



Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

- Fundada el 27 de Junio de 1948-
60 años

Directivas

2008-2010

Presidente Nacional
Juan Guillermo Chalela (Bogotá D.C.)

Vicepresidente
Adriana Arrunátegui (Santiago de Cali)

Presidente Honorario
Francisco Eladio Gómez (Medellín)

Presidente del Congreso
Evelyne Halpert (Bogotá D.C.)

Secretario general
César González (Bogotá D.C.)

Tesorera
Mónica Helena Rivera (Bogotá D.C.)

Vocales
Germán Santacoloma (Manizales)
Armando José Vásquez (Bucaramanga)
Antonio Barrera (Bogotá)
Ramiro Quintero (Barranquilla)
Carlos Alberto de La Roche (Santiago de Cali)
Gonzalo Marrugo (Cartagena)
Alvaro Julio Correa (Barranquilla)

Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Editora **Ana Francisca Ramírez**
Esp. en Dermatología Oncológica. Hospital Universitario del Valle, Fundación Valle del Lili, Santiago de Cali, Colombia.

Director Comercial **Luis Hernando Moreno**
Esp. en Dermatología, MSc en Microbiología. Universidad del Valle, Santiago de Cali, Colombia.

Comité Editorial

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

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

Juan Guillermo Chalela
Esp. en Medicina Interna, Esp. en Dermatología. Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia.

María Teresa Ochoa
Esp. en Dermatología, MSc en Inmunología. UCLA, USA.

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

Gerzáin Rodríguez
Esp. en Dermatopatología. Universidad de La Sabana. Chía, Cundinamarca, Colombia.

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

Comité Científico

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

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

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

Beatriz Orozco
Esp. en Dermatología, Esp. en Epidemiología. Universidad Pontificia Bolivariana, Bogotá, D.C., Colombia.

Álvaro Acosta
Esp. en Dermatología, Esp. en Dermatología Ontológica. Instituto Nacional de Cancerología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia.

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

Corrector de Estilo **Carlos Arturo Hernández**
Especialista en Salud Pública, Bogotá, D.C., Colombia.

Diseño Editorial **María Fernanda Ramírez**
Diseñadora Gráfica, Santiago de Cali, Colombia.

Reglamento de publicaciones

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

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

Información para los autores

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

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

1. Artículo de investigación

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

2. Artículo de revisión

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

3. Educación médica continua

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

4. Artículo de reflexión

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

5. Reportes de caso

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

6. Revisión de la literatura

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

7. Dermatopatología

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

8. Cirugía dermatológica

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

9. Noticias y eventos

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

10. Carta al editor

Comentarios, opiniones o informaciones relacionados

con publicaciones previas e inquietudes acerca de la 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.

Evaluación de los artículos

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

Presentación del trabajo

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

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

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

La primera página debe incluir:

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

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

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

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

Ejemplos de referencias

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

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

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

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

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

Ilustraciones y cuadros

Cada una de las ilustraciones y cuadros se debe enviar en un archivo adicional al texto del artículo. Son suplementarios y no duplicadores de lo que se diga en el texto. Cada artículo podrá llevar un número razonable de fotos; para los minicasos, máximo tres. El número de fotos podrá ser aumentado a seis cuando las características didácticas del artículo lo ameriten, a juicio del comité editorial. Las fotografías deben enviarse en formato JPEG o TIFF en alta resolución (300 DPI) en un archivo anexo al artículo. Deben numerarse con cifras arábigas, tener

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

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

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

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son pro-

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

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

©1991 Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.
Todos los derechos reservados. Depósito legal: 2377 S

Diseño y diagramación:

al punto.

email: alpunto32@gmail.com

Impresión:

Impresora Feriva S.A.

Cali - Colombia, 2009

Editorial

144

Ana Francisca Ramírez. Cali, Colombia.

Artículo original

147

Cuantificación de los melanocitos en la piel facial: otra ayuda para evaluar los bordes de resección del melanoma

Ángel Cruz-Roa, Ladys Sarmiento, María Leonor Caldas, Gerzaín Rodríguez. Bogotá, D.C., Colombia.....147

Artículos de revisión

154

Utilidad de la videocapilaroscopia de lecho ungular en el diagnóstico de enfermedades reumáticas

Juan Pablo Restrepo, Marwin Gutiérrez, Rossella De Angelis, Chiara Bertolazzi, Walter Grassi.

Armenia, Colombia. Ancona, Italia.....

154

Manejo de la psoriasis con luz ultravioleta A más psoraleno (PUVA) y luz ultravioleta B (UVB)

Juliana Calle, Ana María Rivas, María Carolina Ruiz, María Adelaida Sánchez, María Cristina Trujillo,

Sol Beatriz Jiménez, Ángela Zuluaga. Medellín, Colombia.....

162

Estrés oxidativo y antioxidantes: cómo mantener el equilibrio

Sara María Lozada, Lucy García. Cali, Colombia.....

172

Reportes de caso

180

Esporotricosis linfocutánea en paciente pediátrico

Juana Gabriela López, Marysol Rebolledo. Cali, Colombia.....

180

Histiocitoma epitelioide celular

Luis Fernando Cárdenas, Amy Parsons, Omar Sangüeza. NC, USA.....

183

Necrosis grasa del recién nacido asociada a anemia y trombocitopenia: reporte de un caso

Ana María Rivas, Luz Adriana Vásquez, Verónica Molina, María Isabel Arredondo,

Juan Esteban Arroyave, Ana Cristina Ruiz. Medellín, Colombia.....

186

FOTOGRAFÍA DE LA PORTADA: Piel de los bordes de resección de un melanoma HE. 400X.

Cuantificación de los melanocitos en la piel facial: otra ayuda para evaluar los bordes de resección del melanoma.

Cruz-Roa A, Sarmiento L, Caldas ML, Rodríguez G. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2009;17:149-53.

Editorial

Actualización a los requisitos uniformes para artículos enviados a revistas biomédicas.

II PARTE

Éste es el segundo de dos editoriales que buscan informar a los miembros del comité editorial, pares evaluadores y autores de la Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica sobre la actualización realizada en octubre de 2008 de los requisitos uniformes para artículos enviados a revistas biomédicas. Esta revisión fue realizada por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). El texto original se puede consultar en la dirección electrónica www.icmje.org.

Los dos primeros numerales fueron expuestos en la editorial de la revista de junio de este año.

III. Asuntos de publicación y editoriales relacionados con la publicación en revistas biomédicas

IIIa. Obligación de publicar estudios negativos

Los editores deben publicar estudios cuyos resultados no tengan significancia estadística; el rechazo de un artículo sólo por no demostrar significancia estadística constituye un error en la imparcialidad de la revista.

IIIb. Correcciones, retracciones y expresiones de “a quien corresponda”

Los editores deben asumir que los autores hacen reportes basados en observaciones honestas. Si se encuentra un error en una publicación, la corrección debe hacerse en página numerada, debe aparecer en la tabla de contenido y debe incluir la citación original completa.

Existe otra situación, el fraude. Si existen dudas sobre la honestidad o la integridad del trabajo, el editor debe comunicarse con la entidad que patrocina a los autores. La responsabilidad de la investigación no es del editor, es de la institución que proporciona los fondos o en donde se llevó a cabo el trabajo. Si el trabajo ya fue publicado, la revista debe imprimir una retracción. Una alternativa a la retracción es publicar una expresión de “a quien corresponda” sobre los aspectos concernientes a la integridad

del trabajo, la cual debe publicarse en página numerada y aparecer en el índice. El autor de la retracción debe ser el primer autor del artículo o, en algunos casos, el editor.

IIIc. Propiedad intelectual

Muchas revistas biomédicas solicitan que se transfiera la propiedad intelectual a la revista. Algunas revistas de libre acceso no requieren la transferencia del derecho de autor.

IIId1. Publicaciones múltiples

Casi todas las revistas biomédicas evitan recibir trabajos que estén siendo considerados para publicación por otras revistas, ya que ambas revistas podrían reclamar el derecho a la publicación; además, el artículo puede ser publicado de forma simultánea en dos revistas. No obstante, los editores de diferentes revistas pueden decidir publicar un artículo conjuntamente o en forma simultánea si consideran que es un asunto de salud pública.

IIId2. Publicaciones redundantes

Los lectores confían en que están leyendo información original; en el caso de que se esté publicando nuevamente un artículo, el autor o el editor deben aclarar este punto. Las revistas biomédicas no aceptan, por lo general, publicar artículos cuyos resultados ya estén publicados en su mayor parte. Los reportes preliminares, reportes de congresos y carteles (póster) de congresos no constituyen un problema si el trabajo no se publicó completo.

IIId3. Publicación secundaria aceptable

Algunos artículos, como las guías de manejo, pueden requerir una audiencia más amplia y, en estos casos, los editores pueden publicar de forma deliberada material ya publicado, con el visto bueno de los autores y editores de dichas revistas. Es necesario publicar una nota en el pie de página al lado del título que informe a los lectores que el artículo ya fue publicado y citar la referencia de la publicación original. El título debe decir que es una publicación secundaria.

IIIId4. Manuscritos que compiten basados en el mismo estudio

En algunas ocasiones, algunos miembros del grupo de investigación están en desacuerdo con el análisis e interpretación de los datos del estudio. En este caso se debe enviar un artículo que presente de forma clara ambas versiones. El proceso de revisión por pares puede ayudar a resolver conflictos; si no se logra unanimidad, se deben publicar los dos puntos de vista. En otros casos hay diferencias de opinión en los métodos o resultados. Si el desacuerdo es sobre la manera en la cual se realizó el estudio, el editor debe rechazarlo hasta que no exista un acuerdo entre los autores.

IIIId5. Manuscritos que compiten basados en la misma base de datos

Si el editor recibe dos trabajos que se basan en una misma base de datos (por ejemplo, una base de datos pública), debe considerarlos por separado. Si la interpretación de los datos es similar, se sugiere publicar el primer trabajo recibido; si los datos son complementarios, se puede publicar más de un trabajo basado en los mismos datos.

IIIe. Correspondencia

La correspondencia permite a los lectores enviar críticas, comentarios o preguntas sobre los artículos publicados; también se pueden publicar en esta sección reportes cortos. Los autores de los artículos comentados en esta sección deben tener la oportunidad de responder. La correspondencia puede ser editada en longitud y estilo, y el editor puede escoger qué correspondencia publica, según la relevancia que tenga.

IIIf. Suplementos, números temáticos y series especiales

Los suplementos son colecciones de artículos con temas relacionados. Por lo general, se publican con fondos diferentes a los de la casa editorial. Sus propósitos son educativos, de información relacionada con investigación, para facilitar el acceso a un determinado tema o para cooperar entre instituciones académicas y corporativas. El editor es responsable del suplemento y se debe seguir con éste el mismo proceso que con un número corriente.

IIIg. Publicación electrónica

La mayoría de las revistas biomédicas se publican en versión electrónica y en papel; en la actualidad, algunas tienen únicamente versión electrónica. El dominio de la web debe indicar: los nombres, credenciales, afiliaciones y conflictos de interés de los editores, autores y contribuyentes, las referencias y fuentes del contenido, la información sobre propiedad intelectual y los patrocinios. Bajo ninguna circunstancia se debe retirar un artículo

de la web: cualquier retracción o corrección se debe publicar en una página citable en un número posterior de la revista.

IIIh. Publicidad

Aunque casi todas las revistas biomédicas tienen pautas publicitarias, la publicidad no debe tener influencia sobre las decisiones editoriales. La publicidad debe ir en páginas separadas del contenido de la revista y no debe quedar en medio de ningún artículo. Las revistas biomédicas no deben ser dominadas por la publicidad, pero tampoco deben ser patrocinadas sólo por una o dos empresas, pues queda en duda la independencia editorial. Tampoco se debe aceptar publicidad de agentes peligrosos para la salud (por ejemplo, el tabaco).

III. Revistas médicas y medios de comunicación

Si un artículo es de interés para la comunidad, se sugiere al autor que espere a que el artículo se publique antes de hacer comunicaciones a los medios de opinión.

IIIj. Obligación de registrar los ensayos clínicos

El ICMJE considera que debe existir una base de datos de dominio público sobre ensayos clínicos. Las revistas pertenecientes al ICMJE requieren, como condición para considerar la publicación de un ensayo clínico, su registro en una base de datos pública.

IV. Preparación y envío de manuscritos a revistas biomédicas

IVa. Preparación de un manuscrito para su envío a una revista biomédica

Los editores y los revisores de revistas biomédicas dedican mucho tiempo a la revisión de artículos y agradecen que sean enviados de forma que se puedan leer y editar con facilidad.

En las instrucciones para los autores que aparecen en cada revista, se proporciona una guía para el envío de artículos.

V. Referencias

Va. Referencias citadas en el documento del ICMJE

1. Davidoff F, for the CSE Task Force on Authorship. Who's the author? Problems with biomedical authorship, and some possible solutions. *Science Editor*. 2000;23:111-9.
2. Yank V, Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in *The Lancet*. *Ann Intern Med*. 1999;130:661-70.
3. Flanagan A, Fontanarosa PB, DeAngelis CD. Authorship for research groups. *JAMA*. 2002;288:3166-8.
4. Godlee F, Jefferson T. Peer review in health sciences. London: BMJ Books; 1999.

5. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2000; 284: 3043-5.
6. Pitkin RM, Branagan MA, Burmeister LF. Accuracy of data in abstracts of published research articles. JAMA. 1999; 281:1110-1.

Vb. Otras fuentes de información recomendadas

World Association of Medical Editors (WAME)
Council of Science Editors (CSE)
European Association of Science Editors (EASE)
Cochrane Collaboration
Committee on Publication Ethics (COPE)

VI. Acerca del comité internacional de editores de revistas biomédicas

El ICMJE es un grupo de editores de revistas biomédicas

cuyos participantes se reúnen de forma anual para discutir las normas para publicación de artículos biomédicos.

VII. Uso, distribución y traducción de los requisitos uniformes

Los usuarios pueden imprimir, copiar y distribuir el documento del ICMJE si se usa con fines educativos.

Esta traducción, basada en el documento original del ICMJE al idioma español, no es patrocinada por el ICMJE. Fue realizada con fines educativos para los miembros de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica.

Ana Francisca Ramírez

Editora

Cuantificación de los melanocitos en la piel facial: otra ayuda para evaluar los bordes de resección del melanoma

Quantification of melanocytes in facial skin: another help for evaluation of resection borders of melanoma.

Ángel Cruz-Roa¹, Ladys Sarmiento², María Leonor Caldas², Gerzaín Rodríguez³.

1. Ingeniero de Sistemas, Grupo de Microscopía y Análisis de Imágenes, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia.
2. Profesional especializado, Grupo de Microscopía y Análisis de Imágenes, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C., Colombia.
3. Profesor, Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Chía, Colombia.

Resumen

INTRODUCCIÓN: Los melanocitos epidérmicos están ampliamente separados entre sí, rodeados por un halo; son de citoplasma claro y núcleo picnótico, más pequeño que el de los queratocitos. En la cara es difícil diferenciar entre los cambios por exposición solar y un melanoma *in situ*, así como establecer si los bordes de resección de un melanoma *in situ* tienen tumor o si los melanocitos presentes sólo tienen cambios por el sol.

OBJETIVO: Cuantificar el número de melanocitos en adultos normales y en los bordes de resección sin tumor, de carcinomas basocelulares y de melanomas *in situ* de la piel malar.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se estudiaron veinticinco especímenes de piel tipo I-II de la mejilla de adultos mayores de 40 años, siete de autopsias de hombres, once de los bordes de carcinomas basocelulares y siete de los bordes de resección de melanomas *in situ*, libres de tumor. Con la coloración de hematoxilina-eosina, tres observadores contaron los melanocitos basales por milímetro lineal en cada espécimen, usando un fotomicroscopio Axiophot Zeiss.

RESULTADOS: En un milímetro lineal (3 campos de 40X), el número de melanocitos fue de 18 ± 3 en la piel normal, de 22 ± 7 en los bordes del carcinoma basocelular y de 30 ± 9 en los del melanoma *in situ*.

CONCLUSIONES: El número máximo de melanocitos en un campo de 40X en los tejidos estudiados no debe exceder de $7,5 \pm 4$ (30 melanocitos) por mm lineal. Un número mayor es una alerta que debe unirse a otros cambios para determinar si hay persistencia de melanoma *in situ*.

PALABRAS CLAVE: Melanocitos, carcinoma basocelular, melanoma, lentigo maligno, melanoma *in situ*.

Summary

INTRODUCTION: Epidermal melanocytes are widely separated from each other, and are surrounded by a halo; they have a light cytoplasm and picnotic nucleus, smaller than in keratocytes. It is difficult to differentiate facial changes due to solar exposition and a melanoma *in situ*, likewise to establish if the resection borders of a melanoma *in situ* have a tumor cells or if the melanocytes there have just changed due to sunlight.

OBJECTIVE: To quantify the number of melanocytes in normal adults and in re-

Correspondencia:

María Leonor Caldas.
Email: mcaldas@ins.gov.co

Recibido: 1 de enero de 2009.

Aceptado: 22 de julio de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

section borders of melanomas without tumor cells in basocellular carcinomas and melanomas *in situ* in the malar skin.

MATERIAL AND METHODS: 25 cheek specimens of 40 year old adults with type I-II skin were studied, seven autopsies of men, eleven of basocellular carcinoma borders and seven of *in situ* melanoma resection borders free of tumor. Using hematoxylin-eosin staining, three observers counted basal melanocytes by linear millimeter in each specimen, using an Axiophot Zeiss photomicroscope.

RESULTS: In a linear millimeter (three 40X fields), the number of melanocytes was of 18 ± 3 in normal skin, 22 ± 7 in basocellular carcinoma borders and 30 ± 9 *in situ* melanoma.

CONCLUSIONS: the maximum number of melanocytes in a 40X field in the tissues studied should not go over 7.5 ± 4 (30 melanocytes) per linear mm. A larger number alerts the clinician and should be added to other changes to determine if there are persistent melanoma cells *in situ*.

KEY WORDS: Melanocytes, basocellular carcinoma, melanoma, malign lentigo, melanoma *in situ*.

Introducción

Los melanocitos se disponen en el estrato basal de la epidermis, ampliamente separados entre sí, en estrecho contacto con los queratocitos, sin estar unidos a ellos por desmosomas. Mediante la melanogénesis sintetizan melanina que transfieren por medio de sus dendritas a los queratocitos. Su densidad es variable según la región anatómica, la edad y la exposición solar, pero es muy constante entre los individuos de diferentes razas^{1,2}. Representan el 10% del total de células del estrato basal y aumentan en número en zonas de exposición constante al sol, como en la cara, en donde su número es el doble de aquél en la piel no expuesta, hiperplasia que puede llegar a ser difícil de diferenciar con un melanoma *in situ*^{1,3}. Por otra parte, en los bordes de resección de los melanomas *in situ* de la cara o en lentigos malignos, esta dificultad de diferenciación se incrementa hasta el punto de llegar a ser imposible^{3,4}.

El objetivo de este trabajo fue establecer el número de melanocitos presentes en la capa basal de la piel de la cara, aparentemente normal, en los bordes de resección del carcinoma basocelular de la misma zona, tumor que tiene origen relacionado con la exposición solar⁵, y en los bordes de resección de melanomas *in situ* de la cara, considerados por expertos como libres de tumor, para establecer una correlación entre estas tres pieles, aparentemente normales, o con cambios atribuibles al daño solar crónico, que sirvan como ayuda para establecer si en los bordes de resección de un melanoma de la cara hay tumor residual.

Materiales y métodos

Recolección de las muestras

Se estudiaron muestras de piel malar normal de siete cadáveres masculinos de piel blanca, mayores de 40 años, once muestras de bordes de resección de carcinomas basocelulares de la misma zona cutánea libres de tumor, y siete bordes de resección de melanomas *in situ* de la piel malar, catalogados en el informe quirúrgico como libres de tumor por tres patólogos expertos. Se hicieron cortes seriados que se tiñeron con hematoxilina-eosina (HE) y se identificaron y contaron los melanocitos situados en la capa basal, sin tener en cuenta los presentes en el epitelio infundibular.

La inclusión de los bordes de piel libres de tumor del carcinoma basocelular es una manera de disponer de piel con daño solar crónico importante, sin proliferación tumoral de melanocitos.

Captura de las imágenes

Se capturaron 755 imágenes a color en formato BMP, con una resolución de 640 x 480 píxeles en un fotomicroscopio Axiophot Zeiss® conectado a una cámara Sony® CCD/IRIS Color. Con un aumento de 400X en las imágenes digitales, cada píxel equivale a 0,6 μm ; de esta forma, se completa un milímetro lineal con 4 imágenes por corte.

Las imágenes fueron almacenadas en una base de datos diseñada por el Grupo de Microscopía y Análisis de Imágenes en el programa MS Office Access®, junto con la información de las muestras, láminas e imágenes, para

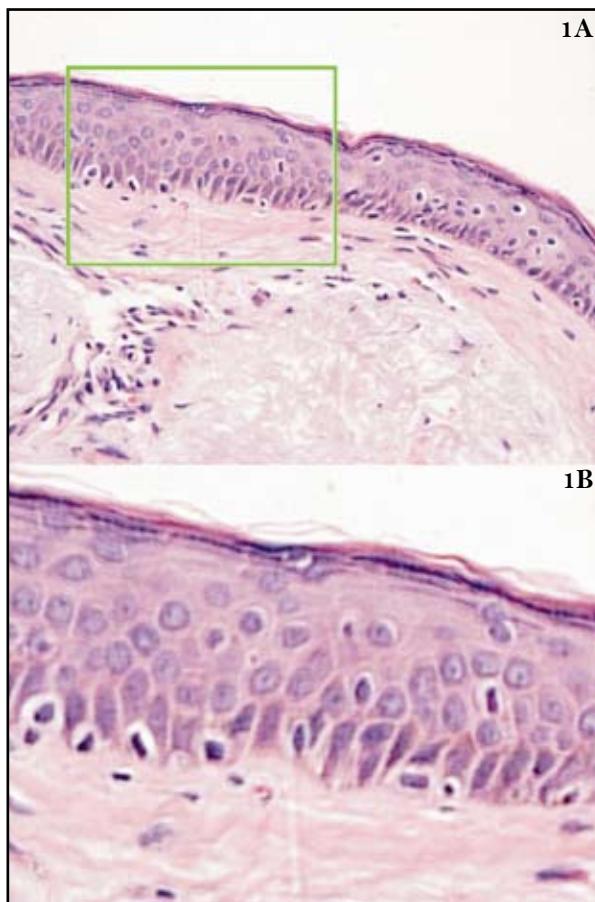


FIGURA 1. Piel normal a gran aumento (1A), detallada mejor en 1B. HE 400X y 800X.

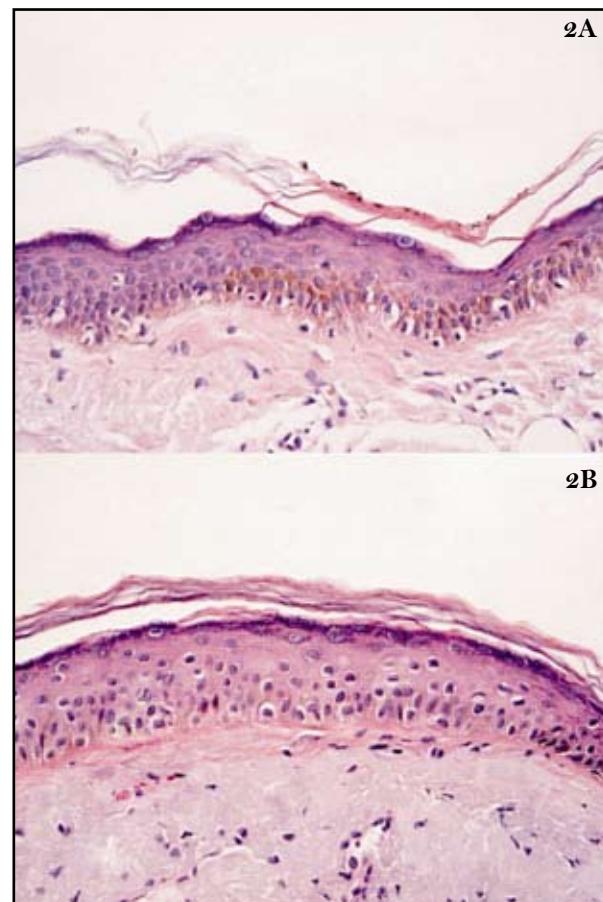


FIGURA 2. Piel de los bordes de resección de un melanoma (2A) y de un carcinoma basocelular (2B). HE. 400X.

permitir el conteo por parte de tres analistas, en un formulario diseñado para la evaluación del número de melanocitos por cada imagen y el área de tejido evaluada.

Cuantificación de los melanocitos

La identificación de los melanocitos se hizo con la coloración de HE, que los muestra en la capa basal, con un núcleo picnótico, un citoplasma claro poco aparente y con un halo pericelular característico (FIGURA 1). No se incluyeron en esta identificación células suprabasales semejantes ni las que se extienden a los infundíbulos. El beneficio de la coloración de HE es la facilidad de observación, la economía y su uso rutinario en el análisis de estas muestras; además, la variabilidad de persona a persona es mínima cuando se definen y precisan los criterios de identificación de los melanocitos.

El conteo de los melanocitos en las muestras de piel con melanoma o carcinoma basocelular se realizó en los bordes de resección del tumor que habían sido diagnosticados como libres de lesión en el estudio histopatológico (FIGURA 2).

El área total analizada fue de 205.616 μm lineales para los tres grupos de piel (53.144 para piel normal, 21.449 para carcinoma basocelular y 131.023 para el melanoma *in situ*), distribuida en 755 imágenes, en las cuales cada uno de los analistas realizó el conteo de los melanocitos por medio del formulario de visualización de la base de datos. La metodología de conteo fue de doble ciego para que cada analista hiciera su conteo sin conocimiento de la información de los demás analistas.

Resultados

Presentamos la información estadística de cada analista en el conteo de melanocitos, así como del promedio total de los conteos, tanto en la piel normal (TABLA 1), como en los bordes de resección del carcinoma basocelular (TABLA 2) y del melanoma *in situ* (TABLA 3).

El análisis estadístico del conteo realizado por cada analista mostró que la variabilidad de analista a analista fue de tres melanocitos en la piel normal y en los bordes

ANALISTA	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO
1	17,3777	2,2637	14,0449	19,0740
2	19,7788	1,4342	17,5304	21,7013
3	14,6570	3,1041	11,7316	17,6388
Promedio	17,7727	2,9790	11,7316	21,7013

TABLA 1. Información estadística del conteo de melanocitos en la piel normal por cada analista y del promedio total.

ANALISTA	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO
1	23,9013	10,1582	10,4166	37,8393
2	23,5613	4,7115	16,3787	31,4846
3	19,0043	7,0465	7,1797	28,4738
Promedio	21,8520	7,0963	7,1797	37,8393

TABLA 2. Información estadística del conteo de melanocitos en los bordes del carcinoma basocelular por cada analista y del promedio total.

ANALISTA	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO
1	35,0292	17,8487	14,6046	47,6295
2	27,9910	4,7580	20,5377	34,7964
3	29,8992	5,2364	25,9047	36,9513
Promedio	30,0444	8,5906	14,6046	47,6295

TABLA 3. Información estadística del conteo de melanocitos en los bordes del melanoma *in situ* por cada analista y del promedio total.

de resección del carcinoma basocelular, y de cuatro melanocitos en el borde de resección del melanoma *in situ*.

El número de melanocitos en un milímetro lineal de piel normal fue de 18 ± 3 , de 22 ± 7 en los bordes de resección del carcinoma basocelular y de 30 ± 9 en los bordes de resección del melanoma *in situ*. En la **TABLA 4** se presenta en detalle la información estadística, el error estándar y los rangos de valores que están dentro de dos desviaciones estándar, lo cual indica el sesgo máximo de la población total de melanocitos, si lo aproximamos a una distribución estadística normal. Esto es suficiente para un análisis de distribución de los melanocitos, tomando en cuenta que en la **TABLA 5** se visualizan los intervalos de confianza del 95%. En la **FIGURA 3** se muestra la distribución estadística normal del conteo de melanocitos para los tres tipos de piel analizados.

Discusión

Este estudio se enfocó en al análisis del número de melanocitos de la piel normal de la mejilla, un área de exposición solar permanente, así como de frecuente origen de carcinomas basocelulares y lentigos malignos^{1,5}. La identificación de los melanocitos se hizo con la colo-

ración HE y no con inmunohistoquímica, más útil para el estudio de los tumores de origen en melanocitos que para demostrar melanocitos normales¹. La HE es barata, de uso general y se estima que identifica de manera razonable y reproducible los melanocitos. Se encontró una variabilidad mínima y suficiente de analista a analista, tan sólo de tres melanocitos.

Se encontró un mayor número de melanocitos en los bordes de resección libres de tumor del melanoma *in situ*, seguidos de los bordes de resección del basocelular y de la piel normal, pero no se hicieron comparaciones entre las edades ni el sexo de los pacientes. No obstante, estos hallazgos podrían apoyar la idea, según la cual en la periferia de los melanomas hay un mayor número de melanocitos, cambio atribuido a un “efecto de campo”, que induciría la proliferación de melanocitos y, eventualmente, la recidiva tumoral^{6,7}. Estas observaciones no han sido confirmadas en estudios posteriores, que encuentran un número usual de melanocitos para el área expuesta al sol⁸.

Podemos concluir que, en la piel malar expuesta al sol, un número normal de melanocitos en un campo de 40X es de $7,5 \pm 4$, similar al encontrado por Weyers *et al*⁴. Cuando el número de melanocitos excede este promedio,

	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO	MEDIA - 2 DE	MEDIA + 2 DE
Piel normal	17,7727	2,9790	11,7316	21,7013	11,8145	23,7309
Cáncer basocelular	21,8520	7,0963	7,1797	37,8393	7,6594	36,0446
Melanoma	30,0444	8,5906	14,6046	47,6295	12,8630	47,2257

TABLA 4. Información estadística del conteo en los bordes del melanoma *in situ* y del cáncer basocelular y de la piel normal.

	ERROR ESTÁNDAR	INTERVALO INFERIOR	INTERVALO SUPERIOR
Piel normal	0,2133	17,3546	18,1908
Cáncer basocelular	0,7983	20,2871	23,4168
Melanoma	0,3916	29,2767	30,8121

TABLA 5. Información estadística de los intervalos de confianza del 95%, según el error estándar, en las muestras de los bordes del melanoma y del cáncer basocelular y en la piel normal.

se debe sospechar la posibilidad de melanoma *in situ*, diagnóstico que se establece con la búsqueda de otros criterios, tales como el desplazamiento de melanocitos a las capas epidérmicas altas y a los infundíbulos, la formación de nidos de melanocitos en la unión dermoepidérmica, la tendencia de los melanocitos a confluir, la atipia, el pleomorfismo celular y la distribución irregular y asimétrica del pigmento melánico en los melanófagos de la dermis superficial^{1,3,9}. El hallazgo relacionado con el número de melanocitos es otro criterio para añadir a esta búsqueda, usualmente difícil.

Agradecimientos

Al Laboratorio de Patología del Instituto Nacional de Salud por el suministro de algunas muestras de piel de cáncer basocelular y melanoma *in situ*. A Germán Beltrán, patólogo del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, por proporcionar las muestras de piel normal.

Referencias

1. Mooi W, Krausz T. Melanocytic disorders. Second edition. London: Hodder Arnold; 2007. 1-17.
2. Cochran A. The incidence of melanocytes in normal human skin. J Invest Dermatol. 1970;55:65-70.
3. Ackerman AB, Cerroni L, Kerl H. Pitfalls in histopathological diagnosis of malignant melanoma. Philadelphia: Lea & Febiger; 1994. 227-9.
4. Weyers W, Bonczkowitz M, Weyers I, Bittinger A, Schill WB. Melanoma *in situ* versus melanocytic hyperplasia in sun-damaged skin. Assessment of the significance of histopathologic criteria for differential diagnosis. Am J Dermatopathol. 1996;18:500-6.
5. Rueda X, Acosta A, Aristizábal L, Fierro E. Guías de práctica clínica para el tratamiento del cáncer basocelular. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2008;16:102-17.
6. Cochran A. Studies on the melanocytes of the epidermis adjacent to tumors. J Invest Dermatol. 1971;57:38-43.
7. Wong CK. A study of melanocytes in the normal skin surrounding malignant melanoma. Dermatologica. 1970;141:215-25.
8. Fallowfield ME, Cook MG. Epidermal melanocytes adjacent to melanoma and the field change effect. Histopathology. 1990;17:397-400.
9. Ackerman AB, Briggs PL, Bravo F. Differential diagnosis in dermatopathology. III. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. 66-7.

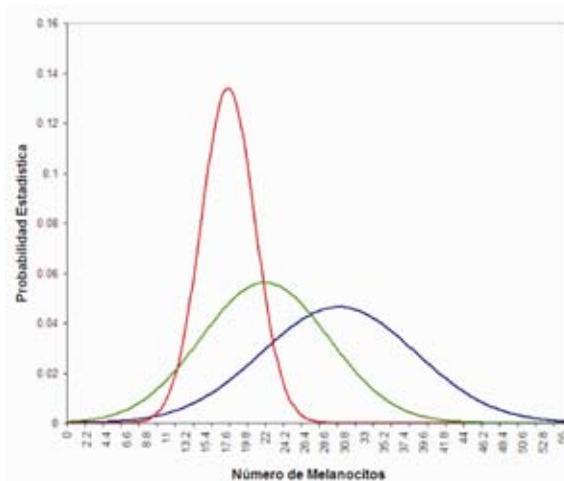


FIGURA 3. Distribución normal del conteo de melanocitos en la piel normal (rojo), en los bordes de resección del melanoma (azul) y en los del cáncer basocelular (verde).

Utilidad de la videocapilaroscopia de lecho ungular en el diagnóstico de enfermedades reumáticas

Utility of nailfold videocapillaroscopy in the diagnosis of rheumatic diseases.

Juan Pablo Restrepo,¹ Marwin Gutiérrez,² Rossella De Angelis,² Chiara Bertolazzi,² Walter Grassi.²

1. Universidad del Quindío, Armenia, Colombia.

2. Cattedra de Reumatologia, Università Politecnica delle Marche, Jesi, Ancona, Italia.

Correspondencia:

Juan Pablo Restrepo.

Email: jprestrepo@gmail.com

Recibido: 3 de mayo de 2009

Aceptado: 2 de julio de 2009

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

La capilaroscopia del lecho ungular es una herramienta útil, no invasiva, barata para el dermatólogo, la cual describe y cuantifica los cambios morfológicos de los capilares en la fila distal de los capilares periungulares de los dedos. Es un método complementario para el diagnóstico de enfermedades como la esclerodermia, la dermatomiositis, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad mixta del tejido conectivo y permite diferenciar entre el fenómeno de Raynaud primario y el secundario. En este artículo se describe la metodología del examen y el patrón normal de los capilares, y se revisan las aplicaciones de la capilaroscopia del lecho ungular en la práctica clínica y las alteraciones en la observación de los capilares en enfermedades reumáticas y no reumáticas.

PALABRAS CLAVE: Capilaroscopia, esclerodermia, enfermedad de Raynaud.

Summary

Nailfold capillaroscopy is a useful, non-invasive and inexpensive tool for the dermatologist, which describes and quantifies the morphological characteristics of capillaries in the distal row of the periungual capillaries of the fingers. It is a complementary diagnostic method in diseases such as scleroderma, dermatomyositis, systemic lupus erythematosus and mixed connective tissue disease, and allows distinguishing between primary and secondary Raynaud's phenomenon. This article shows the methodology of examination and normal pattern of capillary vessels and reviews the applications of nailfold capillaroscopy in clinical practice and capillaroscopic alterations in rheumatic and non-rheumatic diseases.

KEY WORDS: Microscopic angioscopy, scleroderma, Raynaud's disease.

Introducción

Tradicionalmente, el diagnóstico de las enfermedades reumáticas se realiza mediante la historia clínica y los exámenes de laboratorio y de imágenes, entre los más difundidos, la radiografía convencional, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Sin embargo, en los últimos años se ha ido imponiendo gradualmente

el uso de la capilaroscopia del lecho ungular como una herramienta de ayuda diagnóstica en diversos síndromes de interés reumatólgico. La capilaroscopia del lecho ungular consiste en la observación *in vivo* de la microcirculación capilar en el lecho ungular¹⁻⁴. Si bien la zona de mayor estudio son los capilares de los dedos de las manos, esta técnica de imágenes también puede efectuar

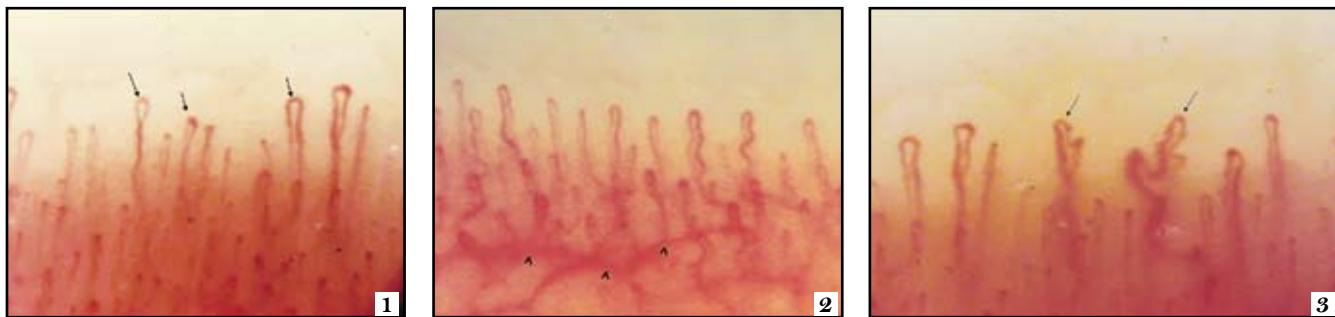


FIGURA 1. Sujeto sano. Los capilares tienen distribución y arquitectura homogénea. Nótese además la clásica forma “en horquilla” (flechas).

FIGURA 2. Sujeto sano. Representación del plexo venoso subpapilar (cabezas de flecha).

FIGURA 3. Sujeto sano. Se observan algunos capilares tortuosos en el interior de las papilas dérmicas (flechas).

tuarse en otros sitios, como la conjuntiva ocular, la zona mamaria periareolar y la mucosa labial.

Se trata de un examen no invasivo y de fácil ejecución, que se puede practicar con instrumentos de uso común, como un oftalmoscopio o un microscopio de luz, hasta otros más refinados, como sistemas digitalizados de videocapilaroscopia, de frecuente empleo en el campo dermatológico.

Breve historia

En el siglo XIX, el físico italiano Giovanni Rasori mostró las anomalías capilares de una conjuntiva inflamada usando un lente con aumento. Al principio del siglo XX, Hutchinson mostró los cambios microvasculares de pacientes con fenómeno de Raynaud secundario. Posteriormente, fue olvidada por un largo período, hasta que Maricq y LeRoy volvieron a estimular su uso a mediados del siglo XXI⁵.

Técnicas básicas de ejecución

El paciente debe estar en reposo, al menos, por 15 minutos antes de que se practique el examen, evitando temperaturas extremas. La capilaroscopia del lecho ungular se hace a una temperatura ambiente entre 20°C y 22°C, en todos los dedos exceptuando aquellos con infecciones, traumas recientes del lecho ungular o manicura⁶. El cuarto y el quinto dedos ofrecen una ventaja sobre los otros, debido a que la piel en éstos es más transparente⁷. Siempre, el paciente debe estar sentado, con la mano examinada a la altura del corazón. Antes de la capilaroscopia del lecho ungular, se aplica una gota de aceite de inmersión con el fin de evitar el reflejo de la luz y hacer más transparente la epidermis.

Características del cuadro capilaroscópico normal

Se valora la hilera distal de los capilares más próxima al pliegue ungular⁸. Los capilares corren paralelos a la superficie cutánea en el lecho ungular, mientras que en otras partes son perpendiculares a la superficie cutánea. Normalmente, se visualizan de 7 a 12 por milímetro, dispuestos en empalizada⁹. Allí adoptan la forma de horquilla o de U invertida y existen uno o varios en cada papila dérmica. Cada horquilla está compuesta por una rama de arteriola aferente y una venosa eferente, que se unen distalmente para ser vistas en la forma característica en la capilaroscopia. Estas ramas son simétricas, con morfología homogénea, y pueden medir de 200 a 250 µm de longitud (**FIGURA 1**). Por debajo de varias filas de capilares, pueden verse unos vasos de mayor tamaño que representan el plexo venoso subpapilar en el 60% de la población normal (**Figura 2**)¹⁰.

Las personas sanas presentan los capilares de distribución, morfología y diámetro homogéneos, además de una arquitectura uniforme; sin embargo, hasta un 10% de los sujetos normales tienen capilares ligeramente ondulados. (**FIGURA 3**)¹¹. Es de anotar que la presencia de anomalías capilaroscópicas aisladas no indica enfermedad reumática (**Figura 4**)^{12,13}.

Métodos de imágenes para el estudio del lecho ungular

Los capilares del lecho ungular pueden ser visualizados con un oftalmoscopio o un microscopio óptico convencional, aunque tienen pobre rendimiento comparados con la esteromicroscopía y macrofotografía^{14,15}. El dermatoscopio de bolsillo ha demostrado ser una herramienta

Tipo de pérdida	Grado
Ninguna área de pérdida	0
Una o dos áreas de pérdida discontinua	1
Más de dos áreas de pérdida discontinua	2
Áreas de pérdida extensas y confluentes	3

El índice final se calcula de la media de 2 grados obtenidos en los dedos.

TABLA 1. Clasificación de áreas avasculares²⁰.

alternativa para el análisis del lecho ungular, con resultados comparables a los instrumentos más sofisticados¹⁶. Actualmente, la videocapilaroscopia con sondas ópticas representa el mejor método para valorar las anomalías microvasculares de las enfermedades reumáticas, ya que permite una valoración panorámica y dinámica del lecho ungular y un correcto estudio del flujo sanguíneo. Su mayor desventaja es la prolongada curva de aprendizaje y estandarización del método^{17,18}. La presión ejercida en la superficie ungular puede interrumpir el flujo sanguíneo capilar, lo cual no solamente altera la calidad de las imágenes, sino también, dificulta su interpretación¹⁹.

Principales alteraciones en la capilaroscopia del lecho ungular

Con esta técnica se pueden observar las siguientes anomalías:

- 1) Presencia de capilares agrandados o capilares gigantes.
- 2) Hemorragias.
- 3) Pérdida de capilares.
- 4) Desorganización de la red vascular.
- 5) Capilares ramificados o arborescentes.



FIGURA 4. Esclerosis sistémica. Cuadro capilaroscópico en fase temprana. Se evidencian hemorragias (cabezas de flecha) con distribución capilar preservada.

FIGURA 5. Esclerosis sistémica. Patrón capilaroscópico lento caracterizado por hemorragias (cabezas de flecha), pérdida de la arquitectura capilar acompañada de capilares ramificados (flecha) y megacapilares (flecha curva).

FIGURA 6. Esclerosis sistémica. Patrón capilaroscópico de fase activa tardía. Se observa angiogénesis (cabezas de flecha) intercalada con áreas netamente avasculares (círculos).

Un capilar se considera gigante cuando su diámetro supera 4 a 8 veces el valor normal de dos capilares adyacentes y, megacapilar, cuando su diámetro es mayor de 10 veces o mayor de 5 μm⁹.

Un área avascular consiste en una región de la hilera distal donde faltan los capilares en un área, al menos, de 3 mm. Existe una escala que cuantifica esta pérdida (**TABLA 1**). La pérdida vascular puede ser focal o difusa. Para determinarla se recomienda contar el número de capilares por milímetro y, para una mayor representatividad, se deben contar 2 a 3 milímetros. Una disminución en el número de capilares (menos de 30 en 5 mm en la hilera distal) debe considerarse muy sugestiva de alteración del tejido conectivo.

Cualquier cambio en la disposición normal de los capilares representa una alteración en la arquitectura. El hallazgo más característico de la angiogénesis es la presencia de capilares ramificados y muy tortuosos.

Patrones capilaroscópicos en enfermedades reumáticas

Esclerodermia

La capilaroscopia del lecho ungular muestra hallazgos característicos de la enfermedad en 80% a 95% de los casos^{21,22}. En la esclerosis sistémica hay una microangiopatía que se inicia con daño del capilar y progresiona hasta una fase de fibrosis con pérdida de los mismos y algunas áreas de nueva irrigación sanguínea. En la capilaroscopia del lecho ungular se pueden observar megacapilares (4 a 10 veces el tamaño normal), áreas avasculares (menos de 1 mm o menos de 6 asas por mm). Otras alteraciones son hemorragias y capilares tortuosos o ramificados. Maricq *et al.* clasificaron los patrones de la esclerodermia en dos grupos: activo (pérdida moderada o grave de los capilares) y lento (capilares tortuosos o megacapilares con

Fase	Distribución capilar	Capilares dilatados / megacapilares	Hemorragias	Pérdida capilar
Temprana	Preservada	+	+	-
Activa	Leve desorganización	++	++	++
Tardía	Gran desorganización	+	+	+++

TABLA 2. Patrones de esclerodermia en capilaroscopia del lecho ungular.



FIGURA 7. Lupus eritematoso sistémico. Presencia de capilares tortuosos y ramificados.

mínima pérdida de capilares²³. Posteriormente, Cutolo describió tres patrones haciendo alusión a la evolución de la enfermedad: temprano, activo y tardío (FIGURAS 4-6)²⁴. La TABLA 2 ilustra las características de los patrones de la esclerodermia.

Los capilares dilatados y gigantes junto con las hemorragias son los hallazgos más precoces en la esclerosis sistémica, pero en la enfermedad avanzada no es común verlos. Los tres patrones se correlacionan con el fenómeno de Raynaud y la duración de la enfermedad. También se ha estudiado la relación con anticuerpos, y se ha encontrado que la positividad del anticuerpo anti Scl-70 es más común en los patrones temprano y activo²⁵. El patrón capilaroscópico de esclerodermia no es exclusivo de la esclerosis sistémica, a menudo se presenta en la dermatomiositis; puede ocurrir en el fenómeno de Raynaud y en la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (TABLA 3). Otras entidades no reumatológicas en las cuales se ha reportado este patrón, son la intoxicación por cloruro de vinilo, el síndrome de aceite tóxico y en trabajadores de martillos neumáticos^{11,26}.

Ricciere *et al.* demostraron la utilidad diagnóstica y de pronóstico de la capilaroscopia del lecho ungular en la esclerosis sistémica, como también hallazgos más serios en estos pacientes con anticuerpos anti-endoteliales, lo cual sugiere el papel patogénico en el daño microvascular.²⁷ Apoyando lo anterior, en otro estudio de 101

Enfermedad	N	%
Fenómeno de Raynaud	185	12,9
Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo	65	13,8
Lupus eritematoso sistémico	47	8,5
Dermatomiositis	26	26,9
Artritis reumatoide	14	0
Síndrome de Sjögren	7	0
Esclerosis sistémica difusa	16	87,5
Esclerosis sistémica limitada	86	61,6

TABLA 3. Patrón de esclerodermia en enfermedades reumáticas.³¹

pacientes con esclerosis sistémica, 67% cumplieron los criterios del American College of Rheumatology para esclerodermia y, al adicionar las anomalías en la capilaroscopia del lecho ungular, la sensibilidad se incrementó a 99% usando un dermatoscopio²⁸. La capilaroscopia del lecho ungular puede mostrar los cambios de la microcirculación luego del tratamiento. En casos de esclerosis sistémica grave, después del tratamiento con trasplante de células madres autólogas más ciclofosfamida en dosis altas, hubo mejoría del patrón de esclerosis sistémica a la capilaroscopia del lecho ungular²⁹, lo que no ocurrió luego del tratamiento con bosentán³⁰.

Lupus eritematoso sistémico

Los cambios capilaroscópicos observados en el lupus eritematoso sistémico son inespecíficos. Se ha reportado aumento en la tortuosidad, asas elongadas, capilares agrandados (no megacapilares) y ramificados, como también aumento de la visibilidad del plexo venoso subpapilar (FIGURA 7)³². El hallazgo más típico en la capilaroscopia del lecho ungular es la presencia de capilares en sacacorchos o en tirabuzón^{33,34}. Furtado *et al.* estudiaron 100 pacientes con lupus eritematoso sistémico y encontraron una asociación estadísticamente significativa ($p=0,01$) entre la alteración en la capilaroscopia del lecho ungular y la presencia de fenómeno de Raynaud, como también con el anti-U1 RNP (U1 ribonucleoproteína)³⁵. En un estudio retrospectivo de 123 pacientes se reportó un patrón inespecífico en 35,8%, con una correlación sig-



FIGURA 8. Síndrome de Sjögren. Se aprecian capilares dilatados y tortuosos (flechas), con regiones de angiogénesis.

FIGURA 9. Síndrome antifosfolípido. El cuadro capilaroscópico se caracteriza por la presencia de hemorragias simétricas (cabezas de flecha) y alteraciones de la microarquitectura capilar en general.

FIGURA 10. Dermatomiositis. Importante fenómeno de angiogénesis (flechas) con pérdida de la arquitectura normal.

nificativa con el Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) ($p=0,0001$).³⁶ Bongard *et al.* hallaron cambios capilaroscópicos anormales en 54,5% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico y ACL (Anticardiolipinas) positivos³⁷.

Un estudio reciente demostró la relación entre los cambios en la capilaroscopia del lecho ungual, los marcadores de activación celular y los hallazgos clínicos de lupus eritematoso sistémico, lo que sugiere un papel importante para las anomalías microvasculares en las manifestaciones clínicas de la enfermedad³⁸.

Síndrome de Sjögren

No existe un patrón específico de la capilaroscopia del lecho ungual en el síndrome de Sjögren. El patrón de esclerodermia encontrado en la enfermedad se relacionó con la presencia de fenómeno de Raynaud y anticuerpos anti-centrómero³⁹. Por lo tanto, la capilaroscopia puede utilizarse para valorar los cambios microvasculares en el síndrome de Sjögren, especialmente en pacientes con fenómeno de Raynaud y anticuerpos anti-centrómero (FIGURA 8)⁴⁰.

Síndrome antifosfolípido

El hallazgo cardinal del síndrome antifosfolípido es la trombosis. Las manifestaciones trombóticas en el síndrome antifosfolípido ocasionan daño en la microcirculación⁴². En un estudio se reportaron microhemorragias simétricas en la capilaroscopia del lecho ungual, principalmente en los pacientes con ACL (Anticardiolipinas) Ig G e Ig M positivas (FIGURA 9)⁴¹.

Enfermedad mixta del tejido conectivo

En más de la mitad de los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo, puede observarse un patrón de esclerodermia y, en 15% a 20%, un patrón de capilares

arborescentes como en el lupus eritematoso sistémico. Se ha sugerido que el patrón de esclerodermia en la enfermedad mixta del tejido conectivo pudiera tener implicaciones de pronóstico, como mayor actividad de la enfermedad y una mayor necesidad de terapia agresiva⁴³.

Dermatomiositis

En un estudio de dermatomiositis juvenil en 13 niños, la capilaroscopia del lecho ungual mostró una excelente correlación con la actividad de la enfermedad, por lo cual se propone como una herramienta útil para el diagnóstico y el seguimiento de las miopatías inflamatorias⁴².

Se ha descrito un patrón bien definido en la dermatomiositis, similar al patrón de esclerodermia (FIGURA 10). Las características más frecuentes son asas capilares agrandadas, pérdida de capilares, desorganización de la arquitectura normal, capilares arborescentes y hemorragias capilares⁷.

Alteraciones capilaroscópicas en otras enfermedades

En la psoriasis, el componente microvascular parece jugar un papel fisiopatológico importante^{43,44}. En 80% de los casos, la capilaroscopia del lecho ungual muestra alteraciones manifestadas por disminución discreta del número de capilares, y capilares cortos, ingurgitados y con tortuosidades distales⁴⁵⁻⁵⁰. En las placas de psoriasis, los capilares se dirigen hacia la zona marginal (FIGURA 11)⁵¹. En algunas lesiones cutáneas de la psoriasis, lo mismo que en la dermatomiositis, pueden observarse capilares en forma de espiral⁵². Recientemente, se encontraron capilares tortuosos y dilatados mediante videodermatoscopia, en 15/32 pacientes con psoriasis palmo-plantar confirmada por histología⁵³. La capilaroscopia del lecho ungual pudiera servir para diferenciar entre psoriasis y dermatitis seborreica del

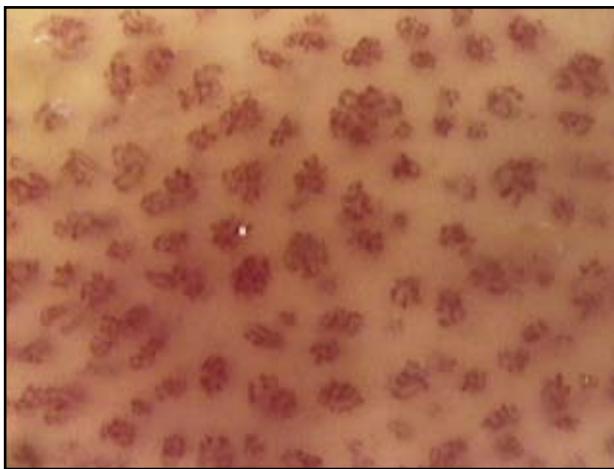


FIGURA 11. Psoriasis. Se aprecian capilares “enanos” en dirección hacia el margen de la lesión.



FIGURA 12. Acrocirosis. Presencia de capilares dilatados de manera homogénea.

cuero cabelludo, ya que sólo se encontró el patrón típico en la primera⁵⁴.

La acrocirosis se manifiesta por coloración simétrica y violácea de los pies y las manos, con frialdad de las mismas, más comúnmente vista en mujeres jóvenes. Los hallazgos capilaroscópicos más frecuentes son asas dilatadas homogéneamente, con visualización del plexo venoso subpapilar y una reducción ligera de la densidad capilar (**FIGURA 12**).

Otra entidad en la cual se observan cambios capilaroscópicos es la microangiopatía traumática, como la producida por la manicura. Las alteraciones más frecuentes son capilares con ramos cortos, micropetequias de distribución focal y visualización de capilares en el segmento de transición.

En la enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo con fenómeno de Raynaud, se presentan frecuentemente hallazgos inespecíficos como capilares dilatados y tortuosos⁵⁵.

En diversas enfermedades se han descrito anomalías capilaroscópicas, como en telangiectasias benignas hereditarias⁵⁶, crioglobulinemia mixta⁵⁷, artritis reumatoide⁵⁸ y fiebre mediterránea familiar⁵⁹.

Utilidades clínicas

Una de las indicaciones más importantes de la capilaroscopia del lecho ungular es el fenómeno de Raynaud. Entre los pacientes con fenómeno de Raynaud primario, 10% a 13% desarrollan uno secundario^{60,61}. De los enfermos con el mismo y autoanticuerpos o anomalías capilaroscópicas, 15% a 20% terminan por desarrollar

una enfermedad del tejido conectivo en dos años⁶². Por lo tanto, se recomienda realizar semestralmente capilaroscopia del lecho ungular en casos de fenómeno de Raynaud primario, para detectar la transición al secundario de una manera temprana y confiable.

También es útil en el reconocimiento precoz de la esclerosis sistémica, la dermatomiositis y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, en la ayuda diagnóstica de la enfermedad indiferenciada del tejido conjuntivo y en la correlación de pronóstico y evolución de la esclerosis sistémica.

Aunque hay pocos estudios en niños y adolescentes, la capilaroscopia del lecho ungular pudiera ser un método importante en la valoración de la enfermedad reumatológica en pediatría⁶³.

En un reporte de 30 pacientes se mostró que la capilaroscopia del lecho ungular ayuda de manera precoz y efectiva en el diagnóstico temprano de anomalías en el flujo vascular sanguíneo en dedos reimplantados⁶⁴.

Referencias

1. Marquet R, Vilardell M. Capilaroscopia. Med Clin (Barc). 1986;86:380-2.
2. Houtman PM, Kallenberg CG, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. An analysis of patterns discriminating patients with and without connective tissue disease. J Rheumatol. 1986;13:556-63.
3. Statham BN, Rowell NR. Quantification of the nailfold capillary abnormalities in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. Acta Derm Venereol. 1986;66:139-43.
4. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic

- sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990;16:75-91.
5. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi M, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:1093-108.
 6. Cutolo M, Pizzorni C, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:437-52.
 7. Cortes S, Cutolo M. Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases. *Acta Reum Port.* 2007;32:29-36.
 8. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F, Scricciolo V, Innocente S. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology.* 1994;45:37-42.
 9. Da Silva L, Lima A, Pucinelli M, Atra E, Andrade L. Capillaroscopia panorâmica periungueal e sua aplicação em doenças reumáticas. *Rev Ass Med Brasil.* 1997;43:69-73.
 10. Andrade LE, Gabriel Júnior A, Assad RL, Ferrari AJ, Atra E. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;20:21-31.
 11. Lee P, Leung FY, Alderdice C, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semi-quantitative assessment. *J Rheumatol.* 1983;10:930-8.
 12. Gibson W, Bosley P, Griffiths R. Photomicrographic studies on the nailbed capillary networks in human control subjects. *J Nerv Ment Dis.* 1956;122:219-31.
 13. Norris AS, Chowning JR. Capillary morphology of the nailfold in the mentally ill. *J Neuropsych.* 1963;5:225-34.
 14. Wong M, Highton J, Palmer D. Sequential nailfold capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Ann Rheum Dis.* 1988;47:53-61.
 15. Lefford F, Edwards J. Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis. *Ann Rheum Dis.* 1986;45:741-9.
 16. Bergman R, Sharony L, Schapira D, Nahir MA, Balbir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol.* 2003;139:1027-30.
 17. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27:155-60.
 18. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3023-30.
 19. Grassi W, De Angelis R. Capillaroscopy: questions and answers. *Clin Rheumatol.* 2007;26:2009-16.
 20. Lee P, Leung F, Alderdice C, Armstrong S. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol.* 1983;10:930-8.
 21. Juanola X, Sirvent E, Reina D. Capillaroscopia en las unidades de reumatología. Usos y aplicaciones. *Rev Esp Reumatol.* 2004;31:514-20.
 22. Grassi W, Del Medico P, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopy findings. *Semin Arthritis Rheum.* 2001;30:397-402.
 23. Maricq H, Leroy E, D'Angelo W. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1980;23:183-9.
 24. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000;27:155-60.
 25. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004;43:719-26.
 26. Rivera J, López J, Álvaro G. Microscopía capilar del pliegue ungual en el fenómeno de Raynaud: utilidad para el diagnóstico precoz de esclerodermia. *Rev Clin Esp.* 1985;177:7-10.
 27. Riccieri V, Germano V, Alessandri C, Vasile M, Ceccarelli F, Sciarri I, et al. More severe capillaroscopy findings and endothelial cell antibodies. Are they useful tools for prognostic use in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26:992-7.
 28. Hudson M, Taillefer S, Steele R. Improving the sensibility of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:754-7.
 29. Miniati I, Guiducci M, Conforti M, Rogai V, Fiori G, Cinelli M, et al. Autologous stem cell transplantation improves microcirculation in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:94-8.
 30. Moore T, Vail A, Herrick A. Assessment of digital vascular structure and function in response to bosentan in patients with systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:363-4.
 31. Nagy Z, Czirjak L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:62-8.
 32. Candela M, Pansoni A, De Carolis ST, Pomponio G, Corvetta A, Gabrielli A, et al. Nailfold capillary microscopy in patients with antiphospholipid syndrome. *Recenti Prog Med.* 1998;89:444-9.
 33. Kenik J, Maricq H, Bole G. Blind evaluation of the diagnostic specificity of nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases. *Arthritis Rheum.* 1981;24:885-91.
 34. Tosti A. The nail apparatus in collagen disorders. *Semin Dermatol.* 1991;10:71-6.
 35. Furtado R, Pucinelli M, Cristo V, Andrade L, Sato E. Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus.* 2002;11:35-41.
 36. Ingegnoli F, Zeni S, Meani L, Soldi A, Lurati A, Fantini F. Evaluation of nailfold videocapillaroscopic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheum.* 2005;11:295-8.
 37. Bongard O, Bounameaux H, Miescher PA, De Moerloose P. Association of anticardiolipin antibodies and abnormal nailfold capillaroscopy in patients with systemic lupus. *Lupus.* 1995;4:14-21.
 38. Kuryliszyn-Moska A, Ciolkiewicz M, Klimiuk PA, Sierakowski S. Clinical significance of nailfold capillaroscopy in systemic lupus erythematosus: correlation with endothelial cell activation markers and disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2009;38:38-45.
 39. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli F, Moutsopoulos H.

- Microvascular abnormalities in Sjögren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38:826-30.
40. Capobianco K, Xavier R, Bredemeier M, Restelli V, Brenol J. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome: clinical and serological correlations. *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:789-94.
 41. Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. Nailfold videocapillaroscopy abnormalities in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2000;27:1574-6.
 42. Nascif A, Terreri M, Len C, Andrade L, Hilario M. Inflammatory myopathies in childhood: correlation between nailfold capillaroscopy findings and clinical and laboratory data. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:40-5.
 43. Leung Y, Tam L, Kum E, Li E. Psoriatic arthritis as a distinct disease entity. *J Postgrad Med*. 2007;53:63-71.
 44. Mease P. Psoriatic arthritis update. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006;1:25-31.
 45. Ohtsuka T, Yamakage A, Miyachi Y. Statistical definition of nailfold capillary pattern in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 1994;33:779-82.
 46. Zaric D, Worm AM, Sthal D, Clemmensen OJ. Capillary microscopy of the nailfold in psoriatic and rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum*. 1981;10:249-52.
 47. Bhushan M, Moore T, Herrick A, Griffiths C. Nailfold videocapillaroscopy in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2000;142:1171-6.
 48. Bull R, Bates D, Mortimer P. Intravital video-capillaroscopy for the study of microcirculation in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1992;126:436-45.
 49. Okada N, Nakatani S, Okawa K, Sato K, Yoshikawa K. Video macroscopic study of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25:1077-8.
 50. Cutolo M, Sulli A, Secchi M, Olivieri M, Pizzorni C. The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:1093-108.
 51. De Angelis R, Bugatti L, Del Medico P, Nicolini M, Filosa G. Videocapillaroscopic findings in the microcirculation of the psoriatic plaque. *Dermatol*. 2002;204:236-9.
 52. Ryan T. Microcirculation in psoriasis: blood vessels, lymphatics and tissue fluid. *Pharmacol Ther*. 1980;10:27-64.
 53. Micali G, Nardone B, Scuderi A, Lacarrubba F. Videodermatoscopy enhances the diagnostic capability of palmar and/or plantar psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2008;9:119-22.
 54. Rosina P, Zamperetti M, Giovanni A, Girolomoni G. Videocapillaroscopy in the differential diagnosis between psoriasis and seborrheic dermatitis of the scalp. *Dermatol*. 2007;214:21-4.
 55. De Angelis R, Cerioni A, Del Medico P, Blasetti P. Raynaud's phenomenon in undifferentiated connective tissue disease. *Clin Rheumatol*. 2005;145-51.
 56. De Angelis R, Bugatti L, Del Medico P, Filosa G. Hereditary benign telangiectasia: videocapillaroscopic findings. *Dermatol*. 2003;206:260-2.
 57. Rossi D, Mansouri M, Baldovino S, Gennaro M, Naretto C, Alpa M, et al. Nailfold videocapillaroscopy in mixed cryoglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:2245-9.
 58. Altomonte L, Zoli A, Galossi A, Mirone L, Tulli A, Martone F, et al. Microvascular capillaroscopic abnormalities in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:83-6.
 59. Dinc A, Melikoglu M, Korkmaz C, Fresko I, Ozdogan H, Yazici H. Nailfold capillary abnormalities in patients with familiar Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(Suppl.24):S42-4.
 60. Planchon B, Pistorius M, Beurrier P, De Faucal P. Primary Raynaud's phenomenon: age of onset and pathogenesis in a prospective study of 424 patients. *Angiology*. 1994;45:677-86.
 61. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis and the frequency, rates, predictors of transition to secondary disease. *Arch Intern Med*. 1998;158:595-600.
 62. Zuffery P, Depairon M, Chamot A, Monti M. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities: a six year follow-up study. *Clin Rheumatol*. 1992;11:536-41.
 63. Petry D, Terreri M, Len C, Hilário M. Capilaroscopia periumgual em crianças e adolescentes com doenças reumáticas: uma revisão de literatura. *Acta Reumatol Port*. 2008;33:395-400.
 64. Lu W, Wang D, Liu L, Xiong J, He Q. Nailfold capillary observation in replanted severed fingers. *Microsurgery*. 2008;28:13-6.

Manejo de la psoriasis con luz ultravioleta A más psoraleno (PUVA) y luz ultravioleta B (UVB)

Use of ultraviolet light A plus psoralens (PUVA) and ultraviolet light B (UVB) in the treatment of psoriasis.

Juliana Calle¹, Ana María Rivas², María Carolina Ruiz¹, María Adelaida Sánchez¹, María Cristina Trujillo², Sol Beatriz Jiménez¹, Ángela Zuluaga¹.

1. Universidad CES, Medellín, Colombia.

2. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia:

María Carolina Ruiz.

Email:mcaroruiz@gmail.com

Recibido: 16 de junio de 2009.

Aceptado: 30 julio de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

Los grandes avances en el conocimiento de la inmunopatogénesis de la psoriasis en los últimos 10 años han llevado a la introducción de la terapia biológica. Sin embargo, la fototerapia sigue siendo un excelente recurso terapéutico para la enfermedad moderada a grave, no sólo por los bajos costos y relativa seguridad, sino por su gran efectividad, y siempre debe ser tenida en cuenta antes de someter al paciente a tratamientos con agentes biológicos. Infortunadamente, cada vez se realizan menos trabajos de investigación en fototerapia y, por lo tanto, se publican pocos artículos en la literatura médica sobre este tema.

Siendo el Centro Dermatológico CES, Sabaneta, un centro de referencia en fototerapia desde 1995, quisimos combinar la revisión de la literatura con la experiencia acumulada durante estos años para publicar una actualización y recomendaciones para el uso de la fototerapia en psoriasis.

PALABRAS CLAVE: fototerapia, PUVA, terapia, psoriasis.

Summary

The great advancements in the understanding of the immunopathogenesis of psoriasis in the last 10 years have lead to the introduction of biologic therapy. However, phototherapy continues to be an excellent therapeutic resource for moderate to severe disease, not only due to its low costs and relative safety, but also to its high effectiveness, and must be considered as an option before initiating a patient on biologic treatments.

Unfortunately, less and less research is carried out on phototherapy, and thus, few articles are published on this subject in the literature.

Being the Centro Dermatológico CES, Sabaneta, a reference center for phototherapy since 1995, we aimed to combine a review of the literature with the experience accumulated during these years to publish certain treatment guidelines for the use of phototherapy in psoriasis.

KEY WORDS: phototherapy, PUVA, psoriasis.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica que afecta, aproximadamente, 1% a 3% de la población mundial. Se

caracteriza por una alteración en el proceso de recambio epidérmico, que afecta la piel y las uñas.

Se han utilizado múltiples métodos de clasificación de la psoriasis de acuerdo con sus características clínicas,

el porcentaje de área corporal comprometida y la severidad de las lesiones según el eritema, la descamación y la induración de las placas. En términos generales, se considera la induración como la característica de mayor gravedad, y la descamación y el eritema son menos relevantes¹. Las escalas de medición más utilizadas son el índice de gravedad del área de psoriasis (PASI, Psoriasis Area Severity Index), el porcentaje del área de superficie corporal comprometida (BSA, Body Superficial Area) y el índice de calidad de vida en dermatología (DLQI, Dermatologic Life Quality Index).

Las opciones terapéuticas para la psoriasis son múltiples y todas están encaminadas al control de la enfermedad, ya que en la actualidad no existe una curación efectiva. Entre estas modalidades se encuentran los tratamientos tópicos, los sistémicos y la radiación a partir de fuentes de luz artificial.

El tratamiento de la psoriasis debe ser individualizado y se recomienda la aplicación de dos escalas de medición de gravedad para realizar el enfoque terapéutico de estos pacientes.

Las principales metas del tratamiento son alcanzar un rápido control de la enfermedad, disminuir el porcentaje comprometido de superficie corporal, mantener la remisión a largo plazo, minimizar los efectos adversos y mejorar la calidad de vida del paciente².

Todos estos objetivos pueden lograrse exitosamente por medio de la fototerapia y la fotoquimioterapia. En los apartes siguientes se explican detalladamente la forma de aplicación de estas modalidades terapéuticas, sus indicaciones y contraindicaciones.

PUVA sistémico

Se define como el tratamiento que utiliza un fotosensibilizador oral (8 y 4 metoxipsoraleno) seguido de la exposición a radiación ultravioleta A (UVA). La terapia con PUVA se asocia a un aclaramiento rápido y significativo que cursa en el rango de 70% a 100%³, y remisiones por más de un año, reportadas en 40% de los pacientes con un ciclo de tratamiento hasta obtener aclaramiento de las lesiones⁴ y que asciende a 50% cuando reciben terapia de mantenimiento asociada⁶.

En la terapia con PUVA sistémico, el paciente puede recibir irradiación con UVA en todo el cuerpo o en áreas localizadas, por ejemplo, las palmas y las plantas.

Indicaciones

- Psoriasis vulgar con compromiso extenso.
- Regla de los “10”: se considera serio un compromiso de 10% o más de la superficie corporal, un puntaje PASI mayor o igual 10 o un puntaje mayor o igual a 10 en el índice de calidad de vida en dermatología^{1,3,50}.

- Formas eritrodérmicas y pustulosas.
- Incapacidad emocional o física.
- Resistencia a terapias anteriores.

Contraindicaciones

Absolutas

- Embarazo.
- Lactancia.
- Insuficiencia hepática.
- Hipersensibilidad a psoralenos.
- Uso concomitante de ciclosporina.

Relativas

- Cataratas (se puede usar en pacientes sin cristalino con adecuada protección ocular).
- Enfermedad cardiaca o intolerancia a la bipedestación prolongada.
- Tratamiento concomitante con fotosensibilizadores.
- Menores de 18 años.
- Mayores de 60 años.
- Tumores malignos cutáneos previos.
- Exposición previa a radiación ionizante, arsénico o ambos.
- Áreas cubiertas (por ejemplo, cuero cabelludo).
- PUVA con más de 150 sesiones acumuladas^{1,8}.

Evaluación previa al tratamiento

A todos los pacientes que vayan a ser sometidos a PUVA, se les deben practicar exámenes para evaluar la función hepática y una evaluación oftalmológica completa.

Protección ocular

Se recomienda el uso de lentes protectores con filtro UV (recomendado, UV 400) por 12 horas después del tratamiento con psoralenos (incluidos los tratamientos tópicos)¹.

Protección genital

Deben cubrirse los genitales en ambos sexos y los senos en las mujeres, por ser áreas con poca exposición solar que se queman más fácilmente.

Efectos adversos

- Agudos: eritema, dolor, xerosis, prurito y náuseas.
- Crónicos: fotoenvejecimiento, pigmentación y carcinogénesis¹.

Seguimiento

Deben practicarse exámenes de función hepática y evaluación oftalmológica cada año.

FOTOTIPO	DOSIS INICIAL (J/cm ²)	INCREMENTOS (J/cm ²)
I	1	0,5
II	1	1
III	2	1
IV	2	1
V	4	1
VI	4	1

TABLA 1. Dosis inicial de UVA, según fototipo de piel. Modificado de: Zanolli MD, Feldman SR. Phototherapy treatment protocols: for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. New York: Parthenon Publishing Group; 2000⁵¹.

Fase de aclaramiento

Los tratamientos se realizan tres veces por semana con 48 horas de intervalo entre las sesiones, como mínimo, ya que el eritema inducido por la UVA aparece a las 24 horas siguientes a la exposición, con un pico a las 48 horas; por este motivo, no deben hacerse tratamientos en días consecutivos³.

La dosis inicial de UVA se calcula según el fototipo y se aumenta progresivamente hasta obtener un eritema grado II, en el cual se mantiene la dosis con el fin de disminuir la radiación acumulada y, por lo tanto, los efectos secundarios (**TABLA 1**).

Los pacientes en terapia con PUVA deben ser examinados después de 15 a 30 sesiones de tratamiento para evaluar la respuesta. En el Servicio de Dermatología de la Universidad CES, se revisan cada 10 sesiones. Aquéllos que no hayan logrado una mejoría significativa, posiblemente requerirán más de 40 sesiones para obtener el aclaramiento. Estos pacientes son pobres candidatos al tratamiento prolongado con PUVA.

El aclaramiento, definido como una resolución de 95% o más de las lesiones, se obtiene usualmente con 24 sesiones. Una vez alcanzada la frecuencia de los tratamientos, debe disminuirse progresivamente en un periodo de 4 a 12 semanas y, luego, suspenderse. Se procura limitar a 50, aproximadamente, el número de sesiones por cada año⁵.

- Si al inicio de la terapia se presenta eritema sintomático, se usa la dosis previa a la aparición de los signos, y si aparecen ampollas, se suspende el tratamiento mientras se resuelve el cuadro, y se reinicia a una dosis menor.
- Si luego de 10 sesiones no se observa ninguna respuesta, se puede aumentar la dosis de UVA por encima de los niveles recomendados, siempre y cuando no se presenten quemaduras.

- Si el paciente incumple una sesión o falta una semana, no se hacen incrementos en la siguiente sesión: si falta 2 semanas, se disminuye un 25%; 3 semanas, 50%, y 4 semanas, se inicia nuevamente con la dosis mínima.
- Si pasadas 30 a 40 sesiones no se obtiene aclaramiento, se considera falla terapéutica y se recomienda iniciar otra opción terapéutica.

Tratamientos adicionales. Es difícil obtener aclaramiento en codos, rodillas y uñas, por lo que puede requerirse el doble de exposición en estas zonas, cubriendo el resto del cuerpo⁶. Los pacientes con un compromiso extenso de los brazos y las piernas pueden recibir una dosis adicional de 50% en estos sitios al terminar la sesión de exposición total del cuerpo⁵.

Cuando el paciente tiene lesiones en las palmas y plantas, luego del tratamiento corporal, puede pasar a la cámara de manos y pies por unos minutos adicionales.

Fase de mantenimiento. Según el British Photodermatology Group, las dosis de mantenimiento deben usarse sólo si se presentan rápidamente recaídas después del aclaramiento o cuando el sostenimiento no es posible con tratamientos tópicos¹. Sin embargo, la fase de mantenimiento sigue siendo motivo de controversia para algunos autores⁴⁵.

Se utiliza de forma constante la última dosis con la que se consiguió el aclaramiento y se inicia así:

M1: una sesión semanal por 4 semanas.

M2: una sesión cada 15 días por 4 sesiones.

M3: una sesión cada 3 semanas por 4 sesiones.

M4: una sesión cada 4 semanas por 4 sesiones.

La fototerapia PUVA debe suspenderse, si al terminar la fase M4 no se presentan recidivas de la enfermedad, o si se completan 200 sesiones o una dosis acumulada de 1.500 J/cm² (por aumento del riesgo de cáncer de piel que no sea melanoma).

Si durante las fases de mantenimiento se presenta recurrencia leve, se debe continuar igual o pasar a la fase de mantenimiento inmediatamente anterior. En caso de recurrencia grave, el paciente debe volver a la fase de aclaramiento.

Terapia combinada con PUVA

Su objetivo es actuar mediante diferentes mecanismos de acción para permitir un efecto sinérgico de los medicamentos, utilizándolos a menores dosis, disminuyendo los efectos secundarios y aumentando la efectividad individual de cada agente^{16,17}.

La terapia combinada se decide de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y la respuesta a los tratamientos previos, y pueden usarse desde medica-

mentos tópicos hasta medicamentos sistémicos combinados con el PUVA. Cuando se logra el aclaramiento, se suspende el tratamiento que genere mayor riesgo.

Es importante anotar que la combinación de PUVA con ciclosporina está contraindicada porque aumenta la incidencia de cáncer cutáneo que no sea melanoma².

Terapia tópica combinada con PUVA

Se usa en combinación o en tratamiento secuencial para pacientes con enfermedad más grave.

PUVA más esteroides tópicos. Los esteroides tópicos de gran potencia no se usan como piedra angular del tratamiento de la psoriasis con compromiso de más de 20% de la superficie corporal, dada la posibilidad de absorción sistémica de estos medicamentos y las complicaciones a las que esto llevaría. Sin embargo, pueden combinarse de manera segura con fotoquimioterapia para el tratamiento de brotes agudos. Debe iniciarse una disminución progresiva de los mismos para evitar la taquifilaxia⁸.

PUVA más calcipotriol. El calcipotriol es un análogo sintético de la vitamina D3. Es importante no aplicarlo antes ni inmediatamente después de la sesión de PUVA, ya que es fotolábil y puede inactivarse con la luz. Debe usarse el día siguiente a la terapia, al menos, dos horas después del tratamiento, o en la noche, luego de la sesión de fototerapia. Produce una mejoría leve y es útil en la inducción de aclaramiento¹⁶. En seguimientos a largo plazo no proporciona una mejoría adicional estadísticamente significativa, en comparación con la fotoquimioterapia sola^{11,17}.

PUVA más tazaroteno. El tazaroteno es un retinóide sintético que produce adelgazamiento de las placas de psoriasis. Debe evitarse su uso en mujeres embarazadas por ser teratógeno. No debe aplicarse antes de la exposición a la luz ultravioleta, porque induce fotosensibilidad¹⁷.

Terapia sistémica combinada con PUVA

Terapia combinada de PUVA más metotrexato. Su combinación es útil en el aclaramiento de lesiones de psoriasis en pacientes con enfermedad recalcitrante, historia de falla a la terapia PUVA y fototípos altos (pieles oscuras). El metotrexato se puede iniciar antes del PUVA para producir un adelgazamiento de las placas. Debe disminuirse la dosis de UVA para evitar reacciones fototóxicas. No es una combinación frecuentemente utilizada por el aumento de la incidencia de carcinoma escamocelular, ya que se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de esta neoplasia^{19,46} y por el efecto aditivo inmunosupresor de la radiación UVA y

el metotrexato. Está contraindicada en enfermedad hepática, depresión de la médula ósea y bajo coeficiente intelectual, ya que puede ser hepatotóxica, puede producir supresión medular y puede ser de difícil comprensión la administración semanal de este medicamento. El paciente debe abstenerse totalmente de ingerir alcohol.

El metotrexato se inicia tres semanas antes de la terapia PUVA. Se debe evitar la ingestión concomitante de psoralenos o metotrexato para disminuir el riesgo de hepatotoxicidad. Luego de dos semanas de iniciados los dos tratamientos, la dosis de metotrexato se disminuye a la mitad mientras las sesiones de PUVA continúan tres veces por semana hasta el aclaramiento, por lo menos, del 95%. Luego, se inicia la suspensión gradual de la terapia con PUVA. La combinación de metotrexato con PUVA debe mantenerse por uno o dos meses hasta inducir la fase de mantenimiento y, posteriormente, se suspende el metotrexato⁸.

Si luego de dos semanas de tratamiento combinado no se obtiene mejoría, se debe continuar con iguales dosis de metotrexato y aumentos de PUVA hasta lograr el aclaramiento⁴⁴.

Terapia combinada de PUVA más retinoides orales. Consiste en la terapia combinada de PUVA más retinoides orales (acitretín). Busca el aclaramiento más rápido de las lesiones de psoriasis, y la disminución de la dosis total de UVA y del número total de tratamientos en un tercio de la dosis total. Se aconseja su uso en pacientes con gran compromiso inflamatorio, como eritrodermia psoriásica y pustular generalizada^{5,18}.

La dosis diaria del acitretín es de 0,5 a 1 mg/kg, aunque puede disminuirse cuando se usa en terapia combinada con PUVA, con una dosis recomendada de 10 a 25 mg por día en dosificación diaria o interdiaria. El uso de PUVA y retinoides sistémicos es una de las combinaciones más potentes. El acitretín se inicia de 10 a 14 días antes del inicio del PUVA y, luego, se continúa con las dos terapias juntas hasta obtener aclaramiento de las lesiones. Debe tenerse precaución al iniciar la fotoquimioterapia, ya que los retinoides aumentan la fotosensibilidad.

Si la terapia con retinoides se inicia cuando el paciente ya está en un tratamiento con PUVA, debe disminuirse la dosis de UVA a la mitad y se continúa así por dos semanas para evitar quemaduras cutáneas.

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes deben ser evaluados con pruebas hepáticas y perfil lipídico, que se deben repetir a las 2, 4 y 8 semanas. Posteriormente, se realizan estos exámenes según el criterio médico.

Esta terapia está contraindicada en mujeres embarazadas o en edad fértil sin anticoncepción confiable durante el tratamiento y hasta dos años después de haberlo suspendido, y en pacientes con hipertrigliceridemia, falla hepática o falla renal¹⁸.

Terapia tópica con PUVA

PUVA tópico. Ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de varias dermatosis. Su principal ventaja es evitar los efectos secundarios de la terapia sistémica. Además, es una estrategia segura en niños¹³.

Puede usarse en dos modalidades:

- Aplicación tópica de metoxsalén en vehículo oleoso (Aquaphor®)
- Baño en agua con metoxsalén.

Está indicado en pacientes con disfunción hepática, intolerancia al medicamento por vía oral o trastornos gastrointestinales, uso concomitante de warfarina, por interacción medicamentosa con el psoraleno, y en formas localizadas de psoriasis como la palmoplantar.

Las ventajas del PUVA en crema cuando se compara con el PUVA en baños son el bajo costo, su fácil aplicación y que sólo fotosensibiliza las áreas tratadas⁴⁸.

Aplicación tópica de metoxalén al 0,1% en vehículo oleoso (Aquaphor®). El metoxalén se aplica con un algodón sobre las lesiones que van a ser expuestas a UVA y se deja bajo oclusión por 30 minutos. Las zonas de piel sana se deben cubrir con vaselina. Al momento de pasar a la cámara, se debe remover el exceso de ungüento con gasas para permitir la adecuada penetración de la luz. Se debe evitar que el paciente lleve el medicamento tópico a su casa para evitar que realice exposiciones adicionales¹⁴.

Es importante tener en cuenta que la aplicación de metoxalén tópico en vehículo oleoso, no solamente tiene efectos secundarios a nivel local, sino también a nivel sistémico porque alcanza a absorberse. Entre los efectos indeseados a nivel local cabe mencionar el eritema sintomático y la hipersensibilidad cutánea, que pueden persistir por más de una semana, y la hiperpigmentación asimétrica. Debido a que el medicamento puede alcanzar niveles séricos luego de la aplicación tópica, aunque se encuentran niveles más bajos que cuando se administra por vía oral⁴⁹, se hace imperativo que los pacientes eviten la exposición solar y utilicen protección ocular para evitar la formación de cataratas¹⁴.

Baños en agua con metoxalén. Se pueden sumergir todo el cuerpo o áreas localizadas como pies, manos o cuero cabelludo (PUVA en turbante).

En esta modalidad, se disuelve una tableta macerada de 10 mg de metoxalén en 10 litros de agua (solución al 0,001%). El paciente se sumerge total o parcialmente en la solución por 20 minutos, antes de exponerse a la cámara de PUVA. Después del tratamiento, el paciente debe lavarse para retirar el metoxalén residual que queda impregnado en la piel.

Los baños con PUVA se hacen dos veces por semana.

La dosis inicial de UVA siempre es de 0,5 J/cm², independientemente del fototipo cutáneo. Se recomienda hacer aumentos progresivos de 0,5 J/cm² hasta lograr resultados terapéuticos, sin sobrepasar dosis de 5 J/cm².

Tiene como ventajas sobre el esquema anterior que en éste se adquiere una pigmentación uniforme y la fotosensibilidad cutánea dura menos de 24 horas¹⁵.

Con esta modalidad también se hace necesario evitar la exposición solar y utilizar protección ocular, puesto que también se presenta absorción sistémica del medicamento¹⁵.

Fototerapia con luz ultravioleta B de banda estrecha

Ventajas

- No requiere fotosensibilizador.
- Es económico, aunque muchas Entidades Promotoras de Salud (EPS) no lo cuentan dentro del Plan Obligatorio de Salud (POS).
- No requiere protección ocular una vez finalizada la sesión.
- Puede usarse en todos los grupos etarios y aun durante el embarazo.
- Tiene menos efectos colaterales comparada con la fotoquimioterapia (PUVA), por lo que se ha considerado un tratamiento de primera línea en psoriasis, aunque en la literatura médica los trabajos aleatorios y controlados que comparan estas dos modalidades aún son escasos²⁰.

Desventajas

- Carcinogénesis, principalmente neoplasias cutáneas como el cáncer que no es melanoma²¹.
- Fotodaño.
- Envejecimiento prematuro.
- Reacciones fotoalérgicas.
- Conjuntivitis o queratitis, si no hay adecuada protección de los ojos durante la sesión de quimioterapia.
- Requiere más exposiciones que la terapia con PUVA para lograr el aclaramiento de las lesiones, es menos efectiva para pacientes con PASI alto y logra remisiones menos prolongadas, comparada con el PUVA²²⁻²⁴.

Indicaciones

- Psoriasis vulgar con compromiso extenso (regla de los "10")^{1,3,50}.
- Intolerancia o contraindicación a los psoralenos.
- Niños desde la etapa de lactantes mayores⁴⁷.
- Embarazo.

I - III (mJ/cm ²)	IV - VI (mJ/cm ²)
400	800
600	1.000
800	1.200
1.000	1.400
1.200	1.600
1.400	1.800

TABLA 2. Dosis mínima para eritema, según fototipo de piel. Modificado de: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th edition. New York: McGraw Hill; 2007⁵².

Fototipo	Dosis de inicio (mJ/cm ²)	Incrementos (mJ/cm ²)
I	300	100
II	300	100
III	500	100
IV	500	100
V	800	150
VI	800	150

TABLA 3. Dosis de inicio y patrón de aumento de UVB según el fototipo de piel.

Modificado de: Zanolli MD, Feldman SR. Phototherapy treatment protocols: for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. New York: Parthenon Publishing Group; 2000⁵¹.

- Pacientes con psoriasis en los cuales está indicada la fototerapia y contraindicada la fotoquimioterapia (falla hepática o renal).

Fase de aclaramiento

Se realiza tres veces por semana con un intervalo mínimo de 24 horas²⁴. Antes de la exposición a la luz UVB, el paciente debe protegerse con lentes que tengan filtro UV. También deben cubrirse los genitales, especialmente los masculinos, porque tienen mayor riesgo de desarrollar carcinoma escamocelular²⁶.

Se recomienda la aplicación de aceite mineral sobre las placas de psoriasis gruesas para aumentar la refracción de la luz, optimizando así los resultados²⁷.

El tiempo de exposición se calcula de acuerdo con las tablas establecidas por fototipo o por la dosis mínima para eritema.

Dosis mínima para eritema. Debe aplicarse en un área no expuesta al sol (cadera o muslo), la cual debe ser marcada y medida (diámetro de 2 cm²) y evaluada a las 24 horas. Se inicia con dosis de UVB, según el fototipo de piel (**TABLA 2**).

Semanas suspendidas	Reajuste)
1	Igual dosis
1-2	Disminuye 25%
2-3	Disminuye 50%
3-4	Reinicia

TABLA 4. Esquema de reajuste de dosis de UVB en caso de suspensión de la terapia. Modificado de: Zanolli MD, Feldman SR. Phototherapy treatment protocols: for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. New York: Parthenon Publishing Group; 2000⁵¹.

La prueba es positiva si se identifica eritema grado I. Las sesiones se inician con dosis de 50% a 70% de la dosis mínima para eritema. Los incrementos de 10% se realizan cada tres días durante las primeras 20 sesiones y, posteriormente, según la respuesta clínica, hasta lograr una aclaramiento del 95% de las lesiones^{28,29}. Se debe tener en cuenta que la dosis no debe sobrepasar cuatro veces la dosis mínima para eritema.

Los incrementos se realizan cada tres días de acuerdo con los valores de la **TABLA 3**, hasta lograr un aclaramiento del 95%.

Lo que se desea es mantener un eritema grado II (rosado) en las áreas tratadas, aunque incluso con dosis inferior a las que causan eritema, se puede lograr respuesta³⁰. Si por el contrario ocurre eritema acentuado asintomático, se disminuye la dosis en 10%, o si se presenta un eritema asociado a edema, dolor y ampollas, se debe posponer la siguiente exposición y reiniciar con una dosis de 50% de la inmediatamente anterior. Queda a criterio del médico tratante si se debe suspender la terapia ante este tipo de efectos secundarios.

Si el paciente incumple con el tratamiento, se debe reajustar la dosis (**TABLA 4**).

Fase de mantenimiento

Se inicia al lograr aclarar el 95% de las lesiones y se realiza así:

- Una sesión semanal por 4 semanas.
- Una sesión cada 2 semanas por 4 sesiones en las cuales, además, se disminuye 25% de la dosis.
- Una sesión al mes por 4 sesiones con disminución de 50% de la dosis máxima suministrada^{31,32}.

Aún no se ha estandarizado una dosis máxima de radiación; sin embargo, se recomienda no exceder los parámetros especificados en la **Tabla 5**.

Terapia combinada con UVB

Dado que la monoterapia con UVB no siempre es efectiva a largo plazo, la terapia combinada es una opción

Fototipo	Dosis (mJ/cm ²)
I	2000
II	2000
III	3000
IV	3000
V	5000
VI	5000

TABLA 5. Dosis máxima de UVB según el fototipo de piel. Modificado de: Zanolli MD, Feldman SR. Phototherapy treatment protocols: for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. New York: Parthenon Publishing Group; 2000.⁵¹

atractiva. Con ésta se logra disminuir la toxicidad de la UVB, al disminuir las necesidades de radiación. Además, es una medida que permite lograr un aclaramiento más rápido y mejorar el cumplimiento del paciente.

Entre los factores que se deben considerar para la elección de un agente en terapia combinada, están la seriedad de la enfermedad, la facilidad para aplicar o ingerir el medicamento, las expectativas del paciente, la historia de uso previo de terapia combinada, la eficacia, los efectos adversos, el costo y las enfermedades concomitantes.

Terapia sistémica combinada

Retinoides más UVB de banda estrecha. Esta combinación está indicada en pacientes con enfermedad recalcitrante o en aquéllos con historia de falla a la monoterapia con UVB.

Es útil puesto que los retinoides aceleran la respuesta a la fototerapia, reduciendo el número de sesiones para alcanzar el aclaramiento y, por lo tanto, la dosis acumulada de luz UVB^{33,34}. La combinación también permite utilizar una dosis más baja de acitretín, que sea efectiva, pero que produzca menos efectos adversos³⁵. Otro beneficio adicional del acitretín es su función como supresor tumoral, lo que disminuye la posibilidad de adquirir cáncer de piel durante y después de la terapia³⁶.

Se inician 10 mg diarios en dosificación diaria o interdiaria de acitretín, una o dos semanas antes de la terapia con UVB, y la dosis se ajusta de acuerdo con la respuesta clínica hasta llegar a 25 mg diarios. La dosis de UVB debe reducirse en un 50% una semana antes de iniciar el acitretín y la de inicio debe calcularse con base en la dosis mínima para eritema^{10,36}.

La terapia se realiza tres veces por semana, con incrementos semanales de 10% de la dosis mínima para eritema en las primeras 20 sesiones y, posteriormente, de acuerdo con la respuesta clínica. Una vez alcanzado

el aclaramiento, se suspende el acitretín y se continúa con UVB.

En cuanto al mantenimiento y el incumplimiento por parte del paciente, se aplican los mismos parámetros mencionados anteriormente³⁴.

Esta combinación es considerada como una de las más seguras en el tratamiento de la psoriasis moderada a grave, con pocos efectos adversos a largo plazo.

Los efectos adversos a corto plazo son alopecia, queilitis y fotosensibilidad, que disminuyen si se inicia con dosis pequeñas de retinóide sistémico y la UVB. La hiperlipidemia producida por acitretín debe ser vigilada constantemente y responde con gran efectividad a los hipolipemiantes. Por la posibilidad de efectos teratógenos de los retinoides, es imperativo evitar el embarazo durante el tratamiento y hasta por tres años después de suspender el acitretín³³.

Esta combinación está contraindicada en pacientes con trastornos hepáticos y dislipidemias graves que no puedan manejarse adecuadamente con los hipolipemiantes.

Metotrexato más UVB. Aunque ocurre un aclaramiento más rápido con esta combinación, es claro que se produce un efecto de rebote al suspender el metotrexato; por lo tanto, se sugiere no utilizarlo de forma rutinaria^{10,36}.

Terapia tópica combinada

Calcipotriol más UVB. El uso de esta combinación disminuye la dosis de radiación acumulada al producir un aclaramiento más rápido de las lesiones, aunque en algunos reportes esta diferencia no es estadísticamente significativa³⁷.

El calcipotriol debe aplicarse en capa delgada dos horas antes de iniciar la terapia con UVB y retirarse antes de la exposición o, idealmente, después de la sesión, ya que el medicamento es fotolábil. El uso de capas gruesas concomitantes con la exposición a luz UV disminuye la penetración de la misma³⁸⁻⁴⁰.

Tazaroteno más UVB. La terapia con tazaroteno (retinóide tópico) combinado con UVB, aumenta la efectividad de ambas modalidades y produce menos efectos adversos asociados a los retinoides^{41,42}.

El tazaroteno se aplica tres a cinco veces por semana, después de la exposición a la UVB, lo que disminuye el grosor de la placa y el umbral de eritema. Por lo tanto, la dosis de UVB debe disminuirse en 25% y aumentarse según respuesta clínica.

Entre los efectos secundarios que puede producir se encuentran el prurito, la irritación y la sensación de quemadura^{10,36}.

Esteroides más UVB. El uso concomitante de esteroides de mediana o alta potencia no reduce la dosis de radiación por UVB y, aunque disminuyen el grosor de la placa llevando a una respuesta inicial más rápida, no se han visto beneficios a largo plazo³⁶.

Luz UVB más emolientes. Se recomienda el uso concomitante de emolientes y fototerapia con UVB en el tratamiento de la psoriasis. El tratamiento previo con emolientes puede acelerar el aclaramiento de las lesiones en esta enfermedad²⁷.

Terapia con UVA o UVB más psicoterapia

Los pacientes con psoriasis presentan trastornos de la personalidad y síntomas depresivos asociados a su enfermedad. Las terapias psicológicas, tanto individuales como grupales, muestran un aclaramiento de las lesiones más temprano, tal como lo demostró un estudio realizado en el Servicio de Dermatología de la Universidad CES⁴³.

Conclusión

La fototerapia sigue siendo una excelente alternativa terapéutica en nuestro medio, en aquellos pacientes con psoriasis que presentan un compromiso extenso de la enfermedad.

El Servicio de Dermatología de la Universidad CES, en su sede de Sabaneta, posee un servicio de fototerapia desde 1995, el cual atiende un promedio de 100 pacientes diarios con diferentes enfermedades. La experiencia durante estos años de trabajo, además de la constante búsqueda bibliográfica, nos ha permitido concluir que la psoriasis es una enfermedad multifactorial en la cual se deben tratar los diferentes factores que pueden empeorar o agravar la enfermedad y es por esto que nuestro servicio cuenta con asistencia psicológica y grupos terapéuticos de apoyo para los pacientes con psoriasis.

El grupo de dermatólogos y enfermeras recibe un entrenamiento adecuado para el manejo de la psoriasis y las lámparas de fototerapia. El paciente recibe una inducción previa al inicio de la fototerapia, por parte del personal de enfermería, en la que se le explica claramente en qué consiste el tratamiento y se dan instrucciones, además de aclarar las dudas o inquietudes que puedan presentar.

En nuestro servicio los pacientes ingresan inicialmente a fototerapia con UVB de banda estrecha y, solamente si no se obtiene respuesta, aun después de una terapia combinada, tópica o sistémica, el paciente pasa a PUVA o en su defecto a terapia biológica.

La terapia psicológica es una herramienta valiosa para

mejorar la respuesta terapéutica, ya que permite que se acorte el tiempo del tratamiento, llegándose a necesitar menor dosis de luz ultravioleta. En el Centro Dermatológico CES-Sabaneta existen grupos de apoyo psicológico dirigidos por un grupo de profesionales en este campo, que se reúnen semanalmente, permitiéndole al paciente liberar su carga emocional y mejorar su calidad de vida.

La fototerapia está cubierta por el sistema nacional de salud, es fácil de implementar si se cuenta con los conocimientos necesarios, y la mayoría de los pacientes se muestran satisfechos con los resultados y asisten puntualmente a sus citas, dada la respuesta rápida a la terapia.

El Servicio de Dermatología de la Universidad CES ha podido desarrollar sus propias guías de manejo basadas en el seguimiento de los pacientes mediante una línea de investigación en fototerapia y psoriasis.

Pese a las múltiples opciones de tratamiento para la psoriasis, la fototerapia con luz ultravioleta B de banda estrecha y la PUVA continúan siendo excelentes opciones terapéuticas en estos pacientes, por lo que se hace necesario que los dermatólogos estén familiarizados con estas modalidades.

Es importante que aquellos servicios de dermatología que disponen de tratamientos con fototerapia posean protocolos actualizados para el manejo adecuado de los pacientes y sus enfermedades, dado que dicha experiencia permite hacer aportes importantes a la literatura con base en la experiencia de todos.

Referencias

1. British Association of Dermatologists. BAD guidance document for the general management of psoriasis. Clinical Guidelines British Academy of Dermatology. British Association of Dermatologists. C2008. Fecha de consulta: 18 de septiembre de 2007) Disponible en: <http://www.bad.org.uk/site/774/default.aspx>
2. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2005;53:S59-69.
3. Naldi L, Rzany B. Psoriasis (chronic plaque). BMJ Clin Evid. 2007;04:1706.
4. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. J Am Acad Dermatol. 1999;41:51.
5. Stern RS. Psoralen and ultraviolet a light therapy for psoriasis. N Engl J Med. 2007;357:682-90.
6. Warwick M. Psoralen ultraviolet A therapy in 2004. Photo-dermatol Photoimmunol Photomed. 2004;20:315-20.
7. Naldi L, Griffiths CE. Griffiths' traditional therapies in the management of chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2005;152:597-615.
8. Aaronson DS, Lebwohl M. Review of therapy of psoriasis: the prebiologic armamentarium. Dermatol Clin. 2004;22:379-88.

9. Hönigsman H. Phototherapy for psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2001;26:343-53.
10. Zanolli M. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. Dermatol Clin. 2004;22:397-406.
11. A. Nast AE I. Kopp AE M. Augustin. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. Arch Dermatol Res. 2007;299:111-38.
12. Hönigsman H. Phototherapy for psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2001;26:343-53.
13. Tpozo-Román; A Gonzales, Velasco-Vaquero ME, Nuñez-Cabezon M. Psoralen cream plus ultraviolet A photochemotherapy (PUVA cream). JEADV. 2006;20:136-142.
14. Gonzales-López A. Psoralen cream plus PUVA in psoriasis. Eur Acad Dermatol. 2005;20:136-42.
15. Nuñez-Cabezon M. Efectividad, PUVA gel Vs. PUVA baños. Arch Dermatol. 2005;153-63.
16. Torras H, Aliaga A, López- Estebaranz JM. A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. J Dermatol Treat. 2004;15:98-103.
17. Tzaneva S. A comparison of psoralen plus ultraviolet A (PUVA) monotherapy, tacalcitol plus PUVA and tazarotene plus PUVA in patients with chronic plaque-type psoriasis. Br J Dermatol. 2002;147:748-53.
18. Tanew A, Guggenbichler A, Höningmann H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. J Am Acad Dermatol. 1991;25:682-4.
19. Aaronson DS, Lebwohl M. Review of therapy of psoriasis: the prebiologic armamentarium. Dermatol Clin. 2004;22:379-88.
20. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, et al. British Association of Dermatologists. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. Br J Dermatol. 2004;151:283-97.
21. Pasker-de-Jong PC, Wielink G, van der Valk PG, van der Wilt GJ. Treatment with UV-B for psoriasis and nonmelanoma skin cancer: A systematic review of the literature. Arch Dermatol. 1999;135:834-40.
22. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Höningmann H. Narrow band UV-B phototherapy Vs. photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study. Arch Dermatol. 1999;135:519-24.
23. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1999;41:728-32.
24. Yones SS, Palmer RA, Garibaldino TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy Vs. narrowband UV-B therapy. Arch Dermatol. 2006;142:836-42.
25. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice Vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2002;147:973-8.
26. Stern RS, Members of the Photochemotherapy Follow up Study. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation: the Photochemotherapy Follow-up Study. N Engl J Med. 1990;322:1093-7.
27. Penven K, Leroy D, Verneuil L, Faguer K, Dompierre A. Evaluation of vaseline oil applied prior to UVB TL01 phototherapy in the treatment of psoriasis. Photodermatol Photomed. 2005;21:138-41.
28. Altiner DD, Ilknur T, Fetil E, Gunes AT, Ozkan S. Comparison of weekly and daily incremental protocols of narrowband ultraviolet B phototherapy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2006;20:1076-80.
29. Boztepe G, Akinci H, Sahin S, Karaduman A, Evans SE, Erkin G, et al. In search of an optimum dose escalation for narrow-band UVB phototherapy: is it time to quit 20% increments? J Am Acad Dermatol. 2006;55:269-71.
30. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleadeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrowband UVB is more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1999;40:893-900.
31. Stern RS, Armstrong RB, Anderson TF, Bickers DR, Lowe NJ, Harber L, et al. Effect of continued ultraviolet B phototherapy on the duration of remission of psoriasis: a randomized study. J Am Acad Dermatol. 1986;15:546-52.
32. Boztepe G, Karaduman A, Sahin S, Hayran M, Kolemen F. The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: a prospective randomized clinical trial. Int J Dermatol. 2006;45:245-50.
33. Ruzicka T, Sommerburg C, Braun-Falco O, Koster W, Lengen W, Lensing W, et al. Efficiency of acitretin in combination with UVB in the treatment of severe psoriasis. Arch Dermatol. 1990;126:482-6.
34. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. J Am Acad Dermatol. 1999;41:S22-4.
35. Kist JM, van Voorhees AS. Narrowband ultraviolet B therapy for psoriasis and other skin disorders. Adv Dermatol. 2005;21:235-50.
36. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2004;50:416-30.
37. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Williams HC, Griffiths CE. Combination regimens of topical calcipotriene in chronic plaque psoriasis: systematic review of efficacy and tolerability. Arch Dermatol. 2000;136:1536-43.
38. Molin L. Topical calcipotriol combined with phototherapy for psoriasis. The results of two randomized trials and a review of the literature. Calcipotriol-UVB Study Group. Dermatology. 1999;198:375-81.
39. Brands S, Brakman M, Bos JD, de Rie MA. No additional effect of calcipotriol ointment on low-dose narrow-band UVB phototherapy in psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1999;41:991-5.
40. Lebwohl M, Hecker D, Martínez J, Sapadin A, Patel B. Interactions between calcipotriene and ultraviolet light. J Am Acad Dermatol. 1997;37:93-5.

41. Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Vasilopoulos AI, Lue JC, Sefton J, et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:821-8.
 42. Behrens S, Grundmann-Kollmann M, Schiener R, Peter RU, Kerscher M. Combination phototherapy of psoriasis with narrowband UVB irradiation and topical tazarotene gel. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:493-5.
 43. Jiménez S, Plata M, Álvarez C. Comportamiento de la enfermedad en pacientes con psoriasis y vitíligo en el centro dermatológico CES Sabaneta, antes y después de una intervención psicológica. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2008;16:258.
 44. Chalela J, González C, Castro I. Guías de manejo de psoriasis. 1^a edición. Colombia. Editorial Nomos. 2008. p. 58-66.
 45. Radakovic S, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Failure of short-term psoralen and ultraviolet A light maintenance treatment to prevent early relapse in patients with chronic recurring plaque-type psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009;25:90-3.
 46. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg J. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:1001-17.
 47. Kiszewski AE, De Villa D, Scheibel I, Ricachnevsky N. An infant with acrodermatitis continua of Hallopeau: successful treatment with thalidomide and UVB therapy. *Pediatr Dermatol.* 2009;26:105-6.
 48. Grundmann M, Ludwig R, Zollner T, Ochsendorf F, Thaci D, Boehncke W, et al. Narrowband UVB and cream psoralen - UVA combination therapy for plaque -type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:734-9.
 49. Thomas SE, Sullivan JO, Balac N. Plasma levels of 8-methoxypsonalen following oral or bath water treatment. *Br J Dermatol.* 1991;125:56-8.
 50. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005;152:861-7.
 51. Zanolli MD, Feldman SR. Phototherapy treatment protocols: for psoriasis and other phototherapy responsive dermatoses. New York; Parthenon Publishing Group; 2000. p. 12-15.
 52. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. United States of America. McGraw Hill. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th edition. McGraw Hill; 2008 p. 810.
-
-
-

Estrés oxidativo y antioxidantes: cómo mantener el equilibrio

Oxidative stress and antioxidants: how to keep the balance.

Sara María Lozada,¹ Lucy García.²

1. Servicio de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

2. Facultad de Ciencias Básicas Médicas, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Correspondencia:

Lucy García

Email: lucyga47@hotmail.com

Recibido: 10 de agosto de 2009

Aceptado: 30 agosto de 2009

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

El estrés oxidativo originado por altas concentraciones de radicales libres y especies reactivas, derivadas de radicales o no, se considera causa de daño a los organismos vivos y a sus constituyentes celulares, de cáncer, de infecciones, de envejecimiento y de enfermedades inflamatorias y degenerativas, entre otras. Sin embargo, algunos de ellos, como el óxido nítrico, son necesarios e importantes para los procesos de señalización y otras funciones fisiológicas, como por ejemplo, el mantenimiento del tono vascular y la tensión de oxígeno, y para la producción de eritropoyetina.

Los tratamientos e investigaciones se enfocan cada vez más hacia cómo mantener el equilibrio o restablecer la homeostasis de óxido-reducción, para tratar los procesos patológicos y favorecer los fisiológicos.

PALABRAS CLAVE: antioxidantes, estrés oxidativo, oxidación, enzimas.

Summary

The oxidative stress originated by high concentrations of free radicals and radical-derived, non-radical reactive species, is considered cause of damage for living organisms and their cellular components, cause of cancer, infections, aging, inflammatory and degenerative diseases among others.

Nevertheless, some of them, such as nitric oxide, are necessary and important for the processes of signaling and other physiological functions, i.e., vascular tone maintenance, oxygen tension, and erythropoietin production.

Therapy and research are focused towards maintaining the balance or restoring the redox homeostasis to treat pathological processes and/or to favor physiological ones.

KEY WORDS: antioxidants, oxidative stress, oxidation, enzymes.

Introducción

La oxidación es un proceso electroquímico por el cual un ion o átomo pierde uno o varios electrones. Como resultado, se producen moléculas muy inestables, denominadas especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, que tienen electrones capaces de reaccionar con varios sustratos

orgánicos, tales como lípidos, proteínas y ADN¹. La oxidación de esas biomoléculas genera daño, compromete las funciones celulares normales y puede contribuir a estados patológicos². Entonces, aunque estas reacciones de oxidación son necesarias para obtener energía para un adecuado funcionamiento celular, un desequilibrio entre la producción de especies reactivas y los mecanismos

RADICALES LIBRES		NO RADICALES	
ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO		ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO	
<ul style="list-style-type: none"> •Superóxido: O_2^- •Hidroxilo: OH^- •Hidroperoxilo: $HO_2^.$ •Carbonato: CO_3^{2-} •Peroxióxido: $RO_2^.$ •Alcoxi: RO^- •Radical de dióxido de carbono: CO_2^- •Oxígeno de orbital único 		<ul style="list-style-type: none"> •H_2O_2 •Ácido hipobromoso: HOBr^a •Ácido hipocloroso: HOCl^b •Ozono: O_3 •Oxígeno de orbital único. O_2^{-1} •Peróxidos orgánicos: ROOH •Peroxinitrito: $ONOO^-$ •Peroxinitrato: O_2NOO^- •Ácido peroxinitroso: $ONOOH$^d •Peroxomoncarbonato: $HOOCO_2^-$^c 	
ESPECIES REACTIVAS DE CLORO		ESPECIES REACTIVAS DE CLORO	
<ul style="list-style-type: none"> •Átomo clorinado: Cl· 		<ul style="list-style-type: none"> •Ácido hipocloroso: HOCl^b •Nitrilo clorado: NO_2Cl^e •Dióxido clorinado: ClO_2 •Cloraminas 	
ESPECIES REACTIVAS DE NITRÓGENO		ESPECIES REACTIVAS DE NITRÓGENO	
<ul style="list-style-type: none"> •Óxido nítrico •Dióxido de nitrógeno •Radical nitrato 		<ul style="list-style-type: none"> •Ácido nitroso •Catión nitrosilo •Anión nitroxi •Tetróxido dinitrogenado •Trióxido dinitrogenado •Peroxiacetill nitrato 	

TABLA 1. Especies reactivas (RS) Modificado de: Haliwell B. Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life. Plant Physiology 2006; 141:312–22.

antioxidantes, genera estrés oxidativo y conlleva a disfunción y muerte celular³. La mayoría de las reacciones de oxidación utilizan el oxígeno (O_2), lo que lleva a que 90% del oxígeno plasmático sea utilizado para procesos metabólicos⁴.

Especies reactivas de oxígeno y nitrógeno

Las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno son moléculas muy reactivas, de las cuales se reconocen dos clases: las de tipo radical libre y las de tipo no radical.

Los radicales libres son todas las especies capaces de supervivencia, que contienen uno o más electrones impares, con capacidad para neutralizarse entre sí y que, al reaccionar con O_2 , forman radicales tipo peroxylo⁵. Dentro del grupo de radicales libres se encuentran: el superóxido (O_2^-), el radical más abundante, producto de la oxidación de moléculas orgánicas y resultado de múltiples procesos metabólicos⁶; el radical hidroxilo (OH^-), el más tóxico entre los radicales y producto de la reacción

del radical superóxido con el peroxydo de hidrógeno; el óxido nítrico (NO), cuyo efecto tóxico se produce al mezclarse con el radical superóxido y formar peroxynitrito ($ONOO^-$) que, por tratarse de una molécula no radical libre, es mucho más estable y puede generar efecto tóxico a largo plazo⁷.

Entre las moléculas de tipo no radical, además del peroxynitrito, se menciona el peroxydo de hidrógeno, ya que es el oxidante más estable de todos y reacciona a distancia de su lugar de producción. Además, es necesario para la supervivencia celular (TABLA 1)⁸.

Producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno

Existen enzimas intracelulares que producen especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno mediante reacciones electroquímicas.

Las enzimas de la familia Nox y, en especial, la oxidasa de NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) o NOX_x, se encuentran presentes en la mitocon-

dria y participan de la cadena respiratoria celular, convirtiendo el O_2 en anión superóxido. La NOX2 se ubica en los fagocitos; sin embargo, una enzima similar a la NADPH se encuentra en las demás células realizando la misma función, de una forma un poco menos eficiente⁹.

La sintasa de óxido nítrico (NOS, nitric oxide synthase) se encarga de producir óxido nítrico a partir de la reacción del O_2 con la L-arginina, en presencia de la NADPH. Algunas células, como las endoteliales y las neuronas, presentan esta enzima de manera constitutiva, lo que permite la producción continua de dicha sustancia, logrando mantener el tono vascular y la adecuada transmisión neuronal¹⁰.

La mieloperoxidasa es específica de los gránulos azurófilos de los neutrófilos y es la encargada de la producción de ácido hipocloroso a partir de H_2O_2 y Cl, importante en la defensa antimicrobiana y que puede ser utilizado como marcador de activación del neutrófilo¹¹.

Estas tres enzimas son los mediadores de la producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno más importantes en nuestro organismo. Sin embargo, no son las únicas productoras, ya que existen enzimas "radicales" presentes en muchas células y tejidos que, además de producir radicales libres, tienen muchas otras funciones. En condiciones normales, estas enzimas, como la oxidasa del retículo endoplásmico, las enzimas del peroxisoma y las enzimas del citosol, producen pocas cantidades de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno¹². La xantina-oxidasa es una de estas enzimas del citosol que, en el proceso de hipoxia-reperfusión, es la encargada de la producción de las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno.

Los iones metálicos, aunque no producen directamente dichas especies reactivas, permiten ampliar su producción, sobre todo cuando se liberan masivamente como producto de la muerte celular¹³.

Las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno son el producto de múltiples procesos fisiológicos, como el metabolismo celular, patológicos, como la inflamación y la isquemia, e incluso, producto de la relación con elementos ambientales, como la radiación por la luz, la polución y el humo del cigarrillo¹⁴.

Papel fisiológico

Las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno tienen un papel fisiológico importante al participar en múltiples procesos celulares normales.

Relajación muscular y transmisión celular

Por ejemplo, mediante la ciclase de guanidilo, el óxido nítrico modifica los depósitos de calcio, permitiendo la

relajación muscular. Esto es especialmente importante en el tono vascular y la transmisión neuronal.

La transmisión de señales celulares es otra de las funciones de las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, ya que son capaces de actuar como mensajeros intracelulares y activar múltiples procesos¹⁵.

Oxidación y defensa antimicrobiana

Durante los estados de infección, los macrófagos y los polimorfonucleares ejercen su papel de defensa mediante un sistema enzimático de oxidación y reducción presente en la membrana, responsable de la producción de especies reactivas de O_2 y de nitrógeno (N_2^-)¹⁶. Este sistema es responsable del clásico "estallido respiratorio" (respiratory burst), con generación del anión superóxido (O_2^-). El anión superóxido, a su vez, puede convertirse en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) o convertirse en otras especies reactivas. Estas reacciones son catalizadas por enzimas, como la oxidasa de NADPH, la mieloperoxidasa y la peroxidasa de glutatión.

Los polimorfonucleares son estimulados por productos bacterianos como los lipopolisacáridos o por la interacción de dicho producto con citocinas, como el factor de necrosis tumoral, el interferón y la interleucina 1. La producción de óxido nítrico durante el estallido del polimorfonuclear y la asociación del anión superóxido y el óxido nítrico, lleva a la formación de productos intermediarios más tóxicos, como el peroxinitrito (ONOO⁻), el anión hipocloroso, el dióxido de nitrógeno y el radical hidroxilo (HO⁻).

El óxido nítrico y otras especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, son responsables del daño al ADN microbiano y de la alteración de los lípidos y de las proteínas de la membrana microbiana¹⁷. Las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno son particularmente indispensables en la defensa antimicrobiana, debido a que logran destruir los microorganismos mediante su capacidad oxidativa. Durante la inflamación aguda, las grandes cantidades de dichas especies liberadas permiten activar los fagocitos, promover la vasodilatación e inducir citotoxicidad.

Sí bien es cierto que todos estos elementos son perjudiciales a largo plazo, de no presentarse de forma aguda no se lograría la activación de los mecanismos de defensa que en ciertos procesos resultan vitales, por ejemplo, durante las infecciones por microorganismos. Durante la inflamación crónica se producen cantidades sostenidas de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno que inducen mayor destrucción de los tejidos¹⁸.

Oxidación e isquemia

Durante el periodo de anoxia en los episodios de isquemia, se producen grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno por daño mitocon-

drial y de las bombas iónicas. Al restablecerse el riego sanguíneo, el O₂ genera aún más especies reactivas, que de manera sostenida y en moderada cantidad permiten mejorar los sistemas antioxidantes, porque de alguna manera el sistema "aprende" y al verse forzado, elimina más eficientemente los excesos de RNOS.¹⁹

Especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno y apoptosis

Estas especies reactivas pueden regular la muerte celular interaccionando con la caspasa 3 e induciendo la liberación de citocromo C de la mitocondria, la fragmentación del ADN y la activación de la cinasa de proteínas activada por mitógenos, (MAPKs), las cuales participan de múltiples procesos celulares al activar cascadas de señalización intracelular que pueden terminar por inducir apoptosis²⁰. Todas esas alteraciones moleculares han sido postuladas en la apoptosis del líquen plano y el vitíligo²¹. El tiorredoxín 1 es un barredor de radicales que protege del daño oxidativo y previene la apoptosis de los queratocitos en el lupus discoide y de la fibrosis pulmonar en la esclerosis sistémica²².

Sistemas antioxidantes

Los sistemas antioxidantes trabajan mediante dos tipos de mecanismos que permiten eliminar los excesos de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, que son la protección estequiométrica y la catalítica. La protección estequiométrica consiste en su neutralización por medio de moléculas pequeñas que inactivan una o dos moléculas de especies reactivas. La protección catalítica se produce con enzimas que inhiben las reacciones de oxidación y evitan la formación de grandes cantidades de especies reactivas²³.

Existe gran cantidad de compuestos antioxidantes, como enzimas, iones metálicos, uratos y otras moléculas endógenas, y moléculas exógenas convencionales, como son las vitaminas y los carotenoides, y no convencionales o menos conocidas.

Los sistemas enzimáticos, son de tipo inhibitorio, reductores o neutralizantes, y reparadores²⁴.

Dentro del grupo de enzimas inhibitorias, encontramos la oxidasa del NADPH y el inhibidor de la sintasa del óxido nítrico, que actúan modulando la actividad de las enzimas responsables de la producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno²⁵. Las neutralizantes como la dismutasa del superóxido, la catalasa y la peroxidasa del glutatión, que actúan catalizando las especies reactivas, pueden ser citosólicas o de membrana y permiten controlar la producción de antioxidantes; característicamente, usan como cofactores oligoelementos como el cinc, el magnesio y el cobre²⁶. Finalmente, las enzimas reparadoras actúan reparando el daño que las

especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno hayan podido causar al ADN celular o a las membranas; incluyen lipasas, transferasa y proteasas²⁷.

Los antioxidantes no convencionales son sustancias químicas poco conocidas como antioxidantes y cuya acción antioxidant se ha encontrado en pacientes críticamente enfermos. Entre ellos se encuentra la glutamina, un aminoácido precursor de la taurina, y el glutatión, cuya acción antioxidant no ha sido aún dilucidada y que ha reportado efectos benéficos a corto y largo plazo en pacientes críticos²⁸.

La N-acetil-cisteína, utilizada en el manejo de la intoxicación con acetaminofén y para disminuir las secreciones durante cuadros respiratorios, tiene otras múltiples actividades farmacológicas, como la restauración de los depósitos de glutatión al modificar la acción de la peroxidasa de glutatión que, como ya mencionamos, es una de las enzimas antioxidantes; además, recicla especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno por sí mismo y disminuye la activación de factores nucleares, lo que permite modular la respuesta inflamatoria²⁹.

Los antioxidantes convencionales mejor conocidos y, tal vez, más investigados, incluyen las vitaminas, los fitoquímicos y los oligoelementos³⁰.

Entre las vitaminas, la vitamina C, de composición hidrosoluble, se absorbe en el intestino delgado, su biodisponibilidad depende de la dosis y no se pega a las proteínas plasmáticas. El 25% de su excreción es renal y se logra la saturación plasmática con 400 mg/día. Como antioxidante, recicla especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, pero su oxidación produce ácido oxálico y su toxicidad produce un síndrome tipo escorbuto³¹.

La vitamina E, o tocoferol, consiste en 4 tocoferoles y 4 tocotrienoles, del cual el más abundante es el alfa-tocoferol; su absorción depende de la secreción de ácidos biliares y es liposoluble, por lo cual se recicla y vuelve a circular. Su principal efecto es reciclar especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno en los lípidos y no se ha reportado efecto tóxico directo³².

Los carotenoides son más de 800 pigmentos liposolubles; de este grupo de pigmentos, los hidrocarburos son carotenos y los óxidos son xantófilos. El betacaroteno tiene actividad pro vitamina A porque se degrada en retinal y, luego, puede reducirse en retinol. Su bioconversión se satura lo que lleva a la acumulación de betacaroteno, haciéndolo susceptible de ser oxidado³³.

El licopeno, en cambio, no tiene actividad pro vitamina A y corresponde a 21% de los carotenoides; su mayor fuente es el tomate. Es un gran antioxidante y se cree que tiene capacidad de reparar el ADN.

La luteína tiene su fuente en los vegetales verdes y su concentración plasmática aumenta hasta 10 veces con suplementos orales³⁴.

Acción antioxidante	
ENZIMAS	
• Dismutasa del superóxido • Catalasa • Peroxidasa de glutatión • Tioredoxina	Remover radical superóxido Convertir H ₂ O ₂ a H ₂ O Convertir H ₂ O ₂ a H ₂ O Convertir H ₂ O ₂ a H ₂ O
SECUESTRADORES DE IONES DE METALES	Quelantes de cinc, cobre e hierro
• Metalotioneína • Fitoquelantes • Transferrina • Albúmina	
BAJA MASA MOLECULAR	Recicladores de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno
• Uratos (endógenos) • Vitamina C (exógeno) • Vitamina E (exógeno) • Carotenoides (exógeno) • Fitoquímicos (exógeno)	

TABLA 2. Componentes del sistema antioxidante. Modificada de: Willcox J, Ash S, Catignani G. Antioxidants and prevention of chronic disease. Crit Rev Food Sci Nutr. 2004;44:275-95.

Entre los fitoquímicos, micronutrientes provenientes de las plantas, se han identificado hasta 8.000 estructuras fenólicas: simples, como el ácido fenólico, un poco más complejas, como los flavonoides que son los más abundantes, y estructuras muy polimerizadas, como los estilbenos y lignanos. Entre los flavonoides existen seis grupos de pigmentos: los flavonoles, cuya biosíntesis es estimulada por la luz y se encuentran en alimentos como la cebolla y el brócoli; los flavones que se encuentran en la piel de los cítricos y son menos comunes; los flavonones, como la narigenina, que se encuentran en las uvas, los tomates y la menta; las isoflavonas, que tienen una estructura similar a los estrógenos, lo que les da propiedades seudohormonales y por lo cual se denominan fitoestrógenos, son sensibles al calor³⁵; los flavonoles existen en monómeros y se denominan catequinas, están presentes en el té verde y el chocolate, y son estables al calor, y también, en polímeros denominados proantocianinas que son taninas condensadas y se encuentran en la epidermis de las flores coloreadas³⁶.

Finalmente, los oligoelementos no han recibido la misma atención como micronutrientes antioxidantes debido al estrecho margen entre déficit y toxicidad. Sin embargo, el cinc, el selenio y el hierro han cobrado interés. El cinc recicla las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno y, además, regula los niveles de la dismutasa del superóxido; el selenio es esencial en la activación de la peroxidasa de glutatión y el hierro actúa como co-

factor de la catalasa; todas son enzimas importantes en el sistema antioxidante. No obstante, por su capacidad de hacer transferencia de electrones pueden iniciar reacciones oxidativas (**TABLA 2**)³⁷.

Antioxidantes y enfermedad

Múltiples estudios se desarrollan para encontrar el mecanismo pro oxidante y entender la utilidad de los antioxidantes en enfermedades crónicas^{38,39}. Es así como hasta hoy existen estudios clínicos en enfermedades cardiovasculares⁴⁰, diabetes y cáncer de piel, pulmonar, gástrico y de colon, próstata y vejiga. Hay estudios en pacientes con quemaduras⁴², quirúrgicos y posquirúrgicos, en pacientes críticos⁴³, en enfermedad autoinmune, en infertilidad⁴⁴, en enfermedad de Alzheimer, en enfermedades neurodegenerativas⁴⁵ y en alteraciones oculares. En nuestro campo, se investiga el uso de antioxidantes en fotoenvejecimiento⁴⁶, vitíligo, psoriasis y cáncer de piel, melanoma y no melanoma.

En enfermedad cardiovascular, por ejemplo, los macrófagos inician la formación de la placa ateromatosa al engolfar en su interior lípidos oxidados de baja densidad (LDL) que, por su gran contenido de ácidos grasos poliinsaturados, son susceptibles a estas reacciones electroquímicas, convirtiendo al macrófago en células espumosas que terminan por agruparse y dañar el endotelio⁴⁷. En la diabetes, los altos niveles de glucosa plasmática, llevan a la producción de proteínas glicosiladas que actúan como radicales libres, lo cual coloca al sistema en un estado de estrés oxidativo que, como ya revisamos, puede producir daño del ADN, aumentar la oxidación de lípidos y permitir que se desarrollen todas las complicaciones de la diabetes⁴⁸.

Especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno y car-

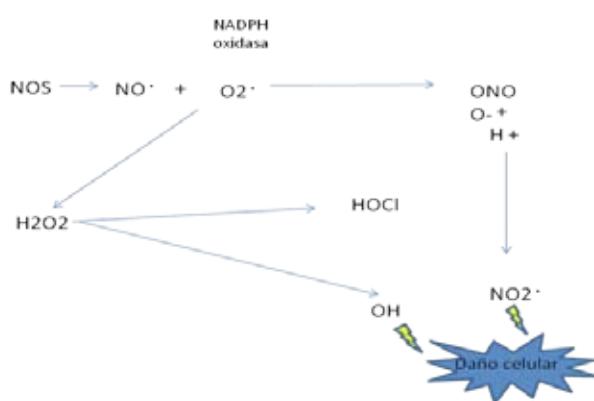


FIGURA 1. Especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno y daño celular.

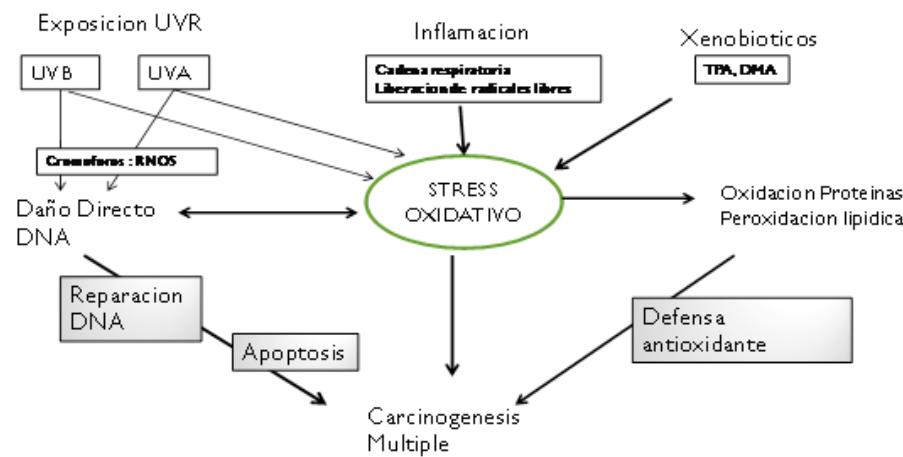


FIGURA 2. Especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno y carcinogénesis.

cinogénesis cutánea. Estos procesos oxidativos alteran la homeostasis celular, ocasionando daño a la célula; las sustancias proinflamatorias que se producen de manera sostenida provocan daño al ADN y, junto con la producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, generan más daño celular⁴⁹. Si, además, los sistemas de protección como la apoptosis celular, no logran eliminar estas células alteradas, se mantendrá un crecimiento celular incontrolado de clones celulares alterados⁵⁰. De esta forma, la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno permite iniciar, promover y mantener el proceso carcinogénico cutáneo.

La radiación ultravioleta induce daño directo al ADN y, además, por medio de la exposición de cromóforos, activa la producción de especies reactivas de oxígeno que inducen estrés oxidativo. El daño en el ADN produce mutaciones y genotipos celulares alterados, lo que permite la expansión clonal del tumor (**FIGURA 2**)⁵¹.

Antioxidantes como tratamiento, controversias

Aunque se ha postulado en diferentes publicaciones que el tratamiento con antioxidantes podría alterar los estados patológicos, modificando los procesos de oxidación, existen también reportes de metanálisis y revisiones sistemáticas que concluyen que el tratamiento con beta-caroteno, vitamina A y vitamina E podrían, incluso, aumentar la mortalidad⁵².

Las dificultades de los estudios y ensayos clínicos incluyen las siguientes^{53,54}:

- Ausencia de estandarización de métodos para medir el estado oxidativo inicial y criterios para determinar la actividad antioxidante de una molécula; esto dificulta la medición objetiva y precisa de la actividad

antioxidante de una molécula y su efecto en un sistema u organismo.

- Limitado conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia de cada uno de los antioxidantes, lo que dificulta identificar si el estrés oxidativo es un co-factor dentro de una afección determinada o si no lo es, y hasta dónde contribuye al proceso patológico.
- Especificidad del antioxidante en una enfermedad o proceso patológico determinado que, en la actualidad, está determinada por la disponibilidad comercial.
- Tiempo de duración de los estudios limitado a 1 a 2 años, en un proceso de más de 20 años de duración, como es el estrés oxidativo.
- Las características clínicas variables y no controladas de las poblaciones estudiadas.

Hasta no lograr el control de todas estas variables, los ensayos clínicos controlados de antioxidantes no podrán demostrar objetivamente su utilidad en la prevención o en la curación de múltiples enfermedades y los resultados deben ser leídos de manera muy crítica.

Conclusiones

La oxidación es un proceso fisiológico que no se puede ni se debe evitar. Es la pérdida de la homeostasis la que induce un estado de estrés oxidativo que, finalmente, favorece múltiples procesos patológicos. El fortalecimiento de los sistemas antioxidantes endógenos permitirá un mejor control de los excesos de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno que se llegaren a presentar.

Una dieta sana y balanceada le permite al organismo acceder a los micronutrientes que requiere para mantener el equilibrio en los procesos fisiológicos.

Hasta hoy, existen múltiples antioxidantes y faltan aún más por describir. Los estudios permitirán desarrollar fármacos a partir del concepto de mantener el equilibrio

oxidativo por medio de sustancias antioxidantes, pero estos estudios deben desarrollarse teniendo en cuenta que estas sustancias son fármacos y como tal deben tratarse, ya que hasta ahora, los antioxidantes se han utilizado como suplementos vitamínicos y así mismo se han estudiado, lo que no permite generar datos objetivos.

Referencias

- Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen-derived species: its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett.* 1991;281:9-19.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxidative stress: Adaptation, damage, repair and death. In: Halliwell B, Gutteridge JMC. Free radicals in biology and medicine. 3rd edition. New York: Oxford University Press; 1999.
- Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and cell culture. How should you do it and what does it mean? *Br J Pharmacol.* 2004;142:231-55.
- Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition Reviews.* 1994;52:253-65.
- Opara E. Oxidative stress. *Dis Mon.* 2006;52:183-98.
- Turrens J. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci Rep.* 1997;17:3-8..
- Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol.* 1996;271:1424-37.
- Haliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol.* 2006;141:312-22.
- Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol.* 2000;279:1005-28.
- Ghafourifar P, Cadenas E. Mitochondrial nitric oxide synthase. *Trends Pharmacol Sci.* 2005;26:190-95.
- Lau D, Baldus S. Myeloperoxidase and its contributory role in inflammatory vascular disease. *Pharmacol Ther.* 2006;111:16-26.
- Mc Adam BF, Mardini IA, Habib A, Burke A, Lawson JA, Kapoor S, et al. Effect of regulated expression of human cyclooxygenase isoforms on eicosanoid and isoeicosanoid production in inflammation. *J Clin Invest.* 2000;105:1473-82.
- Liu W, Rosenberg G A, Shi H, Furuichi T, Timmins GS, Cunningham LA, et al. Xanthine oxidase activates pro-matrix metalloproteinase-2 in cultured rat vascular smooth muscle cells through non-free radical mechanisms. *Arch Biochem Biophys.* 2004;426:11-17.
- Willcox J, Ash S, Catignani G. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004;44:275-95.
- Hensley K, Robinson KA, Gabbita SP, Salsman S, Floyd RA. Reactive oxygen species, cell signaling, and cell injury. *Free Radic Biol Med.* 2000;28:1456-62.
- Halliwell B. Phagocyte-derived reactive species: salvation or suicide? *Trends Biochem Sci.* 2006;31:509-15.
- Rhee SG. Cell signaling. H_2O_2 , a necessary evil for cell signaling. *Science.* 2006;312:1882-3.
- Pire L, Deby-Dupont G, Lemineur T, Preiser JC. How to keep oxidative stress under control. *Curr Nutr Food Sci.* 2007;3:222-35.
- Lee PJ, Choi AMK. Pathways of cell signaling in hyperoxia. *Free Radic Biol Med.* 2003;35:341-50.
- Wang X, Martindale JL, Liu Y, Holbrook NJ. The cellular response to oxidative stress: influences of mitogen-activated protein kinase signalling pathways on cell survival. *Biochem J.* 1998;15:291-300.
- Shameer P, Prasad PVS, Kaviarasan PK. Serum zinc level in vitiligo: A case control study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71:206-7.
- Navarro C, Bustos ML. Esclerosis sistémica etiopatogenia, nuevos conceptos. *Reumatol Clin.* 2006;2(Suppl.3):S6-9.
- Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev.* 2002;82:47-95.
- Mates JM, Pérez-Gómez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 1999;32:595-603.
- DeCoursey TE, Ligeti E. Regulation and termination of NADPH oxidase activity. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:2173-93.
- Masella R, Di Benedetto R, Vari R, Filesi C, Giovannini C. Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: Involvement of glutathione and glutathione related enzymes. *J Nutr Biochem.* 2005;16:577-86.
- Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res.* 2004; 567:1-6.
- Preiser JC, Werner J. Glutamine, a life-saving nutrient, but why? *Crit Care Med.* 2003;31:2555-6.
- Walsh TS, Lee A. N-acetylcysteine administration in the critically ill. *Int Care Med.* 1999;25:432-4.
- Evans P, Halliwell B. Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *Br J Nutr.* 2001;85(Suppl.2):S67-74.
- Vertuani S, Angusti A, Manfredini S. The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr Pharm Des.* 2004;10:1677-94.
- Halliwell B, Rafter J, Jenner A. Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? *Am J Clin Nutr.* 2005;81:268-76.
- Schwendhelm E, Mass R, Troost R, Böger RH. Clinical pharmacokinetics of antioxidants and their impact on systemic oxidative stress. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:437-59.
- Lee CY, Isaac HB, Huang SH, Long LH, Wang H, Gruber J, et al. Limited antioxidant effect after consumption of a single dose of tomato sauce by young males, despite a rise in plasma lycopene. *Free Radic Res.* 2009;43:622-8.
- Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2223-35.
- Salah N, Miller NJ, Paganga G, Tiburg L, Bolwell GP, Rice-Evans C. Polyphenolic flavanols as scavengers of aqueous

- phase radicals and as chain-breaking antioxidants. *Arch Biochem Biophys.* 1995;322:339-46.
37. Opara E, Rockway S. Antioxidants and micronutrients. *Dis Mon.* 2006;52:151-63.
 38. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39:44-84.
 39. Rees M, Kennett E, Whitelock J, Davies M. Oxidative damage to extracellular matrix and its role in human pathologies. *Free Radical Biology & Medicine.* 2008;44:1973-2001.
 40. Flores-Mateo G, Carrillo-Santistevé P, Elosua R, Guallar E, Marrugat J, Bleys J, et al. Antioxidant enzyme activity and coronary heart disease: meta-analyses of observational studies. *Am J Epidemiol.* 2009;170:135-47.
 41. Choi SW, Benzie I, Ma SW, Strain J, Hannigan B. Acute hyperglycemia and oxidative stress: Direct cause and effect? *Free Radic Biol Med.* 2008;44:1217-31.
 42. Parihar A, Parihar M, Milner S, Bhat S. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns.* 2008;34:6-17.
 43. Biesalski H, McGregor G. Antioxidant therapy in critical care -is the microcirculation the primary target? *Crit Care Med.* 2007;35:S577-83.
 44. Patel S, Sigman M. Antioxidant therapy in male infertility. *Urol Clin North Am.* 2008;35:319-30.
 45. Sun AY, Wang Q, Simonyi A, Sun GY. Botanical phenolics and brain health. *Neuromolecular Med.* 2008;10:259-74.
 46. Ghersetich I, Troiano M, De Giorgi V, Lotti T. Receptors in skin ageing and antiageing agents. *Dermatol Clin.* 2007;25:655-62.
 47. Mashima R, Witting PK, Stocker R. Oxidants and antioxidants in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2001;12:411-8.
 48. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB. Diabetes, oxidative stress and antioxidants. *J Biochem Mol Toxicol.* 2003;17:24-37.
 49. Franco R, Schoneveld O, Georgakilas A, Panayiotidis M. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. *Cancer Lett.* 2008;266:6-11.
 50. Goetz M, Luch A. Reactive species: A cell damaging route assisting to chemical carcinogens. *Cancer Lett.* 2008;266:73-83.
 51. Sander CS, Chang H, Hamm F, Eslner P, Thiele JJ. Role of oxidative stress and antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int J Dermatol.* 2004;43:326-35.
 52. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention. Systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;297: 842-57.
 53. Hermans N, Cops P, Maes L, De Bruyne P, van den Berghe D, Vliethinck AJ, et al. Challenges and pitfalls in antioxidant research. *Curr Med Chem.* 2007;14:417-30.
 54. Steinhubl S. Why have antioxidants failed in clinical trials? *Am J Cardiol.* 2008;101:14D-19D.

Esporotricosis linfofocutánea en paciente pediátrico

Lymphocutaneous sporotrichosis in pediatric patient.

Juana Gabriela López¹, Marysol Rebolledo².

1. Residente I año, Servicio de Dermatología, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
2. Dermatóloga, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Correspondencia:

Juana Gabriela López.
Email: juanalopez81@gmail.com

Recibido: 10 marzo de 2009.

Aceptado: 22 de julio de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

La esporotricosis es una micosis subcutánea, cuya presentación clínica más frecuente en la población pediátrica es la forma cutánea fija, con compromiso facial hasta en 92% de los casos, según los reportes.

Se presenta un paciente pediátrico con esporotricosis linfofocutánea en el miembro superior, presentación inusual en este grupo de edad.

PALABRAS CLAVE: esporotricosis, niño, micosis.

Summary

Sporotrichosis is a subcutaneous fungal disease, facial lesions are reported in up to 92% of pediatric cases and a history of trauma is usually absent. We present a pediatric patient with lymphocutaneous sporotrichosis of the upper limb that is not the usual presentation.

KEY WORDS: sporotrichosis, child, mycoses.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 7 años, procedente de zona rural, que sufrió una herida en el segundo dedo de la mano izquierda con arma corto-punzante contaminada con material vegetal. Ocho días después presentó una placa eritematosa en el sitio del trauma con edema leve y a los 15 días aparecieron lesiones en forma de pápulas y nódulos satélite a la lesión inicial que seguían un trayecto lineal, con secreción de material purulento, formación de abscesos y edema en el sitio comprometido (**FIGURAS 1 Y 2**).

En un hospital periférico le diagnosticaron celulitis y le iniciaron manejo con oxacilina intravenosa, sin obtener ninguna mejoría; posteriormente, fue valorada por dermatología y, por los hallazgos en el examen físico, se hizo una impresión diagnóstica de esporotricosis linfofocutánea, leishmaniasis esporotrócoide o infección por micobacterias.

En la biopsia de piel se reportó epidermis con hiperplasia pseudoepitelomatosa con formación de granulomas supurativos (**FIGURAS 3 Y 4**). El cultivo

para micobacterias, el examen directo y el cultivo para leishmania fueron negativos, mientras que el cultivo para *Sporothrix schenckii* fue positivo. Se observó una colonia membranosa, beige con pigmentación café, y, en el examen directo del cultivo, se encontraron hifas delgadas, tabicadas, ramificadas con simpodulosporas (conidios en “flor de durazno”)

Se inició tratamiento con 5 gotas de yoduro de potasio y, progresivamente, se aumentó 1 gota por día, tres veces al día, hasta llegar a 15 gotas por día. Quince días después de iniciado el tratamiento presentó resolución de la mayoría de las lesiones nodulares del antebrazo, y disminución del eritema y edema de la lesión del dedo. El tratamiento se continuó por 3 meses con resolución total de las lesiones y en el momento se encuentra en seguimiento.

Discusión

La esporotricosis es una infección micótica subcutánea, causada por *S. schenckii*, que se caracteriza por lesiones nodulares cutáneas o subcutáneas de evolución subaguda



FIGURA 1. Pápulas y nódulos satélite a la lesión inicial.



FIGURA 2. Nódulos con trayecto lineal hacia la parte proximal del miembro superior.



FIGURA 3. Epidermis con hiperplasia pseudoepitelomatosa.

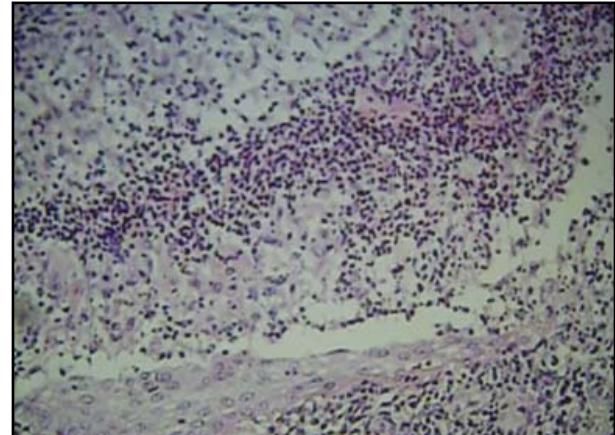


FIGURA 4. Granulomas supurativos con acúmulo de células polimorfonucleares y gigantes.

o crónica. *S. schenckii* es un hongo dimorfo, se encuentra en forma de hifas a 25°C y como levadura a temperaturas superiores a 37°C. La esporotricosis es causada por la inoculación traumática del hongo en el tejido subcutáneo o, de forma menos frecuente, por la inhalación de esporas. También puede ocurrir transmisión de animales infectados a seres humanos. Se puede presentar de forma extracutánea, o sistémica, en el pulmón, el hueso o las articulaciones y en las personas inmunocomprometidas se comporta como una infección oportunista⁵.

Predomina en Sudáfrica, Japón y en la zona intertropical de América. El microorganismo vive como saprofita en el suelo y en la materia orgánica⁵.

Hay descritas cuatro formas clínicas:

- Linfocutánea, 65% a 82%.
- Cutánea fija, 10% a 30%.

- Multifocal o diseminada, 2% a 5%.
- Extracutánea, debida a inhalación y diseminación de la infección por vía hemática, que es una presentación muy rara.

Las lesiones más frecuentes son de tipo linfocutáneo y, usualmente, aparecen en los miembros siguiendo un trayecto lineal; por contigüidad pueden occasionar placas verrugosas crónicas. En la población pediátrica es más frecuente encontrar la forma cutánea fija en la región facial, donde se han reportado hasta en 92% de los casos¹⁻³. Se presenta como una placa eritematosa, infiltrada, verrugosa o ulcerada, e indolora en el sitio de inoculación⁵. La transmisión de animales infectados a seres humanos se reporta hasta en 90% de casos pediátricos y, generalmente, no hay historia conocida de trauma².

El examen directo de las lesiones usualmente es negativo; cuando es positivo, se pueden observar levaduras o cuerpos asteroides. El frotis de la lesión con tinciones de PAS y Grocott puede ser positivo hasta en 50% a 70% de

los casos⁵. En la histopatología se encuentra hiperplasia seudoepitelomatosa con formación de microabscesos, o ulceración del epitelio y granuloma con zona central supurativa con polimorfonucleares, células plasmáticas o linfocitos⁵. Los organismos son difíciles de encontrar en los tejidos con las tinciones simples; por lo tanto, si se sospecha esporotricosis es necesario realizar cultivos para hongos para confirmar el diagnóstico clínico. El cultivo es fácil y definitivo, crece a 26°C o 27°C en medio de Sabouraud con antibióticos o sin ellos, o en agar sangre, y en el examen directo se observa la reproducción característica por simpodulosporas (conidios acrógenos en forma de "flor de durazno") también pueden observarse radulosporas que son conidios que nacen en un corto pedí culo⁵.

Se han reportado casos de mejoría espontánea, pero la mayoría de los pacientes requieren tratamiento a largo plazo. El yoduro de potasio es el tratamiento de elección en regiones endémicas o en epidemias de países en desarrollo, debido a su bajo costo, mientras que el itraconazol es el tratamiento de elección de las formas localizadas con una eficacia cercana al 100%. La anfotericina B está indicada en el tratamiento inicial de la esporotricosis diseminada o en pacientes immunosuprimidos, pero se debe cambiar a itraconazol una vez se inicie la terapia de mantenimiento.

Conclusión

Se presenta el caso de un paciente pediátrico con esporotricosis linfocutánea en el miembro superior, con historia de trauma, presentación inusual en este grupo de edad, a quien se le dio tratamiento con yoduro de potasio, tratamiento de elección en nuestro país y que evolucionó hacia la mejoría clínica.

Referencias

1. Ramos e Silva M, Vasconcelos C, Carneiro S, Cestari T. Sporotrichosis. Clin Dermatol. 2007;25:181-7.
2. Michel da Rosa AC, Scroferneker ML, Vettorato R, Lopes R, Vettorato G, Weber A. Epidemiology of sporotrichosis: a study of 304 cases in Brazil. J Am Acad Dermatol. 2005;52:451-9.
3. Pappas PG, Tellez I, Deep AE, Nolasco D, Holgado W, Bustamante B. Sporotrichosis in Perú: description of an area of hyperendemicity. Clin Infect Dis. 2000;30:65-70.
4. Kauffman CA. Endemic mycoses: blastomycosis, histoplasmosis, and sporotrichosis. Infect Dis Clin North Am. 2006;20:645-62.
5. Arenas R. Micología médica ilustrada. Mexico D.F: Mc Graw-Hill Interamericana; 2003. 129-37.

Histiocitoma epitelioide celular

Epithelioid cell histiocytoma.

Luis Fernando Cárdenas¹, Amy Parsons¹, Omar Sangüeza^{1,2}.

1. Department of Pathology, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC, USA
2. Department of Dermatology, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC, USA

Resumen

El histiocitoma epitelioide celular es un tumor benigno que se considera una variante rara del dermatofibroma. Característicamente, se presenta como una lesión polipoide eritematosa, razón por la cual se confunde frecuentemente en su aspecto clínico con un granuloma piógeno. Un pequeño collar epidérmico y, en la dermis, células redondeadas con abundante citoplasma eosinófilo y núcleo vesicular con nucléolo eosinófilo, son claves en su aspecto histológico.

PALABRAS CLAVE: variante rara del dermatofibroma, lesión polipoide eritematosa, células epitelioideas.

Summary

Epithelioid cell histiocytoma is considered a benign entity and a rare variant of dermatofibroma. It often presents as a polypoid red nodule, and for this reason it is usually confused with a pyogenic granuloma in its clinical picture. An epidermal collarette is occasionally present and tumor cells are round with abundant eosinophilic cytoplasm and a vesicular nucleus with small eosinophilic nucleoli. All are key features for a correct histologic diagnosis.

KEY WORDS: rare variant of dermatofibroma, polypoid lesion, epithelioid cells.

Caso clínico

Se presenta el caso de un hombre de 39 años, con una historia de una lesión cutánea en la pierna de 6 meses de evolución y que, por su aspecto, lo lleva a consultar al dermatólogo.

En el examen físico se encontró una masa de, aproximadamente, 1,0 cm de diámetro, de aspecto polipoide, eritematosa, bien delimitada y móvil. La lesión se reseca por completo y se envía a estudio anatomopatológico con diagnóstico de granuloma piógeno.

En el estudio anatomopatológico con tinción de hematoxilina-eosina, se evidenció una lesión de apariencia polipoide con un pequeño collar epidérmico, compuesto por células epitelioideas redondeadas, con abundante citoplasma eosinófilo, y núcleo vesicular con pequeño nucléolo eosinófilo. A mayor aumento se observaron ocasionales células binucleadas con algunas figuras mitóticas. El estroma contenía un ligero infiltrado in-

flamatorio mononuclear, con predominio de linfocitos (**FIGURAS 1, 2 Y 3**).

La inmunohistoquímica fue positiva para el factor XIIIa y negativa para antígeno epitelial de membrana, vimentina, pancitoqueratinas, S-100, HMB-45, melan A, actina de músculo liso, desmina, CD31, CD34, CD21, CD23, CD35 y CD68. ki-67 positivo 10% (**FIGURA 4**).

Discusión

El histiocitoma epitelioide celular es una rara variante de dermatofibroma, descrita por primera vez por Wilson-Jones, *et al.* en 1989. Clínicamente, el histiocitoma epitelioide fibroso es una lesión bien circunscrita, polipoide, con un pequeño collar epidérmico.

Las extremidades inferiores son el sitio más común de presentación y muestra una mayor predilección por el sexo masculino, además de una tendencia a confundirse clínicamente con un granuloma piógeno^{1,2}. A menor

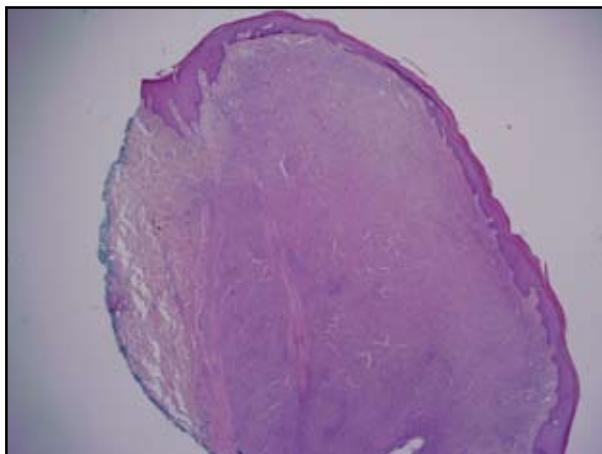


FIGURA 1. Lesión exofítica dérmica con un pequeño collar epidérmico, adelgazamiento de la epidermis en la parte más alta. HE, 2X.

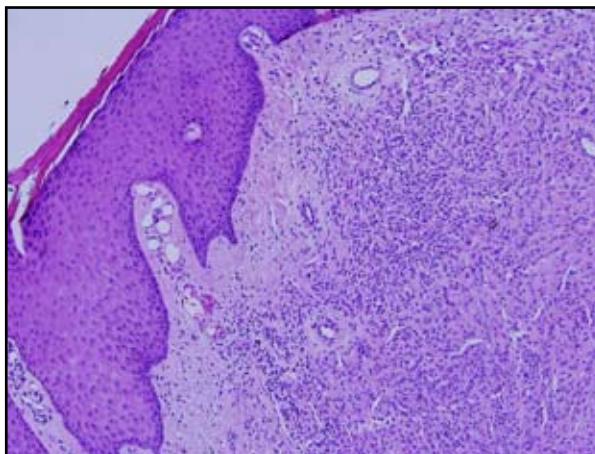


FIGURA 2. Acanthosis hacia los lados; infiltrado linfocítico alrededor de las células tumorales. HE, 10X.

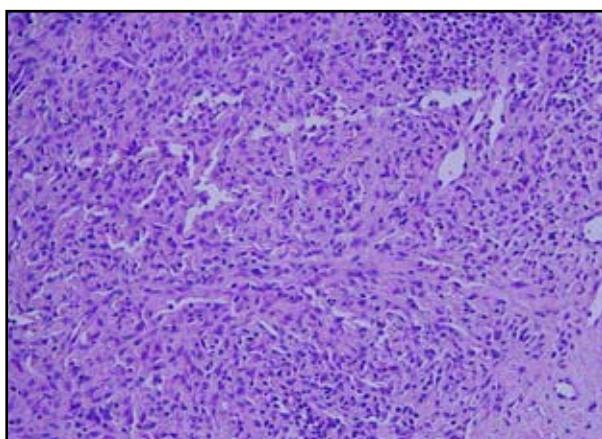


FIGURA 3. Células epiteliales redondeadas y anguladas, con abundante citoplasma eosinófilo. HE, 20X.

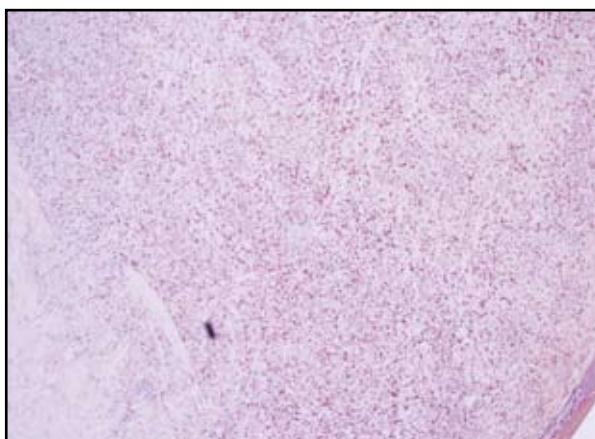


FIGURA 4. Tinción positiva para factor XIIIa, 4X.

aumento aparece como una lesión dérmica exofítica simétrica. La epidermis por encima de la lesión aparece ligeramente adelgazada con pérdida completa de la red de crestas y con acantosis hacia los lados de la lesión. Se caracteriza histológicamente por la presencia de células epiteloides anguladas y grandes con abundante citoplasma eosinófilo^{4,5}. Muchas de las células tienen un núcleo vesicular de forma y tamaño variables, con un nucléolo pequeño. Ocasionalmente, se pueden encontrar células multinucleadas. El estroma consiste de una fina matriz colagenosa que puede evidenciar cambios mixoides con el tiempo. Se observa un leve infiltrado celular mononuclear⁵.

El diagnóstico diferencial histológico es amplio, pasando por lesiones melanocíticas como el nevo de Spitz, cuya diferencia puede basarse en la ausencia en el histio-

citoma epitelioide celular de componente en la unión y la formación de nidos y, aunque comparte con el granuloma piógeno el pequeño collar epidérmico, este último tiene una arquitectura muy distintiva. Puede estar asociado con una proliferación de espacios vasculares angulados de apariencia benigna, con células endoteliales aplastadas. Otros diagnósticos diferenciales desde el punto de vista histológico podrían ser el perineurinoma, el xantogranuloma juvenil, el reticulohistiocitoma y la histiocitosis de células de Langerhans⁵.

La lesión es positiva para factor XIIIa en 50% de los casos, y negativa para S-100. El paciente puede estar seguro de que con la completa excisión es improbable que la lesión recorra.

En resumen, el histiocitoma epitelioide celular es una rara variante del dermatofibroma que puede ser difícil de

diagnosticar dadas sus similitudes clínicas e histológicas con una variedad de lesiones vasculares, histiocíticas y melanocíticas. Una cuidadosa aproximación a su arquitectura y tipo celular, junto con las tinciones de inmunohistoquímica, pueden ayudar en la identificación de esta lesión benigna.

Se presenta este caso pero es importante informar que al ser éste un centro de referencia y de consulta donde se revisan más de 300 laminillas al día, se han visto tres casos en lo que va del año. Específicamente, este caso fue enviado desde Santiago de Chile, con todas las tinciones antes mencionadas para su valoración.

Referencias

1. Stewart DB, Egbert BM, Swetter SM. Epithelioid cell histiocytoma. Am J Dermatopathol. 2003;25:430-1, 445.
2. Weiss SW, Goldblum JR, editors. Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors. Fourth edition. St Louis, Mo: Mosby Inc.; 2001. 455-459.
3. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. Lever's Histopathology of skin. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 982.
4. Weedon D, editor. Skin pathology. Second edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. 933.
5. Glusac EJ, Barr RJ, Everett MA, Pitha J, Santa Cruz DJ. Epithelioid cell histiocytoma. A report of 10 cases including a new cellular variant. Am J Surg Pathol. 1994;18:583-90.

Necrosis grasa del recién nacido asociada a anemia y trombocitopenia: reporte de un caso

Subcutaneous fat necrosis of the newborn.

Ana María Rivas¹, Luz Adriana Vásquez² Verónica Molina³ María Isabel Arredondo⁴ Juan Esteban Arroyave⁵, Ana Cristina Ruiz⁶.

1. RII Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia..

2. Dermatóloga. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

3. Dermatóloga. Docente Universidad Pontificia Bolivariana y Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

4. Dermatóloga. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

5. Dermatólogo. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

6. Dermatopatóloga. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia

Correspondencia:

Ana María Rivas.

Email: anirivas@hotmail.com

Recibido: 10 julio de 2009.

Aceptado: 22 de agosto de 2009.

No se reportan conflictos de intereses.

Resumen

La necrosis grasa del recién nacido es una paniculitis poco frecuente, de carácter autolimitado, que se presenta, principalmente, en neonatos a término como consecuencia de la asfixia perinatal. Presentamos el caso de una paciente de un mes de vida, con diagnóstico de necrosis grasa neonatal asociada a anemia y trombocitopenia persistentes.

PALABRAS CLAVE: necrosis grasa, recién nacido, anemia, trombocitopenia.

Summary

Subcutaneous fat necrosis of the newborn is an uncommon, self-limiting paniculitis that usually occurs in full term infants as a consequence of perinatal asphyxia. We present a one month old infant with diagnosis of subcutaneous fat necrosis of the newborn associated with persistent anemia and thrombocytopenia

KEY WORDS: fat necrosis, newborn, anemia, thrombocytopenia

Introducción

La necrosis grasa del recién nacido es una paniculitis poco frecuente, de carácter autolimitado, que se presenta, principalmente, en neonatos a término como consecuencia de la asfixia perinatal. Aunque su patogénesis es desconocida, se plantea que es causada por hipoxia del tejido celular subcutáneo. Entre las complicaciones más frecuentemente reportadas de la necrosis grasa del recién nacido, se encuentran la hipocalcemia, la hipoglucemias y la trombocitopenia. A pesar de que la anemia es un proceso que puede llevar a hipoxemia, hay pocos reportes en la literatura que asocien la anemia y la necrosis grasa del recién nacido. Presentamos el caso de una paciente

con necrosis grasa del recién nacido asociada a anemia y trombocitopenia.

Caso clínico

Se trata de una paciente de sexo femenino, hija de madre primigestante de 30 años. Nació por cesárea a las 40 semanas de gestación, por presentación de cara. Tuvo un Apgar de 6 al minuto y de 8 a los 5 minutos, por lo que requirió asistencia respiratoria con presión positiva. Al nacimiento, tenía peso, talla y perímetro cefálico adecuados para la edad de gestación. Dado que la madre había presentado ruptura prematura de membranas de 18 horas, la paciente quedó hospitalizada por riesgo de



FIGURA 1. Placa eritematosa, indurada, sin fóvea, de 6 cm x 5 cm, con nódulos palpables, localizada en la región superior de la espalda

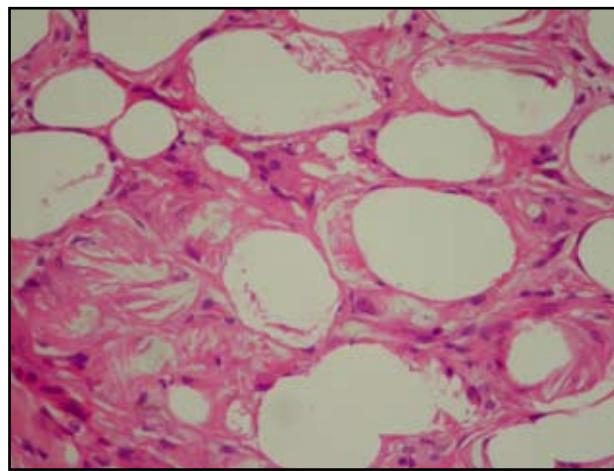


FIGURA 2. Adipocitos edematosos que contienen cristales eosinofílicos radiados acompañados por células gigantes tipo cuerpo extraño. Hematoxilina-eosina, 40 X.

sepsis neonatal. Durante su evolución presentó anemia y trombocitopenia persistentes, razón por la cual a los 17 días de vida fue remitida para estudio en nuestra institución.

Entre los antecedentes de importancia se encontraban la presencia de tiroiditis de Hashimoto en la madre y lupus eritematoso sistémico en un tío materno.

Al ingreso, la paciente presentaba lesiones eritematosas induradas en la región superior de la espalda, que la madre había notado pocos días después del nacimiento. Se le hizo el diagnóstico de celulitis y se inició manejo con oxacilina. En vista de que la paciente no presentaba mejoría clínica, solicitaron valoración por dermatología.

En el examen físico se encontró una paciente en buenas condiciones generales, con placa eritemato-violácea indurada de 6 cm x 5 cm con nódulos palpables en la región superior de la espalda (**FIGURA 1**).

Con sospecha diagnóstica de una necrosis grasa del recién nacido, se tomó biopsia de piel, la cual reportó necrosis grasa rodeada por macrófagos, algunos linfocitos y células multinucleadas en el tejido celular subcutáneo (**FIGURA 2**), además de la presencia de cristales en aguja con disposición radiada en el citoplasma de los macrófagos y adipocitos. Con estos hallazgos clínico-patológicos se confirmó el diagnóstico de necrosis grasa del recién nacido. Las lesiones cutáneas evolucionaron favorablemente, con resolución completa al mes y medio de vida (**FIGURA 3**).

En los exámenes paraclínicos se encontró trombocitopenia (plaquetas entre 33.000 y 150.000/mm³) y anemia persistentes (hemoglobina mínima de 6,8 g/dl); además, hipercalcemia leve con calcio sérico de 10,8 (valores de referencia, 8,5 a 10 mg/dl); VIH, negativo; VDRL materno, negativo; IgM para toxoplasma e IgM



FIGURA 3. Evolución de las lesiones clínicas a las 6 semanas de vida.

para citomegalovirus, negativos; PCR para citomegalovirus, negativo; hormona estimulante de tiroides, normal; complemento, normal; sangre oculta en materia fecal, negativa; ENAS y ANAS, negativos; Coombs directo, negativo, y aspirado de médula ósea, normal. El perfil lipídico reportó hipertrigliceridemia moderada de 272 mg/dl.

La paciente continuó en seguimientos por hematología-oncología, con resolución de su trombocitopenia a los tres meses de vida. Aunque requirió varias transfusiones de glóbulos rojos por la anemia, los parámetros de hemoglobina y hematocrito fueron en aumento. Un último control a los 5 meses de vida reportó: hemoglobina, 10,6 mg/dl y hematocrito de 31,8%. Hasta el momento no es clara la causa de la anemia en nuestra paciente y, aunque

hipotéticamente podría considerarse una complicación de la necrosis grasa del recién nacido, continúa en estudio por hematolo-oncología.

Discusión

La necrosis grasa del recién nacido es una panniculitis poco frecuente que afecta a neonatos a término. Puede manifestarse de la primera a la sexta semanas de vida. Clínicamente se presenta con nódulos o placas sin fóvea, de color eritematoso, cafés o normocrómicas, localizadas en la espalda, los brazos, los muslos y las mejillas. Frequentemente, la necrosis grasa del recién nacido puede calcificarse y tornarse dura a la palpación o puede fluctuar debido a la licuefacción de la grasa. Las lesiones pueden persistir por seis semanas a seis meses y, en algunos casos, dejan atrofia cutánea después de su resolución^{1,2}.

La necrosis grasa del recién nacido, generalmente, se desarrolla como consecuencia de complicaciones perinatales (95% de los casos), tales como asfixia, aspiración de meconio, prolapse del cordón umbilical, incompatibilidad sanguínea, hipotermia, trauma obstétrico, sepsis, preeclampsia o diabetes de la gestación, entre otras^{1,3,4}. Aunque su patogénesis es desconocida, algunos investigadores han propuesto que, como la grasa neonatal tiene una alta concentración de ácidos grasos saturados con un alto punto de licuefacción (64°C), esto le confiere a los neonatos un mayor riesgo de que la grasa se cristalice en caso de estrés por frío, con la consiguiente necrosis de los adipocitos^{1,4,5}. Otros mecanismos propuestos incluyen inmadurez de los sistemas enzimáticos comprometidos en el metabolismo de las grasas y el daño de la grasa subcutánea por la hipoxia secundaria a los partos traumáticos⁵.

Histológicamente, esta entidad se caracteriza por necrosis de la grasa, asociada a una reacción granulomatosa compuesta por abundantes histiocitos, linfocitos y células multinucleadas gigantes, en ausencia de vasculitis. Típicamente, los adipocitos contienen hendiduras en forma de agujas con disposición radial que corresponden a depósitos de cristales de colesterol. Estas estructuras son birrefringentes con la microscopia de luz polarizada¹.

El principal diagnóstico diferencial de la necrosis grasa del recién nacido es el escleredema neonatal, que aparece en neonatos prematuros con sepsis y con un estado general seriamente comprometido. Esta entidad se presenta con una induración blanca, amarillosa, difusa que rápidamente compromete toda la superficie corporal, a diferencia de la necrosis grasa del recién nacido, en la cual las lesiones son más palpables que visibles y se caracterizan porque no están adheridas a los planos profundos. El escleredema neonatal tiene un pobre pronóstico⁶. Otros diagnósticos que se deben considerar en un neonato con

alteraciones del tejido subcutáneo son la infección por citomegalovirus, el linfedema congénito, la fibromatosis y el hemangioma⁷.

Entre las complicaciones de la necrosis grasa del recién nacido se han descrito la trombocitopenia, la hipertrigliceridemia, la hipoglicemias y la hipercalcemia^{3,4}. La paciente descrita en este artículo presentó anemia y trombocitopenia, las cuales persistieron por un periodo mucho más prolongado que las lesiones cutáneas.

La trombocitopenia, generalmente, aparece antes o al mismo tiempo que las lesiones cutáneas. En ningún caso se ha reportado sangrado. Por lo general, se resuelve espontáneamente en varios días o semanas, tal como fue el caso de la paciente descrita. La causa de la trombocitopenia es especulativa. En los casos en los cuales se ha obtenido biopsia de médula ósea, ésta ha sido reportada como normal, lo que sugiere un origen periférico. Algunos investigadores proponen que dicha trombocitopenia se podría explicar por el secuestro local de plaquetas en el tejido celular subcutáneo. A medida que se resuelve la inflamación, las plaquetas rápidamente retornan a los valores normales^{4,8,9}.

En la extensa revisión bibliográfica realizada, solamente se encontró un caso de necrosis grasa del recién nacido asociada a anemia¹⁰. En este reporte la anemia se resolvió a los 15 días de vida del neonato, luego de una transfusión única de glóbulos rojos. Las lesiones cutáneas se resolvieron totalmente a las seis semanas. Los autores argumentan que la anemia grave del periodo neonatal puede ser una causa de necrosis grasa del recién nacido, puesto que conlleva a una disminución de la perfusión de los tejidos, con hipoxia relativa e hipotermia⁹. En el caso descrito en este artículo, la anemia persistió por varios meses más luego de la resolución total de las lesiones cutáneas, por lo que no es claro si la anemia fue causa o consecuencia de la necrosis grasa del recién nacido.

En conclusión, presentamos el caso de una paciente con necrosis grasa del recién nacido asociada a anemia y trombocitopenia. Aunque estas dos alteraciones hematológicas han sido reportadas de manera aislada en pacientes con necrosis grasa neonatal, hasta la fecha, en la extensa revisión bibliográfica realizada, éste es el primer caso de necrosis grasa del recién nacido asociada a estas dos deficiencias. Todavía faltan más estudios para esclarecer si la anemia se puede considerar una complicación de esta entidad.

Referencias

1. Torrelo A, Hernández A. Panniculitis in children. Dermatol Clin. 2008;26:491-500.
2. Grandez N, Bravo F. Reporte de un caso de necrosis grasa subcutánea del recién nacido. Folia Dermatol. Perú 2004;15:94-7.

3. Burden AD, Krafchik BR. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a review of 11 cases. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:384-7.
 4. Tran JT, Sheth AP. Complications of subcutaneous fat necrosis of the newborn: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2003;20:257-61.
 5. Borgia F, De Pasquale L, Cacace C, Meo P, Guarneri C, Cannavo SP. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: be aware of hypercalcaemia. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:316-8.
 6. Zeb A, Darmstadt GL. Sclerema neonatorum: a review of nomenclature, clinical presentation, histological features, differential diagnoses and management. *J Perinatol.* 2008;28:453-60.
 7. Avayu E, Rodríguez C, Wortsman X, Corredoira Y, Serman D, Strauch G, et al. Necrosis grasa del recién nacido. A propósito de un caso. *Rev Chil Pediatr.* 2009;80:60-4.
 8. Lewis A, Cowen P, Rodda C, Dyall-Smith D. Subcutaneous fat necrosis of the newborn complicated by hypercalcaemia and thrombocytopenia. *Australas J Dermatol.* 1992;33:141-4.
 9. Wolach B, Raas-Rothschild A, Vogel R, Choc L, Metzker A. Subcutaneous fat necrosis with thrombocytopenia in a newborn infant. *Dermatologica.* 1990;181:54-5.
 10. Varan B, Gürakan B, Ozbek N, Emir S. Subcutaneous fat necrosis of the newborn associated with anemia. *Pediatr Dermatol.* 1999;16:381-3.
-
-