, la enseñanza y la práctica hacia la cosmetología, llámese como se llame, sin desconocer, claro está, su importancia pero no a los niveles que se está llegando, y que no tiene ni debe desplazar la esencia misma de una especialización médica, quirúrgica e investigativa que debe ser prioritaria en la docencia y en la práctica de nuestra profesión.

Adicionalmente, en el Congreso Mundial se realizaron varios contactos con profesores de primera línea a escala mundial, que están dispuestos a acompañarnos en nuestro XXVII Congreso Nacional. Se aprovechó la oportunidad para entregar el preprograma que se ha elaborado como propuesta para realizar un evento académico de gran altura.

Cordialmente,

Luis Hernando Moreno Macías
Presidente

INNOVACION TECNOLOGICA

OXIGENA

REVITALIZA

HIDRATA Y

REJUVENECE

Nova mask[®]

MASCARILA PREFORMADA

renueva tu belleza

Novamask[®] es un producto altamente especializado que garantiza efectos visibles y duraderos, gracias a la rápida absorción de sus componentes. Es una mascarilla preformada que, tras 15 minutos de aplicación, revela muy notables efectos sobre la piel.

TERMO PROTECCIÓN ACTIVA

HIDRATACIÓN DINÁMICA

EFFECTO HIDRALOK



NovaDermia
LABORATORIOS

CONTENIDO: 5 sachets con 15 mL cada uno, 5 mascarillas y un recipiente plástico. NSC2007CO24541

www.laboratoriosnovaderma.com

LINEA JUVENTUS

El camino de la piel
hacia la JUVENTUD



emclarex®

*Terapia integral
despigmentadora y
antienvejecimiento*



corpoA®

*Antiedad
que moldea la figura*



ojosA®

*Terapia multipropósito
para el contorno de ojos*



prot-cell®

**PROTECTOR
CELULAR
INTEGRAL**



rostroA®

*Antiedad
que expresa juventud*



eclipsol®

**Protección invisible
para resultados
visibles**

Línea de atención al cliente: 018000111851

Laboratorios Bussié S.A. Telefonos (571) 335 1135 - 08000111851 @ Marca registrada - Industria Colombiana. E-mail: laboratorios@bussie.com.co

Reg. Invima: emclarex crema: NSC2004CO13211 - emclarex gel: NSC2006CO18771 - ojos A: NSC2006CO18947 - eclipsol crema C.E.: NSC2006CO18017 - rostro A: NSC2005CO16685

corpo A: NSC2006CO21716 - protcell: NSC2006CO21715

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

Angioedema: therapeutic and diagnosis approach

Ricardo Cardona¹

Liliana Tamayo²

Mauricio Fernando Escobar³

Recibido: Junio 1 de 2007
Aceptado: Agosto 12 de 2007

RESUMEN

A pesar de haber sido descubierto el angioedema hace más de cien años, su origen, su fisiopatología y el tratamiento de sus diferentes tipos son mal entendidos por la mayoría de los médicos. El angioedema puede ser causado por una activación en la formación de cininas o por degranulación de mastocitos. El angioedema inducido por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina es producido por la inhibición de la degradación enzimática de la bradisinina. El angioedema puede ser ocasionado por una variedad de antiinflamatorios no esteroideos, siendo más común por la aspirina. A menudo el angioedema adquirido idiopático es recurrente y crónico, asociado normalmente a urticaria. Su nombre implica que habitualmente no puede ser atribuido a una causa identificable. El angioedema hereditario es una patología caracterizada por episodios repetidos de edema que afectan la piel y las mucosas de las vías respiratorias superiores y del tubo digestivo, debido a un déficit o disfunción del inhibidor de la C1 esterasa. Tiene carácter hereditario con una

transmisión autosómica dominante. Recientemente varios grupos han reportado una tercera forma de angioedema hereditario que ocurre exclusivamente en mujeres con una actividad funcional y cuantitativa normal del inhibidor de C1 relacionada con los estrógenos. El angioedema adquirido ha sido descrito en pacientes con linfoma que tienen niveles disminuidos del inhibidor de C1 o autoanticuerpos dirigidos contra tal proteína.

Palabras clave: Angioedema, urticaria, angioedema hereditario.

SUMMARY

Although was discovered more than 100 years ago, the origin, pathophysiology and management of the several types of angioedema are poorly understood by most family doctors. Angioedema can be caused by activation of kinin formation or mast cell degranulation. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema is caused by the inhibition of enzymatic degradation of bradykinin. A variety of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs can cause angioedema, aspirin being the most common. Idiopathic acquired angioedema is frequently chronic and relapsing, and usually associated with urticaria. As its name implies it normally cannot be attributed to an identifiable cause. Hereditary angioedema is a disorder characterized by repeated episodes of swelling of the skin, respiratory and gastrointestinal tract mucosae resulting from a dysfunction or defect in the C1 esterase inhibitor. The disease is hereditary with inheritance autosomal dominant. Recently a third form of hereditary angioedema has been reported by several groups occurring exclusively in women with quantitatively and functionally normal C1 inhibitor activity with a relationship to estrogenic activity. Acquired angioedema has been described in patients with lymphoma who have depressed C1 inhibitor levels or autoantibody directed to that protein.

Key Words: Angioedema, urticaria, hereditary angioedema.

1. Alergólogo Clínico, Magíster en Inmunología, Coordinador de la Especialidad en Alergología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín_ Colombia.

2. Dermatóloga, Docente de Alergología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín_ Colombia.

3. Residente de II año de la Especialidad en Alergología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín_ Colombia.

Correspondencia: Mauricio Fernando Valencia

Carrera 95 No. 47A-60, Apartamento 225. Bloque 5. Teléfono: 4912175. Celular: 315-4338812. Medellín-Colombia.

Correo electrónico: mauriciofescobar@une.net.co

Educación médica continuada

DEFINICIÓN

Se refiere a un edema de la piel, de las mucosas o de ambas, e incluye el epitelio intestinal y el respiratorio. Su inicio es súbito y de corta duración. El edema es no pruriginoso, eritematoso o color piel; muestra predilección por áreas donde la piel es laxa (cara y genitales).¹

HISTORIA

Una de las primeras descripciones de angioedema la hizo en 1876 John Laws Milton. En 1888 Osler estableció la distinción entre angioedema hereditario y adquirido. Donaldson y Evans, en 1963, describieron que su causa era una deficiencia heredada del inhibidor de la C1 esterasa.¹

EPIDEMIOLOGÍA

El 49% de los pacientes con urticaria tienen angioedema. Se presenta aislado en un 11%. En los pacientes con urticaria crónica aparece en un 87%. Es más frecuente en las mujeres entre los 40 y los 50 años. Hay algunos datos que sugieren que el angioedema idiopático es más frecuente en hombres.¹

FISIOPATOLOGÍA

Se produce por un aumento local de la permeabilidad de los capilares submucosos o subcutáneos y de vénulas postcapilares, lo que genera una extravasación local de plasma y edema transitorio. Esta extravasación es causada por mediadores vasoactivos como histamina, triptasa, prostaglandina D2, leucotrienos y quimocinas, responsables del angioedema alérgico. Otras formas de angioedema son mediadas por la bradicinina y componentes del sistema del complemento.¹

DIFERENCIA ENTRE URTICARIA Y ANGIOEDEMA

En la urticaria los habones comprometen las dermis papilar y media; el prurito es un síntoma casi invariable.

El angioedema abarca la dermis reticular y el tejido subcutáneo o submucos.¹ El prurito está habitualmente ausente en el angioedema, ya que las fibras nerviosas sensitivas y los mastocitos son menos abundantes en las zonas más profundas de la piel, y la percepción subjetiva del paciente lo define a menudo como “quemazón” o “ardor”.

CLASIFICACIÓN

Desde el punto de vista fisiopatológico el angioedema se divide en tres tipos: dependiente de la degranulación de mastocitos, por inhibición de la ciclooxigenasa y mediado por bradicininas.¹ Los dos primeros se presentan con urticaria y el tercero sin ella (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de angioedema

Con urticaria
Alérgico agudo
Por Aines
Asociado a urticarias físicas
Relacionado con infecciones
Relacionado con eosinofilia
Adquirido idiopático, asociado a urticaria crónica idiopática o autoinmune
Sin urticaria
Por IECA
Hereditario
Adquirido
Idiopático

ANGIOEDEMA ALÉRGICO AGUDO

Se acompaña de urticaria y ocurre una a dos horas después de la exposición al agente ofensor. Es autolimitado, generalmente dura de uno a tres días pero puede reaparecer con exposiciones repetidas. Se presenta en la cara (especialmente en los labios y en el área periorbitaria), las extremidades y los genitales; pero se puede producir en cualquier sitio.¹

Ocurre en individuos sensibilizados por un mecanismo de hipersensibilidad tipo I. La activación del mastocito produce liberación de histamina, triptasa; además se origina la transcripción de una variedad de citocinas que incluyen TNF-α, IL-3, IL-5, IL-8, LTC4, LTD4 y PGD2, entre otros. Sus principales causas se enumeran en la Tabla 2.

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

Tabla 2. Causas más comunes de angioedema alérgico agudo

Alimentos	Maní, mariscos, leche, huevo, banano, aguacate
Medicamentos	Penicilinas, sulfas y sus derivados
Veneno de insectos y hormiga de fuego	Picaduras
Medios de radiocontraste	Alérgico o pseudoalérgico

El diagnóstico depende principalmente de la historia clínica (asociación con los alérgenos o medicamentos que lo producen). Se debe hacer diagnóstico diferencial con el angioedema producido por el *Parvovirus* B19 en neonatos,² y con la anafilaxia inducida por el ejercicio en relación o no con las comidas.³ Dependiendo del caso se puede realizar prick test, RAST, retos con alimentos, etc.

Si hay compromiso del tracto respiratorio se debe asegurar la vía aérea, establecer una línea intravenosa, usar adrenalina intramuscular, además de antihistamínicos y glucocorticoides por vías oral o sistémica. Cuando hay edema laríngeo el paciente debe ser observado durante 24 horas.¹

ANGIOEDEMA INDUCIDO POR ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Se ha reportado una prevalencia de urticaria y angioedema de 0.1% a 0.3% en la población general.⁴ Sin embargo, en la población atópica se presenta un aumento de la frecuencia entre la adolescencia y la vida adulta.⁵ Entre 21% y 30% de los pacientes con urticaria crónica experimentarán habones y eritema cuando se exponen a Aines.⁴

En 1991, dos isoformas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) fueron descubiertas.⁶ COX-1 es constitutiva, se presenta en condiciones fisiológicas en casi todos los tejidos.⁴ y COX-2 es inducida después de la estimulación por citocinas y otras moléculas, en respuesta a la inflamación. El ácido acetilsalicílico (ASA) y la mayoría de los Aines inhiben COX-1 y COX-2, con una inhibición predominante hacia COX-1. La aspirina es cien veces más efectiva en inhibir COX-1 que COX-2.⁷

Los Aines se pueden clasificar tradicionalmente de acuerdo con su composición química. Recientemente se

ha propuesto una clasificación basada en su selectividad enzimática (Tabla 3).⁴

Tabla 3. Clasificación de Aines de acuerdo con su selectividad para COX

Selectividad	Medicamento
Inhibidor débil COX	Acetaminofén
Inhibidor COX-1/COX-2	Piroxicam, ibuprofeno, naproxeno, ácido mefenámico, diclofenac, ketorolaco
Inhibidor preferencial COX-2	Meloxicam, nimesulide
Inhibidor selectivo COX-2	Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, etoricoxib, parecoxib

Estudios recientes con meloxicam⁸ y nimesulide,⁹ que son inhibidores de COX-2, han encontrado una muy baja frecuencia de reactividad cruzada en pacientes con historia de urticaria y angioedema por Aines. Sólo se ha reportado un caso donde un paciente que toleró los Aines, desarrolló urticaria primero a celecoxib y luego a rofecoxib.¹⁰

Este tipo de angioedema se produce principalmente por ASA, que ocasiona una inhibición de COX-1, encargada de la síntesis de prostaglandinas. Esto hace que la vía de la lipooxigenasa aumente la síntesis de leucotrienos.¹

Se cree que existen dos vías patogénicas para angioedema por Aines: reacciones asociadas a diferentes compuestos químicos donde los pacientes presentan reacción cruzada, y reacción a un AINES particular y compuestos relacionados químicamente en donde hay reacción simple.⁴

La presentación clínica es similar al angioedema alérgico agudo, aunque es más frecuente el edema facial.⁴

El diagnóstico se fundamenta en la historia clínica, especialmente si hay síntomas recurrentes después de exposición repetida a Aines.⁴ El prick test no es de utilidad.

Se han desarrollado pruebas *in vitro* basadas en la liberación de sulfidoleucotrienos por leucocitos estimulados con C5a, pero no están disponibles fácilmente.¹¹

El tratamiento es similar al alérgico; se recomienda evitar los Aines como clase. A estos pacientes se les debe prescribir un Aines alternativo, si es necesario. Esto se logra mediante retos orales con un medicamento alternativo cuya

Educación médica continuada

estructura molecular y mecanismo de acción sean diferentes al agente ofensor.⁴

El acetaminofén es un medicamento alternativo para el manejo de dolor y fiebre en pacientes con reacciones a Aines, pero se han reportado índices de reacciones variables desde 6.7% a 40 %. Estas también se han visto con nimesulide (3.3-25%) y meloxicam (1.3-20%).⁴ El rofecoxib tiene el menor índice de reacciones cutáneas dentro de los COX-2 selectivos.¹²

En pacientes con reacción simple se sugieren retos orales controlados con un Aine no relacionado. Si es negativo se procede con el tratamiento, si es positivo se maneja como una reacción cruzada.⁴

En el caso de reacción cruzada hay dos posibilidades: reto oral con un medicamento alternativo que inhiba débilmente la COX (Tabla 4), o reto oral con inhibidor de COX-2. Si es negativo se procede con el tratamiento; si es positivo se evitan todos los AINES.⁴

Tabla 4. Medicamentos alternativos en pacientes sensibles a Aines

Dextropropoxifeno
Codeína, otros opioides
Ergotamina
Hioscina
Salsalato
Salicilato de sodio, salicilamida
Trisalicilato
Floctafina
Acetaminofén

Hay reportes que apoyan el uso de antagonistas de leucotrienos, ya que pueden prevenir exacerbaciones graves desencadenadas por Aines en algunos pacientes¹³; Mientras que en otros no se recomienda su uso porque se han visto casos de episodios anafilácticos agudos con urticaria y angioedema cuando se han administrado conjuntamente con aspirina.¹

ANGIOEDEMA Y URTICARIAS FÍSICAS

Las urticarias físicas que pueden estar asociadas con el angioedema mucocutáneo son principalmente: la urtica-

ria colinérgica, por frío, solar, por presión temprana y por calor.^{1, 14, 15}

La urticaria colinérgica produce una erupción pruriginosa transitoria monomórfica desencadenada por el ejercicio, el calor y las emociones fuertes, pero ocasionalmente puede estar asociada con síntomas sistémicos graves y angioedema.¹

INFECCIONES Y ANGIOEDEMA

El *Parvovirus* B19 se ha asociado con angioedema en neonatos.^{1,2} La mononucleosis infecciosa^{1,16} y el *Helicobacter Pylori* producen exacerbaciones del angioedema hereditario.^{1, 17, 18}

EOSINOFILIA Y ANGIOEDEMA RECURRENTE

El síndrome de Gleich, descrito por primera vez en 1984, es poco frecuente, con características clínicas bien definidas, que tiene un curso clínico benigno, distinto a otros síndromes hipereosinofílicos primarios.¹⁹ Existen pocos casos descritos en la literatura.²⁰ Las características clínicas de este síndrome son: angioedema recurrente, urticaria, malestar general asociado con hipereosinofilia, incremento de los niveles séricos de IgM, con buena respuesta a los esteroides y sin afectación de otros órganos.

Esta entidad clínica, aunque rara es bien conocida, si bien su patogenia aún se ignora. Los eosinófilos juegan un papel central en esta enfermedad, pero los mecanismos por los cuales son activados aún no están claros. Se sugiere que la estimulación de células Th previa a la hipereosinofilia induce la secreción de citocinas (IL-6) que actúan sobre los eosinófilos.^{21, 22}

Los efectos proinflamatorios de la IL-6 pueden explicar algunos de los cambios locales y sistémicos; la IL-6 tiene propiedades de vasopermeabilidad y puede ser responsable del angioedema en la fase aguda.

García-Abujeta *et al*; proponen que la hipereosinofilia y la activación de los eosinófilos llevan al episodio de angioedema secundario al predominio de la respuesta tipo Th2 debido a la disminución de la actividad tipo Th1.²³

El tratamiento con glucocorticoides induce una disminución en los niveles de eosinófilos, lo cual favorece su apoptosis por los macrófagos.²⁴

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

ANGIOEDEMA ADQUIRIDO IDIOPÁTICO

Su nombre implica que no puede ser atribuido a una causa identificable. Sin embargo, investigaciones recientes han mostrado su asociación con procesos autoinmunes en 30% a 50%.¹

En un estudio reciente de 104 pacientes con urticaria crónica idiopática, el angioedema y la urticaria ocurrieron en 87%. La duración media del angioedema fue de 18 meses y ocurrió menos de una vez a la semana en 72%.^{1, 25}

La urticaria crónica y el angioedema se han asociado con autoinmunidad tiroidea.¹ Se producen autoanticuerpos IgG contra el receptor de alta afinidad de la IgE (anti-FcεR1) y en un menor número de casos autoanticuerpos IgG contra la IgE.^{26, 29}

En los casos restantes la causa es desconocida, pero algunos estudios sugieren que puede ser por factores específicos de los mastocitos,^{1, 28} factores liberadores de histamina no dependientes de inmunoglobulina,^{1, 30} o por una anomalía en la transducción de señales que involucran la vía de la Ras/MAP cinasas.³¹

Se ha reportado que la incidencia de urticaria crónica y angioedema causados por alergia a alimentos es cero.¹

La identificación de estos pacientes como resultado de un mecanismo autoinmune se basa en la prueba de suero autólogo³² o de pruebas *in vitro* que miden la liberación de histamina y otros mediadores en basófilos o mastocitos.

En la prueba de suero autólogo la muestra se obtiene durante la fase aguda de la enfermedad; se inyecta vía intradérmica en el antebrazo junto con un control de solución salina. La respuesta se examina treinta minutos después. La presencia de un habón mayor de 1.5 mm con respecto al control de solución salina se considera como positiva. Tiene una sensibilidad y especificidad del 80%.^{1, 32} Sin embargo, no es más que una prueba de tamizaje para autoinmunidad, por lo cual una prueba positiva debe ser validada por una prueba *in vitro*.

Este tipo de angioedema se asocia además con basopenia, por lo que se ha propuesto como método de tamizaje pero aun no se ha validado.³³

Estos pacientes deben evitar factores desencadenantes como aspirina, cansancio, excitación, ejercicio vigoroso, alcohol, etc.

El tratamiento se inicia con antihistamínicos no sedantes (cetirizina, fexofenadina, desloratadina). Si no hay respuesta se pueden adicionar antihistamínicos sedantes en la noche (hidroxicina, difenhidramina, doxepina).^{1, 34}

Los glucocorticoides día de por medio (20-25 mg/d) con disminución gradual de 2.5-5 mg, durante dos o tres semanas, son una alternativa eficaz.

En las formas agudas se pueden usar 40-60 mg/día de prednisona durante tres días. Si se considera suministrarla diariamente la dosis no debe ser mayor de 10 mg/día.

En los casos resistentes al tratamiento anterior se puede usar ciclosporina 2.5 a 4 mg/kg/d durante tres meses, con lo cual se puede obtener una buena respuesta en un 80%.³⁵ Además, se puede usar metotrexate,³⁶ inmunoglobulina intravenosa³⁷ o plasmaféresis.³⁸

ANGIOEDEMA INDUCIDO POR INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA)

Este angioedema no se asocia con urticaria y no es una reacción alérgica.^{1, 36}

Los IECA son la causa más común de angioedema: representan el 38% a 68% de todos los casos.^{40, 41} Aunque el 50% puede ocurrir durante la primera semana de terapia, reportes recientes indican que el inicio tardío puede ser más prevalente que lo pensado anteriormente.^{39, 42}

Tiene una incidencia del 0.1% al 0.2%, y es cinco veces más común en afroamericanos.⁴² La prevalencia probablemente aumentará debido al número creciente de pacientes que reciben estos medicamentos (35 a 40 millones en el mundo).³⁹ Es la causa más común de consulta por angioedema agudo al departamento de urgencias (17% a 38%); un 22% requiere intubación con un índice de mortalidad de 11%. No hay predisposición por edad o sexo.¹

Se han descrito como factores de riesgo de esta entidad clínica el angioedema adquirido o hereditario, la estrechez de la orofaringe, la obesidad, la cirugía o traumatismo previo en cabeza o cuello, la discontinuidad del tratamiento (incumplimiento o interrupción y posterior reinicio del IECA), así como la hemodiálisis, dado que las membranas utilizadas activan las bradicininas y potencian el efecto de los IECA.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) cataliza la transformación de la angiotensina I en II, lo que ocasiona vasoconstricción y aumento de la presión sanguínea;

además inactiva la bradicinina. Este último es un poderoso nonapéptido vasoactivo que interactúa con el receptor vascular B2 y causa vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular con aumento concomitante de GMP-c y liberación de óxido nítrico. Sin embargo el papel exclusivo de la bradicinina es poco probable.³⁹

Se ha descrito angioedema por antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAI) que no interfieren con el metabolismo de la angiotensina y no incrementan, por tanto, las concentraciones plasmáticas de bradicinina.³⁹ Se desconoce el mecanismo, pero se cree que es por estimulación del receptor de angiotensina II (AT2) por los niveles aumentados de la misma. La función del receptor AT2 no ha sido determinada completamente pero es posible que involucre la activación de una cascada de óxido nítrico-prostaglandina-bradicinina.⁴³ Trabajos recientes han mostrado que los niveles crecientes de AT2 se han asociado con un aumento en la expresión de los receptores B2, lo cual aumenta la posibilidad de unión de niveles normales de bradicinina a dichos receptores.

Aunque el riesgo absoluto es limitado, datos recientes indican que el riesgo de desarrollar angioedema con ARAII se correlaciona altamente con angioedema previo inducido por IECA.^{44, 46}

El hecho de que sólo una minoría de pacientes que reciben IECA desarrollen esta complicación pudiera ser explicado por factores genéticos.

Se han reportado casos precipitados por manipulación de la vía aérea, ya sea procedimientos odontológicos menores o intubación para cirugías mayores.^{40, 47, 48}

Muestra predilección por la cabeza, el cuello, los labios, la boca, la lengua, la laringe, la faringe y áreas subglóticas. También puede ocurrir edema intestinal que cause dolor abdominal, diarrea y vómito. Un reporte reciente describió dos pacientes con dolor abdominal, náuseas y vómitos recurrentes. Los pacientes fueron sometidos a tres laparotomías innecesarias antes de haber hecho un diagnóstico acertado.⁴⁹

En ausencia de un diagnóstico correcto se pueden presentar episodios más graves y recurrentes. Se han descrito casos fatales.⁵⁰

Todos los pacientes que reciben IECA, particularmente los de raza negra, deben ser monitoreados para este efecto potencialmente serio.⁵¹

El tratamiento principal es retirar el agente ofensor, lo cual es suficiente en los casos leves. Casos más graves que

afectan la lengua o causan compromiso respiratorio son tratados con adrenalina, difenhidramina y esteroides; sin embargo, no hay estudios controlados que hayan demostrado la eficacia de estos tratamientos.³⁹ La terapia posterior debe ser iniciada con un agente de un grupo diferente.³⁹

Se debe tener mucha precaución cuando se prescriban ARAII a pacientes con historia de angioedema asociado a IECA.^{43, 46} Si hay historia de esta entidad por IECA, los ARAII aumentan el riesgo de padecerla en 7.7%; además, 50% de los pacientes con angioedema por ARAII han tenido al menos un episodio previo por IECA.⁴³

A los pacientes se les debe advertir que reporten episodios leves y autolimitados, y ante estos suspender el medicamento inmediatamente.⁵¹

Se recomienda medir los niveles de C4, ya que existe una predisposición a desarrollar angioedema hereditario en respuesta a los IECA.

ANGIOEDEMA HEREDITARIO

Es una enfermedad hereditaria que afecta a una de cada 50.000 personas. Fue descrito por primera vez por Robert Graves en 1843 en sus conferencias clínicas.⁵² En 1917, Crowder y Crowder determinaron que la condición es heredada en forma autosómica dominante. Se produce por una alteración en el inhibidor plasmático del primer componente del complemento (INH C1), que pertenece a la familia de las serpinas, un inhibidor de proteasas.^{53, 54} Su función principal es actuar como inhibidor de la C1 esterasa, y es también la principal proteína reguladora del sistema de contacto, inhibiendo el factor XII activado, la calicreína y el factor XI activado. Se cree que el angioedema es debido a una desregulación de los sistemas del complemento y de contacto.⁵²

Existen dos variantes fenotípicas reconocidas por Rosen.⁵² El tipo 1 (85%), relacionado con un defecto cuantitativo y el tipo 2 (15%), con uno funcional.⁵⁵ Recientemente se ha reportado el tipo 3 que ocurre en mujeres (ligado a X), relacionado con actividad estrogénica, donde tanto los niveles como la función del INH C1 son normales.^{56, 58}

Los pacientes con esta enfermedad son todos heterocigotos.⁵³ No se han descrito pacientes con una deficiencia completa.⁵⁹

Para que se exprese clínicamente la enfermedad, los niveles del INH C1 deben estar en menos del 40% de lo

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

normal (cuantitativo o funcional). Esta deficiencia causa un aumento en la activación de C1, que consume y baja los niveles plasmáticos de C2 y C4. También produce excesiva formación de calicreína, que aumenta la transformación de cininógeno en cininas, principalmente bradicinina que causa el edema.^{53, 56}

Estos pacientes tienen niveles bajos de C4, incluso en períodos asintomáticos; y disminución marcada de la función del INH C1.

Se ha asociado a enfermedades autoinmunes como glomerulonefritis, síndrome de sjögren, tiroiditis y lupus.¹

Los pacientes son generalmente asintomáticos hasta la pubertad,⁵⁵ sin embargo, en un 40% el primer síntoma se presenta a los 5 años.⁶⁰ Existen pacientes en que el primer episodio se produce en la séptima década de la vida.⁵² 66% de los pacientes experimentan compromiso de la vía aérea, desafortunadamente 14-33% de las personas mueren durante estos episodios.

En un 50% el edema se produce por un trauma menor o por procedimientos odontológicos. Otros factores precipitantes incluyen el ejercicio vigoroso, el alcohol, el estrés, las infecciones y factores hormonales. Los anticonceptivos orales o la terapia de reemplazo hormonal pueden inducir o exacerbar síntomas de angioedema hereditario tipos 1 y 3, o angioedema idiopático; sin embargo, muchas mujeres con estas molestias toleran estos medicamentos sin tener ningún efecto en su enfermedad.^{61, 63} No obstante, en muchos casos se produce sin un factor predisponente identificable.⁵³ En algunos pacientes puede haber un pródromo de exantema transitorio no pruriginoso uno a cuatro días antes. Compromete principalmente la cara, los brazos, las manos, las piernas, los genitales, las vías respiratorias superiores (laringe); el edema se disemina lentamente y persiste por tres a cuatro días. Son usuales síntomas de obstrucción intestinal y dolor abdominal secundarios a edema mesentérico.⁶⁰ Las crisis que afectan a las extremidades son las más frecuentes.⁵²

El tamizaje de la enfermedad se realiza mediante la determinación de C4 (niveles bajos). La confirmación viene dada por unos niveles antigénicos bajos o por disminución de la actividad funcional del INH C1. Se recomienda repetir la prueba para corroborar el diagnóstico.⁶⁴ Estas pruebas no son confiables en los menores de un año porque pueden ocurrir falsos positivos y falsos negativos; si se hacen se deben repetir luego del año de edad.⁶⁴ No se requieren pruebas genéticas para confirmar el diagnóstico. Se debe

tener en cuenta que los niveles bajos de C4 pueden estar presentes en el LES u otras enfermedades (crioglobulinemia).⁵²

El tratamiento con antihistamínicos, corticoides y epinefrina es ineficaz en este tipo de cuadros.⁶⁴

La protección de la vía aérea es la consideración más importante en estos pacientes. En casos de posible compromiso de la vía aérea se prefiere intervención temprana con intubación.

Los tratamientos disponibles (Tabla 5) se pueden dividir en tres grandes áreas:

- Tratamiento de los ataques agudos, con concentrado del INH C1.
- Prevención a largo plazo de los ataques agudos, con andrógenos atenuados y antifibrinolíticos.
- Profilaxis a corto plazo previa a procedimientos que pueden potencialmente desencadenar ataques, con concentrado del INH C1 y andrógenos atenuados.

Durante los episodios agudos en los que exista un compromiso vital, el tratamiento idóneo es la administración intravenosa de concentrado del INH C1 (Berinert P®).^{65, 66} Son viales de 10 ml con 500 U del INH C1 (1 Unidad corresponde a la actividad del INH C1 que está presente en 1 ml de plasma humano normal). Se administran 1.000-2.000 U intravenosas. Su duración de acción es de 4 a 5 días. Los episodios ceden en 30 a 60 minutos, los niveles del INH C1 alcanzan cifras máximas en 15 minutos y los niveles de C4 aumentan a las 12 horas. Los episodios de mucosas responden antes que los de localización en las extremidades.⁵² Los pacientes que reciben crónicamente productos sanguíneos deben ser vacunados para hepatitis B.⁶⁴

Si no hay posibilidad de recibir este tratamiento, otra opción es la administración de plasma fresco congelado, tratado con detergente y solvente (SDP), ya que contiene INH C1, aunque su uso es controvertido ya que también proporciona C4 y C2, que al actuar como sustrato podría empeorar el angioedema, además del riesgo de transmisión de enfermedades virales.^{66, 67} Si no está disponible el SDP, una alternativa menos segura sería el plasma fresco congelado regular. La dosis de SDP no ha sido estudiada pero se sugiere una infusión de 2 U para los adultos (1 U en 200 ml). Para las coagulopatías se ha usado a 10 ml/kg, y ésta podría ser apropiada para el angioedema.^{64, 66}

Recientemente está disponible un concentrado del INH C1 liofilizado calentado al vapor (Immuno®), con el objetivo

Educación médica continuada

de evitar transmisión de HIV, hepatitis viral y otras enfermedades infecciosas. Se presenta en vial de 550 U en 10 ml y se administra por vía intravenosa a una dosis de 25 U/kg de peso, máximo 1.000 U. Se repite si es necesario.

Dentro del tratamiento profiláctico o a largo plazo utilizado en los periodos intercrisis, hay estudios con numerosos fármacos como los antifibrinolíticos que son de primera elección en pacientes pediátricos y los andrógenos atenuados.⁶⁷ Este tipo de tratamiento está indicado cuando el paciente presenta más de un ataque mensual, un único episodio de edema de glotis⁵² o está discapacitado más de cinco días por mes.⁶⁴

En un estudio se sugiere usar antifibrinolíticos,⁵⁶ como ácido tranexámico o ácido ϵ -aminocaproico (8-10 mg/d)⁵² por vía oral, como manejo inicial. Si no se consigue mejoría se asocia un andrógeno a la mínima dosis y en días alternos.⁶⁵ El mecanismo de acción no se conoce totalmente, pero se cree que depende de su actividad antiplasmina, que produce una liberación disminuida de mediadores vasoactivos; así, los ataques no progresarían. Algunos pacientes tratados satisfactoriamente con ácido tranexámico notarían los síntomas prodrómicos, pero los ataques no avanzarían.⁵² Su uso se ve acompañado de un gran número de complicaciones, que incluyen principalmente dolor muscular y fatiga extrema, pero para producir estos efectos se requieren muchos meses y afortunadamente desaparecen cuando se suspende el medicamento.⁵⁶ Este problema es mucho menos frecuente con ácido tranexámico.⁵²

Se han utilizado los andrógenos atenuados como el danazol (5-300 mg/d) y el estanozolol (2-4 mg/d). Estos producen síntesis aumentada de una proteína normal por el hígado⁶⁸ y hacen que los niveles del complemento regresen a lo normal, aunque no detienen un ataque en progreso.⁵⁶ Con el tratamiento no se pretende una completa normalización de los niveles del INH C1 y C4. Están contraindicados en niños por el riesgo de cierre temprano epifisiario.⁵⁶ Tardan unos cinco días en actuar; se debe buscar la dosis más baja que elimine los ataques y son el tratamiento de elección en pacientes con la forma hereditaria 1 ó 2, salvo que exista contraindicación (niños, embarazo).

En este angioedema los andrógenos atenuados son mucho más eficaces que los antifibrinolíticos (97% vs 28%).

Por ello, los antifibrinolíticos se reservan para los niños en quienes están contraindicados los andrógenos atenuados. También se ha objetivado una eficacia algo mayor y una menor frecuencia de efectos secundarios de estanozolol sobre danazol.^{52, 66}

Se debe realizar profilaxis en cualquier procedimiento médico o quirúrgico que conlleve anestesia local o general, siendo especialmente importantes las manipulaciones odontológicas. También en aquellos procedimientos diagnósticos, tales como endoscopia, que podrían implicar manipulación de la vía aérea, y en cualquier intervención quirúrgica mayor, especialmente aquellas que requieren intubación. En las intervenciones quirúrgicas es aconsejable siempre que sea posible utilizar técnicas anestésicas regionales, para evitar el traumatismo que supone la intubación orofaríngea. Si el paciente está recibiendo tratamiento con andrógenos atenuados o antifibrinolíticos, debe continuar con este tratamiento.

Se utilizan dos tipos de fármacos: INH C1 y andrógenos atenuados. Si la profilaxis se puede iniciar tres a siete días antes del procedimiento, por lo general se utilizan andrógenos atenuados en dosis elevadas. Agostoni y cols. emplean danazol 600 mg/día o estanozolol 6 mg/día, seis días antes y tres días después de procedimientos odontológicos, con buenos resultados. Si no se dispone de tiempo suficiente para usar andrógenos se utiliza INH C1 intravenoso 30 a 60 minutos antes. Si no se dispone del INH C1 puede emplearse plasma fresco congelado 24 horas previas e inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico.⁵²

La adrenalina no está incluida en el protocolo de manejo europeo; no obstante, algunas experiencias sugieren que se puede usar al inicio del ataque si no hay disponible otra terapia.^{56, 64}

Para pacientes con ataques infrecuentes y leves, es suficiente evitar los factores desencadenantes como IECA y estrógenos, y administrar concentrado del INH C1 antes de un procedimiento odontológico o cirugía menor.

Actualmente están en fase de investigación el DX-88 que funciona como antagonista de calicreína y el icatibant, un antagonista del receptor 2 de bradicinina, al igual que un concentrado de rINH C1 altamente purificado mediante tecnología de ADN recombinante.⁵⁹

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

Tabla 5. Medicamentos usados en manejo de angioedema hereditario

Medicamento	Características
Danazol (Danocrine®)	10 mg/kg/d, máximo 600 mg/d 50-600 mg/d vo, usualmente 200 mg c/8h Profilaxis a corto plazo en cirugía: 200 mg c/8h vo 5-10 días antes y 3 días después No se han establecido dosis pediátricas Contraindicado en el embarazo (clase X)
Estanozolol (Winstrol®)	1-4 mg/d vo Profilaxis a corto plazo en cirugía: 1 mg c/6h vo 5-10 días antes y 3 días después No se han establecido dosis pediátricas Contraindicado en el embarazo (clase X)
Ácido ϵ-aminocaproico (Amikar®)	Actividad antiplasmina, antiplasminógeno Ataques agudos: 8 g iv c/4h, luego 16 g/d Mantenimiento: 6-10 g/d vo Niños: 8-10 g/d vo La seguridad en embarazo no ha sido establecida (clase C)
Ácido tranexámico (Cyklokapron®)	75 mg/kg/d c/8-12h Desplaza al plasminógeno de la fibrina Ataques agudos: 8 g/d iv/vo Mantenimiento: 1-2 g/d vo Dosis pediátrica no establecida En embarazo clase B
Concentrado del INH C1 (Berinert®)	Profilaxis a corto plazo: 1 hora antes de cirugía. Segunda dosis igual en el momento de la cirugía < 50 kg: 500 U 50-100 kg: 1000 U >100 kg: 1500 U

ANGIOEDEMA ADQUIRIDO

Fue descrito en 1969 y se caracteriza bioquímicamente por bajas concentraciones del INH C1 y de los componentes C1, C1q, C2 y C4 con niveles normales de los componentes terminales C3-C9, ausencia de evidencia de herencia, e instauración de síntomas en la edad media.⁵² Tiene dos formas de presentación.

En el tipo 1 los niveles bajos del INH C1 son debidos a la activación de C1 por complejos inmunes circulantes o a la interacción de C1 con antígenos de superficie de células tumorales. Se asocia frecuentemente con linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, macroglobulinemia

de waldenström, linfoma, crioglobulinemia esencial, linfoma linfocítico y mieloma.^{1, 69, 70}

En el tipo 2 existen autoanticuerpos dirigidos contra el INH C1 que interfieren con su actividad funcional.^{1, 69, 70}

Estos pacientes sintetizan INH C1 normal. En el tipo 1 catabolizan el INH C1 de forma acelerada. Este aumento de catabolismo parece ser debido a una activación exagerada de C1 con proteínas anormales (globulinas o inmunocomplejos), que producen un aumento de la unión C1-INH C1 y depleción de ambos. Se han demostrado también anticuerpos antiidiotipo que reaccionarían con el componente M. Estos inmunocomplejos idiotipo-antiidiotipo fijarían C1q.⁵²

Educación médica continuada

En el tipo 2 los autoanticuerpos anti-INH C1 están dirigidos frente al centro de unión a C1s, bloqueando su actividad. Se han demostrado autoanticuerpos tipo IgG, IgA e IgM. En estos pacientes el INH C1 purificado tiene un peso molecular más bajo, 96 Kd (normal 104 Kd), porque el INH C1, cuya zona de unión está ocupada por el autoanticuerpo, es más vulnerable al C1s activado.⁵²

La gamapatía monoclonal, donde la inmunoglobulina es un anticuerpo contra INH C1, se puede presentar en las dos formas.

Esta forma de angioedema tiene los mismos síntomas que la forma hereditaria, únicamente se diferencia porque el inicio de la clínica se produce en la edad media, generalmente después de la cuarta década de vida.⁵²

Por la clínica lo único que diferencia la forma hereditaria de la adquirida es la edad de presentación y la presencia o no de antecedentes familiares. Se deben realizar determinaciones analíticas de C1q. El C1q es normal en la forma hereditaria y bajo en la adquirida (menos del 10% del normal).⁵²

La respuesta de los pacientes con esta complicación y autoanticuerpos anti-INH C1 a la infusión intravenosa del INH C1 es muy variable. Esto se debe probablemente a diferente afinidad de los autoanticuerpos por INH C1 y consecuentemente una diferente tasa de consumo del INH C1.⁵²

El tratamiento va dirigido al control de la enfermedad asociada, si la hay, y de los síntomas de angioedema. El

control de la enfermedad subyacente se traduce generalmente en reducción de los síntomas de edema. El tratamiento del angioedema es igual que la forma hereditaria, aunque las dosis farmacológicas necesarias pueden ser mayores y la respuesta clínica menos previsible. En cuanto a la profilaxis a largo plazo existen variaciones importantes individuales, pero el ácido tranexámico es más eficaz que los andrógenos atenuados, por lo que sería el tratamiento de elección. La administración de concentrado del INH C1 en el tratamiento de los ataques agudos da también peores resultados que en la forma hereditaria. Donaldson y cols. tuvieron que realizar plasmaféresis seguida de tratamiento con ciclofosfamida en un paciente con autoanticuerpos y afectación muy grave, con buena evolución. No se detectó enfermedad subyacente. Para prevenir complicaciones trombóticas en pacientes de riesgo, algunos autores asocian anticoagulantes orales a dosis bajas.⁵²

Tanto en la forma hereditaria como en la adquirida se deben realizar controles anuales que incluyan enzimas hepáticas, niveles de CPK y aldolasa, niveles de C3, C4, INH C1 y serología VHB, VHC y VIH. Algunos autores proponen que se vigile la actividad funcional del INH C1 como seguimiento de la eficacia del tratamiento (no en todas las formas). Por el riesgo de adenoma y adenocarcinoma hepáticos en pacientes en tratamiento con andrógenos atenuados es aconsejable realizar una ecografía hepática basal, posteriormente un control anual si recibe menos de 200 mg/día o uno semestral si la dosis está entre 300 y 600 mg/día.^{52, 64}

BIBLIOGRAFIA

1. Kaplan AP, Greaves MW. Angioedema. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005; 53:373-88; quiz 89-92.
2. Miyagawa S, Takahashi Y, Nagai A, Yamamoto Y, Nakagawa A, Hori K, et al. Angio-oedema in a neonate with IgG antibodies to parvovirus B19 following intra-uterine parvovirus B19 infection. *The British Journal of Dermatology*. 2000;143:428-30.
3. Kidd JM, 3rd, Cohen SH, Sosman AJ, Fink JN. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1983; 71:407-11.
4. Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F. NSAID-Induced Urticaria and Angioedema. A Reappraisal of its Clinical Management. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3:599-607.
5. Sanchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000; 84:101-6.
6. Smith WL, Dewitt DL. Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2. *Advances in immunology*. 1996; 62:167-215.

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

7. Pennisi E. Building a better aspirin. *Science* (New York, NY. 1998 May 22; 280:1191-2.
8. Quaratino D, Romano A, Di Fonso M, Papa G, Perrone MR, D'Ambrosio FP, *et al.* Tolerability of meloxicam in patients with histories of adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 84:613-7.
9. Bavbek S, Celik G, Ediger D, Mungan D, Demirel YS, Misirligil Z. The use of nimesulide in patients with acetylsalicylic acid and nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Asthma.* 1999; 36: 657-63.
10. Crouch T, Stafford C. Urticaria associated with COX-2 inhibitors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000 ; 84:38.
11. May A, Weber A, Gall H, Kaufmann R, Zollner TM. Means of increasing sensitivity of an in vitro diagnostic test for aspirin intolerance. *Clin Exp Allergy.* 1999; 29:1402-11.
12. Sánchez Borges M, Capriles-Hulett A, Caballero-Fonseca F, Perez CR. Tolerability to new COX-2 inhibitors in NSAID-sensitive patients with cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87:201-4.
13. Asero R. Leukotriene receptor antagonists may prevent NSAID-induced exacerbations in patients with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000; 85:156-7.
14. Wanderer AA, Hoffman HM. The spectrum of acquired and familial cold-induced urticaria/urticaria-like syndromes. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2004; 24:259-86, vii.
15. Dice JP. Physical urticaria. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2004; 24: 225-46, vi.
16. Weidenbach H, Beckh KH, Lerch MM, Adler G. Precipitation of hereditary angioedema by infectious mononucleosis. *Lancet.* 1993; 342:934.
17. Rais M, Unzeitig J, Grant JA. Refractory exacerbations of hereditary angioedema with associated *Helicobacter pylori* infection. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1999; 103: 713-4.
18. Farkas H, Fust G, Fekete B, Karadi I, Varga L. Eradication of *Helicobacter pylori* and improvement of hereditary angioneurotic oedema. *Lancet.* 2001; 358: 1695-6.
19. Gleich GJ, Schroeter AL, Marcoux JP, Sachs MI, O'Connell EJ, Kohler PF. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *The New England Journal of Medicine.* 1984; 310: 1621-6.
20. Tillie-Leblond I, Gosset P, Janin A, Salez F, Prin L, Tonnel AB. Increased interleukin-6 production during the acute phase of the syndrome of episodic angioedema and hypereosinophilia. *Clin Exp Allergy.* 1998; 28: 491-6.
21. Putterman C, Barak V, Caraco Y, Neuman T, Shalit M. Episodic angioedema with eosinophilia: a case associated with T cell activation and cytokine production. *Annals of Allergy.* 1993; 70: 243-8.
22. Butterfield JH, Leiferman KM, Abrams J, Silver JE, Bower J, Gonchoroff N; *et al.* Elevated serum levels of interleukin-5 in patients with the syndrome of episodic angioedema and eosinophilia. *Blood.* 1992; 79: 688-92.
23. Garcia-Abujeta JL, Martin-Gil D, Martin M, Lopez R, Suarez A, Rodriguez F, *et al.* Impaired type-1 activity and increased NK cells in Gleich's syndrome. *Allergy.* 2001; 56: 1221-5.
24. Walsh GM, Sexton DW, Blaylock MG. Corticosteroids, eosinophils and bronchial epithelial cells: new insights into the resolution of inflammation in asthma. *The Journal of Endocrinology.* 2003 Jul; 178: 37-43.
25. Sabroe RA, Seed PT, Francis DM, Barr RM, Black AK, Greaves MW. Chronic idiopathic urticaria: comparison of the clinical features of patients with and without anti-FcepsilonRI or anti-IgE autoantibodies. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1999; 40: 443-50.
26. Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *The New England Journal of Medicine.* 1993; 328: 1599-604.
27. Fiebiger E, Maurer D, Holub H, Reininger B, Hartmann G, Woisetschlager M., *et al.* Serum IgG autoantibodies directed against the alpha chain of Fc epsilon RI: a selective marker and pathogenetic factor for a distinct subset of chronic urticaria patients? *The Journal of Clinical Investigation.* 1995; 96: 2606-12.
28. Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP. Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-Fc(epsilon)RIalpha (alpha-subunit) in chronic urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 1998; 101: 672-6.
29. Rumblyr JS, Schocket AL. Chronic urticaria and thyroid disease. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2004; 24: 215-23, vi.
30. Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bedard PM, Hebert J. Comparison of histamine-releasing factor recovered

- from skin and peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1996; 77: 475-9.
31. Confino-Cohen R, Aharoni D, Goldberg A, Gurevitch I, Buchs A, Weiss M., *et al.* Evidence for aberrant regulation of the p21Ras pathway in PBMCs of patients with chronic idiopathic urticaria. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2002; 109: 349-56.
 32. Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, Barr RM, Kobza Black A, Greaves MW. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *The British Journal of Dermatology.* 1999; 140: 446-52.
 33. Grattan CE, Walpole D, Francis DM, Niimi N, Dootson G, Edler S., *et al.* Flow cytometric analysis of basophil numbers in chronic urticaria: basopenia is related to serum histamine releasing activity. *Clin Exp Allergy.* 1997; 27: 1417-24.
 34. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *The New England Journal of Medicine.* 2002; 346: 175-9.
 35. Grattan CE, O'Donnell BF, Francis DM, Niimi N, Barlow RJ, Seed PT., *et al.* Randomized double-blind study of cyclosporin in chronic 'idiopathic' urticaria. *The British Journal of Dermatology.* 2000; 143: 365-72.
 36. Gach JE, Sabroe RA, Greaves MW, Black AK. Methotrexate-responsive chronic idiopathic urticaria: a report of two cases. *The British Journal of Dermatology.* 2001; 145: 340-3.
 37. O'Donnell BF, Barr RM, Black AK, Francis DM, Kermani F, Niimi N, *et al.* Intravenous immunoglobulin in autoimmune chronic urticaria. *The British Journal of Dermatology.* 1998; 138: 101-6.
 38. Grattan CE, Francis DM, Slater NG, Barlow RJ, Greaves MW. Plasmapheresis for severe, unremitting, chronic urticaria. *Lancet.* 1992; 339: 1078-80.
 39. Agostoni A, Cicardi M. Drug-induced angioedema without urticaria. *Drug Saf.* 2001; 24:599-606.
 40. Reed LK, Meng J, Joshi GP. Tongue swelling in the recovery room: a case report and discussion of post-operative angioedema. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2006; 18:226-9.
 41. Chiu AG, Newkirk KA, Davidson BJ, Burningham AR, Krowiak EJ, Deeb ZE. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema: a multicenter review and an algorithm for airway management. *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology.* 2001; 110: 834-40.
 42. Vleeming W, Van Amsterdam JG, Stricker BH, de Wildt DJ. ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1998; 18: 171-88.
 43. Fuchs SA, Meyboom RH, Van Puijenbroek EP, Guchelaar HJ. Use of angiotensin receptor antagonists in patients with ACE inhibitor induced angioedema. *Pharm World Sci.* 2004; 26: 191-2.
 44. Lo KS. Angioedema associated with candesartan. *Pharmacotherapy.* 2002; 22: 1176-9.
 45. Warner KK, Visconti JA, Tschampel MM. Angiotensin II receptor blockers in patients with ACE inhibitor-induced angioedema. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2000; 34: 526-8.
 46. Howes LG, Tran D. Can angiotensin receptor antagonists be used safely in patients with previous ACE inhibitor-induced angioedema? *Drug Saf.* 2002; 25: 73-6.
 47. Byrd JB, Adam A, Brown NJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2006; 26: 725-37.
 48. Sadeghi N, Panje WR. Life-threatening perioperative angioedema related to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *The Journal of otolaryngology.* 1999; 28:354-6.
 49. Byrne TJ, Douglas DD, Landis ME, Heppell JP. Isolated visceral angioedema: an underdiagnosed complication of ACE inhibitors? *Mayo Clinic Proceedings.* 2000; 75: 1201-4.
 50. Dean DE, Schultz DL, Powers RH. Asphyxia due to angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor mediated angioedema of the tongue during the treatment of hypertensive heart disease. *Journal of Forensic Sciences.* 2001; 46:1239-43.
 51. Pavletic A. Late angioedema caused by ACE inhibitors underestimated. *American Family Physician.* 2002; 66: 956, 8.
 52. Davis AE, 3rd. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2006; 26:633-51.
 53. Davis AE, 3rd. The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clinical Immunology.* 2005; 114:3-9.
 54. Varga A, Arellano G, Tamayo L, Cardona R. Edema Angioneurótico Hereditario (caso clínico). *Revista de*

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

- Inmunoalergia de la Asociación Colombiana de Alergia, Asma e Inmunología. 2002; 11: 112-5.
55. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *The American Journal of Medicine*. 2006; 119: 267-74.
 56. Frank MM. Hereditary angioedema: a half century of progress. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 114: 626-8.
 57. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 106: 546-50.
 58. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000; 356: 213-7.
 59. Frank MM. Hereditary angioedema. Current opinion in pediatrics. 2005; 17: 686-9.
 60. Baxi S, Dinakar C. Urticaria and angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2005; 25: 353-67, vii.
 61. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *The American Journal of Medicine*. 2003; 114:294-8.
 62. Nogawa N, Sumino H, Ichikawa S, Kumakura H, Takayama Y, Nakamura T., *et al.* Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women. *Menopause*. 2001; 8: 210-5.
 63. Proudler AJ, Ahmed AI, Crook D, Fogelman I, Rymer JM, Stevenson JC. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting-enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet*. 1995; 346: 89-90.
 64. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L., *et al.* Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004; 114: 629-37.
 65. Frank MM. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management in the United States. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2006; 26:653-68.
 66. Zuraw BL. Novel therapies for hereditary angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2006; 26: 691-708.
 67. Frigas E, Park M. Idiopathic recurrent angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2006; 26: 739-51.
 68. Pappalardo E, Zingale LC, Cicardi M. Increased expression of C1-inhibitor mRNA in patients with hereditary angioedema treated with Danazol. *Immunology letters*. 2003; 86: 271-6.
 69. Alsenz J, Lambris JD, Bork K, Loos M. Acquired C1 inhibitor (C1-INH) deficiency type II. Replacement therapy with C1-INH and analysis of patients' C1-INH and anti-C1-INH autoantibodies. *The Journal of Clinical Investigation*. 1989; 83: 1794-9.
 70. Cicardi M, Zingale LC, Pappalardo E, Folcioni A, Agostoni A. Autoantibodies and lymphoproliferative diseases in acquired C1-inhibitor deficiencies. *Medicine*. 2003; 82: 274-81.

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

Preguntas

1. El angioedema es un edema que afecta principalmente:
 - a. Piel
 - b. Mucosas
 - c. Epitelios intestinal y respiratorio
 - d. Sólo a y b son ciertas
 - e. Todas las anteriores

2. Una diferencia importante entre angioedema y urticaria es que en el angioedema:
 - a. Se presenta un prurito intenso
 - b. Las sensaciones de ardor o quemazón son infrecuentes
 - c. Es más usual en hombres
 - d. El prurito generalmente está ausente
 - e. Acompaña a la urticaria en un 11%

3. Los siguientes tipos de angioedema se presentan con urticaria, excepto:
 - a. Por AINES
 - b. Por IECA
 - c. Relacionado con eosinofilia
 - d. Alérgico agudo
 - e. Asociado con infecciones

4. El mecanismo por el cual se produce el angioedema inducido por AINES es:
 - a. Una reacción de hipersensibilidad tipo I
 - b. Inhibición de la COX-1 y aumento de síntesis de leucotrienos
 - c. Una reacción anafilactoide
 - d. Una reacción de hipersensibilidad tipo IV
 - e. Aumento en la producción de prostaglandinas

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

5. Las siguientes urticarias físicas se asocian con angioedema, excepto:

- a. Dermografismo sintomático
- b. Urticaria por frío
- c. Urticaria por calor
- d. Urticaria solar
- e. Urticaria colinérgica

6. En el Síndrome de Gleich se presentan los siguientes hallazgos, excepto:

- a. Hipereosinofilia
- b. Mialgias
- c. Angioedema no episódico
- d. Niveles de inmunoglobulina M elevados
- e. Urticaria

7. El mejor método diagnóstico para el angioedema que se ha asociado con auto-inmunidad es:

- a. Hemograma que reporta basopenia
- b. Anticuerpos antitiroideos positivos
- c. Disminución en los niveles del complemento
- d. Prueba de suero autólogo positiva
- e. ANAS y ENAS positivos

8. La bradisinina es un nonapéptido que al unirse con el receptor vascular B2 produce:

- a. Angioedema alérgico agudo
- b. Angioedema por ARAII
- c. Angioedema asociado a infecciones
- d. Angioedema por AINES
- e. Angioedema por IECAS

9. Para que el angioedema hereditario se exprese clínicamente, los niveles del INH C1 deben estar en:

- a. Entre 40% y 50%
- b. Menos del 70%

- c. Entre 70% y 80%
- d. Menos del 40%
- e. Ninguna de las anteriores

10. Uno de los siguientes componentes del sistema del complemento nos permite diferenciar el angioedema adquirido del angioedema hereditario:

- a. Niveles de C1q disminuidos
- b. Niveles de C3 dentro de límites normales
- c. Función alterada del IHN C1
- d. Niveles de C4 reducidos
- e. Niveles de C1 aumentados

RESPUESTAS AL CUESTIONARIO DEL VOLUMEN 15 NÚMERO 2

1 – c, 2 – d, 3 – b, 4 – e, 5 – d, 6 – e, 7 – a, 8 – e, 9 – b, 10- a

Artículo original

Manifestaciones dermatológicas en pacientes con VIH. Seguimiento en 349 pacientes.

Dermatologic manifestations in HIV-positive patients. Follow up of 349 patients.

Mónica Gaviria¹

Beatriz Orozco¹

Luz Marina Gómez¹

Camilo Maya²

Santiago Estrada³

Luz Marina Peláez⁴

Juan Cataño⁵

Recibido: Agosto 31 de 2007

Aceptado: Septiembre 10 de 2007

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Los pacientes VIH positivos presentan frecuentes y variadas manifestaciones dermatológicas, que tienden a ser más graves y con formas de presentación atípicas, lo cual dificulta su diagnóstico y tratamiento.

OBJETIVOS: Describir las manifestaciones dermatológicas que presentó un grupo de pacientes VIH positivos que asistió a un programa ambulatorio de VIH/sida de la ciudad de Medellín.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo, de cohorte, prospectivo, con análisis porcentual, en el cual se recolectó información (previo consentimiento informado) acerca de las características clínicas de las diferentes manifestaciones dermatológicas de un grupo de pacientes VIH positivos que asistieron a un programa ambulatorio de VIH/sida en la ciudad de Medellín durante un período de cuatro años.

RESULTADOS: Se incluyeron 349 pacientes VIH positivos, en los cuales predominó el sexo masculino; el promedio de

edad fue de 38 años; el 70% estaban recibiendo HAART y el promedio de CD4 fue de 274/ml. Se diagnosticaron 863 problemas dermatológicos. Se incluyeron 256 infecciones virales, principalmente por virus del papiloma humano (HPV), 255 infecciones fúngicas (candidiasis y tiñas), 35 infecciones bacterianas, principalmente sífilis y 26 infecciones parasitarias (escabiosis). Adicionalmente se encontraron otra serie de entidades dermatológicas no infecciosas como dermatitis seborreica, xerosis, melasma y toxicodermias.

CONCLUSIONES: Las manifestaciones dermatológicas de las diferentes entidades que afectan a los pacientes VIH positivos son altamente prevalentes, siendo su presentación y gravedad muy variadas.

Palabras clave: sida, VIH, dermatología, infecciones.

SUMMARY

BACKGROUND: HIV-positive patients have frequent and varied dermatological manifestations which trend to be severe and atypical in presentation, making diagnosis and treatment so difficult.

OBJECTIVES: Describe dermatological manifestations from a group of HIV-positive patients that attend an ambulatory HIV/AIDS consult service in Medellín.

METHODS: This is a descriptive, cohort, prospective, study with porcentual analysis, which collected information (previous informed consent) about clinical features of different dermatological manifestations from a group of HIV-positive patients that attend an ambulatory HIV/AIDS consult service in Medellín during a 4 year period.

RESULTS: We included 349 HIV-positive patients, in which male sex predominate and the average age was 38 years-old, 70% of patients were on HAART and the average CD4 count was 274/mL. 863 dermatological problems were diagnosed: 256 viral infections mainly HPV, 255 fungal infections (candidiasis and tinea), 35 bacterial infections

1 Dermatólogas, Docentes Universidad Pontificia Bolivariana

2 Médico Analista de información

3 Médico Director del Laboratorio Clínico de la Congregación Mariana

4 Médica del programa de ITS-VIH/sida, Clínica Universitaria Bolivariana

5 Internista Infectólogo

Trabajo realizado en la Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín - Colombia

Correspondencia:

Dra. Beatriz Orozco, Torre Médica Las Américas, cons. 302, Diag 75B No 2ª - 80 Medellín - Colombia, Teléfono: 3459107

Correo electrónico: beatrizorozco@une.net.co

Artículo original

mainly syphilis and 26 parasitic infections by *S.scabiei*; additionally we found some other non-infectious dermatological entities like seborrheic dermatitis, xerosis, melasma and toxicodermic reactions.

CONCLUSIONS: The dermatological manifestations of different entities that affect HIV-positive patients are highly prevalent, being their presentation and severity diverse.

Key words: AIDS, HIV, dermatology, infections.

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones dermatológicas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son frecuentes y variadas, tienden a ser más graves y con formas de presentación atípicas, lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento. Desde 1996, con la introducción de la terapia antirretroviral altamente efectiva (en inglés HAART), se logró mejorar el pronóstico de los pacientes infectados por VIH, pero se manifestó una serie de enfermedades dermatológicas asociadas con la reconstitución inmune y con efectos secundarios derivados de la terapia.

El diagnóstico correcto y temprano de las enfermedades de la piel en individuos infectados por el VIH permite hacer un manejo precoz de infecciones oportunistas y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Muchas veces las manifestaciones dermatológicas pueden ser la primera evidencia de la infección por el VIH, lo cual debe motivar al médico para sospechar la entidad y solicitar las pruebas de laboratorio necesarias para acercarse al diagnóstico.¹

En cuanto a las manifestaciones cutáneas, en la era pre-HAART predominaron las infecciones, mientras que en la era pos-HAART se ha dado un cambio en la prevalencia y gravedad de las enfermedades cutáneas y sus manifestaciones, siendo ahora más frecuente observar el compromiso de los anexos como las uñas, el pelo y las mucosas.¹

El objetivo de este estudio es describir las manifestaciones clínicas de los diferentes problemas cutáneos de un grupo de pacientes VIH positivos, que asisten a un programa de atención ambulatoria en Medellín.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo, con análisis porcentual de los datos obtenidos durante un período

de cuatro años, en donde previo consentimiento informado se recolectó información acerca de las características y gravedad de las diferentes manifestaciones dermatológicas que presentaron 349 pacientes VIH positivos que asistieron a un programa de atención ambulatoria en Medellín. La base de datos incluyó variables tales como datos demográficos, fecha del diagnóstico de VIH, tratamientos recibidos, conteos de células CD4, carga viral, antecedentes patológicos y hallazgos dermatológicos en cada consulta. Muchos de ellos han podido seguirse en el tiempo y otros sólo tuvieron una evaluación.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución en la cual se realizó.

RESULTADOS

Se presentan las características clínicas y epidemiológicas de 349 pacientes VIH positivos con diferentes problemas dermatológicos atendidos en un programa de atención ambulatoria durante un período de cuatro años.

1. Demográficos: De acuerdo con el género, la población se distribuyó en 304 hombres (87,1%) y 45 mujeres (12,9%). Doscientos cuarenta y nueve pacientes (77,1%) se encontraban en el rango etario de 15 a 44 años, con un promedio de edad de 38 años (1 a 76 años). En 86 pacientes (24,6%) se identificó su predilección sexual: homosexuales, 44 (51,1%); bisexuales, 10 (11,6%) y heterosexuales, 30 (34,8%); sólo un paciente infectado por transmisión vertical y otro por drogadicción intravenosa. El promedio de evolución de la enfermedad al momento de la consulta fue de 4,4 años, 240 pacientes (70,3%) fueron diagnosticados después del año 2000 y 101 (29,7%) tenían más de cuatro años de evolución. La edad promedio al momento del diagnóstico fue 33,4 años. Durante el seguimiento, 10 (2,9%) de los pacientes fallecieron y hubo una tasa de letalidad de 6,6 por 1.000 pacientes/año.

2. Infecciones: Según la etiología de las infecciones cutáneas, éstas se clasificaron así (ver Tabla 1):

- **Virales:** Se diagnosticó un total de 256 infecciones virales; 132 (37,8%) pacientes tuvieron una infección causada por virus del papiloma humano (HPV), distribuidas en 55 (41,7%) casos de condilomas anales, 38 (28,8%) casos de condilomas genitales, 4 neoplasias (NIC III, invasor de cérvix y tumor maligno de ano) y 29 (22%) casos de verrugas vulgares. Herpes simple en 81(23,2%) pacientes, 43 (54%) localizados en la

Manifestaciones dermatológicas en pacientes con vih. Seguimiento en 349 pacientes.**Tabla 1:** Etiología de las infecciones de piel en 349 pacientes con VIH/sida

Etiología	Virus	Frecuencia (%)	Hongos	Frecuencia (%)	Bacterias	Frecuencia (%)	Parásito	Frecuencia (%)
Viral	HPV HVH Poxvirus HHV-8	132 (37.8) 81 (23.2) 29 (8.3) 14 (4.01)						
Total		256 (73.3)						
Micótica			Candida Tiña Onicomycosis Criptococo Histoplasma	95 (27.2) 87 (24.9) 44 (12.6) 17 (4.8) 12 (3.4)				
Total				255 (73)				
Bacteriana					<i>T. pallidum</i> <i>Micobacterias</i>	25 (7.1) 10 (3)		
Total						35 (10)		
Parasitaria							<i>S. scabiei</i>	26 (7.4)
Total								26 (7.4)

región genital y 38 (47%) en la región anal. Molusco contagioso en 29(8,3%) casos y 14 (4%) pacientes con sarcoma de Kaposi.

- **Micóticas:** Se diagnosticó un total de 255 infecciones por hongos; 95 pacientes (27,2%) con candidiasis, de las cuales 66 comprometían la cavidad oral (42 candidiasis oral, 16 queilitis angular, 5 hipertróficas y 3 atróficas); tiñas en 87 (24,9%) pacientes; onicomycosis en 44 (12,6%) pacientes; criptococosis en 17 (4,8%) pacientes e histoplasmosis en 12 (3,4%) pacientes.
- **Bacterianas:** Se diagnosticó un total de 35 infecciones por bacterias: 25 (7,1%) casos de sífilis (4 primarias, 2 secundarias, 5 latentes, 5 neurosífilis, y 9 no clasificadas); micobacterias en 10 (2,85%) pacientes (8 TB y 2 no TB).
- **Parasitarias:** Se diagnosticó un total de 26 infecciones por parásitos; todos los casos correspondieron a escabiosis clásica.

3. Hallazgos no infecciosos: Se diagnosticaron 291 enfermedades dermatológicas no infecciosas, distribuidas de la siguiente manera: dermatitis seborreica en 60 (17,1%) pacientes; xerosis en 48 (13,7%) pacientes; distintos trastornos del pelo en 46 (13,1%) pacientes; melasma en 38 (10,8%) pacientes; alteraciones ungueales principalmente onicocriptosis en 34 (9,7%) pacientes; toxicodermia en 18 (5,15%) pacientes relacionadas con antimicrobianos (sulfas, penicilina y tratamiento anti-

TB) en 10 casos y con terapia antiretroviral en 4 casos (Nevirapina y Abacavir); los otros cuatro casos estaban relacionados con otros medicamentos; lipodistrofia en 16 (4,5%) pacientes, 12 casos relacionados con el uso de inhibidores de proteasa, y 4 que no se pudo relacionar con una terapia específica; tumores benignos en 18 (5,1%) pacientes y tumores malignos en 13 (3,7%) pacientes, 6 de ellos localizados únicamente en piel.

En general, el promedio de carga viral fue de 170.000 copias de RNA por mL y el promedio de células CD4 fue de 274/mL; 244 (69,6%) pacientes recibían HAART, con combinaciones que en su mayoría incluían AZT + 3TC asociados a inhibidores de proteasa. (Tabla 2).

Tabla 2: Hallazgos dermatológicos no infecciosos en 349 pacientes con VIH/sida

Entidad	Número de casos	Frecuencia
Dermatitis seborreica	60	17,1%
Xerosis	48	13.7%
Trastornos del pelo	46	13.1%
Melasma	38	10.8%
Onicocriptosis	34	9.7%
Toxicodermias	18	5.15%
Tumores benignos	18	5.1%
Lipodistrofia	16	4.5%
Tumores malignos	13	3.7%
Total	291	83.38%

DISCUSIÓN

Desde los comienzos de la epidemia de VIH/sida, los dermatólogos han estado presentes en el diagnóstico, la investigación y el tratamiento de ese grupo de pacientes. Desde 1986 se han reportado manifestaciones cutáneas de diferentes etiologías en pacientes con VIH y sida ^{2, 4}. Hay múltiples factores que hacen que las lesiones dermatológicas en este tipo de pacientes presenten diferentes cuadros clínicos, lo cual depende de factores nutricionales, localización geográfica de los pacientes, estadios inmunológicos y acceso a HAART, entre otros.

En esta cohorte de pacientes se observó un predominio del sexo masculino con una relación hombre: mujer de 6,7: 1, lo que está acorde con la tendencia mundial de que la infección por VIH/sida afecta cada vez a más mujeres. En el grupo masculino se encontró que casi la mitad de ellos eran homosexuales y se observó que cuando a estos se adicionan los pacientes bisexuales aún sigue predominando la infección por VIH/sida en hombres que tienen sexo con hombres;⁵ sólo un paciente adquirió la enfermedad por drogadicción intravenosa, lo que confirma hallazgos de otros estudios locales en el sentido de que este tipo de comportamiento no se considera un factor de riesgo relevante entre la población latinoamericana.⁶

Semejante a lo informado por otros autores,⁷ en este estudio el 78% de los pacientes presentó alguna manifestación dermatológica durante el curso de la enfermedad, acusando por un total de 863 problemas dermatológicos encontrados.

El VIH es un virus que se ha caracterizado por un periodo de incubación prolongado; la aparición de los síntomas está separada del momento de la infección por muchos años,⁸ lo cual permite que durante todo este tiempo de infección asintomática el paciente desarrolle una serie de manifestaciones dermatológicas, algunas de ellas como la candidiasis oral⁹ y la leucoplasia vellosa oral, que se han convertido en marcadoras de la infección por VIH debido a su asociación con el estadio de inmunidad. Otras, como el herpes zóster y la psoriasis se convierten en entidades de difícil manejo debido también al compromiso de la inmunidad, todo lo cual debe hacer sospechar la infección por VIH y considerar necesario solicitar la prueba de tamizaje.^{9,10}

Muchas de las manifestaciones dermatológicas en pacientes infectados con VIH tienen clara relación con el

conteo de células CD4, Es así como algunas de las entidades están claramente definidas por el grado de inmunidad. Cuando el recuento de CD4 es mayor de 500/ml, la mayoría de las personas VIH positivas carecen de síntomas, excepto la presencia de adenopatías, que se correlacionan con una adecuada respuesta inmune y su desaparición se considera un signo inminente de inmunodeficiencia. Cuando se presentan síntomas o signos clínicos, éstos son casi exclusivamente de piel y mucosas, entre ellos: dermatitis seborreica, psoriasis de difícil manejo o de aparición súbita, foliculitis eosinofílica, leucoplasia vellosa oral, úlceras en cavidad oral por herpes simple o de etiología desconocida.¹¹

La mayoría de los pacientes con recuentos de CD4 entre 200 y 500/ml aún son asintomáticos, pero pueden aparecer diferentes manifestaciones cutáneas, entre ellas el agravamiento o recurrencia de las enfermedades descritas en la infección temprana, herpes zóster y candidiasis orofaríngea.¹¹

Cuando el recuento de células CD4 es menor a 200/ml, el paciente se clasifica como inmunosuprimido, aunque no presente síntomas o signos de complicaciones clínicas. En este momento el riesgo de desarrollar algunas de las condiciones definitorias de sida es alto, aunque pueden modificarse por el uso de HAART o de profilaxis. En este estadio se presentan neoplasias asociadas al HPV (cérvix y ano), compromiso cutáneo grave por citomegalovirus, histoplasmosis y criptococosis.^{12, 14}

Con el uso masivo de la HAART han ido apareciendo otra serie de manifestaciones dermatológicas derivadas de ellos, como son la alopecia difusa, la pigmentación de las uñas y la lipodistrofia. Esta última ha sido descrita en pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento con inhibidores de proteasa, análogos nucleósidos del tipo estavudina (d4T) o didanosina (ddi) y análogos no nucleósidos como efavirenz; en nuestra serie observamos lipodistrofia en 16 pacientes, la cual estuvo relacionada en 12 casos con el uso de inhibidores de proteasa (indinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir y nelfinavir) sin predominio de ninguno de éstos; además, 7 de ellos estaban recibiendo simultáneamente otros medicamentos implicados, por lo cual no podemos concluir definitivamente cuál fue el medicamento causante. Otro hallazgo que acompaña a la lipodistrofia y a la utilización de inhibidores de proteasa es la onicocriptosis, observada en 34 pacientes, lo que significa que uno de cada 10 ha padecido esta condición. Resaltamos este hallazgo y se debe incluir dentro de los trastornos asociados a la terapia HAART.¹⁵

Manifestaciones dermatológicas en pacientes con vih. Seguimiento en 349 pacientes.

En conclusión, las manifestaciones cutáneas en pacientes VIH positivos son altamente prevalentes; su presentación es muy variada y depende del estadio inmunológico, algunas son predictoras de infección¹⁶ y otras definitorias

de sida. Adicionalmente la terapia antirretroviral modificó la frecuencia y presentación de las infecciones de piel y agregó nuevas manifestaciones cutáneas asociadas a ella.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garman M, Tying SK. The cutaneous manifestations of HIV infection. *Dermatol Clin* 2002; 20: 193-208.
2. Mulleman MF, Anderson MG, Paradinas FJ., *et al.* Early warning skin signs in AIDS and persistent generalized lymphadenopathy. *Br J Dermatol* 1986; 114: 419-24.
3. Costner M, Cockerell CJ. The changing spectrum of HIV disease. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1290-2.
4. Coopman S, Johnson P, Stern RS. Cutaneous disease and drug reaction in HIV infections. *N Engl J Med* 1993; 328: 1670- 4.
5. Gómez RD, Arango MV, Velásquez G, *et al.* Factores de riesgo de usuarios de un programa control de HIV en Antioquia, Colombia. *Boletín de la Oficina Panamericana de la Salud* 1990;108: 181- 97.
6. Henao A, Rubiano L, Corral R. Comportamiento general de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. *Boletín del SIE* 1997; 3: 10- 9.
7. Uthayakumar S, Nandwani R, Drinkwater T, *et al.* The prevalence of skin disease in HIV infection and its relationship to the degree of immunosuppression. *Br J Dermatol* 1997; 137: 595- 8.
8. Velásquez G, Soto M, Orozco B, *et al.* Dinámica de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en Medellín, Colombia. *Rev Panam Infectol* 1999; 3: 4-9.
9. Estrada S, Orozco B, *et al.* Candidiasis orofaríngea en pacientes con sida o con neoplasias. Experiencia interinstitucional con Fluconazol en Colombia. *Medicina U.P.B.*1993; 12: 135- 46.
10. Arango MV, Estrada S, Gómez RD, *et al.* Antecedentes clínicos, síntomas y exámenes físicos en usuarios de un programa de control del sida. Servicio Seccional de Salud de Antioquia, Medellín. 1987-1990 *Boletín Epidemiológico de Antioquia* 1991; año XVI: 199-207.
11. Velásquez G, Betancur J, Estrada S, *et al.* Infecciones observadas en 193 pacientes con SIDA. Estudio multicéntrico en la ciudad de Medellín 1987-1992. *Acta Med Colomb* 1993; 18: 56-65.
12. Tobón AM, Orozco B, Estrada S, *et al.* Paracoccidioidomycosis and AIDS. Report of the first two Colombian cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1998; 40: 377-88.
13. Arango M, Cano LE, Orozco B, *et al.* Histoplasmosis y Criptococosis diseminada en pacientes con el síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida). *Acta Med Colomb* 1990; 15:84-91.
14. López J, Franco L, Restrepo A, *et al.* Tratamiento y evolución de la criptococosis y la histoplasmosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). *Medicina U.P.B* 1992; 11: 95-107.
15. Gómez LM, Villegas M, Restrepo R. Onicocriptosis en pacientes con infección por VIH. *Infectio* 2003; 7 (4): 226-229.
16. Rugeles J, Vásquez JL, Orozco B, *et al.* Etiología y características clínicas de la onicomycosis en inmunosuprimidos: trasplantados renales y pacientes con sida. *Infectio* 2001; 5 (1): 7-14.

Inmunología y terapia biológica en psoriasis

Psoriasis: immunology and biological therapy

Dora Luz Fonseca¹

Johana Prada³

César González⁵

Liliana Aristizábal¹

Guillermo De la Cruz³

Luis Castro⁶

Claudia Cruz²

Olga Parra²

Liliana Herrera³

Ximena Sánchez⁴

Recibido: Mayo 6 de 2007

Aceptado: Junio 30 de 2007

RESUMEN

LA PSORIASIS es una enfermedad inflamatoria de la piel, donde ocurren complejas interacciones entre genes susceptibles, mecanismos efectores inmunológicos y desencadenantes ambientales, lo que produce una alteración en el recambio celular que resulta en una diferenciación terminal anormal de los queratinocitos, asociado a un deterioro de la función de barrera epidérmica.

El conocimiento de la inmuno-patogénesis de la enfermedad se ha convertido en el blanco de los esfuerzos para encontrar una terapia específica con pocos efectos adversos y un buen margen de seguridad.

Gracias a la biotecnología y al uso de la ingeniería genética ha sido posible el desarrollo de la terapia biológica, la cual comprende proteínas con actividad farmacológica que intervienen en los diferentes procesos de la fisiopatología de la enfermedad. Aunque los agentes biológicos son relativamente nuevos en dermatología tienen una larga historia de uso en otras áreas de la medicina.

El objetivo de este artículo es revisar la fisiopatogenia de la enfermedad y la aplicación y uso de los agentes biológicos modificadores de la misma.

Palabras clave: Psoriasis, terapia biológica, tratamiento.

SUMMARY

Psoriasis is a skin inflammatory disease where occurs complex interaction between susceptible genes, effectors immunologic mechanisms, and ambient triggers producing a cellular exchange alteration and then an abnormal keratinocyte differentiation with decreasing in the epidemic barrier function.

Due to the Biotechnology and the genetic engineering use, development of biological therapy has been possible, involving proteins with pharmacologic activity that targets different disease physiopathology processes. In spite the biological agents are relatively new in dermatology; they have a large history of use in other medicine areas.

The objective of this article is to review the disease physiopathology and the biological agents application and use.

Key words: Psoriasis, biological therapy, treatment.

INMUNOLOGÍA Y TERAPIA BIOLÓGICA EN PSORIASIS

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, caracterizada por la hiperproliferación de queratinocitos como respuesta a la activación del sistema inmune en regiones cutáneas focales mediada a través de linfocitos T y asociado a un deterioro de la función de barrera epidérmica, donde ocurren complejas interacciones entre genes susceptibles, mecanismos efectores inmunológicos y desencadenantes ambientales.^{1, 2}

1. RIII Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

2. RII Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

3. RI Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

4. Especialista Dermatología, Hospital Militar Central Bogotá.

5. Especialista Dermatólogo agregado, Hospital Militar Central, Bogotá.

6. Especialista Inmuno-dermatólogo, Clínica Mayo, USA, Dermatólogo Hospital Militar Central, Bogotá.

CORRESPONDENCIA: Dra. Dora Luz Fonseca Osorio. Transversal 3a No.49-00. Servicio de Dermatología. Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia. Teléfono: 348 68 68 Ext.5055. E-mail: fonsecedora75@yahoo.com

Inmunología y terapia biológica en psoriasis

BASES INMUNOGENÉTICAS DE LA PSORIASIS

Existen ocho locus susceptibles (PSORS) que han sido identificados en el genoma humano, localizados en 15 diferentes cromosomas.^{3, 4} El más frecuente es el PSOR-1, situado dentro del complejo mayor de histocompatibilidad, en el brazo corto del cromosoma 6, que contiene genes que codifican proteínas encargadas de la respuesta inmune, fuertemente asociadas con los genes del antígeno linfocitario humano (HLA-Cw-6).

Otros cromosomas descritos que tienen relación con la psoriasis son los denominados 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 16, 17, y 20.

LINFOCITOS T EN LAS LESIONES PSORIÁSICAS

Anteriormente se pensaba que la causa primaria de la psoriasis era la hiperproliferación de queratinocitos asociada con una diferenciación epidérmica anormal. Sin embargo, actualmente se considera que la hiperplasia epidérmica es una reacción a la activación del sistema inmune en algunas regiones de la piel mediada por linfocitos T, encontrándose los LT CD4 especialmente en la dermis y los linfocitos T CD8 que expresan CD103 ubicados en la epidermis, y un subtipo de linfocitos T CD8 que permanece en la dermis y puede estar en tránsito o dirigirse a la epidermis.⁵

Es importante mencionar que la diferenciación de ambos tipos celulares está fuertemente polarizada en la vía TH tipo 1. Es decir, las células T infiltrantes en psoriasis son principalmente linfocitos T ayudadores tipo 1 (TH1, CD4+) y tipo 1 linfocitos T citotóxicos (TC1, CD8+). Los linfocitos T TH1 y TC1 elaboran citoquinas inflamatorias (IFN gama y TNF alfa) después de la activación; a diferencia de las células T tipo 2, que son básicamente regulatorias.⁵

Inicialmente existe una incorporación de antígenos no identificados aún por las células presentadoras de antígeno (CPA): células de Langerhans en la epidermis y células dendríticas en la dermis, las cuales migran al nódulo linfático más cercano y se unen a los linfocitos T vírgenes.^{8, 9, 10} (Figura 1).

El reconocimiento antigénico de los linfocitos T requiere que las células presentadoras de antígenos maduras procesen complejos polipéptidos presentándolos a las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clases I ó

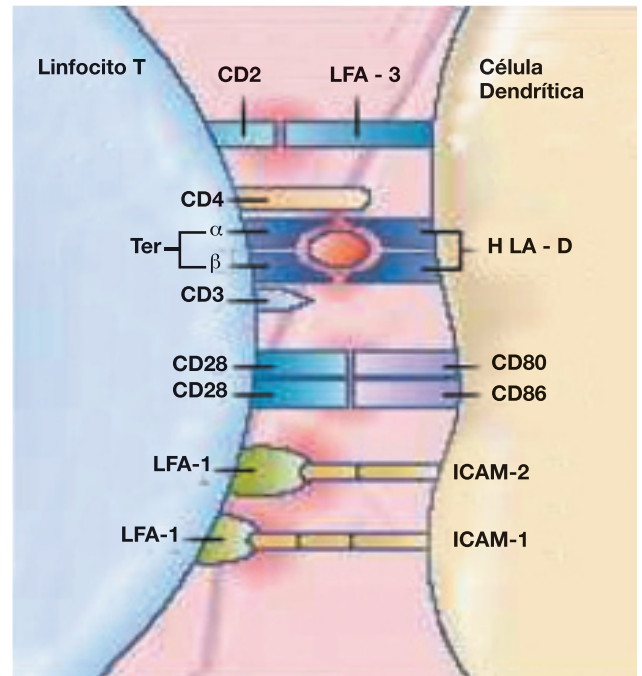


Figura 1. Activación de la célula T (4)

II, y por último presenten el péptido procesado a las células T acompañados de una multitud de señales. Este proceso permite la activación completa de los linfocitos T y puede explicarse como un modelo de tres señales:

1. La presentación antigénica en el contexto del CMH propio
2. La co-estimulación que compromete la unión de receptores con ligandos en el linfocito T. Estos son interacciones entre el LFA-3 (antígeno funcional del linfocito) con el CD2, B7 con el CD28, la ICAM-1 con el LFA-1 y el CD40 con el CD40L.
3. Producción de citoquinas (IL-2 producidas por células T activadas e IL-12 producidas por las células de Langerhans maduras) que regulan la actividad mitótica y diferenciación de células T tipo 1 efectoras.^{4, 8} (Figura 2).

La presencia de una variedad de subtipos de células dendríticas que normalmente se encuentran con muy poca frecuencia en la sangre periférica, junto con las células T activadas, representa un componente crítico del proceso

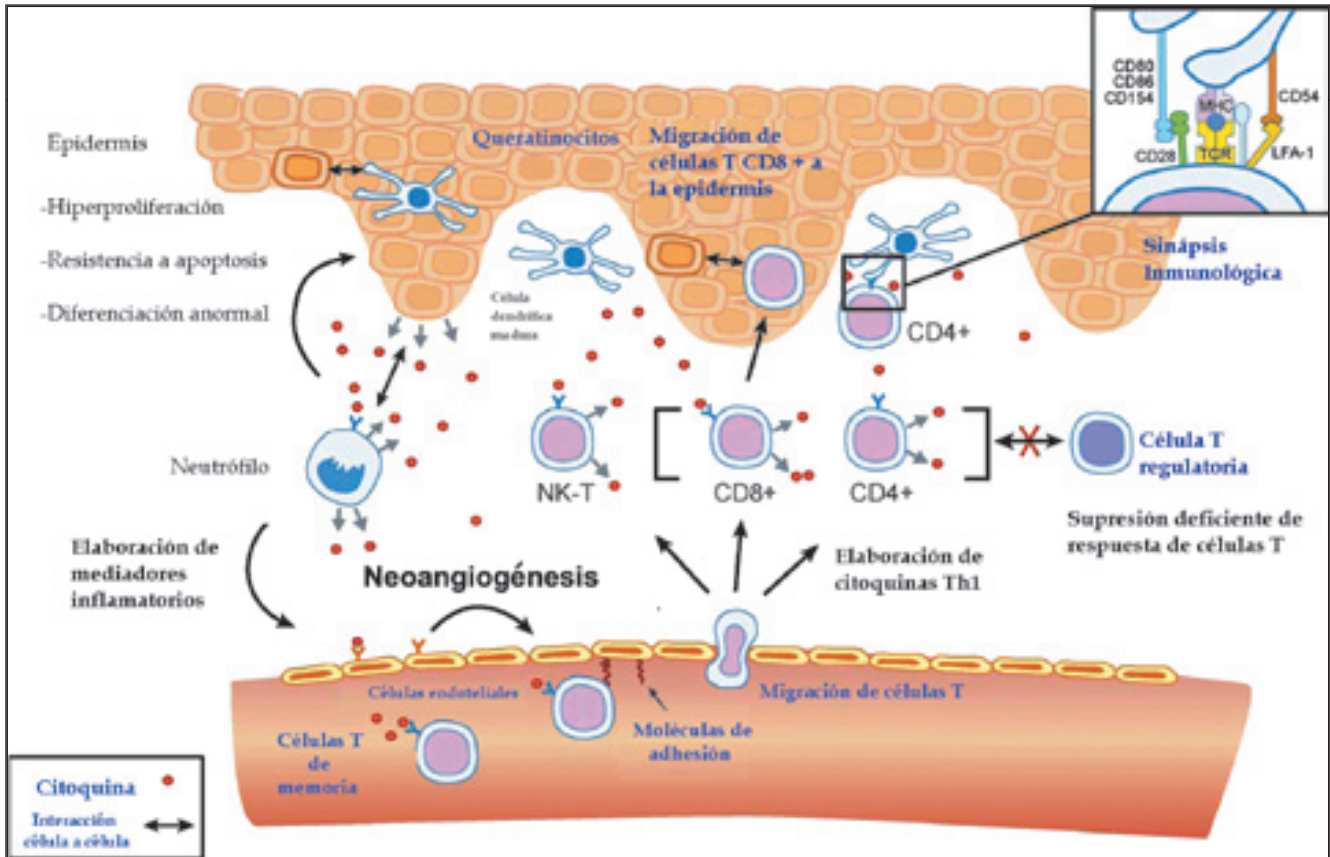


Figura 2. Mecanismo fisiopatológico de la psoriasis

patológico debido a que el reclutamiento *in situ* de ambos tipos celulares conduce a una activación crónica de las células T en las lesiones cutáneas. Esto es importante, ya que se piensa que la presentación antigénica y la activación de células T ocurren principalmente en los ganglios linfáticos periféricos más que en los tejidos periféricos no linfoides, como la piel. De esta forma, la identificación de esta red de comunicación celular en el interior de las lesiones psoriáticas es una representación de cómo la función del sistema inmune o su disfunción produce enfermedades crónicas como la psoriasis.⁵

MIGRACIÓN A LA PIEL

Una vez que el linfocito T se activa, prolifera en forma de células T efectoras o de memoria. Este linfocito T entra

al sistema circulatorio y por interacciones celulares endoteliales migra hacia los sitios de inflamación en la piel, y a través de la dermis se dirige a la epidermis.

Este proceso es regulado por moléculas de adhesión de las superficies de las células endoteliales que incluyen la E-selectina, las ICAM-1 (moléculas de adhesión intercelular) y las V-CAM-1 (moléculas de adhesión vascular). La E-selectina es el ligando endotelial del antígeno cutáneo del linfocito (LCA) de las células T de memoria. Este ligando solo se expresa en las células endoteliales durante procesos de inflamación como la psoriasis, con el fin de atraer de nuevo hacia la piel los linfocitos T de memoria recientemente activados. En condiciones normales las ICAM 1 se expresan en bajas concentraciones en las células endoteliales pero no en el queratinocito. En la psoriasis las ICAM 1 se expresan en el queratinocito, lo que produce una unión con el linfocito T.^{5, 7, 9} (Figura 1).

FUNCIÓN DE LAS CITOQUINAS

Una vez llega el linfocito T a la piel inflamada se producen citoquinas tipo T ayudadores (TH1): IFN- γ , IL2 y TNF- α .^{8,10} La IL2 estimula el crecimiento del linfocito T.¹¹ El IFN- γ puede inhibir la apoptosis de los queratinocitos por estimulación de la expresión de la proteína anti-apoptótica BCL-X que contribuye a la hiperproliferación de los queratinocitos.¹² El TNF- α incrementa la proliferación de los queratinocitos, aumenta la producción de citoquinas pro-inflamatorias del linfocito T y de los macrófagos, y aumenta las citoquinas de los macrófagos y de las moléculas de adhesión de las células endoteliales.^{13, 14} (Tabla 1).

QUERATINOCITOS Y OTRAS CÉLULAS.

La hiperproliferación de queratinocitos es estimulada por citoquinas del linfocito T y otros queratinocitos. El queratinocito produce IL 6, IL 8, factor transformante de crecimiento α y β (TGF) y amfirregulina.^{15, 16} El TGF- β y la amfirregulina estimulan la hiperproliferación de los queratinocitos y el TGF- α sirve como ligando para la IL 1 y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R). La IL 8 estimula la proliferación de los queratinocitos y actúa en la quimiotaxis de neutrófilos.^{10, 15}

Los cambios vasculares en la dermis incluyen dilatación, tortuosidad de los capilares, angiogénesis y formación de endotelio en vénulas.¹⁰ La dilatación capilar puede contribuir a la hiperproliferación de la piel. La angiogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular son el resultado de la producción de factores de crecimiento endotelial y vascular generados por los queratinocitos que han sido estimulados por el TNF- α producido por el linfocito T. El TNF- α es también promotor de la angiogénesis. El IFN- γ , el TNF α y la IL-1 regulan la expresión de las ICAM 1 en las células endoteliales. Las ICAM 1 interactúan con el LFA 1 del linfocito para que los linfocitos migren hacia la piel afectada. La formación del endotelio de vénulas puede ser importante para la extravasación del linfocito T.^{5,10}

OTRAS ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS EN PSORIASIS

Defectos en la función supresora regulada por las células T.

Además de los linfocitos T, que son células efectoras de la inflamación y con acción potencial en la producción

Tabla 1. Citoquinas en psoriasis

Célula	Citoquina	Rol en la psoriasis
Linfocito T	IFN	Facilita la hiperproliferación del queratinocito por inhibición de la apoptosis. Es regulado por la expresión de las ICAM 1 de las células vasculares que facilitan el paso del linfocito T
	IL-2	Estimula el crecimiento del linfocito T
	TNF α	Estimula la producción de citoquinas proinflamatorias del linfocito T y del macrófago, quemoquinas del macrófago, moléculas de adhesión de las células endoteliales. Incrementa la proliferación del queratinocito. Promueve la angiogénesis.
	TGF	También producido por el queratinocito
Queratinocito	IL 6	Estimula la proliferación del queratinocito
	IL 8	Estimula la proliferación del queratinocito
	TGF	Estimula la proliferación del queratinocito, actúa sobre el queratinocito para estimular la producción de VEGF/VPF para promover la angiogénesis y la hiperpermeabilidad vascular
	Amfirregulina	Estimula la proliferación del queratinocito, ligando para el EGF-R
	TGF	Ligando para el EGF-R
	IL-1	Regula la expresión de las ICAM 1 en las células vasculares y facilita el paso de los linfocitos T

Artículo de revisión

de enfermedad, existen otros linfocitos T, que muestran funciones inmunorregulatorias.

1. Célula T reguladora

Este linfocito puede suprimir la respuesta inmune y prevenir el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Estas células son anérgicas a la estimulación mediante el receptor de células T, pero proliferan en respuesta a la IL 2 exógena que es un importante factor de crecimiento para este tipo celular. Estas células T reguladoras pueden suprimir la actividad de los linfocitos T CD4+ y CD8+ de una forma no antigénica y asentarse en el timo o ser inducidas en los ganglios linfáticos periféricos, por la presentación antigénica de células dendríticas inmaduras. Así, las células dendríticas inmaduras parecen tener un papel fundamental en mantener la autotolerancia mediante la inducción de novo de las células T reguladoras en la periferia; sin embargo, en las lesiones psoriásicas hay un marcado incremento en el número de células dendríticas maduras que presentan antígenos y activan el infiltrado de linfocitos T CD4+ y CD8+.⁵

Aunque el número absoluto de las células T reguladoras circulantes en pacientes con psoriasis es normal, son relativamente deficientes en su capacidad de suprimir la respuesta proliferativa de los linfocitos T CD4+. Esto es importante, ya que explica en parte la actividad inmunorreguladora deficiente en la psoriasis, que permite una activación no restringida de los linfocitos T y la producción de citoquinas. Todos estos hallazgos son de utilidad para la inmunoterapia exitosa.⁹

2. Células T Asesinas Naturales

Las células T, asesinas naturales (T NK), secretan intensamente IL 2 e IFN γ , lo que favorece el desarrollo de enfermedades inflamatorias. Cuando liberan IL 4 tienden a disminuir la regulación mediada por linfocitos T ayudadores 1 en enfermedades inflamatorias.

Adicionalmente las células T NK se han encontrado en la epidermis en contacto con los queratinocitos epidérmicos, lo que sugiere una presentación antigénica directa de los queratinocitos a las células T NK.¹⁰

AGENTES BIOLÓGICOS

Gran variedad de terapias están disponibles para el tratamiento sistémico de la psoriasis, que varían desde metotrexate, fototerapia, retinoides orales, hasta ciclosporina

y fumaratos. Todos con efectos adversos bien conocidos y que requieren monitoreo clínico y paraclínico. Por consiguiente, con el fin de disminuir la toxicidad y los efectos secundarios del tratamiento se recomienda realizar una terapia rotacional o secuencial entre los diferentes fármacos.

En busca de una alternativa terapéutica efectiva y con mejor perfil de seguridad que los agentes inmunosupresores tradicionales, ya que involucran una parte específica del sistema inmune, se ha extendido el uso de los agentes biológicos.

La FDA ha aprobado el uso de alefacept, efalizumab, etanercept e infliximab para el manejo de la psoriasis y de adalimumab para artropatía psoriática, por lo cual nos centraremos en la revisión de estos agentes.¹⁹

INDICACIONES

Las indicaciones para el inicio de tratamiento sistémico con terapia biológica son:

- ◆ Terapia tópica inefectiva o impracticable
- ◆ Candidatos para tratamiento sistémico
 - Índice de área y gravedad de la psoriasis PASI >10
 - Índice de superficie corporal BSA >10
 - Índice de calidad de vida DLQI >10
- ◆ Intolerancia o falla a los tratamientos sistémicos
- ◆ Contraindicaciones para tratamiento sistémico
- ◆ Tratamiento sistémico o fototerapia impracticable
- ◆ Psoriasis recalcitrante
- ◆ Impacto grave en la calidad de vida o en el desenvolvimiento físico y social.^{4, 22}

Se considera falla terapéutica cuando no se ha obtenido una disminución de por lo menos el 50% en el PASI o el BSA inicial del paciente, o menos de cinco puntos de mejoría en la escala de calidad de vida dermatológica (DLQI) después de tres meses de tratamiento de los siguientes medicamentos a dosis terapéuticas: Ciclosporina 2.5-5 mg/kg día, metotrexate 15 a 25 mg oral intramuscular o subcutáneo; acitretin 25-50 mg/ día; fototerapia 150-200 secciones PUVA o 350 secciones UVB de banda estrecha.⁵⁵

CONTRAINDICACIONES

- a. Embarazo o lactancia
- b. Infección activa que incluye: Úlcera crónica de miembros

Inmunología y terapia biológica en psoriasis

inferiores, infección respiratoria crónica o recurrente, cateterismo vesical intermitente.

- c. Tuberculosis latente
- d. Malignidad o estados premalignos, excepto cáncer de piel no melanoma adecuadamente tratado o malignidad diagnosticada y tratada hace más de diez años
- e. Enfermedad desmielinizante.[§]
- f. Falla cardíaca clase III o IV de la Asociación Cardíaca de New York.[§]

§ Sólo aplica para bloqueadores de TNF

Las recomendaciones antes de dar inicio a la terapia biológica y las estrategias de monitorización de los pacientes se resumen a continuación:⁵²

Examen físico	PASI - DLQI ¹
Historia Clínica	Infección ² Desmielinización, Falla cardíaca ³ Malignidad
Paraclínicos	Cuadro hemático completo ⁴ Creatinina, BUN, Electrolitos, pruebas de función hepática, parcial de orina ⁵ Hepatitis B y C Elisa VIH ANAS y Anti-ADN Prueba de embarazo
TBC Latente	Radiografía de tórax PPD

- 1 Repetir a los tres meses y luego cada seis meses.
- 2 Cada tres a seis meses.
- 3 Sólo aplica para bloqueadores de TNF.
- 4 Efalizumab cada mes por los primeros tres meses y luego cada tres meses. Bloqueadores de TNF repetir a los tres meses y luego cada seis meses.
- 5 Repetir a los tres meses y luego cada seis meses.

TIPOS DE AGENTES BIOLÓGICOS

En psoriasis se usan tres tipos de moléculas:

1. Proteínas humanas recombinantes, las cuales son réplicas de proteínas humanas con actividad fisiológica, que interactuando con receptores celulares inducen efectos terapéuticos.

2. Anticuerpos monoclonales que pueden ser quiméricos, humanizados ó humanos. Los dos primeros son derivados de anticuerpos murinos, los cuales gracias a procesos de ingeniería genética disminuyen la inmunogenicidad de estas moléculas.
3. Proteínas de fusión. Son moléculas que combinan porciones de diferentes proteínas, conformando moléculas semejantes a anticuerpos. Son compuestos de productos humanos y tienen poca inmunogenicidad.²

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Hay cuatro mecanismos de acción de los agentes biológicos:

1. Reducción de células T efectoras
2. Inhibición de activación y migración de células T.
3. Desviación inmune.
4. Bloqueo de la actividad de citoquinas inflamatorias.¹ (Figura 3).

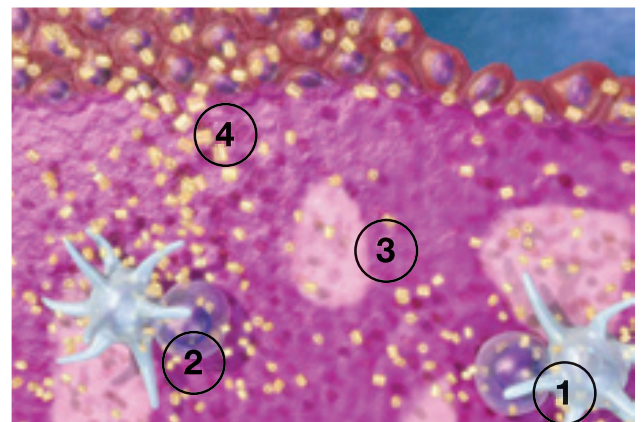


Figura 3. Mecanismo de acción de los agentes biológicos

1. REDUCCIÓN DE CÉLULAS T EFECTORAS

Alefacept (Amevive ®)

Es un dímero de fusión proteica LFA 3 ligado a la porción Fc de la IgG humana. Este medicamento bloquea la interacción entre el receptor CD2 sobre la célula T y el receptor LFA-3 sobre la célula presentadora de antígeno; además interfiere en la interacción de la célula T y de la célula NK, lo que conlleva una apoptosis y reducción de

Artículo de revisión

las células T memoria activadas en circulación.²⁰ Está indicado por la FDA para el tratamiento de psoriasis en placas moderada a grave en adultos.

La dosis es de 15 mg IM semanal, por doce semanas, separado por un lapso de doce semanas si requiere usar un segundo ciclo.²¹

Lebwohl M y Finlay A *et al.*, demostraron la eficacia del uso de alefacept en el tratamiento de psoriasis en placas moderada y grave, en un estudio con 507 pacientes fase III aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, con mejoría del PASI 75 en 33% de los pacientes que usaron 15 mg intramuscular por doce semanas, comparado con quienes emplearon dosis menor ó placebo; dicha respuesta permaneció incluso doce semanas después de terminar el tratamiento, con máxima reducción de lesiones en este grupo de pacientes hasta de 46% a las seis semanas. Alefacept fue bien tolerado y demostró mejoría clínica y de su calidad de vida de forma significativa.^{23,24}

Se recomienda monitoreo durante el tratamiento con alefacept del conteo de CD4 al inicio y semanalmente. Se debe detener su uso si el conteo de CD4 es inferior a 250 células/ul.²²

En menos de 1% de los pacientes se presentó una disminución del conteo CD4 < 250 células/ul.

Los efectos adversos más comunes reportados son tos, escalofrío, náuseas, faringitis, prurito, mialgias, mareo y reacción en el sitio de la inyección y son más frecuentes con las primeras dosis. Los efectos secundarios serios pueden ser: linfopenia 10% con uso IM y 22% en el uso IV, malignidad en 1,3%, infección en 0,9%, hipersensibilidad en menos de 1%.^{21,52}

Sólo 4% de los pacientes mostraron anticuerpos dirigidos contra el medicamento, sin significancia clínica y no asociado a reacciones de hipersensibilidad.²⁵

2. INHIBICIÓN DE ACTIVACIÓN Y MIGRACIÓN DE CÉLULAS T

Efalizumab (Raptiva ®)

El efalizumab es un anticuerpo monoclonal G1 que se liga con alta especificidad y afinidad al receptor CD11a en la sub-unidad alfa del LFA-1 en la superficie de los linfocitos T, interrumpe la unión del LFA-1 al ICAM-1, e interviene de manera importante en la patogénesis de la psoriasis evitando la activación de las células T.^{26,27}

Esta unión al receptor CD11a es reversible y retorna a la normalidad después de 7 a 10 días, seguido de la eliminación sanguínea del producto.²⁸

Está aprobado por la FDA y en la Unión Europea para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a grave pero contraindicado en paciente con artritis psoriática.^{2,20}

Se recomienda iniciar una dosis de 0.7 mg /kg subcutánea y continuar con 1 mg /kg a partir de la segunda semana, hasta por 12 semanas, sin exceder dosis de 200 mg.²¹

Gordon K *et al.*, en un estudio aleatorizado controlado en fase III de 365 pacientes, realizaron seguimiento hasta por 12 semanas y recomiendan efalizumab a dosis de 1 mg/kg semanal subcutáneo por 12 semanas y suspender. En el 39% de los pacientes se logra una mejoría del PASI 75.^{26,29}

Para los casos de suspensión de la terapia por algún motivo, a pesar de haber demostrado respuesta favorable, Gottlieb A y Papp K han realizado re-tratamientos de 12 semanas, después de 35 días de la última dosis, con adecuada respuesta clínica. La farmacocinética del medicamento sugiere que puede ser utilizado por largo tiempo para el control de la psoriasis.^{19,31}

Los efectos de rebote se han presentado en el 14% de los pacientes después de discontinuar la medicación, en un periodo de 36 días. Sin embargo, menos de 1% de los pacientes presentan efectos adversos graves como eritrodermia o psoriasis pustulosa luego de discontinuar este tratamiento.^{10,32}

Los síntomas gripales, náuseas, vómito, mialgias, cefalea son los efectos adversos asociados más frecuentes, después de 48 horas de la administración y durante las primeras dos dosis de la terapia. Durante las primeras cuatro a ocho semanas de terapia se puede presentar una erupción papular que puede comprometer el cuello, la espalda o los pliegues de flexión y que respeta las placas de psoriasis.²⁷

Si no hay mejoría clínica después de tres meses de uso de efalizumab se debe discontinuar la terapia e iniciar con otras opciones sistémicas.³³

Durante la terapia se recomienda el control estricto de recuento de plaquetas, al inicio y mensualmente; además, suspender la medicación en caso de trombocitopenia.⁵²

No se ha encontrado evidencia de inmunogenicidad significativa después de 27 meses de terapia. Los anticuer-

Inmunología y terapia biológica en psoriasis

pos anti-efalizumab encontrados no son suficientes para interferir en su acción.³⁰

Hasta el momento la experiencia clínica indica que efalizumab es efectivo y seguro para la mayoría de los pacientes con psoriasis en placa graves a moderada. No hay evidencia que sugiera toxicidad acumulativa, mayor riesgo de infección o de malignidades asociadas a efalizumab.²⁸

3. BLOQUEO DE LA ACTIVIDAD DE CITOQUINAS INFLAMATORIAS.

Inhibidores del factor de necrosis tumoral, etanercept, infliximab y adalimumab.

El factor de necrosis tumoral alfa es una citoquina pro-inflamatoria con importante concentración en la piel y las articulaciones. Las células de la piel y leucocitos activados secretan TNF alfa, los cuales se unen a sus receptores para realizar su acción biológica y juegan un papel importante en la activación de los leucocitos, como también en su reclutamiento, migración y en la secreción de más citoquinas que aumentan la cascada inflamatoria.

Etanercept (Enbrel®) es una proteína dimérica de fusión producida por tecnología recombinante, constituida por el receptor de factor de necrosis tumoral alfa de 75 kd, fusionada con el fragmento constante de la IgG1 humana.

Su mecanismo de acción es la unión competitiva con el factor de necrosis tumoral alfa, evitando su interacción con los queratinocitos, las células endoteliales y las células inflamatorias.³⁴ Aprobado actualmente por la FDA para su uso en artritis psoriásica y psoriasis en placa moderada a grave.^{35,36}

La dosis recomendada en psoriasis es de 50 mg subcutáneos, dos veces a la semana (separada por 3 ó 4 días) durante las primeras doce semanas y luego 25 mg subcutáneos dos veces a la semana.³⁷

La eficacia de etanercept en pacientes con psoriasis ha sido demostrada a través de tres estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo.

Gottlieb A *et al.*, en una serie de 112 pacientes, utilizando una dosis de 25 mg dos veces a la semana encontraron una mejoría del PASI 75 en el 30% de los pacientes a las 12 semanas y 56% a las 24 semanas. Leonardi C *et al.* hallaron una mejoría del PASI 75 en el 49% de los pacientes a las 12 semanas y 59% a las 24 semanas, con la dosis de 50 mg

subcutáneo dos veces por semana. El tiempo de recaída posterior al tratamiento fue de 85 días sin evidencia de efecto rebote, en la fase extendida de un estudio realizado por Leonardi C *et al.*, pacientes que suspendieron el manejo de etanercept por un lapso igual o menor de tres meses, no tuvieron cambio en la eficacia del mismo al reanudar el tratamiento.^{38, 39}

En exacerbaciones de psoriasis con eritrodermia y artritis psoriásica causada por manejo con interferón para hepatitis C, se observó que etanercept fue eficaz con una mejoría significativa a una dosis de 25 mg dos veces a la semana, con disminución del PASI 75 en un 80% así como mejoría de calidad de vida con disminución de la limitación dada por edema y dolor articular.⁴¹

Mease P *et al.*, en su estudio aleatorizado doble ciego, placebo controlado, en una serie de 205 pacientes encontraron mejoría de artritis psoriásica en más de un 20% de los criterios del Colegio Americano de Reumatología con disminución del edema y dolor articular, así como también de los marcadores químicos de actividades tales como los niveles de proteína C reactiva y velocidad de sedimentación.

Se observó inhibición del daño estructural articular medido radiográficamente en manos y muñecas, y mejoría en el índice de calidad de vida del paciente.⁴⁰

La aplicación de etanercept subcutáneo es bien tolerada, con escasas reacciones adversas, excepto la del sitio de aplicación que va desde eritema, prurito, dolor y edema con una duración de 3-5 días, que ocurre generalmente en las primeras cuatro semanas y no requiere la suspensión del tratamiento.

Las infecciones del tracto respiratorio superior fueron más frecuentes en pacientes con indicaciones reumatológicas, después de un esquema de 12 semanas.³⁵

En la fase controlada de los estudios clínicos con etanercept se observaron más casos de linfoma, comparados con los pacientes en control; sin embargo, con el conocimiento actual no se puede descartar un posible para desarrollo de linfomas y otros tipos de neoplasias.

Se han reportado pocos casos de reactivación de tuberculosis, aumento en la actividad de esclerosis múltiple y presencia de ANAS positivo sin manifestaciones clínicas.²⁶ La posible asociación de etanercept con el desarrollo de linfoma y otras malignidades se encuentra aún en discusión, por lo cual se requieren mayores estudios para determinar

Artículo de revisión

su verdadera repercusión. Se han reportado casos de enfermedades neurológicas desmielizantes en pacientes manejados con etanercept.

Se debe vigilar cuidadosamente la posibilidad de infecciones activas o signos de sepsis y suspender la medicación si éstas suceden.

Infliximab (Remicade®) es un anticuerpo monoclonal quimérico, cuyo blanco es el TNF alfa compuesto por un dominio constante IgG1 humana y regiones variables murinas.^{21, 43}

Su mecanismo de acción es conjugarse con gran afinidad tanto en las formas solubles como transmembrana del TNF alfa.⁴²

Indicado por la FDA en psoriasis y artritis psoriásica, se recomienda una dosis de 3-5 mg/kg. IV en las semanas 0, 2, 6 y luego cada ocho semanas.

El estudio Express I aleatorizado doble ciego mostró una mejoría del PASI75 en el 80% de los pacientes tratados con infliximab a la décima semana contra 3% de los tratados con placebo. En la semana 24 esta mejoría se mantuvo en el 82% de los pacientes, siendo a la semana 50 del 61%. También se observó mejoría de la psoriasis ungueal con una reducción del 50% del NAPSÍ (Índice de gravedad de la psoriasis ungueal) a la decimocuarta semana.⁵³

Gottlieb A *et al*, en el estudio Spirit aleatorizado doble ciego demostraron la eficacia de infliximab en 249 pacientes con mejoría del PASI 75 en el 87.9% con dosis de 5 mg/kg a la décima semana.^{45, 46}

Menter A en el estudio Express II aleatorizado de 835 pacientes, comparó la terapia de mantenimiento continua con la intermitente, utilizando 5 mg/kg y demostró que la terapia de mantenimiento continua fue bien tolerada con mejores resultados clínicos con un PASI 75 a la décima semana del 75.5%.⁴³

Se presentan comúnmente reacciones adversas como náuseas, dolor abdominal y de espalda, artralgias, fatigas y cefalea. Aproximadamente el 20 % de los pacientes presentaron algún evento relacionado con la infusión y aproximadamente el 3% descontinuaron el tratamiento médico debido a dicha reacción. El empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con clase funcional III/IV ha sido descrito en cerca del 14% de los pacientes, por lo cual no se recomienda su uso en este tipo de población.²⁰

Se debe tener en cuenta el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra el medicamento en el 14% al 24% de los pacientes, por lo cual se recomienda su administración con dosis bajas de metotrexate.⁴⁷

Se han reportado casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, al igual que otras infecciones oportunistas en los pacientes que han recibido este agente biológico, por lo cual se recomienda monitoreo con PPD, radiografía de tórax y seguimiento estricto de la sintomatología pulmonar o sistémica que pueda advertir sobre dichas complicaciones.⁴⁵

Adalimumab (Humira®) es un anticuerpo monoclonal totalmente humano G1 que se liga con alta afinidad y especificidad al factor de necrosis tumoral TNF y lo neutraliza; disminuye además la actividad biológica de las citoquinas y produce un efecto benéfico en las manifestaciones cutáneas y articulares de la psoriasis.²²

El adalimumab se encuentra aprobado actualmente para artritis psoriásica y se adelantan en el momento estudios clínicos en fase III para el tratamiento de psoriasis.⁵⁴

Gordon K ha realizado estudios clínicos para comparar adalimumab con placebo en psoriasis moderada a grave al aplicar 40 mg subcutáneo semanal por doce semanas, con una mejoría del PASI 75 en la mayoría de los pacientes.⁴⁸

Dentro de las reacciones adversas se incluyen infección, reacción en sitio de inyección 8% y ANAS positivos en 12%, reacciones de hipersensibilidad <1%, esclerosis múltiple, parestesias y linfomas.⁴⁸

Se debe evaluar la posibilidad de tuberculosis latente antes de iniciar tratamiento, similar a las recomendaciones para otro tipo de bloqueadores de TNF.⁵²

No se ha evidenciado toxicidad acumulativa asociada con el uso de Adalimumab para el tratamiento de la artritis psoriásica.⁴⁷

CONCLUSIÓN

El desarrollo de la terapia biológica ha marcado una pauta importante en la intervención terapéutica de las enfermedades inflamatorias en la piel. Los dermatólogos contamos con una nueva herramienta que podrá facilitar el tratamiento de nuestros pacientes con psoriasis; sin embargo, su utilización es un desafío para el ejercicio clínico para el cual debemos estar preparados y que re-

Inmunología y terapia biológica en psoriasis

quiere del entendimiento integral del mecanismo de acción del medicamento, la fisiopatología de la enfermedad y la selección adecuada del paciente, con el fin de ofrecer la mejor alternativa desde el punto de vista de costo y efectividad.

La evidencia clínica predice que el futuro es prometedor, ya que existen innumerables sitios blanco donde

pueden intervenir estos agentes. No obstante, la búsqueda de la terapia ideal debe continuar.

Los dermatólogos debemos familiarizarnos con los potenciales beneficios y riesgos de esta terapia para tomar decisiones racionales y adecuadas que beneficien al objetivo principal de nuestra profesión: la salud de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Singri P, West D, Gordon K. Biologic therapy for Psoriasis, The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 657- 63.
- Sobell J. Overview of biologic agents in medicine and dermatology.. *Semin cutan Med surg.* 2005; 24: 2 -9.
- Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impacts on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49 (Suppl) S51-6.
- Krueger G. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 53, 1: S94-S100
- Gaspari A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad dermatol.* 2006;54: S67-80
- Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999; 135:1104- 10.
- Griffiths C. The immunological basis of Psoriasis. *J EADV,* 2003; 17, S2: 1-5.
- Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: S44-50.
- Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197-204.
- Guenther LC, Ortonne JP. Pathophysiology of psoriasis: science versus therapy. *J Cutan Med Surg* 2002;6 (S 3):2-7.
- Lee RE, Gaspari AA, Lotze MT., *et al.* Interleukin 2 and psoriasis. *Arch Dermatol* 1988; 124:1811-5.
- Chaturvedi V, Qin J, Denning MF *et al.* Apoptosis in proliferating senescent, and immortalized Keratinocytes. *J. Biol Chem* 1999; 274: 23358-67.
- Gottlieb AB. TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2002; 1:264-75.
- Gofee B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49:S105-11
- McKay, IA, Leigh, IM. Altered Keratinocyte growth and Differentiation in psoriasis. *Clin Dermatol* 1995; 13: 105-14.
- Barrar JN, Mitra RS, Griffiths CEM., *et al.* Keratinocytes as initiators of inflammation. *Lancet* 1991; 337: 211-4.
- Krueger GG, Bergstresser PR, Lowe NJ., *et al.* Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 937-47.
- Pias EK, Vargas J, Diaz LA. Humoral autoimmunity in pemphigus. *Autoimmunity* 2004;37:283- 47.
- Feldman S. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53: 101- 07.
- Koo J, Khera P. Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis. *J of dermatol sci;* 2005, 38: 75-87.
- Thomas VD, Yang C, Kvedar J. Biologics in psoriasis: A quick reference guide. *J Am Acad Dermatol;* 2005, 53: 346- 51.
- Kipnis C, Myers W, Opeola M., *et al.* Biologic treatments for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52:671- 82.
- Lebwohl M, Christophers E, Langley R., *et al.* An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch dermatol;* 2003. 139: 719-27.
- Finlay A, Salek M, Haney J. Intramuscular alefacept improves health-related quality of life in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003, 206:307-15.
- Kraan M, Van Kujik A, Dinant HJ., *et al.* Alefacept treatment in psoriatic arthritis: reduction of the effector T cell population in peripheral blood and synovial tissue with improvement of clinical signs of arthritis. *Arthritis Rheum;* 2002. 46:2776-84.
- Carey, W. Relapse, rebound and psoriasis adverse events: An advisory group report. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54: S171-81.
- Menter, A. Long-term management of plaque psoriasis with continuous efalizumab therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54: S182- 8.
- Leonardi, C. Current concepts and review of efalizumab in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2004; 22: 427-35.

29. Gordon K, Papp KA, Hamilton TK, *et al.* Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 290:3073-80.
30. Gottlieb A. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Update results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:S154- 63.
31. Papp K. Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: S164- 70.
32. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, *et al.* A novel targeted T cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2003. 349: 2004-13.
33. Gottlieb AB, Krueger JG Bright R, *et al.* Effects of administration of single dose of a humanized monoclonal antibody to CD11a on the immunobiology and clinical activity of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*; 2000. 42: 428-35.
34. Goldsmith D, Wagstaff A. Etanercept: a review of its use in the management of plaque psoriasis and psoriatic arthritis. *Am Clin dermatol*. 2005; 6: 121- 36.
35. Kirby B, Griffiths C. Novel immune -based therapies for psoriasis. *Br J dermatol*. 2002; 146: 246-551.
36. Glottlieb AB. Clinical research helps elucidate the role of tumor necrosis factor alfa in the pathogenesis of T1 mediate immune disorders: use of targert immunotherapeutics as pathogenic probes. *Lupus*. 2003; 12: 190- 94.
37. Papp K, Tying S, Prinz J. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 1304- 12.
38. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, *et al.* Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl Med*. 2003; 349: 2014-22.
39. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, *et al.* A Randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*, 2003; 139: 1627-32.
40. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, *et al.* Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2000; 356: 385-90.
41. Esposito M, Mazzotta A, De Felice C, *et al.* Treatment of erythrodermic psoriasis with etanercept. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 156-59.
42. Markham T, Mulla R, Golden-Mason L, *et al.* Resolution of endothelial activation and down-regulation of Tie 2 receptor in psoriatic skin after infliximab therapy.. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 1003-12.
43. Menter A, Feldman S, Weinstein G., *et al.* A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 31e1- 5.
44. Gottlieth, A. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: s112 -7.
45. Chaudhari U, Romano P, Mulcahey LD, *et al.* Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque type psoriasis: a randomized trial. *Lancet*. 2001; 357: 1842-7.
46. Gottlieb A, Ramamurthi R, Romano P, *et al.* Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48:68-75.
47. Rycle L, Kruithor E, Van Damme N, *et al.* Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:1015-23.
48. Gordon K, Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55: 598-606.
49. Krueger JG. The immunologic basis for de treatmen of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 1-23
50. Lebwoh M, Menter A. combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*.2004; 50: 416 - 30.
51. Mease P, Menter A. Quality of life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatologycal perspective. *J Am Acad Dermatol*.2006; 54: 685-704.
52. Smith CH, Anstey AV, *et al.* British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol*. 2005; 153: 486-97.
53. Reich K, Nestle F, Papp A, *et al.* Infliximad indcution and maintenace therapy for moderate to severe psoriasis: a fase III multicentre double blind trial. *Lancet*. 2005; 366: 1367-74.
54. Greves J Nunley, *et al.* Off label uses of biologics in dermatology: rituximad, omalizumad infliximad, etarnecept, adalimumad, efalizumad and alafacept. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: e55-79.
55. Sterry W, Barker J, *et al.* Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference *Br J Dermatol*. 2004; 151 (Suppl 69):3-17.



Para tener tantos amigos
hay que ser muy especial

Tan especial como

Roaccutan®

isotretinoína

MUCHO MÁS QUE UNA MOLÉCULA

un amigo

SEGURO
Millones de
pacientes tratados
con éxito en todo
el mundo,
lo confirman.

ORIGINAL
Que da siempre
lo mejor de sí.

PREDECIBLE

TGA

La Terapia Garantizada de Acné

Más información 01 8000 111TGA www.sinacne.roche.com
842

Mayor información: PRODUCTOS ROCHE S.A. Tel: 417 8860 - A.A. 80372
Bogotá, D.C. - Colombia.

No oculte el Melasma, **ELIMINELO...**

Laudal®

C R E M A

Hidroquinona 4% - Dexametasona 0,04% - Ácido retinoico 0,025%



La fórmula original contra el Melasma
adaptada a la terapéutica actual

30g



Hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso

Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma

Lucy García Rodríguez¹

Álvaro Rodríguez²

Natalia Vargas³

Recibido: Mayo 23 de 2007
Aceptado: Mayo 30 de 2007

RESUMEN

PACIENTE femenina de doce años que consulta por la aparición de una lesión nodular en el mentón, con seis meses de evolución, asintomática. La histopatología reveló la presencia en dermis de fibras de músculo estriado, distribuidas al azar, entre elementos anexiales, y componentes dérmicos normales. Como antecedente hay una hipertrofia pilórica al nacimiento, corregida quirúrgicamente.

Este es el primer caso de hamartoma de músculo estriado publicado en Colombia y el primer caso asociado a una anomalía de músculo liso como hipertrofia pilórica.

Palabras clave: Hamartoma, estenosis hipertrófica del píloro, dermis.

SUMMARY

We present a case of a 12-year-old girl with a nodular lesion on her chin, it appeared 6 months previously. Histopathology examination revealed the presence skeletal muscle fibers in reticular dermis and subcutaneous tissues associated with normal-appearing mesenchymal elements. She had a diagnosis of infantile hypertrophic pyloric stenosis when she was born. For our knowledge this is the first case publicized in Colombia and we report the association with hypertrophic pyloric stenosis.

Key words: Hamartoma, pyloric stenosis, hypertrophic, dermis.

INTRODUCCIÓN

El hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso (HMR) es una rara lesión benigna hamartomatosa de la dermis y tejido celular subcutáneo con cerca de 30 casos publicados en la literatura. Se caracteriza por la presencia en la dermis y el tejido subcutáneo de elementos mesenquimales, con fibras de músculo estriado, distribuidas al azar. Fue descrito por primera vez como hamartoma de músculo estriado, en 1986, por Hendrick y colaboradores;¹ posteriormente, en 1989, Mills le da el nombre de HMR.² Otros nombres utilizados para la entidad son hamartoma congénito de la línea media y hamartoma de anexos cutáneos y mesenquima. Ha sido descrita en niños y adultos.³ Esta entidad generalmente se observa en cabeza y cuello, con pocos casos de presentación perianal;⁴ ha sido descrita sola o asociada a otras anomalías como paladar hendido, colobomas, sindactilia, sinus tirogloso y preauricular, síndrome de Delleman (oculocerebro-cutáneo) consistente de colobomas, ausencia de cuerpo calloso, quistes orbitales, quistes pro-encefálicos y acrocordones faciales, síndrome de banda amniótica, implantación baja de orejas, defectos craneofaciales, meningoceles y quiste dermoide.^{5,6}

En cuanto a la hipertrofia congénita del píloro, se considera uno de los defectos más raros del desarrollo del estómago.⁷ Se ha postulado como posible factor etiopatogénico una inervación anormal de la capa muscular que lleva a falla en la relajación del músculo e incremento en la síntesis de factores de crecimiento, con la subsiguiente hipertrofia, hiperplasia y obstrucción.⁸

CASO REPORTADO

Niña de doce años que consulta por aparición de nódulo de 0.8 cm de diámetro, localizado en el mentón, de 6 meses de evolución (Figura 1), asintomático. El resto del

¹ Médica Dermatóloga, MSc Ciencias Básicas Médicas, Docente Universidad del Valle.

² Médico Patólogo Universidad del Valle.

³ R II de Dermatología Universidad del Valle.
Hospital Universitario del Valle, Dermatología
Lucyga47@hotmail.com

Minicasos



Figura 1. Lesión nodular en mentón, de más o menos 0.8 cm de diámetro

examen físico es normal, el desarrollo sicomotor dentro de límites normales, y como antecedente de importancia hipertrofia pilórica al nacimiento, corregida quirúrgicamente.

En los cortes histopatológicos de la lesión de mentón se identifica piel con perfil nodular, sin compromiso epidérmico. En la dermis se observan múltiples folículos pilosos de características inmaduras, filetes neurales, glándulas sebáceas y ecrinas, en medio de los cuales se hallan fibras musculares estriadas de diferentes longitud y diámetro, dispuestas al azar, que alcanzan la reticular alta y aparecen entremezcladas con la grasa en la base lesional (Figura 2).

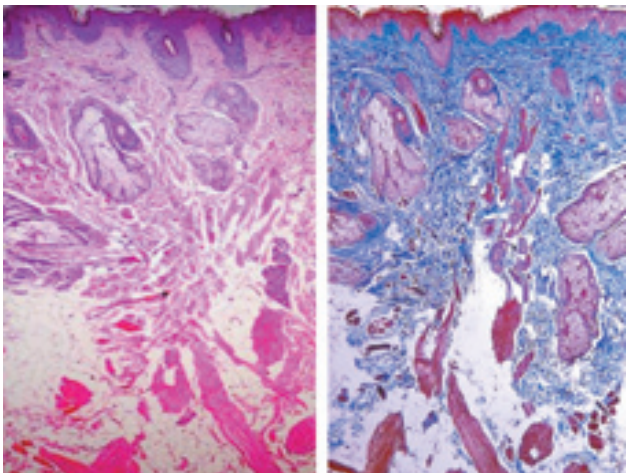


Figura 2. Fibras musculares estriadas en el tejido celular subcutáneo, entremezcladas con nervios, glándulas sebáceas, pelos y tejido adiposo. a) HE 10x, b) coloración con Tricrómico 10x

La coloración con tricrómico resalta la presencia de fibras musculares estriadas (Figura 3). Esos hallazgos fueron compatibles con el diagnóstico de hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso (hamartoma de músculo estriado). Tuvo como anomalía asociada la presencia al nacimiento de hipertrofia pilórica (Figura 4), la cual fue corregida quirúrgicamente.

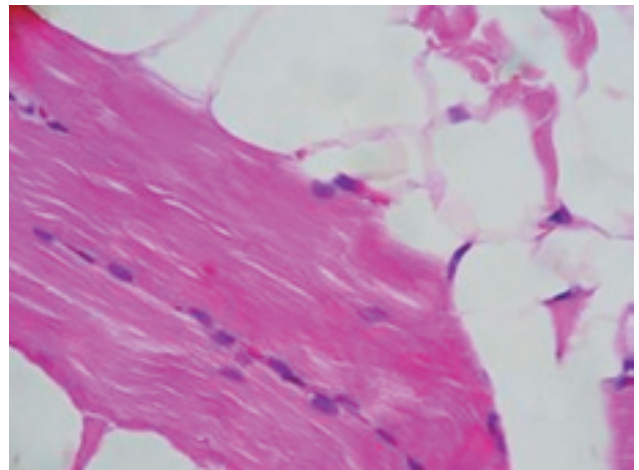


Figura 3. Haces de fibras musculares estriadas en tejido celular subcutáneo. HE 4 x.

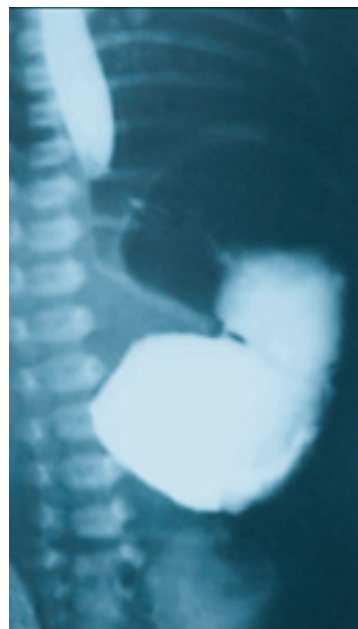


Figura 4. Serie gastro-duodenal: 5 días de vida. Estómago dilatado, ausencia de paso del medio de contraste hacia el duodeno (75 minutos)

Hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso

DISCUSIÓN

El hamartoma mesenquimal rabdomiomatoso es una patología de escasa ocurrencia, con más o menos treinta casos observados, este es el primero en nuestro conocimiento, publicado en Colombia, y el primero asociado a hipertrofia congénita pilórica, una anomalía de tejido muscular liso que se presenta sólo en 3 por cada 1.000 nacimientos vivos, más frecuente en niños, con una proporción de 4:1.⁸ Esta asociación sugiere errores embriológicos y/o compromiso neural en la génesis de la HMR. Aunque la etiología es desconocida, las posibles explicaciones incluyen migración embrionaria aberrante de tejidos derivados del mesodermo o un defecto genético predisponente a la formación de hamartomas. La localización anatómica de los casos HRM ocurre preferiblemente en la cabeza y en el cuello en donde los músculos estriados son superficiales, que sugiere un desarrollo a partir de los músculos derivados del segundo arco branquial, como el orbicularis oris, el platismo y el orbicularis oculi, lo cual genera una migración

aberrante de estas fibras dentro de la dermis durante la embriogénesis. Se ha descrito un caso de presentación perianal, asociado a un hemangioma, e incluso un caso de múltiples lesiones de HMR en cara. Aunque la mayoría de los casos publicados no se presentan con anomalías asociadas, el hamartoma puede coexistir con otros defectos o anomalías congénitas, como se describió anteriormente. En nuestro caso se asocia con un defecto de la musculatura lisa del píloro como consecuencia de probables fallas en la innervación del músculo.

Como diagnóstico diferencial deben ser considerados el nevus lipomatoso superficial, el tumor benigno de triton (hamartoma neuromuscular), el acrocordon, la miofibromatosis infantil y el hamartoma de músculo liso.

En conclusión, reportamos un caso de hamartoma de músculo estriado asociado a una anomalía de músculo liso (hipertrofia pilórica), posiblemente por errores embriológicos en la formación o defectos de innervación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hendrick SJ, Sanchez RL, Blackwell SJ, Raimer SS. Striated muscle hamartoma: description of two cases. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 153.
2. Mills AE. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma of skin. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 58.
3. Chang CP, Chen GS. Rhabdomyomatous Mesenchymal Hamartoma: A Plaque-Type Variant In An Adult Kaohsiung J Med Sci 2005;21:185-8.
4. Schrecengost JE, Tabbara S, Patterson J, Wick M R. Cutaneous mesenchymal hamartomas with mixed myogenous differentiation J Cutan Pathol 2006: 33: 327-30.
5. Rosenberg AS, Kirk J, Morgan MB. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma: an unusual dermal entity with a report of two cases and a review of the literature. *J Cutan Pathol* 2002; 29: 238-43.
6. Takeyama J, Hayashi T, Sanada T, Shimanuki Y., et al. Rhabdomyomatous mesenchymal hamartoma associated with nasofrontal meningocele and dermoid cyst. *J Cutan Pathol* 2005; 32: 310-13.
7. Hernanz-Schulman M. Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis Radiology 2003; 227:319-31.
8. Paredes R M, Salas J, Ocaña JM, García M. Estudio inmunohistoquímico en la estenosis hipertrófica del píloro. *Cir Pediatr* 2003; 16: 61-5.

Vitíligo bilateral: tratamiento con tacrolimus 0.1% y khelina 3%

Bilateral vitiligo: treatment with tacrolimus 0.1% and khellin 3%

Natalia Vargas¹

Rafael Falabella²

Jairo Victoria³

Recibido: Agosto 23 de 2007

Aceptado: Agosto 30 de 2007

RESUMEN

SE PRESENTA el caso de una paciente de 8 años de edad, quien fue llevada a la consulta por cuadro de dos años de máculas despigmentadas localizadas en la cara, el cuello, el tronco y las extremidades. Con la historia clínica y los hallazgos al examen físico se hizo el diagnóstico de vitíligo bilateral. Se instauró tratamiento con tacrolimus tópico 0.1% dos veces al día y khelina 3% tópica, más exposición solar por 10 minutos una vez al día. Se hizo seguimiento clínico y fotográfico que mostró una respuesta rápida al tratamiento con repigmentación importante de lesiones, principalmente en la cara.

El vitíligo es una enfermedad común que afecta entre el 1-2% de la población mundial; aparece antes de los 20 años en el 50% de los pacientes, por lo cual se convierte en una entidad de interés pediátrico. Su patogénesis multifactorial ha sido ampliamente estudiada y se han postulado diferentes mecanismos.

Los tratamientos que se han descrito para el vitíligo en niños incluyen: esteroides tópicos, inhibidores de la calcineurina tópicos, psoralenos tópicos como la khelina, PUVA, y UVB-NB.

Se presenta el caso de una paciente con repigmentación de las lesiones con tratamiento tópico con tacrolimus y khelina, con exposición solar

Palabras clave: Vitíligo, biología, tratamiento.

SUMMARY

We present the case of a 8-year-old girl, with a two year history of depigmented macules on the face, neck, trunk, and extremities. With a detailed history and physical examination we made the diagnostic of bilateral vitiligo. The treatment with topic tacrolimus 0.1% twice daily and topic khellin 3% combined with natural sunlight for ten minutes once daily was performed. Clinical reponse was documented during clinic visits by physical examination and photographs that showed a rapid response to the treatment and the best repigmentation of the lesions was noted in the face.

Vitiligo is a common disease that affect between 1% and 2% of the world population, the onset of illness occurs before 20 years of age in 50 % of patients, for this reason it can be a significant pediatric problem. The pathogenesis has multiple factors that have been widely studied and there are many mechanisms that have been proposed.

The therapies for childhood onset vitiligo include topical corticosteroids, calcineurin inhibitors, psoralen, PUVA, and UVB-NB.

We describe a patient with vitiligo bilateral who repigmented with tacrolimus combined with khellin and sunlight

Key words: Vitiligo, biology, treatment.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 8 años de edad, procedente de la ciudad de Cali, quien consultó al servicio de dermatología de un hospital de III nivel del área local por presentar un cuadro clínico de dos años de evolución consistente

1 R II Escuela de Dermatología, Universidad del Valle

2 Jefe de la Escuela de Dermatología, Universidad del Valle

3 Docente de Dermatología, Universidad del Valle

Vitíligo bilateral: tratamiento con tacrolimus 0.1% y kelina 3%

en máculas acrómicas localizadas en la cara, el cuello, el tronco, el abdomen y el miembro inferior izquierdo. Como antecedente familiar se destaca la presencia de vitíligo en su padre.

Al examen físico presenta máculas despigmentadas en la región periorbitaria, el cuello, el tórax anterior, los flancos y la pierna izquierda.

Se le realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: glicemia pre, 89 mg/dl; TSH, 1.189; Hb, 12.1; HTO, 36.6%; leucocitos, 8.380; N, 55%; L, 32%.

Con los hallazgos clínicos se hizo un diagnóstico de vitíligo bilateral y se inició tratamiento con tacrolimus 0.1% tópico cada doce horas y kelina 3% una vez al día con exposición solar por 10 minutos.

Se hizo seguimiento clínico y fotográfico cada dos meses durante un período de seis meses, que evidenció repigmentación de lesiones de vitíligo, principalmente en la región peri-orbitaria (Figuras 1,2,3,4).

DISCUSIÓN

El vitíligo es una enfermedad frecuente, que afecta a cerca del 1-2% de la población mundial.¹ Su aparición ocurre antes de los 20 años en el 50% de los pacientes, lo cual la convierte en una enfermedad de interés pediátrico.² Clínicamente se caracteriza por máculas despigmentadas que histológicamente corresponden a disminución o ausencia de melanocitos. La presentación clínica se puede clasificar en vitíligo unilateral (focal y segmentario) y bilateral (simétrico o universal).

Su patogénesis es multifactorial. Se han postulado varios mecanismos como alteración de factores neuro-químicos, autodestrucción de melanocitos y alteraciones inmunológicas tanto de la inmunidad mediada por células como de la inmunidad humoral. Se ha documentado que el desbalance de citoquinas juega papel básico en el proceso de despigmentación del vitíligo.

El tratamiento del vitíligo es importante dados sus efectos psicosociales en niños y adolescentes, especialmente cuando las lesiones comprometen la cara.³

Las opciones terapéuticas disponibles para el vitíligo que inicia en la infancia son limitadas, y los tratamientos usados con mayor frecuencia incluyen terapia tópica con esteroides tópicos, tacrolimus al 0.1%, kelina al 3%, y 8-metoxipsoralen. En la terapia sistémica se cuenta con

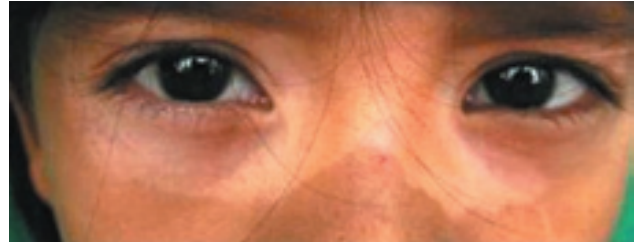


Figura 1. Primera consulta: máculas despigmentadas en la región periorbitaria.



Figura 2. Segundo mes de tratamiento: islotes de pigmento sobre lesiones de vitíligo.



Figura 3. Cuarto mes de tratamiento: repigmentación parcial de lesiones.



Figura 4. Sexto mes de tratamiento: repigmentación importante de lesiones de vitíligo.

Minicases

PUVA, UVB-NB y también se han descrito procedimientos quirúrgicos como los mininjertos. Cerca del 64% de los pacientes pediátricos responden parcialmente al tratamiento con esteroides tópicos de mediana a alta potencia; sin embargo, existe el riesgo de atrofia cutánea, telangiectasias y efectos adversos oculares.

La kélina es una furocromona natural, que combinada con UV artificial o irradiación solar, produce repigmentación de lesiones de vitiligo, con efectividad similar a la obtenida con la fotoquimioterapia PUVA.⁴ El mecanismo exacto de cómo la kélina activada mediante UVA induce repigmentación se desconoce; sin embargo, en estudios *in vitro* se demostró que la kélina activada mediante UVA estimula la proliferación de melanocitos y la melanogénesis.⁵

El tacrolimus es un macrólido inmunosupresor e inmunomodulador que inhibe la activación de células T mediante la regulación negativa de la transcripción de genes que codifican citoquinas proinflamatorias IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, INF γ , TNF α , y GM-CSF en las células T. La supresión del TNF- α después de la aplicación de tacrolimus tópico puede estar asociada con la repigmentación del vitiligo. Los buenos

resultados de repigmentación y la ausencia de efectos adversos asociados con la administración de tacrolimus tópico, como atrofia de la piel, telangiectasias, cataratas o glaucoma convierten este agente inmunomodulador en una alternativa terapéutica segura y eficaz, dentro del manejo de vitiligo en niños, particularmente cuando existe compromiso de la cara y el cuello.⁷

CONCLUSIONES

Presentamos el caso de una niña de 8 años, con diagnóstico de vitiligo bilateral, quien recibió tratamiento con tacrolimus tópico 0.1% cada 12 horas, y kélina tópica al 3% con exposición solar por 10 minutos una vez al día; durante su seguimiento clínico y fotográfico ella mostró repigmentación importante de lesiones de vitiligo, especialmente en la cara, sin ningún efecto adverso reportado, lo cual convierte la combinación de estos tópicos en posibles opciones terapéuticas dentro del manejo del vitiligo en niños, y evita ciertos efectos adversos que resultan del uso prolongado de esteroides tópicos empleados en el manejo de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kovacs S. Vitiligo. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 647-66.
2. Cho S, Kang HC, Hahm JH. Characteristics of vitiligo in Korean children. Pediatr Dermatol 2000;17:189-93.
3. Lacour JP. Vitiligo in children: a serious psychological repercussion, in spite of this harmlessness. Rev Prat Med Gen 1994;8:37-44.
4. Valkova S, Traslíeva M, Christova P. Treatment of vitiligo with local khellin and UVA: comparison with systemic PUVA. Clin Exp Dermatol 2004; 29: 180-4.
5. Carlie G, Ntusi NB, Hulley PA, *et al.* KUVA (khellin plus ultraviolet A) stimulates proliferation and melanogenesis in normal human melanocytes and melanoma cells in vitro. Br J Dermatol. 2003;149:707-17.
6. Silverberg NB, Lin P, Travis L. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: a review of 57 cases. J Am Acad Dermatol 2004; 51:760-6.
7. Grimes Pe, Morris R, Avniss-Aghajani E, SorianoT, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: therapeutic responses and skin messenger RNA expression of proinflammatory cytokines. J Am Acad Dermatol 2004; 51:52-61.

Linfomas cutáneos con compromiso de médula ósea. Reporte de dos casos

Cutaneous lymphomas with bone marrow affection. Report of two cases.

Mónica Chamorro¹

Ana Francisca Ramírez²

Roberto Jaramillo³

Sergio Serrano⁴

Recibido: Noviembre 21 de 2006

Aceptado: Marzo 8 de 2007

RESUMEN

Se presentan dos casos de pacientes con diagnóstico de linfomas cutáneos de células T del adulto y síndrome de Sézary, vigorosos, con compromiso medular. Se hace énfasis en los métodos diagnósticos y en especial en la citometría de flujo.

Palabras clave: Linfoma, HTLV-1, diagnóstico

SUMMARY

We report two patients with diagnosis of cutaneous T-cell lymphoma. The first patient with an adult T-cell leukemia-lymphoma and the second with Sezary syndrome, both of them with bone marrow compromise. Both patients had an aggressive evolution. The importance of diagnosis methods is emphasized.

Key words: Lymphoma, HTLV-1, diagnosis.

HISTORIA CLÍNICA

Caso 1

Se presenta el caso de una paciente de 64 años de edad, quien consultó por un cuadro clínico de cuatro meses de evolución consistente en lesiones papulares y nodulares eritematosas generalizadas acompañadas de prurito, algunas dolorosas. Presentaba además síntomas constitucionales, escalofrío, fiebre, adinamia y pérdida de

cabello. La paciente refería como antecedente personal HTA, para lo cual recibía captopril 100 mg / día desde hacía dos años.

Al ingreso se halló una paciente en regular estado general, con fiebre y síntomas constitucionales. Al examen físico dermatológico se observó una piel xerótica con pápulas y nódulos eritematosos, algunos ulcerados y con costra central, localizados en toda la superficie corporal (Figura 1).



Figura 1. Pápulas y nódulos, algunos con costra en su superficie.

1.R III año, Universidad del Valle

2.Dermatóloga oncóloga. Hospital Universitario del Valle

3.Patólogo. Profesor Asociado. Universidad del Valle

4.Patólogo. Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona, Hospital del Mar

A la histopatología se observó infiltración linfoide por células grandes/intermedias que se disponen predominantemente en la dermis superficial donde forman una banda y dan lugar a fenómenos de permeación epidérmica con formación de pequeños microabscesos tumorales. Las células neoplásicas tienen núcleos de contornos irregulares con presencia de uno o varios nucléolos prominentes.

El estudio de inmunohistoquímica demostró en las células neoplásicas expresión de CD3, CD5, CD4(débil), CD30 (en un porcentaje variable según las zonas: de células aisladas a pequeños grupos), Ki67 (75%). No se encontró expresión de CD7, CD8, ALK-1, CD56, TIA-1 ni sobreexpresión de p53.

Se realizó aspirado de médula ósea en el que se observó marcada celularidad a expensas de linfocitos con núcleos de aspecto floral (Figura 2).

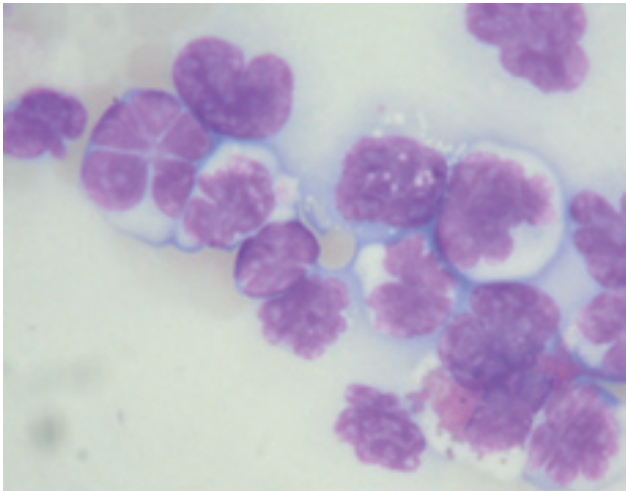


Figura 2. Células grandes neoplásicas. Núcleos con aspecto floral.

En la biopsia de médula ósea se observó una infiltración de tipo intersticial dada por células tumorales de iguales características morfológicas e inmunológicas de la piel y que correspondían al 30% de la celularidad.

El estudio inmunofenotípico por citometría de flujo de sangre periférica y médula ósea documentó una población celular predominante CD45 fuerte de tipo linfocito de linaje T, CD4 débil con disminución en la expresión de CD5 y pérdida de CD7. Lo anterior fue compatible con un desorden linfoproliferativo crónico, compatible con una leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL).

Al examen histopatológico se observó una infiltración linfocitoide por células grandes/intermedias que se disponían predominantemente en la dermis superficial formando una banda. Había permeación epidérmica con formación de pequeños microabscesos tumorales. En las células neoplásicas los núcleos eran irregulares, con presencia de uno o varios nucléolos prominentes.

No fue posible extraer ADN en el estudio de secuenciación para análisis de rearrreglos del receptor de células T.

La prueba para el virus de la leucemia linfoma de células T del adulto 1 (HTLV 1) fue positiva.

Con estos hallazgos se diagnosticó un linfoma leucemia de células T asociado a HTLV-1. Se inició tratamiento con interferón alfa 2 beta 5000.000 unidades IM lunes, miércoles y viernes y zidovudina (AZT) 600 mg diarios. La paciente tuvo una evolución tórpida y falleció dos meses después del diagnóstico.

Caso 2

Paciente masculino de 30 años de edad, quien consultó por un cuadro clínico de cinco meses de evolución, consis-



Figura 3. Placas eritemato-descamativas generalizadas (eritrodermia).

Linfomas cutáneos con compromiso médula ósea. Reporte de dos casos

tente en eritema y descamación generalizados acompañado de prurito marcado. No refería síntomas constitucionales ni pérdida de peso. No tenía antecedentes relevantes. Al examen físico se observó un paciente con xerosis marcada, eritema y descamación que comprometía toda la superficie corporal; tenía además adenopatías palpables en el cuello y en la región inguinal (Figura 3).

El hemograma mostró leucocitos de 95.800, neutrófilos de 16.8%, linfocitos de 78.3%, hemoglobina de 9.25, plaquetas de 517.000 y LDH de 1.500.

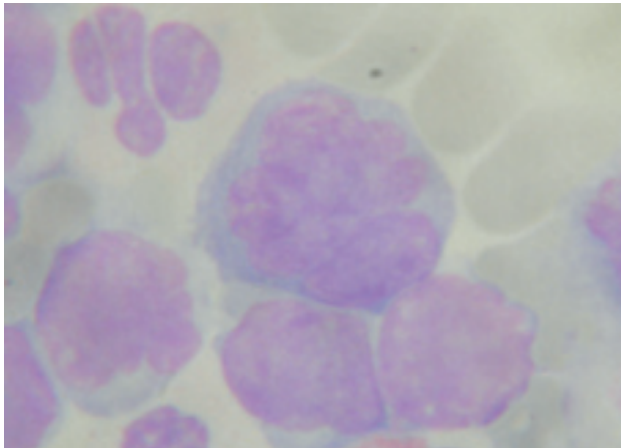


Figura 4. Células grandes neoplásicas con núcleos cerebriformes.

A la histopatología se observó una infiltración de la dermis superficial y profunda por células linfoides de varios tamaños, muchas de ellas con núcleos cerebriformes que se disponían alrededor de los vasos y de los anexos e infiltraban la unión dermo-epidérmica de manera focal dando lugar a microabscesos de Pautrier.

En estas células se demostró la expresión de CD3, CD5, CD4 y Ki-67 (50%), sin encontrar expresión para CD7, CD8, CD79a, CD20, CD30, como tampoco sobreexpresión de p53.

En la médula ósea había hiperplasia de la serie granulocítica y megacariocítica, así como eosinofilia. Dispersas entre las células mieloides se observaban células linfoides de varios tamaños con núcleos cerebriformes que no se agrupaban. Estas células linfoides son de fenotipo T (CD3+, CD5+) pero no expresan CD7 (Figura 4).

Se realizó extendido de sangre periférica y médula ósea donde se encontró una celularidad grave aumentada con linfocitosis y con presencia de núcleos cerebriformes.

El estudio inmunofenotípico por citometría de flujo de sangre periférica y médula ósea documentó una población celular predominante CD45 fuerte, de tipo linfóide, de linaje T CD4 positiva, con pérdida de CD7, documentando un desorden linfoproliferativo crónico compatible con síndrome de Sézary (SS).

El ADN extraído de la muestra histológica fue amplificado mediante PCR y posteriormente analizado con electroforesis capilar en un secuenciador automático, lo que permitió demostrar un reordenamiento clonal en la cadena gamma del receptor de células T.

Con estos hallazgos se diagnosticó linfoma de células T tipo síndrome de Sézary con infiltración de médula ósea.

El paciente presentó durante su hospitalización sepsis por *acinetobacter baumani* y falleció antes de recibir cualquier tratamiento con quimioterapia.

DISCUSIÓN

La ATL es una proliferación maligna agresiva de las células T asociada con la infección por el virus de la leucemia de células T del humano tipo 1 (HTLV-1). Se desarrolla en el 5% de los individuos seropositivos. Tiene una gran variedad de presentaciones clínicas, lo cual permite realizar una subdivisión en cuatro grupos: latente, crónico, agudo y linfoma, los dos últimos son los más agresivos. En el 50% de los pacientes afectados se pueden presentar manifestaciones cutáneas y las más comunes son los nódulos y tumores; también se pueden observar pápulas generalizadas o incluso eritrodermia.

A la histopatología comparte características con la micosis fungoides (MF) por tener un infiltrado de linfocitos atípicos en la dermis superior con variable epidermotropismo y ocasionales microabscesos de Pautier. Las células neoplásicas expresan marcadores de linaje T como CD2+ y CD3+, son CD4 positivas, CD8 negativas y pueden expresar otros antígenos como CD 25+, Ki1+.

Se encuentra rearreglo clonal en los genes del receptor de células T.

El pronóstico depende principalmente del subtipo histológico.

En general, el tratamiento de pacientes con ATL con regímenes de quimioterapia vigorosos ha mostrado poca respuesta. Por esto se ha trabajado en la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas como la combinación de antirretrovirales (AZT) con interferón alfa.^{1,2}

El SS es una forma poco común de linfoma cutáneo de células T, históricamente definido con la triada de eritrodermia, linfadenopatía generalizada y presencia de linfocitos atípicos (células de Sézary) en piel, ganglios y sangre. En la actualidad se considera que para llegar al diagnóstico de SS se debe demostrar un clon de células T, preferiblemente el mismo en sangre y piel, y cumplir por lo menos uno de los siguientes criterios: conteo absoluto de células de Sézary de al menos 1.000 células por mm³ (CD4/CD8 mayor de 10, pérdida de antígenos de célula T).

A la histopatología se puede observar una gran variedad de hallazgos. El patrón más frecuente es el de un infiltrado monótono en banda, que envuelve la dermis papilar. Se compone de linfocitos pequeños mezclados con células grandes con núcleo indentado. El epidermotropismo por lo general es leve.

Las células neoplásicas expresan marcadores de linaje T y pueden expresar otros antígenos como CD 25+, Ki1+, y anormalidades inmunofenotípicas como una relación CD4 sobre CD8 alterada con marcado predominio de CD4; también puede encontrarse pérdida en la expresión de CD2, CD3, CD4 o CD5.²

Se encuentra rearreglo clonal en los genes del receptor de células T.

Clínicamente se caracteriza por eritrodermia, acompañada de prurito intenso, exfoliación y áreas de liquenificación. Puede haber alopecia, ónico-distrofia e hiperqueratosis palmoplantar.

El pronóstico es por lo general pobre.

Se ha sugerido como tratamiento de elección la fotoféresis extracorpórea, en combinación con otros tratamientos. Sin embargo, no hay estudios controlados que lo soporten. Se han utilizado quimioterapia a dosis bajas, tratamientos

prolongados que combinen clorambucil y prednisona o metotrexate, los cuales han servido para controlar la enfermedad pero no se ha conseguido curarla.⁴

La detección y cuantificación del compromiso en la sangre tienen implicaciones diagnósticas y pronósticas en los linfomas de células T cutáneos tipo síndrome de Sézary.² Inicialmente se consideró que un conteo de células de Sézary igual o mayor al 20% era criterio para determinar compromiso sanguíneo; sin embargo, luego se demostró que esto siempre concordaba con pacientes en estados tardíos de eritrodermia, por lo cual no era en realidad de utilidad.

Un método diagnóstico extremadamente útil en estos casos es la citometría de flujo, una técnica que permite simultáneamente medir y analizar múltiples características celulares como tamaño, complejidad e intensidad de fluorescencia de anticuerpos monoclonales específicos marcados con fluorocromos, que se fijan a las células cuando viajan en una corriente de fluidos y son atravesadas por un haz de luz. Las señales de luz son convertidas en señales electrónicas y a su vez procesadas con un programa informático para su análisis.^{4,5} Con este método se pueden contar las células neoplásicas en la sangre, lo cual resulta en un incremento de la relación CD4:CD8, que normalmente es de 2-3:1, a por lo menos 10:1, lo que, combinado con la evidencia de clonalidad de las células T, constituye un criterio diagnóstico de SS.

Más recientemente, el compromiso en la sangre ha podido ser determinado de forma más temprana al demostrar expansión clonal de rearreglos del receptor de células T, para lo cual se han utilizado metodologías como el Southern blot al igual que la PCR (reacción en cadena de la polimerasa), así como técnicas de secuenciación, método aun más sensible.⁵

En conclusión, consideramos importantes estos dos pacientes como ejemplos del infrecuente compromiso de la médula ósea y sanguíneo por desórdenes linfoproliferativos de células T, documentados por diversas metodologías complementarias, indispensables para un completo diagnóstico hemato-oncológico.

Linfomas cutáneos con compromiso médula ósea. Reporte de dos casos

BIBLIOGRAFÍA

1. Bazarbachi A, Ghez D. New therapeutic approaches for ATCL. *The Lancet Oncology*. 2004; 5: 664-72.
2. White JD, Wharfe G, Stewart DM, et al. The combination of zidovudine and interferon alpha-2B in the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2001;40: 287-94.
3. Willemzen R, Meijer C. Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO- EORTC. *J. Cutan Pathol*. 2006; 33: 18-26.
4. Dummer R, Cozzio A, Meier S. Standard and experimental therapy in cutaneous T-cell lymphomas. *J Cutan Pathol* 2006; 33 (Suppl. 1): 52-7.
5. Yan S, Herald P. Flow cytometry in the evaluation of dermatology patients. *Clinics in Dermatology*. 1991; 9: 149-56.
6. Morice WG, Katzmman JA, Pittelkow MR, el-Azhary RA, Gibson LE, *et al.* A comparison of morphologic features, flow cytometry, TCR-Vbeta analysis, and TCR-PCR in qualitative and quantitative assessment of peripheral blood involvement by Sezary syndrome. *Am J Clin Pathol*. 2006; 125(3): 364-374.

Paciente con livideces en miembros inferiores y leucemia mieloide aguda

Patient with livedoid purple plates in legs, and acute myeloid leukemia

María Isabel González¹

Ana María Rebolledo²

Dora Luz Fonseca³

Recibido: Marzo 8 de 2007

Aceptado: Junio 15 de 2007

RESUMEN

Mujer de 66 años con tres días de evolución de fiebre, máculas violáceas y dolor en miembros inferiores asociado a deterioro del estado general. Antecedente de leucemia mieloide aguda. La biopsia de piel evidenció oclusión de vasos de mediano y pequeño calibre por mielocitos atípicos. Se describen los hallazgos clínicos e histopatológicos con el fin de reconocer esta rara y progresiva condición descrita en pacientes con síndromes mieloproliferativos.

Palabras clave: Leucostasis, leucemia mieloide crónica, diagnóstico.

SUMMARY

A 66 year-old women with 3 days of fever, livedoid purple plates and pain localized in legs, associated to worsening of the general state. She had a previous diagnosis of acute myeloid leukemia. The skin biopsy showed vascular occlusion with atypical leukemic blast cells. In order to recognize this rare and progressive condition, seen in myeloproliferative diseases, the clinical presentation and histological manifestations were described.

Key words: Leukostasis, acute myeloid leukemia, diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Se ha descrito la aparición de zonas de isquemia acral y livideces en pacientes con síndromes mieloproliferativos, como en la leucemia mieloide aguda y crónica. Estos cambios se pueden explicar por un proceso conocido como leucostasis, en el cual se evidencia la oclusión de pequeños vasos de la piel y de otros órganos por células tumorales blásticas y ocurre con frecuencia en pacientes con niveles mayores de 50,000/mm³ de mieloblastos circulantes. Es importante tener en cuenta que los pacientes con leucemia mieloide aguda o crónica en crisis blástica tienen pobre pronóstico, con muerte temprana por el grave daño pulmonar y las complicaciones neurológicas.

REPORTE DE CASO

Mujer de 66 años que ingresó por cuadro clínico de tres días de evolución consistente en fiebre, limitación para la marcha, dolor, calor local y aparición de una mácula eritematosa, de bordes mal definidos, que comprometía la región posterior de la pierna izquierda. Tenía diagnóstico de leucemia mieloide aguda M3, desde hacía diez meses, con estudio citogenético de médula ósea que mostraba una constitución cromosómica normal. Recibió tratamiento con quimioterapia, con último ciclo de consolidación hace siete meses; presentó adecuada respuesta al tratamiento con remisión de la enfermedad. Los controles posteriores mostraron evolución satisfactoria y hemogramas dentro de límites normales.

Al examen físico de ingreso se encuentra una paciente en regulares condiciones generales, febril, taquicárdica, con signos de dificultad respiratoria, se observó una mácula eritemato-edematosa de bordes irregulares, mal definidos, que comprometía la región posterior de la pierna izquierda, que en pocas horas se tornó violácea y desarrolló vesículas y ampollas tensas hemorrágicas en su superficie. (Figuras. 1, 2).

El cuadro es interpretado como fascitis necrotizante, por lo que se inició tratamiento con penicilina cristalina,

1 Jefe del Servicio Patología, Hospital Militar Central, Bogotá

2 Dermatóloga, Universidad El Bosque, Bogotá

3 RIII Dermatología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá.

Correspondencia: Dra. Dora Luz Fonseca. Transversal 3a No. 49-00. Servicio de Dermatología, Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia. Teléfono: 348 68 68 Ext. 5055. E-mail: fonsecadora75@yahoo.com

Paciente con livideces en miembros inferiores y leucemia mieloide aguda



Figura 1. Livideces en miembros inferiores



Figura 2. Formación de vesículas y ampollas tensas por necrosis epidérmica

clindamicina y cefepime. Los paraclínicos mostraron una marcada leucocitosis: $130.000/\text{mm}^3$, con blastos de 95%, segmentados de 2%, cayados de 1%, hemoglobina de 8 y hematocrito de 25%. El deterioro general de la paciente se hizo evidente en pocas horas y presentó signos de dificultad respiratoria, palidez y taquicardia; la paciente falleció a las 24 horas del ingreso por falla multiorgánica.

La biopsia de piel documentó una oclusión de la luz de los vasos sanguíneos de mediano y pequeño calibre por

células atípicas de tipo blástico y cambios secundarios a isquemia. (Figura 3)

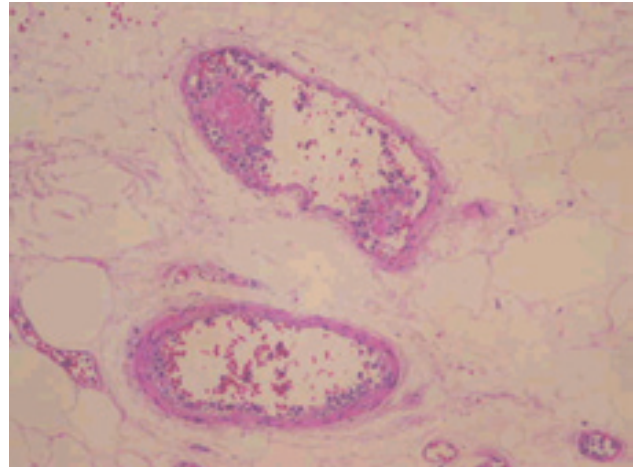


Figura 3. Luz de vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre ocluida por células blásticas (Hematoxilina-Eosina; magnificación 40X)

DISCUSIÓN

La leucemia mieloide aguda se caracteriza por un aumento en el número de células mieloides en la médula y un arresto en su maduración y como resultado una insuficiencia hematopoyética (granulocitopenia, anemia, trombocitopenia) con leucocitosis o sin ella. Estos pacientes presentan usualmente signos de fatiga, hemorragia, infecciones, y según la infiltración leucémica pueden presentar hepatomegalia, esplenomegalia, leucemia cutis, linfadenopatías, artralgias y alteraciones en el sistema nervioso central.^{2,4}

La isquemia cutánea acral y la aparición de livideces están descritas en pacientes con síndromes mieloproliferativos, como en la leucemia mieloide aguda y crónica. El proceso de base para estos cambios, conocido como leucostasis, se evidencia en la histopatología por la oclusión de los pequeños vasos por mieloblastos, lo que ocurre con frecuencia en pacientes con niveles mayores de $50.000/\text{mm}^3$ mieloblastos circulantes. Estos pacientes muestran compromiso cardiorrespiratorio y del sistema nervioso central como manifestación del mismo proceso de oclusión vascular por las células tumorales en estos sistemas.¹

La hiperleucitosis, caracterizada por un recuento de leucocitos mayor de $100.000/\text{mm}^3$, es más común en las

leucemias agudas que en las crónicas. Su incidencia en la leucemia mieloide aguda varía entre el 5% y el 13%. La hiperleucocitosis desencadena leucostasis, con disfunción ocular, cerebrovascular o sangrado, asociado a anomalías metabólicas.^{2,4} En ausencia de tratamiento, si no se alcanza una reducción rápida del conteo de leucocitos a través de medicamentos citostáticos o leucoféresis, la hiperviscosidad sanguínea causada por la cantidad elevada de leucocitos lleva rápidamente a falla multiorgánica y muerte.^{4,5,6}

Los factores de riesgo para el síndrome de hiperleucocitosis incluyen: paciente joven, leucemia promielocítica aguda (LMA M3), leucemia mielomonocítica aguda (LMA M4) y leucemia monocítica aguda (LMA M5).⁵

El mecanismo que origina la leucostasis no está claramente establecido; el tamaño y la rigidez de las células blásticas pueden ser factores desencadenantes. Sin embargo, factores moleculares adicionales como la presencia de receptores de adhesión y citoquinas secretadas por las células blásticas, promueven su adhesión al endotelio y regulan su migración tisular. Las observaciones *in vitro* e *in vivo* han mostrado la presencia de un endotelio activado por la expresión de receptores de adhesión como: E-selectina, P-selectina, ICAM-1 y VCAM-1; además, la secreción de citoquinas por parte de las células blásticas, y la adhesión

de las células blásticas a las células del endotelio, por la expresión de receptores de adhesión.⁴

Los pacientes con leucemia mieloide aguda o crónica en crisis blástica con hiperleucocitosis tienen pobre pronóstico, con muerte temprana por el grave daño pulmonar y las complicaciones neurológicas. La presencia de células blásticas en los capilares pulmonares ocasiona falla en la microvasculatura, que ha sido identificada como un signo de mal pronóstico en los pacientes con leucostasis.³

CONCLUSIÓN

En el presente caso clínico la paciente tenía un diagnóstico previo de leucemia mieloide aguda M3, e ingresó con hiperleucocitosis evidente en el hemograma. Los hallazgos histopatológicos de la biopsia de piel, junto con el elevado recuento de leucocitos en la sangre y las manifestaciones clínicas finales de la paciente, hicieron posible inferir que el mismo proceso de leucostasis se puede haber dado en otros órganos como está descrito, y éste haya sido el desencadenante de la falla multiorgánica. Se muestra un caso de una paciente con hiperleucocitosis donde, como bien es sabido, la hiperviscosidad celular causada por la cantidad elevada de leucocitos lleva rápidamente a falla multiorgánica y muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frankel D. Acral lividosis--a sign of myeloproliferative diseases. Hyperleukocytosis syndrome in chronic myelogenous leukemia. Arch Dermatol. 1987; 123: 921- 24.
2. Lowenberg B. Acute Myeloid Leukemia. N Eng J Med. 1999;341:1051-62.
3. Leis F. Management of life-threatening pulmonary leukostasis with single agent imatinib mesylate during chronic myeloid leukemia myeloid blast crisis. Haematologica. 2004;89:ECR30.
4. Stucki, A. Endothelial cell activation by myeloblasts: molecular mechanisms of leukostasis and leukemic cell dissemination. Blood. 2001;97: 2121-9.
5. Majhail N. Acute leukemia with a very high leukocyte count: Confronting a medical emergency. Cleve Clin J Med. 2004; 71: 633-7.
6. Aragona M. Unexpected death by leukostasis and lung leukostasis tumors in acute myeloid leukemia. Minerva Med. 2000;91:229-37.

... Usted tiene la fórmula
para que muchos Niños
alcancen sus Sueños.



El primero en aplicarse El último en retirarse

- Restaura naturalmente la función de la barrera lipídica ⁽²⁾.
- Reduce los signos y síntomas de la Dermatitis Atópica ⁽¹⁾.
- Reduce la necesidad del uso de corticoesteroides e inmunomoduladores ⁽¹⁾.
- Mejora la calidad de vida de los pacientes ⁽¹⁾.
- Aumenta en un 48% el período libre de recaídas cuando es adicionado al tratamiento ⁽³⁾.

... Porque cuando el niño duerme
todos duermen.

A través de Fisiogel A.I., usted y laboratorios Stiefel han iniciado una campaña de ayuda económica a **los Hogares Luz y Vida**, fundación que actualmente está dedicada al cuidado y protección de niños, niñas, jóvenes y familias que se encuentren en circunstancias difíciles o de alto riesgo, especialmente aquellos que por sus condiciones físicas y/o mentales requieren de ayuda especializada.



Eficacia comprobada como coadyuvante en el
manejo de la Dermatitis Atópica

1. Eberlein-Koenig B, Eicke C, Reinhardt H-W, Ring J. Adjuvant treatment of atopic eczema: Assessment of an emollient containing Npalmitylethanolamine (ATOPA study). Poster presented at: 64th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, March 2006. 2. Data on File Stiefel Laboratories, Inc. 3. Anne Laumann, The Efficacy and Safety of Mimyx Cream in Reducing the Risk of Relapse in Atopic Dermatitis Presentation at: 67th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; May 2006.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Nuevo Más Beneficios de drsp
con Baja Dosis de EE

YASMINIQ®

El Primer AO que Entiende
la Anatomía del SPM

- YASMINIQ® es anticoncepción oral efectiva en baja dosis con drsp original de Bayer Schering Pharma.^{1,2}
- YASMINIQ® es el primer y único 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



Referencias: 1) Sachmann G, Sukal 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) 195-198. 2) Kipping C, Mann J, Kerner 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, Sachmann G, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 72 (2005) 414-421. 4) Tonkens 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) Borawstein J. Differences in Symptom Scores and Health Outcomes in Premenstrual Syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;107(4)(Supplement):875. 6) Borawstein J. Determining clinically meaningful benefit in the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *Obstet Gynecol* 2006;107(4)(Supplement):115.

Yasminiq® Anticonceptivo hormonal. **Composición:** 24 comprimidos cada uno con 3 mg de drospirenona y 0,02 mg de etinilestradiol como clatrato betades, seguidos de 4 comprimidos inermes. **Indicaciones:** Anticoncepción oral, con efectos antiandrogénicos y antiandrógenos también beneficiosos para mujeres que presentan retención de líquidos de origen hormonal y los síntomas resultantes. Tratamiento del acné vulgar moderado en mujeres que desean anticoncepción oral. Tratamiento de los síntomas del trastorno disórico premenstrual (TDPM). **Presentación:** Envasado blister que contiene 28 comprimidos. Para una mayor información, consulte nuestros prospectos más detallados.

Línea gratuita de consulta 018000 910858

Curetaje subcutáneo en el manejo de la hiperhidrosis axilar

Subcutaneous curettage for the management of axillary hyperhidrosis

Ana Milena Toro¹

Luz Marina Gómez²

Recibido: Abril 25 de 2007
Aceptado: Junio 14 de 2007

RESUMEN

SE PRESENTA el caso de un paciente con hiperhidrosis axilar exitosamente tratado con curetaje subcutáneo y se discuten las ventajas de esta técnica en comparación con otras opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

Palabras clave: Hiperhidrosis, axilar, curetaje, subcutáneo.

SUMMARY

The case of a patient with axillary hyperhidrosis successfully treated with subcutaneous curettage and the advantages of this technique in comparison with other therapeutic options actually available is described.

Key words: Hyperhidrosis, axillary, curettage, subcutaneous.

DEFINICIÓN

La excesiva producción de sudor axilar es un problema frecuente en la población general que origina estigmas sociales y afecta la calidad de vida de quienes la padecen. Inicialmente se atribuyó a una anomalía funcional de las glándulas sudoríparas ecrinas, desencadenada principalmente por estímulos térmicos, estrés físico o emocional, entre otras causas,¹ pero hoy se sabe que también inter-

vienen las glándulas apocrinas y apoeocrinas; sin embargo, el mecanismo exacto por el cual estas glándulas son estimuladas es desconocido.² La parte central de la axila es responsable del 70%-80% de la secreción sudoral y posee una concentración glandular mucho mayor que en la periferia.³

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y puede evaluarse cualitativamente el patrón de sudoración a través del test de Minor o test del yodo – almidón; este método consiste en aplicar solución de lugol en toda la región axilar, previa limpieza y secado de la misma. Se deja secar, posteriormente se esparce almidón y se espera a que el paciente comience a sudar. El almidón y el yodo interactúan en presencia del sudor tomando un tono azul violeta. De este modo se pueden visualizar y delimitar más fácilmente las zonas de mayor sudoración, ya que se verán más oscuras.³

En cuanto a las opciones terapéuticas muchos tratamientos con base en el cloruro de aluminio tópico y los anticolinérgicos tópicos o sistémicos son satisfactorios para reducir la hiperhidrosis a niveles aceptables. Recientemente la aplicación de toxina botulínica ha mostrado excelentes resultados, pero su uso es limitado debido al alto costo y a la duración transitoria del efecto (6- 12 meses).⁴

Varios tipos de procedimientos quirúrgicos han sido desarrollados para el tratamiento de la hiperhidrosis axilar.⁵ La simpatetomía tiene riesgo de efectos adversos y complicaciones tales como hiperhidrosis compensatoria, neumotórax, síndrome de Horner, entre otros.^{6,8} Igualmente han sido descritas varias modalidades quirúrgicas locales que incluyen:

1. Escisión de solo tejido subcutáneo.^{5,9} Incluye el curetaje y la liposucción
2. Escisión amplia de piel y tejido subcutáneo.⁵
3. Escisión parcial de piel y tejido subcutáneo, con curetaje del área adyacente.⁵

1 R II Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana
Calle 78B No. 72ª – 109. Teléfono: 4415544 extensión 217
Correo electrónico: anatoro@une.net.co
Medellín - Colombia

2 Dermatóloga, Jefe de Posgrado en Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín – Colombia

Se presenta un caso manejado con cirugía, basado en la técnica descrita por Jemec en 1975, la cual implica la remoción de tejido subcutáneo por curetaje.³

TÉCNICA

1. Acostar al paciente en posición supina con los brazos en abducción a 90°.
2. Limpieza y secado de la región axilar.
3. Test de Minor.
4. Delinear la zona de máxima sudoración con un marcador de piel resistente al agua.
5. Anestesia local, con xilocaína más bupivacaína.
6. Incisión transversal de 2-3 cm en la parte central de la axila. (Figura 1a)
7. Divulsión con tijera curva con la punta dirigida hacia la interface dermis- tejido celular subcutáneo, en el área

de hiperhidrosis previamente marcada. (Figura 1b)

8. Curetaje de ambas caras de la disección (cara dérmica y cara hipodérmica). (Figura 1c)
9. Insertar un dren que se fija a la piel y se debe retirar en 24- 72 horas, una vez haya disminuido la secreción (Figura 1d)
10. Cierre de la herida por planos con puntos separados.

Esta técnica se fundamenta en el hecho de que la mayoría de las glándulas ecrinas, apocrinas y apoecrinas en la axila se localizan en el tejido subcutáneo y en la interface con la dermis.⁷ Esta localización corresponde al sitio en el cual se realiza el curetaje con la técnica descrita para lograr la remoción de un porcentaje muy alto de las glándulas sudoríparas.

En un estudio de 90 pacientes con hiperhidrosis axilar tratados con curetaje subcutáneo, la valoración global subjetiva después del procedimiento fue “muy buena” en el

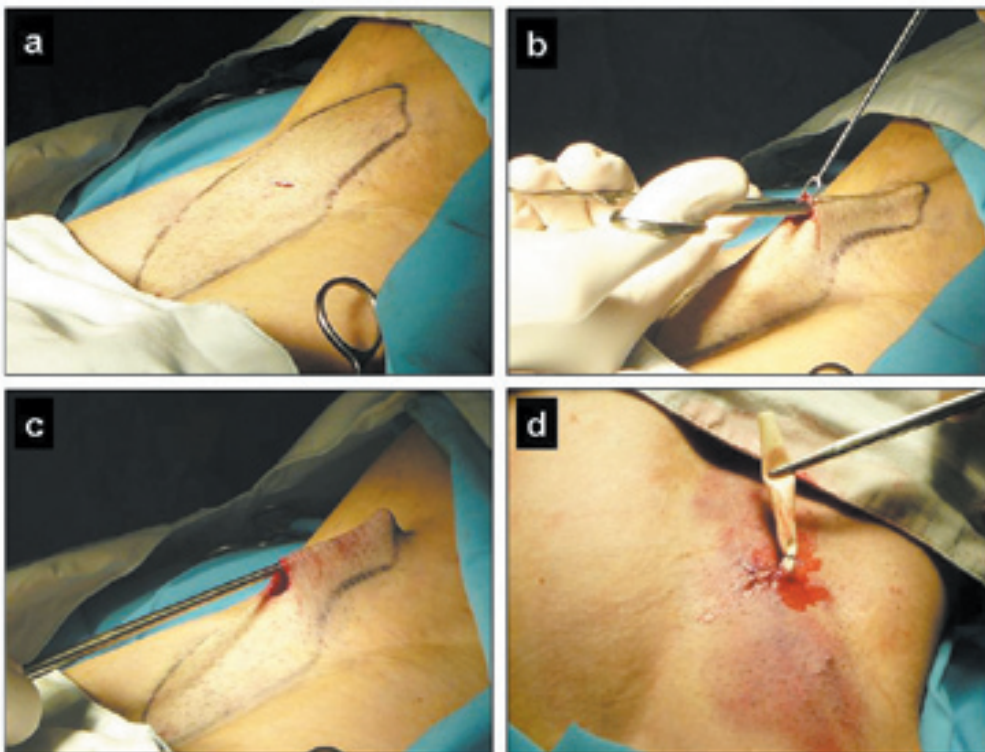


Figura 1. Descripción del procedimiento: a. Incisión transversal; b. Divulsión con tijera curva; c. Curetaje subcutáneo; d. Inserción de un dren y cierre de la herida.

Curetajе subcutáneo en el manejo de la hiperhidrosis axilar

36.4%, “buena” en el 29.9% y “satisfactoria” en el 16.9%. El puntaje subjetivo de sudoración axilar en reposo disminuyó hasta el 40% después de seis meses y finalmente a 45.7% al final del seguimiento (promedio 28.2 meses). El puntaje global subjetivo (sudoración en reposo, estrés físico, calor, comidas picantes) se disminuyó a 48.2% después de seis meses y finalmente a 56.9% comparado con el puntaje inicial (100%). La cicatriz quirúrgica fue mínimamente visible en el 65% de los pacientes. Las complicaciones encontradas fueron necrosis epidérmica parcial 2.2%, infección de la herida 2.2% y sangrado o formación de hematoma en el 13.3%.⁷

Las ventajas de esta técnica incluyen:^{6,7}

- Alta eficacia.
- Ausencia de complicaciones sistémicas (descritas con la simpatectomía).

- Baja tasa de complicaciones locales.
- Puede repetirse si es necesario o ser seguido por otros métodos.
- Mínima formación de cicatriz en la región axilar.
- No tiene riesgo de contracturas que puedan afectar la movilidad hombro – brazo (descritas con la escisión amplia de piel y tejido subcutáneo).
- Duración permanente del efecto (a diferencia de la toxina botulínica cuya duración del efecto está entre 6 y 12 meses).

En conclusión, se reportó un caso de hiperhidrosis axilar exitosamente tratado con curetaje subcutáneo, una técnica con alta eficacia, baja tasa de complicaciones y resultados estéticamente aceptables. (Figuras 2 y 3)

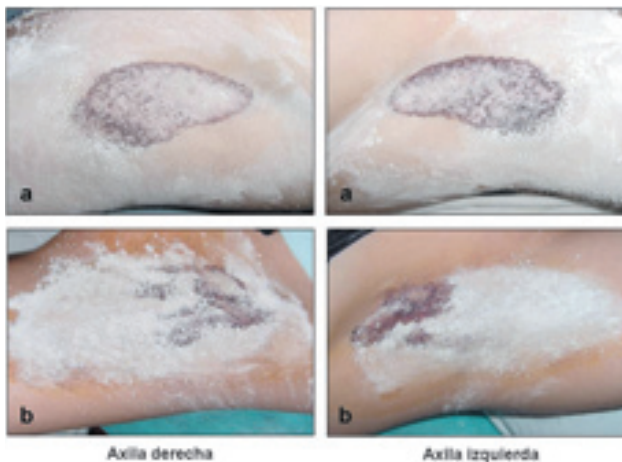


Figura 2. Test de Minor: a. Antes del procedimiento; b. Notable disminución de la sudoración axilar, cuatro meses después del procedimiento.



Figura 3. Discreta cicatriz, cuatro meses después del procedimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hurley HJ, Enfermedades de las glándulas sudoríparas ecrinas. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (editores) *Dermatología* 1ª Edición. Elsevier, España, 2004. 567 – 86.
2. Lonsdale- Eccles A, Leonard N, Lawrence C. Axillary hyperhidrosis: eccrine or apocrine? *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 2 – 7.
3. Gómez F, Gómez LM, Hiperhidrosis axilar: un nuevo método de tratamiento y revisión de la literatura. *Revista Asociación Colombiana de Dermatología* 1991;1: 54 – 57.
4. Langtry JA, Hyperhidrosis. En: Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, *et al.* *Treatment of skin disease comprehensive therapeutic strategies* 2ed. Elsevier Mosby. 2006. 288 – 91.
5. Bisbal J, Del Cacho C, Casalots J. Surgical treatment of axillary hyperhidrosis. *Ann Plast Surg* 1987; 18: 429 – 36.
6. Herbst F, Plas EG, Fuggo R, Fritsch A. Endoscopic thoracic sympathectomy for primary hyperhidrosis of the upper limbs: a critical análisis and longterm results of 480 operations. *Ann Surg* 1994; 220: 86 – 90.
7. Rompel R, Peros I, Petres J, Subcutaneous curettage for the treatment of axillary hyperhidrosis. *Eur J Dermatol* 1997; 7: 43 – 6.
8. Rompel R, Scholz S, Subcutaneous Curetaje vs. Injection of botulinum toxin A for treatment of axillary hyperhidrosis. *JEADV* 2001; 15: 207 – 11.
9. Beer GM, Baumüller S, Zech N, Wyss P, Strasser D, Varga Z., *et al.* Immunohistochemical differentiation and localization analysis of sweat glands in the adult human axilla. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 2043 – 2049

Psoriasis ostrácea con artritis psoriática tratada con infliximab

Ostraceous psoriasis and psoriatic arthritis: treatment with infliximab

Christian Burbano¹

Mario Díaz³

Adriana Motta²

Mariam Rolón⁴

Recibido: Noviembre 23 de 2006

Aceptado: Diciembre 10 de 2006

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica de la piel, caracterizada por placas eritematodescamativas debidas a proliferación celular e inflamación. Una de las formas clínicas es la psoriasis ostrácea, formada por lesiones hiperqueratósicas de superficie cóncava. La artritis psoriática pertenece al grupo de las espondiloartropatías seronegativas que puede asociarse o no a lesiones en la piel y que presenta compromiso axial y periférico. Se muestra el caso de un paciente con afectación cutánea y articular grave que lo llevó a la postración durante ocho meses. Después de múltiples tratamientos sin mejoría, se le suministró infliximab con remisión completa de las lesiones de la piel y recuperación progresiva del cuadro articular.

Palabras clave: Psoriasis, artritis, tratamiento.

SUMMARY

Psoriasis is a chronic disease of that is characterized by hyperkeratotic plaques that are caused by cellular proliferation and inflammation. Ostraceous psoriasis refers to hyperkeratotic plaques with relatively concave centers. Psoriatic arthritis belongs to the group of seronegative spondyloarthropathies that can be or not associated with skin lesions, and with axial or peripheral involvement. A man with severe skin lesions and arthritis, after eight months of labor incapacity and failure of numerous treatments, was

treated with infliximab with resolution of skin lesions and progressive recovery of articulations.

Key words: Psoriasis, arthritis, tratamiento.

CASO CLÍNICO

Hombre de 35 años que desde hace diez años presenta lumbalgia y talalgia, de dos años de evolución de placa en la rodilla que se diseminó por todo el cuerpo y desde hace ocho meses dolor poliarticular incapacitante y postrante. Las placas eran escamocostrosas, redondeadas, deprimidas en el centro, confluentes en algunas zonas, con bordes circinados, eritematosos, que comprometen toda la superficie corporal. (Figuras 1 y 2). En el cuero cabelludo muestra placas con descamación adherente, tipo falsa tiña amiantácea, extendiéndose más allá del borde de implantación anterior del pelo. En algunas uñas había onicolisis, hiperqueratosis de las láminas ungulares y signo de la gota de aceite. Se tomaron biopsias de la piel que confirmaron el diagnóstico de psoriasis. (Figura 3). Los rayos X mostraron una osteopenia generalizada en la columna cervical, fusión



Figura 1: Se observan placas hiperqueratósicas cóncavas, de aspecto corimbiforme.

1 Residente Dermatología Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

2 Dermatóloga, Hospital Simón Bolívar, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

3 Reumatólogo, Hospital Simón Bolívar, Bogotá, Colombia

4 Dermatopatóloga, Instituto Nacional de Cancerología, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Correspondencia: Mottica@hotmail.com

Minicasos



Figura 2. Placas escamocostrosas, redondeadas, depresión central, confluentes en algunas zonas, con bordes circinados eritematosos, que comprometen de forma extensa la espalda.

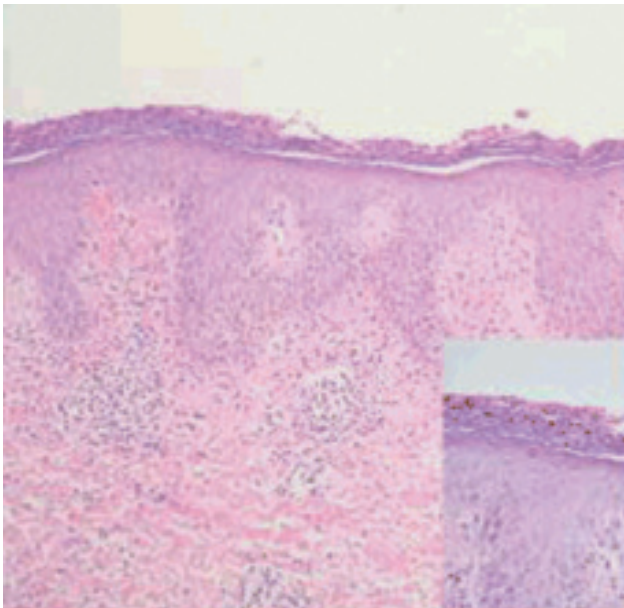


Figura 3. Con aumento de 4x presenta epidermis acantósica tipo psoriatiforme, con un patrón perivascular superficial. Al aumento de 40x observamos un estrato córneo hiperqueratósico con paraqueratosis, y microabscesos de Munro, una hipogranulosis y neovascularización en la dermis papilar.

de las articulaciones facetarias C7 a T1 y en los pies subluxación metacarpofalángica de todos los dedos y deformidad en valgo. La tomografía axial computarizada (TAC) de las articulaciones sacroilíacas mostró fusión de los dos tercios inferiores y esclerosis de un tercio superior.

Con el diagnóstico de psoriasis ostraícea y artritis psoriática se realizó tratamiento con metotrexate, prednisolona, tramadol y antiinflamatorios sin mejoría, por lo que pasados tres meses se inició tratamiento combinado con terapia biológica (infliximab) y metotrexate. A la semana el paciente había recuperado la movilidad de las articulaciones comprometidas y dos meses después desaparecieron las lesiones de la piel y las uñas. (Figura 4).



Figura 4. Mejoría del paciente dos meses después del inicio del tratamiento con infliximab.

Psoriasis ostrácea con artritis psoriática tratada con infliximab**DISCUSIÓN**

En la fisiopatología de la psoriasis, los linfocitos T juegan un papel primordial en inducir la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) y otras citoquinas proinflamatorias.¹ La artritis psoriática pertenece a las espondiloartropatías seronegativas, consideradas así por falta de positividad del factor reumatoideo. Se caracteriza por inflamación, edema, eritema y calor en la articulación. De inicio puede afectar una o varias articulaciones con un patrón asimétrico, pero luego el compromiso puede ser poliarticular y simétrico, con daño y deformidad articular. También puede afectar la articulación sacroiliaca así como la columna. Además del compromiso articular se presenta entesitis que es el daño del tendón, ligamento o fibras de la cápsula que se insertan en el hueso; los sitios más afectados son la fascia plantar, el tendón de Aquiles y los ligamentos de las costillas, de la columna y de la pelvis. Otro signo importante es la dactilitis, que es la entesitis de tendones y ligamentos con sinovitis en las falanges distales en las manos y los pies. El compromiso articular puede presentarse diez años antes que las lesiones en la piel.^{2, 3}

Cuando la psoriasis muestra compromiso articular requiere tratamiento sistémico con metotrexate, prednisona, ciclofosfamida o terapia biológica. Dentro del grupo de terapia biológica tenemos el infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico (humano 70% y de ratón 30%), que actúa inhibiendo la actividad del FNT α tanto en la fracción plasmática como la ligada al receptor celular. A este tratamiento se le debe adicionar metotrexate para obtener mejor respuesta terapéutica y evitar el desarrollo de anticuerpos anti-infliximab.^{4,5}

CONCLUSIÓN

La terapia biológica es una nueva alternativa en pacientes con psoriasis cutánea grave, o en aquellos con artritis psoriática sin respuesta adecuada a otros tratamientos.

Se presenta el caso de este paciente por tener la enfermedad articular psoriática ocho años antes del compromiso en la piel, por la variedad clínica de la psoriasis tipo ostrácea y por la rápida y excelente respuesta al tratamiento con infliximab.

BIBLIOGRAFÍA

- Schön M, Boehncke W. Psoriasis medical progress; New England Journal of Medicine; 2005; 352: 1899-912.
- Myers W, Gottlieb A, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms; Clinics in Dermatology; 2006, 24: 438-47.
- Gladman D, Antoni C, Mease P, Clegg D, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome, Ann Rheum Dis; 2005; 64 (Supl II): 14-17ii.
- Feletar M, Brockbank J, Schentag C, Lapp V, Gladman D. Treatment of refractory psoriatic arthritis with infliximab: a 12 month observational study of patients, Ann Rheum Dis 2004; 63: 156-61.
- Braun J, Brandt J, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J. Biologic therapies in the spondyloarthritis: new opportunities, new challenges, Curr Opin Rheumatol; 2003; 15: 394-407.

Revisión de la literatura

Jairo Mesa Cock*

¿SE ASOCIA LA TERAPIA DE MINOCICLINA EN ACNÉ CON ANTICUERPOS ANTINEUTRÓFÍlicos CITOPASMÁTICOS POSITIVOS? UN ESTUDIO SECCIONAL CRUZADO

Marzo-Ortega H, Baxter K, Strauss R M, Drysdale S, Griffiths B, Misbah S A, *et al.* British Journal of Dermatology 2007; 156: 1005-9.

La minociclina, una terapia comúnmente prescrita para el acné, ha sido asociada con desórdenes autoinmunes que incluyen lupus inducido por medicamentos. Los autores realizaron un estudio seccional cruzado en 252 pacientes con acné vulgar y establecieron la prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos antineutrófilos citoplasmáticos (ANCA) y nuevos síndromes autoinmunes en quienes estuvieron expuestos y no expuestos a la minociclina. No hubo diferencia estadística en la prevalencia de ANA entre los pacientes expuestos y los no expuestos a la minociclina. El 58% de los ANCA detectados fueron de patrón perinuclear (p-ANCA) y se asociaron con síntomas clínicos en la mayoría de los casos. Se concluyó que los ANA positivos son detectados en pacientes con acné independientemente de su exposición a la minociclina; sin embargo, los p-ANCA parecen ser marcadores serológicos para desarrollar enfermedades autoinmunes en pacientes que reciben minociclina.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE CICLOFOSFAMIDA, AZATIOPRINA Y CICLOSPORINA COMO MEDICAMENTOS ADYUVANTES EN EL PÉNFIGO VULGAR

Olszewska M, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J, Labecka H, Cwikla J, Natorska U *et al.* Am J Clin Dermatol 2007; 8: 85-92.

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa, autoinmune, de la piel y las membranas mucosas, potencialmente peligrosa para la vida. El tratamiento usual es con prednisona en combinación con un agente inmunosupresor, conocido como adyuvante. Sin embargo, no hay un consenso con respecto a la primera elección del medicamento adyuvante ni la dosis recomendada. Los autores realizaron un estudio retrospectivo, con seguimiento de 7 a 21 años, en 101 pacientes con pénfigo vulgar moderado a grave, comparando la respuesta terapéutica de los siguientes esquemas de tratamiento: monoterapia con prednisona y prednisona asociada con azatioprina, ciclosporina o ciclofosfamida. Los resultados analizados permitieron concluir que la prednisona asociada con ciclofosfamida fue el tratamiento más efectivo para el pénfigo vulgar moderado a grave. La ciclofosfamida se sugiere como medicamento adyuvante de elección en el pénfigo vulgar moderado a grave.

REACCIONES BENIGNAS DE HIPERSENSIBILIDAD A LA VACUNA DEL SARAMPIÓN

Bessinger GT, Smith SB, Olivere JW, James BL. International Journal of Dermatology 2007; 46: 460-5.

A partir de los años ochenta, como consecuencia de la popularización de la vacuna contra el sarampión, se han presentado numerosos casos de efectos adversos a ésta. Los autores estudiaron la respuesta de una población militar a 11.058 vacunas y encontraron la aparición de patrones de reacción diferentes de los clásicamente descritos. A cada uno de los pacientes que presentaron estas lesiones se les tomó biopsia de piel junto con fotografías y, en casos necesarios,

*Dermatólogo Universidad de Caldas
jairomesa@epm.net.co

Revisión de la literatura

inmunofluorescencia directa, cultivos virales y bacterianos, y patrones de reacción de polimerasa. Como resultado, describen en el artículo tres patrones de reacción: exantematoso en seis pacientes, similar al eritema multiforme en uno, y urticarial en dos casos. En conclusión, se reporta un nuevo tipo de reacción de hipersensibilidad exantematoso a la vacuna del sarampión, la cual está acompañada de pocos o ningún síntoma sistémico y muy buen pronóstico.

HIDRADENITIS SUPURATIVA Y ZINC: UNA NUEVA APROXIMACIÓN TERAPEUTICA – ESTUDIO PILOTO

Brocarda A, Knolb A, Khammaria A, Drenoa B. *Dermatology* 2007; 214: 325- 7.

La hidradenitis supurativa es una dermatosis crónica de las glándulas apocrinas que deteriora notablemente la vida de los pacientes afectados. En el artículo, los autores desarrollaron un estudio piloto con 22 pacientes grados I o II en la clasificación de Hurley, a los cuales se les suministraron 90 mg de gluconato de zinc por día. El resultado mostró 8 remisiones completas y 14 parciales. Cuatro pacientes experimentaron efectos adversos, principalmente del tracto gastrointestinal. En conclusión, se argumenta que las sales de zinc pueden proveer una nueva alternativa terapéutica para la hidradenitis supurativa.

MUTACIÓN DEL RECEPTOR 3 PARA EL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS EN UN PACIENTE CON DISMORFISMO FACIAL LEVE ASOCIADO A UN NEVUS EPIDÉRMICO VERRUCOSO

Collin B, Taylor IB, Wilkie AO, Moss C. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 1353- 6.

Los autores reportan la mutación R248C del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos en los queratinocitos cultivados de un nevus epidérmico verrucoso de una paciente mujer que además presentaba un dismorfismo facial medio. Se especula que un bajo nivel de esta mutación en otros tejidos podría dar cuenta por el dismorfismo facial.

EL PAPEL DE LA TERAPIA ANTI TNF EN PÍODERMA GANGRENOSO ASOCIADO CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Reguiat Z, Grange F. *American Journal of Clinical Dermatology* 2007; 8: 67-7.

El píoderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica que afecta entre el 1-5% de los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria. La patogénesis se relaciona con respuestas anormales de las células T y la producción del factor de necrosis tumoral alfa. Los medicamentos anti-TNF alfa son una terapia específica en la cascada inmune que se han utilizado en enfermedad intestinal inflamatoria y ofrecen nuevas perspectivas para el manejo de las manifestaciones extraintestinales, incluyendo PG. Se han utilizado infliximab, etanercept y adalimumab. Los datos publicados demuestran que el infliximab es muy efectivo en el tratamiento del PG, asociado o no con enfermedad intestinal inflamatoria. La terapia es bien tolerada así ésta sea prolongada. Sin embargo, se han reportado algunas complicaciones serias. Aunque el infliximab es un medicamento costoso, su uso podría considerarse para pacientes con PG y particularmente con PG refractario a corticosteroides asociado con enfermedad intestinal inflamatoria. Se requieren estudios comparativos a largo plazo para determinar la eficacia y seguridad de los diferentes anti-TNF alfa y definir su papel en el manejo de PG, asociado o no con enfermedad intestinal inflamatoria.

RITUXIMAB COMO TERAPIA ADYUVANTE EN PÉNFIGO VULGAR: ESTUDIO PILOTO PROSPECTIVO EN CINCO PACIENTES

Goh M.S, McCormack C, Dinh H.V, Welsh B, Foley P, Prince H.M et al. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 990-6.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 expresado en los linfocitos B. Existen reportes de su eficacia en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluyendo el pénfigo. Los objetivos del estudio fueron evaluar de manera prospectiva la eficacia de rituximab como terapia adyuvante contra el pénfigo vulgar (PV). Cinco pacientes con PV fueron tratados con rituximab endovenoso (375 mg) semanalmente por cuatro semanas. Los otros medicamentos inmunosupresores se continuaron. Un paciente obtuvo remisión total y suspendió los demás medicamentos; dos pacientes alcanzaron aclaración de las lesiones clínicas pero continuaron con las otras terapias sistémicas; dos pacientes tuvieron progresión de la enfermedad. El tiempo de respuesta fue entre 2-8 meses, con un tiempo de duración de la respuesta de 13-18 meses. Dos pacientes presentaron infecciones como complicación de la terapia. Las conclusiones del estudio fueron que rituximab mostró eficacia en el PV y los pacientes con múltiples inmunosupresores deben monitorizarse estrictamente por las complicaciones infecciosas.

DOS AÑOS DE EXPERIENCIA CON ETANERCEPT EN PSORIASIS RECALCITRANTE

Ahmad K, Rogers S. British Journal of Dermatology 2007; 156: 1010-4

Los objetivos del estudio fueron observar la eficacia y el perfil de seguridad de etanercept en pacientes con psoriasis grave y resistente a otros agentes sistémicos durante un período de dos años. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en el que 49 pacientes fueron tratados con etanercept entre marzo del 2004 y marzo del 2006; 39 pacientes iniciaron etanercept 25 mg dos veces semanales y 10 iniciaron a 50 mg dos veces a la semana. En 19 casos de los que iniciaron a dosis de 25 mg dos veces por semana tuvo que aumentarse a 50 mg dos veces por semana por pobre respuesta. Los pacientes se evaluaron cada ocho semanas con PASI: Psoriasis Area and Severity Index, y PGA: Physician Global Assessment. La reducción en 75% del PASI se alcanzó en el 47% de los pacientes en la semana 24 y el 66% a la semana 48; a la semana 24 el 48% tuvo un PGA excelente y a la semana 48, 58% alcanzó un índice PGA de excelente. Un paciente desarrolló tuberculosis extrapulmonar.

Las conclusiones fueron que etanercept fue efectivo en psoriasis grave resistente a otros medicamentos sistémicos. El medicamento fue bien tolerado y el desarrollo de tuberculosis en un paciente indica la necesidad de un tamizaje riguroso.

DERMATOSIS IGA LINEAL LOCALIZADA INDUCIDA POR LUZ ULTRAVIOLETA COMO TRATAMIENTO DEL HERPES ZÓSTER

He C, Xu H, Xiao T, Geng L, Chen HD.
Int J Dermatol. 2007; 46:500-2

Reportan el caso de una dermatosis IgA localizada. El paciente sufría de herpes zóster en el lado derecho de la cintura y recibió tratamiento con luz ultravioleta localizada. Un mes después presentó ampollas en el mismo sitio. La inmunofluorescencia directa mostró en la membrana basal depósito de IgA lineal y C3 débil. Es el primer caso de dermatosis IgA lineal inducido por luz ultravioleta utilizada como tratamiento para el herpes zóster y es el tercer caso inducido por luz ultravioleta.

LESIONES ORALES EN 58 PACIENTES ADULTOS CON ESCLEROSIS TUBEROSA

Sparling JD, Hong CH, Brahim JS, Moss J, Darling TN.
J Am Acad Dermatol. 2007; 56: 786-90.

El objetivo de este estudio fue documentar en 58 pacientes con esclerosis tuberosa hallazgos orales. Los resultados fueron: el 69% tenían fibromas, especialmente en la región interdental y otros sitios fueron la mucosa labial, la mucosa oral, el frenillo labial superior y la lengua. El 96% de los pacientes tenían múltiples pits en el esmalte dental.

Las limitaciones: los casos eran predominantemente mujeres adultas con esclerosis tuberosa y linfangioleiomiomatosis.

Conclusiones: los fibromas orales en esclerosis tuberosa no son exclusivamente gingivales, los pits dentales están presentes en la mayoría de los pacientes. Múltiples pápulas orales en esclerosis tuberosa pueden ser similares a las observadas en el síndrome de Cowden, en el síndrome de Birt-Hogg-Duber y algunas veces en la neoplasia endocrina múltiple tipo 1.

MANEJO DE QUEILITIS ACTÍNICA UTILIZANDO DICLOFENAC AL 3% EN GEL: UN REPORTE DE SEIS CASOS

Ulrico C, Forschner T, Ulrico M, Stockfleth E, Sterry W, Termeer C.
British Journal of Dermatology. 2007; 156: 43-6.

La queilitis actínica es una manifestación frecuente de displasia actínica y requiere tratamiento temprano para prevenir su progresión hacia un carcinoma escamocelular invasivo. Se emplean diferentes tratamientos, desde técnicas inespecíficas de destrucción adaptada a la lesión (por ejemplo láser), hasta manejo ambicioso del campo quirúrgico (vermillionectomy). El diclofenac al 3% en gel se utiliza en el tratamiento de la queratosis actínica, pero no ha sido evaluado para el tratamiento de la queilitis actínica. En este estudio, cuatro de seis pacientes demostraron mejoría clínica del cuadro de queilitis actínica de 2 a 4 semanas después de finalizado el tratamiento. Se observó eritema leve e inflamación de moderada a leve en los labios.

En conclusión, la terapia tópica con diclofenac al 3% en gel puede ser una forma más eficiente y cosmética de tratamiento alternativo para la queilitis actínica, que las terapias destructivas utilizadas actualmente. Sin embargo,

Revisión de la literatura

se requieren estudios en el futuro y seguimientos a largo plazo para comparar su eficacia con los tratamientos ya establecidos.

BAJA PREVALENCIA DE P53, P16INK4A Y HA-RAS EN MUTACIONES TUMORALES ESPECÍFICAS EN QUERATOSIS ACTÍNICA DE BAJO GRADO

Nindl M, Gottschling N, Krawtchenko MD, Lehmann J, Röwert-Huber J *et al.* British Journal of Dermatology. 2007; 156: 34-9.

La radiación ultravioleta induce daños en el ADN y es el mayor riesgo para el desarrollo de cáncer de piel no melanótico. Diferentes tasas de mutación de p53, p16INK4a y Ha-ras se han reportado en el carcinoma cutáneo escamocelular y en las etapas tempranas de queratosis actínica. Se realizaron crio-biopsias de 75 lesiones actínicas con exposición solar y de 75 especímenes de piel normal con exposición solar, de 75 pacientes con queratosis actínica. Fueron analizadas para identificar mutaciones de p53 (exones 7 y 8), p16INK4a

(exón 2) y Ha-ras (exón 1) utilizando reacción de polimerasa y seguido por secuenciación directa.

Se encontraron mutaciones concretas en nueve (12%) de los pacientes, de las cuales siete (9%) eran tumorales específicas (presentes en lesiones de queratosis actínicas solamente) y dos (3%) eran mutaciones de p16INK4a (detectadas también en piel normal). Tres de las mutaciones tumorales específicas (42%) eran transiciones de citosina a timina en las secuencias ricas en pirimidina. Las mutaciones tumorales específicas fueron identificadas en 1% de p16INK4a (exón 2), 1% de Ha-ras (exón 1) y una tasa más elevada de 7% en p53 (exones 7 y 8).

Tras la evaluación de un gran número de especímenes de queratosis actínica en este estudio se encontró una baja tasa de mutación en lesiones queratínicas de bajo grado. Las mutaciones de p53, más que las mutaciones de p16INK4a y/o Ha-ras, pueden ser un evento temprano en el desarrollo de queratosis actínica a carcinoma cutáneo escamocelular.

In memoriam

Gracias al Señor por habernos prestado por escasos 81 años a un hijo suyo. Gracias al Señor por habérselo llevado en paz, no sin antes permitirle dejar huella en muchas personas y cumplir con creces la misión de un hombre en este mundo.

Jorge humberto, Jorge H., Humberto, el Doctor Reyes, profesor, el Nono, el Gran Campeón, son la misma persona, con un tinte especial para quien lo nombra y lo recuerda.

Desde niño, muy especial: abandonó su casa para ser alguien en la vida y, luego de sobrellevar los rigores del frío y el internado de Tunja y las incomodidades de la capital, el flaco y desgarrado se convierte en el médico, compañero y esposo por más de 56 años de una mujer también muy tenaz, vecina del pueblo, pero que sólo logró alcanzar en el sur del país. Y junto a ella continuó su misión de solidaridad y entrega al prójimo. Sus manos especiales y su carisma fueron por cerca de dos décadas la esperanza de quienes sufren la enfermedad de Hansen. De allí su especialidad.

En esta época de su vida fue el grupo familiar de los reyes y de los pardo su círculo de amigos. Reducido tal vez, pero donde fue ejemplo, modelo, consejero, confidente, compañero y hasta cómplice. Hoy, quienes compartimos esa época con él, la recordamos con alegría y cariño y nos ufanamos de haberla podido vivir.

Su paso por el Federico Lleras y por Cafam completó su carrera como médico. Y allí fue el profesor y el confesor. Dicen que era muy serio y “templado”. Lo que me consta es que lo respetaban, lo consultaban y lo buscaban, inclusive sus pacientes, que es mucho cuento. Un apunte especial para cada ocasión con su humor característico: “¿no será por estar haciendo oficio?” “chupe”; “Dguante”, que podemos recrear en Oscar Eduardo, serán ahora un bonito recuerdo.

Y llegan las esposas de sus hijos y los esposos de sus hijas y los hijos de sus hijos y el Nono es el lugar de

encuentro de todos, no muy alcahueta, pero sí dedicado y maestro. Sus nietos sacaron más sus rasgos que sus propios hijos. Y qué joyitas son.

La Nona se encargó de crear y mantener ese halo de respeto y grandeza en los muchachos.

La etapa más hermosa para él llega con los años e incluso con su retiro y en el club.

Se le ve feliz, se le ve contento, se le ve realizado. Y parece que sacó a relucir sus dotes en el juego y en el deporte y lo llaman el Gran Campeón. Y es que fue bueno con la cauchera cuando pelado; en el ajedrez donde inclusive en torneos departamentales compitió, en el billar en su época de estudiante; pero después también en la caza del venado y las palomas, en el tejo, en los bolos, en las cartas de noches enteras y en su última gran pasión, el golf. ¿Y qué me dicen del baile y el canto?

Qué satisfacción el poder hablar y hablar de un hombre, de un buen hijo, de un buen esposo, de un buen padre, de un inigualable Nono y de un muy especial amigo y compañero. ¿Será que eso no es haber hecho bien la tarea? Mucho es lo que podrá mostrar ante el Padre como resultado de su misión en este mundo.

Di mis agradecimientos a Dios y también los doy muy especialmente a todos ustedes que nos han acompañado hoy aquí, pero que también lo han hecho a lo largo de los años de vida de mi padre. No lo podremos igualar, pero trataremos de mantener su ejemplo.

Permanecerán todos ustedes en nuestros corazones por siempre.

Que Dios los bendiga.

Ernesto Reyes Pardo

Formato de respuestas

ARTÍCULO EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUADA

Angioedema: enfoque diagnóstico y terapéutico

Volumen 15, Número 3, septiembre de 2007.

- | | | | | |
|-----|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. | a. <input type="checkbox"/> | b. <input type="checkbox"/> | c. <input type="checkbox"/> | d. <input type="checkbox"/> |
| 2. | a. <input type="checkbox"/> | b. <input type="checkbox"/> | c. <input type="checkbox"/> | d. <input type="checkbox"/> |
| 3. | a. <input type="checkbox"/> | b. <input type="checkbox"/> | c. <input type="checkbox"/> | d. <input type="checkbox"/> |
| 4. | a. <input type="checkbox"/> | b. <input type="checkbox"/> | c. <input type="checkbox"/> | d. <input type="checkbox"/> |
| 5. | a. <input type="checkbox"/> | b. <input type="checkbox"/> | c. <input type="checkbox"/> | d. <input type="checkbox"/> |
| 6. | a. <input type="checkbox"/> | b. <input type="checkbox"/> | c. <input type="checkbox"/> | d. <input type="checkbox"/> |
| 7. | a. <input type="checkbox"/> | b. <input type="checkbox"/> | c. <input type="checkbox"/> | d. <input type="checkbox"/> |
| 8. | a. <input type="checkbox"/> | b. <input type="checkbox"/> | c. <input type="checkbox"/> | d. <input type="checkbox"/> |
| 9. | a. <input type="checkbox"/> | b. <input type="checkbox"/> | c. <input type="checkbox"/> | d. <input type="checkbox"/> |
| 10. | a. <input type="checkbox"/> | b. <input type="checkbox"/> | c. <input type="checkbox"/> | d. <input type="checkbox"/> |

Nombre:

Dirección:

Teléfono:

Ciudad:

E-mail:

Envíe sus respuestas al Consejo de Promoción y Mejoramiento de la Calidad de la Dermatología a la Sede de la Asociación:

Calle 134 No 13 – 83 Oficina 601, Bogotá.



