

Editora

Ana Francisca Ramírez

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

Director Comercial

Carlos Horacio González Esp. en Dermatología, Armenia.

Comité Editorial

Gloria Sanclemente

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

Margarita Velásquez

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

Juan Guillermo Chalela

Esp. en Medicina Interna, Esp. en Dermatología. Fundación 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.

Gerzaín Rodríguez

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

Rodrigo Restrepo

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

Comité Científico

Carlos Serrano

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

Lucy García

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

Felipe Jaramillo

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

Beatriz Orozco

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

Álvaro Acosta

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

César Gonzalez

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

Luis Antonio Castro

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

Omar Lupi

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

María Isabel Barona

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

Corrector de Estilo

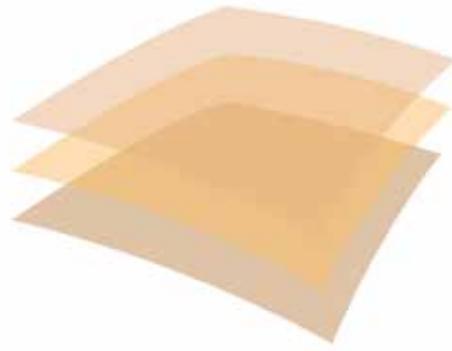
Carlos Arturo Hernández.

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

Diseño Editorial

María Fernanda Ramírez

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



AsoColDerma

Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica

Directivas de Asocolderma

2010-2012

Presidente Nacional

Ángela Seidel (Armenia D.C.)

Vicepresidente

Elkin Omar Peñaranda (Bogotá D.C.)

Presidente Honorario

Ángela Inés Zuluaga (Medellín)

Presidente del Congreso

Hernán Emilio Duque (Pereira.)

Secretaria general

Lucia Van Den Enden Medina (Manizales)

Tesorera

Mónica Elena Jay-Lung (Bogotá D.C.)

Vocales

Edgar Augusto Moreno (Bucaramanga)

Yolanda Giraldo (Bogotá D.C.)

Luis Felipe Reyes (Sincelejo)

Aurelio Falabella (Santiago de Cali)

José Gustavo Corredor (Santiago de Cali)

Julian Cadavid (Medellín)

La Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica está indexada en:



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

Reglamento de publicaciones

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

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

Información para los autores

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

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

1. Artículo de investigación

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

2. Artículo de revisión

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

3. Educación médica continua

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

4. Artículo de reflexión

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

5. Reportes de caso

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

6. Revisión de la literatura

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

7. Dermatopatología

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

8. Cirugía dermatológica

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

9. Noticias y eventos

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

10. Carta al editor

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

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

Evaluación de los artículos

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

Presentación del trabajo

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

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

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

La primera página debe incluir:

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

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

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

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

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

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

Ejemplos de referencias

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

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

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

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

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

Ilustraciones y cuadros

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

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

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

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

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

Las aseveraciones y opiniones expresadas por los autores son pro-

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, 2010

MYCOSTER® 8%

Ciclopirox

Solución Filmógena

- Mejor penetración y mayor concentración en la placa Ungueal.
- Período de tratamiento más corto.⁽¹⁾
3 meses en manos
6 meses en pies
- Limita el riesgo de olvidar la aplicación del tratamiento. Aplicación diaria



Tratamiento
de 1^a línea
de las **ONICOMICOSIS**
sin afectar la
matriz ungueal.⁽¹⁾


Pierre Fabre

(1) RCP MYCOSTER 8% solution filmogène. VIDAL 2009
INDICACIONES: Tratamiento tópico de las onicomicosis. CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto. REGISTRO SANITARIO No. INVIMA 2009M-0010257

Percos.com
595 8460 Btá • 01 8000 912 246 Nal

LINAS FRONTALES
ELEVACIÓN DE CEJAS
LÍNEAS ENTREBROWES
PINTAS DE GALLO
BUNNY LINES
REGIÓN NASAL
SURCO NASOLABIAL
ARRUGAS CERVICAS
CONTORNO FACIAL
COLUMNA Y CONTORNO LABIAL

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

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

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

BOTOX®
Toxina Botulínica Tipo A
SIMPLEMENTE ÚNICO



Juvéderm®
TECNOLOGÍA PARA RESULTADOS



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

BOTOX® TOXINA BOTULÍNICA TIPO A 100 U (4.8 ng de neurotoxina, 800 IU) Producto Biológico. Polvo seco al vacío para reconstituir a solución inyectable. **Cada vial contiene:** Clostridium botulinum toxina tipo A, 100 U. Álbumina sérica humana 0.5 mg. Cloruro de sodio 0.8 mg. **Indicaciones:** Tratamiento de la hiperactividad muscular en las siguientes patologías, por su acción como agente inhibidor de la liberación de acetilcolina pre-sináptica. **Oftalmología:** Bifármaco esencial: catarro o asociado a catarro, estrabismo y nistagmo local. **Neurología:** Crisajevski o alternativo en parálisis craneal, temblores esenciales que no ha respondido a otros tratamientos críicos, espasticidad, distonias, micturias que coexisten con fenómenos distónicos, espasmo hemifacial, celitis tensional, torticis espasmódica. **Urología:** Hiperactividad del músculo detrusor de la vejiga. **Otorrinolaringología:** Temblor palatal esencial, Distonía espasmódica. **Dermatología:** Hiperhidrosis refractaria a tratamientos convencionales. **Traumatología/Orcopedia:** Coadyuvante en padecimientos espásticos, dolor de cuello y espina dorsal asociado a contracturas patológicas. **Bruxismo Temporo-Maxilar:** Proctología: Feces anal. **Gastroenterología:** Ascarias en casos en que no pueda realizarse dilatación neumática o quirúrgica. **Tratamiento de Líneas Faciales Hiperfuncionales.** **Contraindicaciones y Advertencias:** Hipersensibilidad conocida a la Toxina Botulínica Tipo A o a cualquiera de sus excipientes. BOTOX® puede producir posibles efectos de debilidad muscular asociados a la difusión a sitios distantes del punto de aplicación. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, inmunidad por aspiración, trastorno del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. **Uso de esteroides:** **Vehículo recomendado:** Solución salina isotónica sin conservadores.

Registro Sanitario: Colombia: INVIMA 2003M-014172-R1. Para mayor información consulte a su especialista. VENTA BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

JUVÉDERM®: Impiantos faciales biodegradables de ácido hialurónico indicados para el tratamiento y la restauración de volumen de las depresiones cutáneas (arrugas).

Registros Sanitarios: JUVÉDERM ULTRA PLUS con lidocaína y JUVÉDERM ULTRA con lidocaína: INVIMA 2008DM-0002692 JUVÉDERM REFINE y JUVÉDERM FORMA: INVIMA 2007DM-0001319.

ALLERGAN DE COLOMBIA S.A.: Calle 113 No. 7-21 Torre A Of. 713 Edificio Teleport Business Park PBX: 57(1) 6538383 FAX: 57(1) 6538385 Bogotá.

soft lift

Editorial

8

Luis Fernando Ramírez, Pascal Demoly.

Artículos de Investigación

13

Grandes dosis de corticoides sistémicos en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: descripción de siete casos y revisión de la literatura

Juan Carlos Díaz, Diego Bonilla, Ana Francisca Ramírez, Melba Cristina Herrera,

Luis Fernando Ramírez, Carlos Daniel Serrano. Cali, Colombia.

13

Conocimientos de la comunidad de un municipio de Santander sobre riesgo y cáncer de piel

María Claudia Guzmán, Vanessa Torres, Leyla Reyes, Ricardo Flaminio Rojas,

Hernando Mosquera. Bucaramanga, Colombia.

20

Uso de pomada de tacrolimus al 0,1% durante un año en niños con vitíligo

Rosa Feltes, Uxúa Floristán, Elena Sendagorta, Paloma Ramírez,

Jesús Diez-Sebastian, Raúl De Lucas Laguna. Madrid, España.

26

Artículos de revisión

35

Psoriasis: conceptos actuales en el tratamiento sistémico.**Parte 1: Agentes sistémicos tradicionales**

Francisco Alejandro Arango, Mario Fernando Franco, Ana María Hoyos. Manizales, Colombia.

35

Psoriasis: conceptos actuales en el tratamiento sistémico**Parte 2. Medicamentos biológicos y no tradicionales**

Francisco Alejandro Arango, Mario Fernando Franco, Ana María Hoyos. Manizales, Colombia.

45

Mecanismos que controlan la migración del linfocito T a la piel

Yuri Alexander Usuga, Margarita María Velásquez.

56

Revisiones de tema

65

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Claudia Andrea Hernández, Rodrigo Restrepo. Medellín, Colombia.

65

Complejo de la esclerosis tuberosa, revisión de tema y presentación de caso

Vanessa Torres, Gustavo Adolfo Contreras, Norma Serrano, María Carolina Páez, María Claudia Guzmán.

74

Reportes de caso

80

Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides. Reporte de un caso

Mariam Rolón, Verónica Vera, María Alejandra Espinosa. Bogotá, D.C. Colombia.

80

Carcinoma basocelular congénito y múltiple

Ana Lucía Molina, Milton Mejía, Rodrigo Restrepo. Medellín, Colombia.

84

FOTOGRAFÍA DE LA PORTADA: Ampollas sobre piel eritematosa en un paciente con síndrome de Stevens-Johnson. Tomado del artículo "Complejo de la esclerosis tuberosa, revisión de tema y presentación de caso" Autores: Vanessa Torres, Gustavo Adolfo Contreras, Norma Serrano, María Carolina Páez, María Claudia Guzmán. Agradecimientos a Luz Adriana Vásquez y Ana Milena Toro por las fotografías del artículo.

Editorial

Treating Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with high doses of glucocorticosteroids

Luis Fernando Ramírez, Pascal Demoly

Allergy Unit, Inserm U657, University Hospital of Montpellier; Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 34295 Montpellier cedex 05, France

Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are drug-induced diseases with a low incidence but high mortality. Numbers come mainly from large cohorts such as the European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (EuroSCAR study, <http://regiscar.uni-freiburg.de>) and others. Thus, the annual incidences of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are estimated to be between 1.2 to 6 and 0.5 to 1.2 cases per million inhabitants, respectively^{1,2}. Mortality rate has been estimated as high as 30–50% for toxic epidermal necrolysis and lower in Stevens–Johnson syndrome patients (5%). The most commonly associated drugs include antimicrobial sulphonamides, betalactams, anticonvulsants (except valproic acid), allopurinol, nevirapine, and oxicam-NSAIDS (such as piroxicam)^{1,2}. Most, but not all, cases occur within the first 8 weeks of drug exposure.

In Colombia, no such data are available. But assuming that the incidence is the same as in Europe and the USA, at least 75 cases occur each year in Colombia.

Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are considered to be the same disease but of different severities across a spectrum, with their distinction largely based on the degree of skin detachment: 1–10% (Stevens–Johnson syndrome), 10–30% (overlap syndrome) and >30% (toxic epidermal necrolysis). The most important aspects in the diagnosis include the detachment of at least 1% of the body surface area in addition to the involvement of at least one mucous membrane, together with an appropriate temporal relationship to the implicated drug.

Diagnosis relies mainly on clinical signs together with the histological analysis of a skin biopsy showing typical full-thickness epidermal necrolysis due to extensive keratinocyte apoptosis. Ideally, the diagnosis should be made by a physician with adverse drug reaction experience, and this was the case in the study published in this journal issue where the authors treated with high dose corticosteroids 7 patients with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis³. Severity and

prognosis are linked to clinical extension, a rapid recognition of the disease, prompt withdrawal of the culprit drugs and appropriate supportive care, ideally in an intensive care unit. Severity is currently best appreciated using the SCORTEN⁴, a severity-of-illness score for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis based on a minimal set of well-defined variables calculated within 24 hours of admission. In the present study the initial SCORTEN of the patients is unknown.

Very few risk factors have been identified so far. Clearly some drugs are more prone to Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and some HLA B alleles play a role in some ethnicities. For example, a strong association between carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis has been described for HLA-B*1502 in a Han Chinese population⁵. In European and Japanese patients, HLA-B*1502 does not seem to be a risk factor, highlighting the importance of ethnicity in genetic predisposition. Collecting data from every country may help to better dissect the pathophysiology and better understand this disease.

Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis is a life threatening condition and therefore supportive care is an essential part of the therapeutic approach. Early referral to burn centers increases the survival rate. While there is no standard treatment, the management of fluid and electrolyte requirements and antibiotics in case of a sepsis are of most importance. Other drugs given in addition to supportive care, such as corticosteroids, thalidomide, cyclosporin A, high-dose intravenous immunoglobulins, TNF antagonists are often used on an individual basis, but, there are few proper evaluations of these treatments. To date, a specific therapy for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis that has shown efficacy in controlled clinical trials unfortunately does not exist⁶.

In the present study, 6 patients had Stevens–Johnson syndrome and 1 toxic epidermal necrolysis. They were rapidly treated with high-dose glucocorticosteroids (more than 5 mg/kg) with good results. None of the pa-

tients died. Side effects were acceptable (1 hypokalemia, 1 bradycardia without any consequences). Systemic glucocorticosteroids were in fact the standard treatment until the early 1990's, with little evidence until a small retrospective monocenter study suggesting that a short course of high dose dexamethasone may be of benefit⁷ in 12 patients included over a period of 10 years. The EuroSCAR retrospective case-control study concluded however, that glucocorticosteroids did not show a significant effect on mortality in comparison with supportive care only⁸. Controlled studies are indeed needed, including more severe patients, given the example of intravenous immunoglobulins which were shown to be dramatically effective in case reports and some non-controlled clinical studies and still remain controversial, because of studies with negative or even opposite results⁶.

References

1. Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Autoimmun Rev. 2008;7:598-605.
2. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol. 2008;128:35-44.
3. Díaz J, Bonilla D, Ramírez AF, Herrera M, Ramírez LF, Sevrano C. Dosis altas de corticoides sistémicos en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica: descripción de siete casos y revisión de la literatura. Rev Col Dermatol. 2011;19:13-9
4. Sekula P, Liss Y, Davidovici B, Dunant A, Roujeau JC, Kardaun S, Naldi et al. Evaluation of SCORTEN on a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis included in the RegiSCAR Study. J Burn Care Res. 2011;32:237-45.
5. Hung SI, Chung WH, Liu ZS, Chen CH, Hsieh MS, Hui RC, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. Pharmacogenomics. 2010;11:349-56.
6. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:39.
7. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Acta Derm Venereol. 2007;87:144-8.
8. Schnack J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. J Am Acad Dermatol. 2008;58:33-40.

Tratamiento del síndrome de Stevens Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica con grandes dosis de glucocorticoides

Luis Fernando Ramírez, Pascal Demoly

Allergy Unit, Inserm U657, University Hospital of Montpellier; Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 34295 Montpellier cedex 05, France

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son enfermedades inducidas por medicamentos, con baja incidencia pero con alta mortalidad. Las cifras provienen principalmente de grandes cohortes, como la del *Severe Cutaneous Adverse Reactions European Register* (EuroSCAR, <http://regiscar.uni-freiburg.de>), entre otros. La incidencia anual para el síndrome de Stevens-Johnson y para la necrólisis epidérmica tóxica está estimada entre 1,2 y 6 y entre 0,5 y 1,2 casos por millón de habitantes, respectivamente¹. La tasa de mortalidad estimada es tan alta como de 30 a 50% para la necrólisis epidérmica tóxica y menor (5%) para el síndrome de Stevens-Johnson. Los medicamentos más frecuentemente implicados son las sulfas, los betalactámicos, los anti-convulsivos (excepto el ácido valproico), el allopurinol, la nevirapina y los antiinflamatorios no esteroideos de tipo oxicam (por ejemplo, piroxicam)^{1,2}. La mayoría –aunque no todos los casos– se presenta en las primeras ocho semanas después de la exposición al medicamento.

En Colombia, no hay datos disponibles sobre estos aspectos. No obstante, si se asume que su incidencia es similar a la que se presenta en Europa y en Estados Unidos, se calcula en 75 casos anuales, por lo menos.

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica se consideran como diferentes formas de la misma enfermedad, que se diferencian según el grado de desprendimiento epidérmico: de 1 a 10% en el síndrome de Stevens-Johnson, de 10 a 30% en el síndrome de superposición y mayor del 30% en la necrólisis epidérmica tóxica. Los aspectos más importantes en el diagnóstico incluyen el desprendimiento epidérmico del 1% de la superficie cutánea, por lo menos, y del compromiso de una membrana mucosa, por lo menos, en el marco de una relación temporal con el medicamento implicado. El diagnóstico se basa principalmente en los signos clínicos, junto con los hallazgos de la biopsia de pie en la que se observa una necrosis de todo el espesor de la epidermis, secundaria a la apoptosis extensa de los queratinocitos.

Idealmente, el diagnóstico debe ser hecho por un médico con experiencia en reacciones adversas a medicamentos, como en el caso del estudio publicado en esta revista, en el que los autores trataron 7 pacientes con síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica con grandes dosis de corticoides sistémicos³. La gravedad y el pronóstico se relacionan con la extensión del compromiso clínico, con el reconocimiento rápido de la enfermedad y con la pronta suspensión de los medicamentos implicados, además del cuidado de soporte que, de ser posible, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos.

La gravedad de la enfermedad puede valorarse mejor mediante el uso del SCORTEN (*Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*)⁴, que se basa en un número pequeño de variables bien definidas que deben calcularse en las primeras 24 horas después de la hospitalización del paciente. En este estudio, no se conocen las cifras del SCORTEN inicial. Existen muy pocos factores de riesgo identificados hasta el momento. Algunos medicamentos son más propensos a causar síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y algunos alelos HLA-B juegan un papel en algunas etnias. Por ejemplo, existe una fuerte asociación entre el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica inducida por la carbamazepina y el HLA-B*1502 en una población china de la etnia Han⁵. Esta asociación no parece ser un factor de riesgo en los pacientes europeos y japoneses, lo cual resalta la importancia de la etnia en la predisposición genética. La recopilación de datos de los diferentes países ayudaría a comprender mejor la fisiopatología y brindaría un mejor entendimiento de esta enfermedad.

El síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica es una enfermedad que pone en riesgo la vida y, por lo tanto, el cuidado de soporte es una parte esencial del enfoque terapéutico. La remisión temprana a centros de manejo de pacientes con quemaduras, aumenta la tasa de supervivencia. Mientras no exista un tratamiento estándar, el reemplazo hidroelectrolítico y la administración de antibióticos en casos de sepsis, son lo más importante. Además, en casos individuales se han usado medicamentos, como los esteroides, la talidomida, la ciclosporina A, la inmunoglobulina endovenosa en grandes dosis y los antagonistas del factor de necrosis tumoral, pero existen pocas evaluaciones apropiadas sobre los mismos. Hasta el momento, infelizmente no existe ningún tratamiento específico que haya demostrado ser eficaz para el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica en ensayos clínicos controlados⁶.

En el estudio publicado en este número de la revista, se presentan los resultados de seis pacientes con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson y uno, de necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes fueron tratados

con grandes dosis de esteroides (más de 5 mg/kg) con buenos resultados y ningún paciente murió. Los efectos secundarios fueron aceptables (hipopotasemia en uno y bradicardia en otro, sin consecuencias). De hecho, los esteroides fueron el tratamiento estándar hasta principios de los 90, con pocos resultados hasta que un pequeño estudio retrospectivo de un solo centro de 12 pacientes en un periodo de 10 años, sugirió que un curso corto de dexametasona a grandes dosis podría ser beneficioso⁷. Sin embargo, en el estudio retrospectivo de casos y controles del EuroSCAR se concluyó que los esteroides no tenían un efecto significativo sobre la mortalidad, en comparación con las medidas de soporte como único tratamiento⁸.

Se necesitan estudios clínicos controlados que incluyan pacientes más graves, teniendo en cuenta que el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa ha sido efectivo de manera notable en los casos reportados y en algunos estudios clínicos no controlados, pero sigue siendo controversial por sus resultados negativos y hasta contrarios en algunos estudios.

Referencias

- Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Autoimmun Rev. 2008;7:598-605.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol. 2008;128:35-44.
- Díaz J, Bonilla D, Ramírez AF, Herrera M, Ramírez LF, Serrano C. Dosis altas de corticoides sistémicos en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: descripción de siete casos y revisión de la literatura. Rev Col Dermatol. 2011;19: 13-19.
- Sekula P, Liss Y, Davidovici B, Dunant A, Roujeau JC, Kardaun S, Naldi et al. Evaluation of SCORTEN on a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis included in the RegiSCAR Study. J Burn Care Res. 2011;32:237-45.
- Hung SI, Chung WH, Liu ZS, Chen CH, Hsieh MS, Hui RC, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. Pharmacogenomics. 2010;11:349-56.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:39.
- Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Acta Derm Venereol. 2007;87:144-8.
- Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. J Am Acad Dermatol. 2008;58:33-40.

NUEVO

Tretinova®

ISOTRETINOINA 20 mg
Cápsula de Gelatina Blanda



***"La fórmula estable que actúa
sobre la etiopatogenia del acné"***

● **Tretinova®**

Es isotretinoína oral sistémica. Es fotoestable por su presentación en aluminio (Alu-Alu), que evita la fotodegradación de la isotretinoína por su sensibilidad a la luz y al oxígeno.

● **Tretinova®**

Posee ventajas en su absorción por su forma farmacéutica en cápsula de gelatina blanda.

● **Indicaciones:**

Tretinova® está indicado en acné severo, acné papulopustuloso, acné conglobata y acné noduloquístico.

Caja x 30 Cápsulas
de **Gelatina Blanda** de
20 mg en blister (Alu-Alu)



NovaDerma
LABORATORIOS

www.laboratoriosnovaderma.com

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

Registro Sanitario No. INVIMA 2008M - 0007688



(Clindamicina 1% y Peróxido de Benzoilo 5%)

La combinación de **rapidez, comodidad y tolerabilidad** para el tratamiento del acné pápulo-pustuloso^{1,3,4,5}



- Rápido inicio de acción¹
- Mayor eficacia con menor riesgo de resistencia bacteriana²
- Facilita la adhesión al tratamiento¹
- Una vez al día, comodidad posológica
- No requiere refrigeración por parte del paciente
- Tolerabilidad buena a excelente en 99% de los pacientes³

1. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, et al . Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: Combined results of two double-blind investigations. J. Am Acad Derm. 1997;37:590-595. **2.** Leyden JJ, Levy S. The development of antibiotic resistance in Propionibacterium acnes. Cutis 2001;67:(Suppl 2):21-24. **3.** Fagundes DS, et al . New therapy update - A unique combination formulation in the treatment of inflammatory acne. Cutis, 2003,72:16-19. **4.** Indoxyl®, Información para prescribir. **5.** Langner A, et al . A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide and adapalene in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris. Br J Dermatol 2008;158 (1):122-9. **6.** Tangherelli EA, Gold MH. A two-center patient preference study comparing two benzoyl peroxide/clindamycin gels in acne vulgaris patients. Poster presented at: 63rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; February 18-22, 2005; New Orleans, LA. Poster 108.

INDOXYL® GEL. Clindamicina Fosfato equivalente a Clindamicina al 1% + Peróxido de Benzoilo al 5 %. Tratamiento tópico del acné pápulo pustuloso con o sin comedones asociados. La combinación de rapidez, comodidad y tolerabilidad. Tubo por 30 g. Si presenta alguna irritación suspender el uso y consultar a su médico. Reg. Sanitario INVIMA 2003M-0002838

Grandes dosis de corticoides sistémicos en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: descripción de siete casos y revisión de la literatura

Treating Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis with high dose of glucocorticosteroids: report of seven cases and review of the literature

Juan Carlos Diaz¹, Diego Bonilla¹, Ana Francisca Ramírez², Melba Cristina Herrera², Luis Fernando Ramírez¹, Carlos Daniel Serrano^{1,3}

1. Servicio de Medicina Interna, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

2. Servicio de Dermatología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

3. Unidad de Alergia, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica hacen parte del espectro de reacciones medicamentosas graves caracterizadas por una destrucción progresiva de la piel y las mucosas, y que son mediadas por una respuesta inmunitaria exagerada.

A pesar de los múltiples avances en el entendimiento de su fisiopatología, no existe un tratamiento farmacológico que tenga suficiente evidencia clínica como para respaldar su uso de manera rutinaria. No obstante, a través de los años, varios investigadores han utilizado esteroides, con diferentes resultados.

El objetivo del presente trabajo fue describir nuestra experiencia con el uso de esteroides en dosis grandes, para el manejo del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la Fundación Valle Lili (Cali, Colombia) con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de mayo de 2010. Se registraron datos clínicos, epidemiológicos y resultados de pruebas de laboratorio solicitados a su ingreso al servicio de urgencias; se excluyeron los pacientes con un tiempo mayor de 10 días, desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso a la institución.

RESULTADOS: Se incluyeron siete pacientes, con una edad promedio de 44 años (rango, 27 a 56 años), de los cuales, cinco eran mujeres; se registraron seis casos del síndrome de Stevens-Johnson y uno de necrólisis epidérmica tóxica. La mayoría de los pacientes presentaron una reacción cutánea generalizada, uno presentó un importante compromiso de las mucosas exclusivamente.

En promedio, los esteroides se iniciaron 4,4 días después del inicio de los síntomas, con una duración del tratamiento de 3,7 días (rango, 3 a 5 días) y una estancia hospitalaria total promedio de 10,2 días (rango, 4 a 19 días). El efecto secundario más común fue hipototasemia leve (6 de los 7 pacientes); una paciente presentó hiperglucemía, que requirió manejo con insulina, y bradicardia asociada al uso de metilprednisolona al tercer día de iniciado el tratamiento. Dos pacientes presentaron sepsis sin aislamiento del germen, lo que conllevó a una mayor estancia hospitalaria en uno de ellos.

Correspondencia:

Carlos Daniel Serrano

Email: cd_serrano@yahoo.com

Recibido: 5 de septiembre de 2010.

Aceptado: 3 de enero de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

CONCLUSIÓN: En nuestra serie de pacientes, el uso de grandes dosis de esteroides se asoció a una rápida resolución de las manifestaciones cutáneas, teniendo como efecto secundario más frecuente la hipopotasemia leve que mejoró de forma adecuada con la reposición.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, corticoides, erupciones cutáneas.

Summary

INTRODUCTION: Stevens- Johnson (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are considered to be the same diseases but of different severities across a spectrum; they are severe drug reactions characterized by a progressive involvement of skin and mucous membranes, caused by alterations in the immune response. Despite multiples advances in knowledge of the physiopathology of this disease, to date there is no pharmacological treatment with enough clinical evidence to be called a standard treatment. Glucocorticosteroids are one of the treatments used for SJS and TEN with different results among the published literature. This paper pretends to describe our experience with high dose of glucocorticosteroids for the treatment of SJS and TEN.

METHODS: We performed a retrospective review of all medical charts of patients with diagnosis of SJS or TEN hospitalized in our clinic, between January 1 of 2006 and May 31 of 2010. Clinical information, epidemiological data and laboratory tests were analyzed. Patients younger than 18 years or with more than 10 days of evolution previous to the admission were excluded.

RESULTS: Seven patients were included, with an average age of 44 years (27 – 57 years), five were women, six cases had diagnoses of SJS and one of TEN. 5 patients had a generalized skin disease and 1 patient had only mucous membranes involvement. Corticosteroids were initiated in average 4,4 days after the onset of symptoms, with an average in the duration of treatment of 3,7 days (3 to 5 days), and an average of 10,2 days of hospitalization (4 to 19 days). Side effects were mild hypokalemia in 6 of the 7 patients, 1 patient presented bradycardia and hyperglycemia at the third day of treatment with methylprednisolone. Two patients had sepsis without isolation of any microorganism; one of the patients with sepsis required a longer hospitalization.

CONCLUSION: In our series, the use of high dose of corticosteroids was associated with a prompt clearance of lesions; mild hypokalemia was the most frequent side effect.

KEY WORDS: Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, corticosteroids, cutaneous eruptions

Introducción

El síndrome Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son enfermedades caracterizadas por la afección progresiva de la piel y las mucosas (con aparición de exantema bulloso, lesiones en diana atípicas, erosiones y máculas), que frecuentemente se acompaña de compromiso de diferentes órganos, incluidos pulmones, riñones e hígado. La mayoría de los casos son secundarios al uso

de medicamentos y en una menor proporción se asocian a infecciones (particularmente, por *Mycoplasma* y virus herpes de tipo 6).

Actualmente, se considera que estas dos entidades hacen parte de un mismo espectro; se clasifican como síndrome de Stevens-Johnson cuando el porcentaje de piel desprendida es menor de 10 % y, como necrólisis epidérmica tóxica, cuando éste es superior a 30%. Cuando el porcentaje comprometido se encuentra entre 10 y 30%,

se clasifica como un síndrome de superposición¹. En la histología se ha descrito una extensa infiltración de linfocitos CD8, con aumento en la expresión de moléculas de adhesión, FAS ligando, perforina, granzima B, interleucinas (IL) 2, 3 y 13, factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interferón gamma (IFN γ)²⁻⁵. No obstante, a pesar de los múltiples avances en el entendimiento de su fisiopatología, no hay un consenso en cuanto a la mejor estrategia de tratamiento.

Aunque son condiciones poco frecuentes, la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad (hasta 30% en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica)⁶ y un gran impacto económico, tanto para la sociedad como para los sistemas de salud, dado por estancias prolongadas en las unidades de cuidados intensivos, el manejo de complicaciones y, en algunas oportunidades, el uso de medicamentos y tratamientos costosos. Lo anterior justifica la búsqueda de tratamientos efectivos en la modificación de la respuesta inmunitaria: inmunoglobulina humana intravenosa, corticoides intravenosos y orales, anticuerpos monoclonales (infliximab), ciclofosfamida y ciclosporina, entre otros, para, de esta manera, detener la progresión de la enfermedad.

Sin embargo, hay poca evidencia que avale el uso rutinario de estos fármacos y, por lo tanto, su uso permanece supeditado a la experiencia personal del médico tratante o de un centro médico determinado. Esto es particularmente cierto en el caso de los corticoides, los cuales son atractivos debido a su bajo costo y su fácil disponibilidad; no obstante, a lo largo del tiempo, la opinión sobre su uso ha oscilado entre la de quienes promulgan su uso y la de quienes lo rechazan⁷⁻⁹. Aunque inicialmente se les consideró una herramienta valiosa, a principios de los años 80 aparecieron reportes en los que se los relacionaba con una mayor mortalidad debido a un mayor riesgo de infección, sepsis y disfunción multiorgánica¹⁰. No obstante, al carecer de un estándar de manejo, en muchos casos los corticoides se suministraban de manera tardía (en algunos casos después de la fase de progresión, por lo que la estabilización era más difícil), a dosis inadecuadamente bajas o por un período prolongado⁶, lo cual podría explicar la poca efectividad y el aumento del riesgo de infecciones en estos estudios.

Por el contrario, la administración de grandes dosis de corticoides intravenosos por un período corto (los denominados "pulsos", comunes en el manejo de enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad intestinal inflamatoria, entre otras), proporciona a los pacientes un adecuado efecto inmunomodulador con un mejor perfil de seguridad, al reducir los efectos adversos relacionados con su uso a largo plazo. Esto ha llevado a que varias

instituciones a nivel mundial utilicen estos "pulsos" para el tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica, en algunos casos con excelentes resultados.

Materiales y métodos

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes mayores de 18 años que ingresaron entre el 1º de enero de 2006 y el 31 de mayo de 2010 a la Fundación Valle Lili (Cali, Colombia) con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

Se registraron los datos clínicos (fecha de inicio de los síntomas, manifestaciones clínicas, tratamientos recibidos, antecedentes personales), epidemiológicos (edad, sexo, antecedentes de infección por VIH) y resultados de pruebas de laboratorio solicitados a su ingreso al servicio de urgencias; además, se registró el medicamento probablemente asociado al cuadro, según los datos obtenidos en la historia clínica.

El diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica se basó en criterios clínicos, teniendo en cuenta el porcentaje de piel desprendida; se excluyeron los pacientes con un tiempo mayor de 10 días, desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso a la institución.

De acuerdo con la seriedad del compromiso, los pacientes fueron hospitalizados en salas generales, en la unidad de cuidados intermedios o en la unidad de cuidados intensivos, donde el manejo de soporte involucró un equipo interdisciplinario compuesto por médicos internistas, intensivistas, dermatólogos, nutricionistas, oftalmólogos y alergólogos. Dicho manejo incluyó: una reposición estricta de líquidos y electrolitos, manejo de las lesiones con vendajes estériles y curaciones diarias por un grupo de enfermería especializado, soporte nutricional temprano, y suspensión de todos los medicamentos que no fueran esenciales. La intervención farmacológica fue el inicio intravenoso de corticoides a grandes dosis.

Los desenlaces clínicos evaluados fueron: tiempo de estancia hospitalaria, muerte, frecuencia de sepsis, necesidad de fármacos vasoactivos, falla renal aguda e hipopotasemia (definida como un potasio sérico menor de 3,5 mEq/L durante cualquier momento de la hospitalización).

Resultados

Se incluyeron inicialmente 10 adultos con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, de los cuales, uno ingresó 15 días después del inicio de los síntomas y otros dos no recibieron grandes dosis de esteroides, por lo cual se excluyeron del análisis.

Los siete pacientes incluidos tuvieron una edad pro-

Nº	EDAD	SEXO	DIAGNÓSTICO	TIEMPO DESDE EL INICIO DE LOS SÍNTOMAS (DÍAS)	MEDICAMENTO ASOCIADO	MUCOSAS	ESTEROIDE	OTROS TRATAMIENTOS	COMPLICACIONES
1	45	F	SSJ	3	Alopurinol	Sí	MTP, 125 mg, cada 6 horas	Infliximab	Hipopotasemia, hiperglicemia, bradicardia
2	42	F	NET	7	Lamotrigina	Sí	HCT, 200 mg, cada 6 horas	Clemastina	Hipopotasemia
3	40	M	SSJ	4	Nevirapina	Sí	HCT, 100 mg, cada 8 horas	—	Ninguna
4	51	F	SSJ	10	Alopurinol	Sí	HCT, 100 mg, cada 8 horas	Difenhidramina	Hipopotasemia
5	46	F	SSJ	0	Ceftriaxona	Sí	HCT, 150 mg, cada 8 horas	Difenhidramina	Hipopotasemia, sepsis
6	27	F	SSJ	4	TMP/SMX	Sí	MTP, 125 mg, cada 6 horas	—	Hipopotasemia
7	56	M	SSJ	3	Extracto de ortiga	Sí	HCT, 200 mg, cada 6 horas	Pentoxifilina	Hipopotasemia, sepsis

TABLA 1. Características clínicas y tratamiento instaurado en los siete pacientes

SSJ: síndrome de Stevens-Johnson; **NET:** necrólisis epidérmica tóxica; **MTP:** metilprednisolona; **HCT:** hidrocortisona; **TMP/SMX:** Trimetoprim-sulfametoaxazol.



FIGURA 1. Evolución clínica de una paciente con necrólisis epidérmica tóxica que recibió 200 mg de hidrocortisona intravenosa cada 6 horas por 72 horas. La resolución de las lesiones tardó 19 días.

medio de 44 años (rango, 27 a 56 años) y cinco fueron mujeres; se registraron seis casos de síndrome de Stevens-Johnson y uno de necrólisis epidérmica tóxica (**TABLA 1**). En dos de los pacientes el fármaco implicado fue el alopurinol; en otros dos, fueron antibióticos (ceftriaxona y trimetoprim-sulfametoazol). En un caso hubo clara relación temporal con el inicio de un medicamento naturista a base de extracto de ortiga. La mayoría de los pacientes presentaron una reacción cutánea generalizada, con compromiso de mucosas, tronco, cara y extremidades; un paciente presentó un importante compromiso de las mucosas exclusivamente.

En cinco de los siete pacientes se utilizó hidrocortisona, en dosis de 100 a 200 mg intravenosos cada 6 a 8 horas, de acuerdo con la gravedad de las manifestaciones cutáneas; en los dos pacientes restantes se utilizó metilprednisolona, en dosis de 125 mg intravenosos cada 6 horas. Tres pacientes recibieron también antihistamínicos (difenhidramina o clemastina) y uno recibió pentoxifilina. En promedio, los esteroides se iniciaron 4,4 días después del inicio de los síntomas, con una duración de tratamiento de 3,7 días (rango, 2 a 5 días) y una estancia hospitalaria total promedio de 10,2 días (rango, 4 a 19 días) (**FIGURA 1**).

Seis de los siete pacientes presentaron hipopotasemia durante su estancia hospitalaria, todos ellos fueron casos leves (potasio sérico de 3,0 a 3,5 mEq/L) que reaccionaron de manera adecuada a la reposición parenteral, sin ningún tipo de complicación asociada. Por otro lado, una paciente presentó hiperglucemia y requirió manejo con insulina, así como bradicardia asociada al uso de metilprednisolona al tercer día de iniciado el tratamiento. Ello obligó a su traslado a la unidad de cuidados intensivos y a la suspensión del fármaco, tras lo cual la frecuencia cardíaca retornó a los valores normales. Esta paciente necesitó manejo con infliximab, ya que la suspensión de la me-

tilprednisolona generó una reactivación de las lesiones.

Dos pacientes presentaron sepsis sin aislamiento del germe, lo que conllevó a una mayor estancia hospitalaria en uno de ellos. Solamente una paciente presentó compromiso hepático (aproximadamente, ocho veces los valores normales de transaminasas) y ninguno presentó disfunción renal o necesitó asistencia respiratoria mecánica. No hubo muertes en el grupo de pacientes evaluados.

Discusión

En los últimos años, el entendimiento de la fisiopatología del síndrome de Stevens-Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica ha progresado ostensiblemente, y se han encontrado múltiples factores que pueden ser responsables del daño epitelial en piel y mucosas^{4,11}. La mediación de estas sustancias inflamatorias favorece una respuesta inmunitaria exagerada que lleva a la destrucción del epitelio con desprendimiento subepitelial, lo que genera las manifestaciones clínicas típicas de estas enfermedades: necrosis y desprendimiento de mucosas y de la piel con aparición de flictenas. Esta destrucción de las barreras naturales lleva, a su vez, a una pérdida exagerada de líquidos, electrolitos, proteínas, etc., y a un riesgo elevado de infecciones, sepsis, disfunción multiorgánica y muerte.

La mediación de la respuesta inmunitaria en la fisiopatología de la enfermedad ha hecho que se ensayan muchos fármacos inmunomoduladores, entre ellos, los corticoides. Se han utilizado múltiples esquemas de tratamientos, la mayoría en estudios no controlados, los cuales oscilan en dosis de menos de 10 mg diarios de prednisolona durante semanas, hasta pulsos de 1 g de metilprednisolona por siete días¹²⁻¹⁴. De igual manera, los resultados han sido muy variables, algunos de ellos asociando el uso de corticoides a una mayor mortalidad, y otros, a un mejor desenlace. Las limitaciones de estos

estudios han llevado a que varios grupos de investigación evalúen los pulsos de corticoides (grandes dosis de esteroides administradas por corto tiempo), con resultados satisfactorios. En uno de estos estudios, Kardaun y Jonkman emplearon grandes dosis de dexametasona (1,5 mg/kg) en un grupo de 12 pacientes, y encontraron una mortalidad menor a la predicha por su puntaje en el SCORTEN (*Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*)¹².

Vale la pena resaltar que en estos estudios el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio de corticoides fue corto (generalmente, en los primeros días después de iniciadas las manifestaciones clínicas), lo cual resalta la importancia de iniciarlos de forma temprana. En nuestro caso, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio de los esteroides fue corto (4,4 días), lo cual probablemente se correlaciona con un mejor desenlace clínico.

Igualmente, los pulsos tempranos con metilprednisolona se han asociado a una menor tasa de complicaciones oftalmológicas¹⁵. Estos beneficios, a pesar de no ser sustentados por evidencia significativa, han llevado a que éste sea el tratamiento de primera línea en países como Alemania, China y Japón. En este último, hasta 30 % de los pacientes reciben pulsos, sin asociarse a un aumento en el número de infecciones o en la mortalidad atribuible a sepsis, contrario a lo descrito en otros estudios^{13,16,17}. Incluso, en un estudio de asignación aleatoria en pacientes pediátricos, se encontró una disminución significativa en el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la mejoría, con un ligero aumento en el número de infecciones superficiales sin impacto clínico significativo¹⁸. En nuestro estudio, hubo dos casos de sepsis; no es posible definir si dichos casos se asociaron al uso de corticoides, o bien, al deterioro de la barrera cutánea.

El promedio de edad de los pacientes y los medicamentos asociados al desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica en nuestros pacientes, son similares a los publicados en otros trabajos^{13,14,19}. Sin embargo, en otras series el alopurinol ocupó el primer lugar como agente etiológico de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica^{16,19}, lo cual podría estar relacionado con un mayor uso del medicamento y con ciertos polimorfismos: en la etnia Han, a la cual pertenece, aproximadamente, 90% de los chinos y una buena proporción de la población en Singapur, Macau, Hong Kong y Taiwán, entre otros, la presencia de HLA-B*5801 se relaciona fuertemente con un aumento en el riesgo de reacciones medicamentosas graves asociadas al alopurinol²⁰. Dos de los ocho casos que presentamos estaban relacionados con el uso de alopurinol, el cual se había iniciado en las cuatro semanas previas al inicio de los síntomas. Esto concuerda con los hallazgos del estudio

EuroSCAR, en el cual solamente se encontró durante las primeras ocho semanas de tratamiento¹⁹.

Además de la piel, se ha descrito que el órgano más frecuentemente involucrado es el hígado, 46% en síndrome de Stevens-Johnson y 63% en necrólisis epidérmica tóxica, con una discreta elevación de las transaminasas en raras oportunidades superior a 1.000 UI/ml. Le siguen en frecuencia el compromiso del sistema respiratorio, los riñones y los ojos^{13,14}. En nuestra serie, sólo hubo un caso de compromiso hepático que se manifestó como elevación de las transaminasas hasta, aproximadamente, ocho veces el valor de referencia. No hubo casos de compromiso pulmonar o renal, y seis de los ocho pacientes tuvieron conjuntivitis asociada.

Después de iniciados los corticoides, los pacientes presentaron una rápida mejoría de las lesiones cutáneas, logrando una estancia hospitalaria relativamente corta, acorde con lo descrito en otras series¹². En uno de los casos, hubo un empeoramiento de las manifestaciones clínicas al disminuir la dosis de esteroides y en este caso fue necesario el inicio de infliximab, con lo cual se logró una adecuada mejoría. Dicho efecto de “rebote” ha sido descrito previamente y obliga al descenso y la suspensión cuidadosos de la dosis²¹.

El efecto secundario más común registrado en nuestra serie fue la hipopotasemia en seis de los siete pacientes, un porcentaje muy superior al 20 % tradicionalmente descrito en pacientes hospitalizados y que probablemente se correlaciona con el efecto mineralocorticoide de los esteroides²²; esta alteración no tuvo un impacto significativo en el manejo o en los desenlaces. Por último, la presencia de bradicardia asociada al uso de metilprednisolona es un efecto adverso importante que se debe tener en cuenta. Esta manifestación se ha descrito previamente, alcanzando el nadir de la frecuencia cardíaca hacia el cuarto día, muy similar a lo sucedido con nuestro paciente²³, y, probablemente, se relaciona con una disminución en el tono simpático del corazón y los vasos sanguíneos, lo que incluso puede llevar a colapso hemodinámico y asistolia^{24,25}.

Nuestro estudio cuenta con varias limitaciones. En primer lugar, no hubo un protocolo de manejo claramente establecido y, por lo tanto, los pacientes recibieron diferentes esquemas de tratamiento; no obstante, todos recibieron grandes dosis de esteroides (en todos los casos superiores al equivalente de 1 mg/kg de prednisona al día) y, por lo tanto, los resultados son representativos de la respuesta con dicho esquema de tratamiento. Por otro lado, no se evaluó de manera objetiva la seriedad del compromiso en los pacientes mediante la aplicación de un esquema de clasificación. A pesar de ello, la evaluación clínica permitió establecer si el cuadro clínico correspondía a un síndrome de Stevens-Johnson o a una

necrólisis epidérmica tóxica, lo cual nos permite obtener algunas conclusiones y comparar algunos de nuestros datos con otras series publicadas.

En conclusión, el uso de grandes dosis de corticoides por cortos períodos (“pulsos”), puede ser útil en el manejo del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, lográndose una rápida resolución de las lesiones con efectos secundarios de fácil manejo (principalmente, hipopotasemia) y sin aumentar de manera significativa el riesgo de infección. Vale la pena resaltar que la efectividad del tratamiento se basa en su inicio temprano y en un esquema de atención interdisciplinario que permita disminuir las complicaciones asociadas al extenso desprendimiento cutáneo que puede acompañar esta enfermedad.

Referencias

- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. A clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-6.
- Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol.* 1997;133:845-9.
- Miyauchi H, Losokawa H, Akaeda T, Iba H, Asada Y, et al. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 1991;127:851-5.
- Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol.* 2003;162:1515-20.
- Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, et al. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome –toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2006;155:722-8.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1272-85.
- Patterson R, Tripathi A. Stevens-Johnson syndrome: Getting ready for the year 2000 and beyond. *Ann All Asthma Immunol.* 1999;83:339-40.
- Beltrani VS. Counterpoint to the use of systemic corticosteroids in the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:422-3.
- Charlesworth E. Counterpoint to the use of systemic corticosteroids in the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;85:422-3.
- Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg.* 1986;204:512-3.
- Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revus J, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 1996;134:710-4.
- Kardaun S, Jonkman M. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson Syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:144-8.
- Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z. Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int.* 2007;56:419-25.
- Tripathi A, Ditto A, Grammer L, Greenberger P, McGrath K, Zeiss R, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: A total series of 67 cases. *Allergy and Asthma Proc.* 2000;21:101-5.
- Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, et al. Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:1004-11.
- Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol.* 2009;48:1122-8.
- Schneek J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:33-40.
- Kakourou T, Klontza D, Soteropoulou F, Kattamis C. Corticosteroid treatment of erythema multiforme major (Stevens-Johnson syndrome) in children. *Eur J Pediatr.* 1997;156:90-3.
- Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Naldi L, Dunant A, Viboud C, Roujeau JC; EuroSCAR Study Group. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:25-32.
- Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:4134-9.
- van der Meer J, Schuttelaar M, Toth G, Kardaun S, Beertthuizen G, de Jong M, et al. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin and Exp Derm.* 2001;26:654-6.
- Paice BJ, Paterson KR, Onyanga-Omara F, Donnelly T, Gray JMB, Lawson DH. Record linkage study of hypokalemia in hospitalized patients. *Postgrad Med J.* 1986;62:187-91.
- Tvede N, Nielsen LP, Andersen V. Bradycardia after high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Scand J Rheumatol.* 1986;15:302-4.
- Horeyseck G, Thämer V. Methylprednisolone-induced inhibition of the sympathetic vasomotor tonus in hemorrhagic shock. *Chir Forum Exp Klin Forsch.* 1978;65-8. (no tiene volume dejalo asi)
- Guillén EL, Ruiz AM, Bugallo JB. Hypotension, bradycardia, and asystole after high-dose intravenous methylprednisolone in a monitored patient. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:E4.

Conocimientos de la comunidad de un municipio de Santander sobre riesgo y cáncer de piel

Knowledge of the community about risk and skin cancer in a municipality of Santander

María Claudia Guzmán¹, Vanessa Torres¹, Leyla Reyes², Ricardo Flaminio Rojas³, Hernando Mosquera⁴

1. Médica, residente de segundo año de Dermatología, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.
2. Médica interna, rotación especial de Dermatología, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.
3. Médico dermatólogo, docente, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.
4. Médico dermatólogo; jefe del programa, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

Resumen

ANTECEDENTES: El cáncer de piel no melanoma ocupa el primer lugar en incidencia, con mortalidad baja, pero con morbilidad significativa. Uno de los pilares en el cáncer de piel es la prevención primaria y el principal factor de riesgo es la exposición a la radiación ultravioleta. Se han adelantado campañas de prevención sobre este tema, pero no hay información sobre los conocimientos en la población.

METODOLOGÍA: Se llevó a cabo una jornada de salud en octubre de 2009 en un municipio de Santander, para atender pacientes en diferentes especialidades, entre ellas, dermatología. Se realizó, además de la consulta, una encuesta para evaluar los conocimientos sobre el cáncer de piel.

RESULTADOS: Se atendieron 64 pacientes, 70% mujeres (n=45) y 30% hombres (n=19), con predominio de la población adulta en ambos sexos. Las dermatomicosis y las queratosis actínicas fueron el diagnóstico más frecuente, seguidas de nevos, acné y carcinoma basocelular en la cara. La encuesta sobre conocimientos de cáncer de piel la respondieron 115 personas; 96% (n=110) lo conocía. De éstos, 55% consideraron que el cáncer de piel es muy frecuente, 25%, frecuente, 16%, poco frecuente, y 4% no sabía que existía el cáncer de piel. El 80% mencionó que se presenta en ambos sexos; el 11% lo considera más frecuente en mujeres y el 5 %, en hombres; el 4 % no sabe. El 59,2% piensa que se presenta a cualquier edad y 24,4 % considera que sólo afecta a los adultos. El 86,1% considera el sol como factor de riesgo más frecuente. El 45,2% piensa que la complicación más frecuente de padecer cáncer de piel es la muerte; 19,1% no sabe de complicaciones y los restantes consideran el deterioro de la piel, la pigmentación y la deformidad, como secuelas del cáncer. El 62,7% considera la protección solar como la forma más importante de prevenirlo; el 17,4% asume que asistiendo al médico se previene su presentación y el 9% no sabe cómo debe prevenirse el cáncer de piel.

PALABRAS CLAVE: neoplasias cutáneas, factores de riesgo, luz solar, prevención y control, nevos.

Summary

BACKGROUND: Non melanoma skin cancer is the most common cancer; it has a low mortality but significant morbidity. One of the pillars in the management

Correspondencia:

Ricardo Flaminio Rojas

Email: rrojasdermatologo@gmail.com

Recibido: 27 de septiembre de 2010.

Aceptado: 3 de enero de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

of skin cancer is primary prevention, as the main risk factor is solar ultraviolet radiation. Preventive campaigns have been done on this subject but people's knowledge is unknown.

METHODS: A health day was done in October 2009 in a town of Santander, in order to give care to patients of different specialties, among them, dermatology. Besides medical consultation, a written exam was performed to assess knowledge about skin cancer.

RESULTS: Attention was given to 64 patients, 70% female ($n = 45$) and 30% male ($n = 19$), with a predominance of adults in both sexes. Dermatomycoses and actinic keratoses were the most frequent diagnosis, followed by nevus, acne and basal cell carcinoma on the face. The survey of 115 people responded, 96% ($n = 110$) knew of skin cancer. Of these 55% felt that skin cancer is very common; 25%, frequently; 16%, rarely, and 4% did not know there was skin cancer. 80% mentioned that occurs in both sexes considered 11% more common in women, 5% in men. 4% did not know. 59.2% thought that occurs at any age and 24.4% believe that only affects adults. 86.1% considered the sun as the most common risk factor. 45.2% think that the most common complication of skin cancer is death, 19.1% do not know of other complications and consider the deterioration of the skin, pigmentation and deformity in the aftermath of cancer. 62.7% considered the sunscreen as the most important way to prevent this, 17.4% attending physician assumes that prevents its presentation, and 9% do not know how to preventable skin cancer.

KEY WORDS: Skin neoplasms, risk factors, sunlight, prevention and control, nevus (MESH)

Introducción

En el municipio de Guadalupe, Santander, la fundación *Amigos de Guadalupe* programó una jornada de salud en la que participaron especialistas de diferentes áreas, incluidos el grupo de Dermatología de la Clínica Carlos Ardila Lulle y el grupo de residentes de Dermatología de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, con el ánimo de atender los pacientes que requerían de una consulta autoinducida. Se llevó a cabo una encuesta para evaluar la información y el conocimiento de la población sobre el cáncer de piel, los factores de riesgo, los desenlaces y las formas de protección.

El cáncer de piel ocupa el primer lugar en morbilidad en Colombia, con una incidencia de 16,9% de todas las neoplasias¹. En hombres, corresponde al 18,9% del total de las neoplasias que padecen, y en mujeres, al 13,9%, según las estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología. En orden de frecuencia es seguido del cáncer de mama, de útero y de estómago. La edad de presentación para ambos sexos tiene su pico máximo hacia los 75 años, con predominio del carcinoma basocelular en 54% de las mujeres, del carcinoma escamocelular en 15% de los hombres, y del melanoma maligno en 11% de las mujeres. El 20% restante corresponde a carcinoma *in*

situ de células escamosas, carcinoma basoescamoso y el lentigo maligno¹.

En un estudio realizado en Bucaramanga y su área metropolitana, se encontró que el cáncer de piel no melanoma correspondía a 43,2 % de todos los cánceres registrados durante los años 2000 y 2001, con una incidencia anual mayor para mujeres, de 92,8 casos por 100.000 habitantes. La edad de presentación más frecuente fue la cuarta década². Según los registros del año 2005, en los servicios de consulta externa de la provincia comunera, en el departamento de Santander, el cáncer de piel ocupaba el quinto lugar de las neoplasias malignas, con una frecuencia de presentación de 28,3 por 100.000 habitantes³.

Desde el punto de vista de salud pública, no sólo la atención de los casos ya confirmados genera impacto en la población. Es necesario evaluar si la población en riesgo conoce los factores asociados y las características epidemiológicas de esta enfermedad, para generar intervenciones preventivas que disminuyan la incidencia de neoplasias malignas de la piel. Se sabe que la exposición a la radiación solar ultravioleta es el factor de riesgo ambiental más importante para el desarrollo de cáncer de piel, melanoma y no melanoma. A pesar de las campañas de prevención primaria, que tienen por objeto concientizar a la población y educar sobre los factores de riesgo

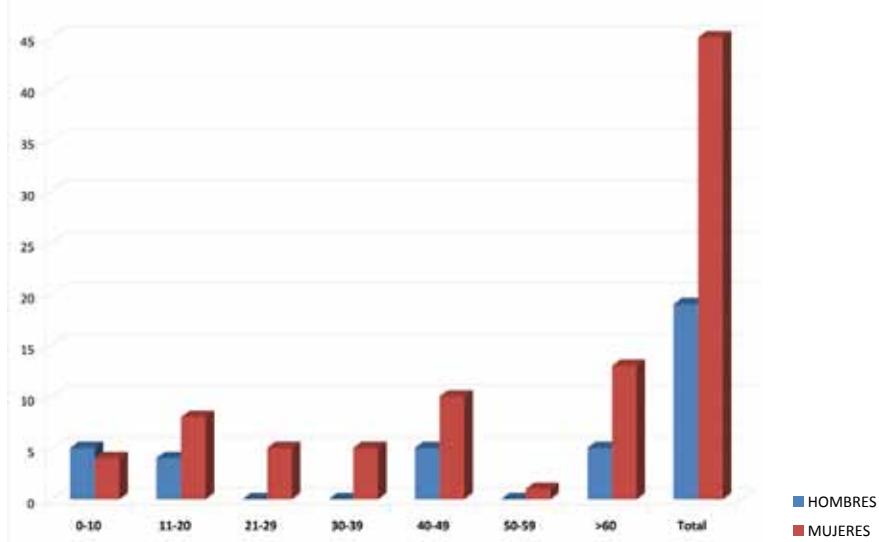


FIGURA 1. Relación de pacientes atendidos en consulta de dermatología, por sexo y grupo etario, en una jornada de salud en el municipio de Guadalupe, Santander

de la exposición, las cifras siguen evidenciando altas incidencias de estas neoplasias, posiblemente evitables⁴.

La población objeto reside en Guadalupe, municipio de la provincia comunera del departamento de Santander, que tiene una extensión de 155 km², de los cuales, 64% corresponde al área rural, con 5.400 habitantes. Está ubicado al suroriente del departamento de Santander, sobre la Cordillera Oriental, y posee una temperatura media entre 19 y 23 grados centígrados, con diversidad de climas, ya que cuenta con varios pisos térmicos, desde el cálido en la ribera del río Suárez hasta el medio-frío en la vereda Topón. Sobresale por su producción agrícola, además de la actividad ganadera⁵. La economía se fundamenta en la actividad agropecuaria, lo que implica una intensa exposición solar; lo anterior, sumado a los fototipos de piel claros de la mayoría de los habitantes de Guadalupe, les asigna un factor de riesgo adicional para desarrollar neoplasias cutáneas.

La comunidad atendida consultó voluntariamente al hospital de Guadalupe, Santander, en una actividad organizada como jornada de salud en octubre de 2009, en la cual se ofrecieron consultas de diferentes especialidades, incluida la dermatología.

Metodología

Se utilizó un formato de encuesta para aplicación a la población objeto, que incluía pacientes de dermatología y de otras especialidades ofrecidas por la jornada de salud. Debido al analfabetismo de algunas personas, fue necesario el diligenciamiento del formato por parte del encuestador, según las respuestas aportadas por el paciente. En la consulta dermatológica, se elaboró la historia clínica enfocada a la enfermedad motivo de consulta. Se llevó registro de las atenciones, teniendo en cuenta edad,

EDAD (AÑOS)	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
0-10	5	4	9
11-20	4	8	12
21-29	0	5	5
30-39	0	4	4
40-49	5	10	15
50-59	0	1	1
>60	5	13	18
Total	19	45	64

TABLA 1. Relación de pacientes atendidos en consulta de dermatología, por sexo y grupo etario, en una jornada de salud en el municipio de Guadalupe, Santander

sexo, diagnóstico y relación con los procedimientos realizados. Se analizaron los resultados obtenidos en la encuesta del cáncer de piel y se tabuló la información de la consulta. Se utilizó el programa estadístico Excel® 2003 para establecer proporciones y resultados.

Resultados

Se atendieron 64 pacientes de dermatología, 70% (45) mujeres y 30% (19) hombres. Se consideraron grupos

etarios, así: 0 a 10 años, 11 a 20 años, 21 a 29 años, 30 a 39 años, 40 a 49 años, 50 a 59 años y mayores de 60 años (**FIGURA 1 , TABLA 1**)

El 49% de los diagnósticos realizados correspondió a dermatomicosis, queratosis actínica, nevos melanocíticos, acné vulgar, carcinoma basocelular en la cara y lentigos solares. El 51% restante se representó en 23 diagnósticos diferentes. En 20% (13) de los pacientes se encontró más de un diagnóstico dermatológico.

Se instauró tratamiento según las enfermedades, así: para las queratosis actínicas, se utilizó la crioterapia en 100 % de los pacientes; en las lesiones clínicamente sospechosas de carcinoma basocelular, se tomó biopsia por escisión. De cuatro lesiones sospechosas, la biopsia confirmó tres carcinomas basocelulares (75%), uno de ellos con compromiso neoplásico en el borde lateral, y los otros, con resección completa y márgenes libres. Se practicó biopsia por escisión de una lesión sospechosa de carcinoma escamocelular, confirmado por histopatología, con bordes libres de tumor.

Con los reportes de las biopsias, se envió comunicación a la gerencia del hospital, para que el médico de la institución hiciera seguimiento de los casos estudiados, con recomendaciones e intervenciones para cada caso.

Encuesta

Para evaluar los conocimientos sobre cáncer de piel, se aplicó una encuesta a 115 personas, que asistieron a consulta médica, en cualquiera de las especialidades ofrecidas, en el hospital de Guadalupe, y que aceptaron voluntariamente participar.

¿Conoce usted el cáncer de piel? El 96% de la población encuestada conoce el cáncer de piel. El 4% restante no sabe que existe (**FIGURA 2**).

¿Piensa usted que el cáncer de piel es una enfermedad frecuente? El 55% lo considera muy frecuente; el 25%, frecuente; 16% y 4%, poco frecuente o no sabe, respectivamente (**FIGURA 3**).

¿A qué sexo afecta más el cáncer de piel? El 80% considera que el cáncer de piel se presenta por igual en ambos sexos; 11% cree que es más frecuente en mujeres, y 5%, en hombres; 4% responde que no sabe.

Enumere los factores de riesgo para tener cáncer de piel. El 86 % de la población considera que el factor de riesgo más frecuente es la exposición al sol; 8% refiere que no sabe; 6% dio otras respuestas.

Enumere los peligros y complicaciones más frecuentes de tener cáncer de piel. El 45,2% de la población considera la muerte; 19% refiere no conocer las complicaciones; y los demás mencionan deterioro de la piel, cambios en la pigmentación y deformidad.

Enumere las formas como una persona puede prevenir o evitar el cáncer de piel. En la prevención del cáncer, el

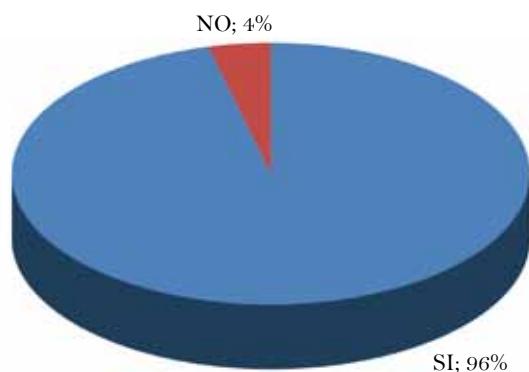


FIGURA 2. Conocimiento sobre la existencia del cáncer de piel. Encuesta aplicada en el hospital del municipio de Guadalupe, Santander.

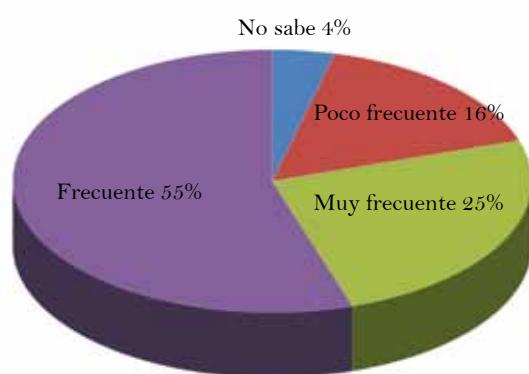


FIGURA 3. Frecuencia de cáncer de piel, según los pacientes encuestados.

62,7% refiere que la protección del sol es la más importante, mencionando los bloqueadores solares y las medidas físicas, como el uso de ropas adecuadas; 17,4% considera que asistiendo al médico puede prevenir la aparición; y 9% respondió que no sabe cómo hacerlo.

Discusión

Es interesante analizar la información obtenida de la población acerca de los conocimientos sobre cáncer de piel. La mayoría de los participantes considera que se trata de una entidad muy frecuente, que se presenta por igual en ambos sexos, a cualquier edad (excluyendo la población pediátrica), tienen en cuenta como el sol principal factor de riesgo y, entre las complicaciones, consideran que la muerte ocupa el primer lugar.

A pesar del conocimiento de la población, la incidencia de cáncer de piel sigue en aumento a nivel mundial, y el carcinoma basocelular es el tumor de piel no melanoma de más frecuente presentación. Un estudio de 1.423 casos de carcinoma basocelular en el área metropolitana de Bucara-

manga, mostró un aumento de la presentación de la neoplasia en la cara de hombres mayores de 40 años. En los últimos años se ha observado una tendencia importante a la afectación de mujeres, aun en áreas no expuestas a la luz⁶. Esto hace pensar que se requieren más campañas educativas dirigidas a la comunidad, y programas de promoción y prevención que incentiven el adecuado uso de bloqueadores solares, protección mecánica con ropa adecuada y la exposición solar en horas de menor riesgo.

Varios estudios han reportado que las medidas preventivas en niños, principalmente en cuanto a la exposición solar en los de piel muy clara, disminuyen el riesgo de presentar melanoma en la edad adulta. Sin embargo, el factor de riesgo más fuertemente relacionado con melanoma es la presencia de numerosos nevos melanocíticos, atípicos o displásicos, de tamaño variable^{7,8}.

Se han hecho estudios para evaluar si la exposición solar en niños de piel muy clara los predispone a desarrollar más nevos, comparados con los que no están expuestos. Se encontró que, independientemente de los factores de riesgo ya establecidos, como el color de la piel, del pelo y de los ojos, las horas de exposición solar por semana, los hábitos de protección solar, las quemaduras solares pasadas y el tiempo de exposición solar durante las vacaciones, los niños con mucha exposición solar tienen un mayor riesgo de desarrollar nevos y, por lo tanto, mayor riesgo de presentar melanoma⁷⁻⁹. Se debe aclarar que la mayoría de los melanomas no aparecen sobre nevos, pero, la presencia de numerosos nevos hace pensar en el daño solar por rayos ultravioleta y la propensión genética a desarrollarlo^{7,8,10}.

Además de la exposición a radiación ultravioleta, el color de la piel, del pelo y de los ojos, la tendencia a quemarse con el sol o la poca capacidad de bronceado, se han asociado con carcinoma basocelular, factores similares a los establecidos para melanoma¹¹. Otro hallazgo es que los fumadores tienen mayor incidencia de cáncer de piel que los que no lo fuman. Se ha mencionado un efecto sinérgico de algunos compuestos, como el benzopireno encontrado en el cigarrillo, con la radiación ultravioleta, para desarrollar cáncer de piel no melanoma¹².

El carcinoma escamocelular es el segundo cáncer de piel no melanoma en frecuencia. Varios estudios en Canadá y Estados Unidos muestran que las incidencias ajustadas por edad han venido aumentando en los últimos 10 a 30 años¹³. Se sabe que las hormonas sexuales, especialmente los anticonceptivos orales, tienen relación con varios carcinomas, sobre todo de los órganos genitales. Algunas publicaciones han intentado relacionar el uso de anticonceptivos orales con el riesgo de padecer carcinoma escamocelular, y han encontrado una relación entre ellos que, posiblemente, tenga que ver con mecanismos de reparación del ADN¹⁴.

En Suiza, se hizo un estudio que involucró a 2.746 personas que recibieron educación sobre el cáncer de piel y fueron examinados por dermatólogos. Se encontraron cambios estadísticamente significativos de los nevos para malignidad, en personas con antecedentes familiares de cáncer de piel, presencia de múltiples nevos e historia de quemaduras solares en la infancia, además de lesiones premalignas en 16% de los pacientes examinados¹⁵. En Victoria, Australia, en el *Centre for Cancer Prevention and Control* se han utilizado múltiples estrategias para llevar a la población información sobre la necesidad de la protección solar y el cáncer de piel. Es así como envían mensajes de texto a celulares y correos electrónicos informativos, incluyendo a niños y adolescentes para asegurar la mayor cobertura de información, además de grandes campañas televisivas y de radio, buscando una mayor cobertura de información a nivel nacional¹⁶. En conclusión, se necesita fortalecer los programas educativos y preventivos sobre cáncer de piel en nuestro medio. También, se debe concientizar al personal médico y paramédico, para hacer extensiva la información, aumentar la búsqueda activa de lesiones premalignas y facilitar su tratamiento oportuno, para evitar que se presenten dichas lesiones, y prestar servicios integrales que disminuyan la morbilidad y la mortalidad.

Agradecimientos

Especialmente, a Claudia Janeth Uribe, dermatopatóloga, docente del programa de dermatología de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, por su contribución en la lectura de las biopsias tomadas durante el estudio.

Referencias

1. Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2007. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2008.
2. Uribe CJ, Meza EE. Incidencia de cáncer en el área metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004. MedUNAB. 2007;10:147-72.
3. Rodríguez LA, Hormiga CM. Análisis de las enfermedades neoplásicas en Santander. Revista del Observatorio de Salud Pública de Santander. 2006;2:4-30.
4. Stockfleth E, Surber C, Ulrich C. Advances in the management of UVR-induced skin cancer. Br J Dermatol. 2009;161(Suppl.3):1-2.
5. Ministerio de Tecnologías de la Información y las comunicaciones – programa gobierno en Línea. Guadalupe. Fecha de consulta: julio de 2010. Disponible en: <http://www.guadalupe-santander.gov.co>.
6. Uribe C, Meza E, Ávila A. Epidemiología del carcinoma basocelular. Análisis de 1.423 casos observados en la población del área metropolitana de Bucaramanga. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2007;15:275-9.

7. Aalborg A, Morelli JG, Mokrohisky ST, Asdigian NL, Byers TE, Delavalle RP, *et al.* Tanning and increased nevus development in very-light-skinned children without red hair. *Arch Dermatol.* 2009;145:989-96.
 8. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AMM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009;20(Suppl.6):1-7.
 9. Veierod MB, Weiderpass E, Thorn M, Hansson J, Lund E, Armstrong B, *et al.* A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1530-9.
 10. Mocellin S, Verdi D, Nitti D. DNA repair gene polymorphisms and risk of cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Carcinogenesis.* 2009;30:1735-43.
 11. Ruiz A, Kuznitzky R, Garay I, Ducasse C, Albertini R. Factores de riesgo para carcinoma basocelular. Estudio de casos y controles en Córdoba. *Medicina.* 2005;65:495-500.
 12. Burke KE, Wei H. Synergistic damage by UVA radiation and pollutants. *Toxicol Ind Health.* 2009;25:219-24.
 13. Acosta A, Rueda X, Alba C, Pulido L. Guías de práctica clínica para el tratamiento del carcinoma escamocelular. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2008;16:116-34.
 14. Applebaum KM, Nelson HH, Zens MS, Stukel TA, Spencer SK, Karagas MR. Oral contraceptives: A risk factor for squamous cell carcinoma? *J Invest Dermatol.* 2009;129:2760-5.
 15. Heinzerling LM, Dummer R, Panizzon RG, Bloch PH, Barbezat R, Burg G. Prevention campaign against skin cancer. *Dermatology.* 2002;205:229-33.
 16. Staples M, Elwood M, Burton R, Williams J, Marks R, Giles G. Non-melanoma skin cancer in Australia: The 2002 national survey and trends since 1985. *Med J Aust.* 2006;184:6-10.
-
-
-

Uso de pomada de tacrolimus al 0,1% durante un año en niños con vitíligo

Treatment during a year with 0.1% tacrolimus ointment in young patients with vitiligo

Rosa Feltes¹, Uxúa Floristán¹, Elena Sendagorta¹, Paloma Ramírez¹, Jesús Diez-Sebastian², Raúl De Lucas Laguna¹

1. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

2. Unidad de Bioestadística, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Resumen

INTRODUCCIÓN: El vitíligo es una alteración cutánea con un carácter predominantemente autoinmunitario, caracterizada por despigmentación de la piel y del pelo. En los niños, además de ser un problema estético constituye un reto terapéutico, ya que los tratamientos estándar (fototerapia y corticoesteroides) producen frecuentes efectos adversos.

MATERIALES Y MÉTODOS: En un estudio retrospectivo se evaluó la respuesta del tacrolimus tópico al 0,1 % durante un año, en 22 niños con vitíligo, en seguimiento en la Unidad de Dermatología Pediátrica del Hospital La Paz, durante el periodo comprendido de 2002 a 2008.

RESULTADOS: Se observó algún grado de repigmentación en 81,8 % de los pacientes. La repigmentación fue significativa en cara, cuello y extremidades, a los 9 meses, y en el tronco, a los 12 meses. No se observaron efectos secundarios sistémicos durante el seguimiento.

CONCLUSIÓN: El tacrolimus tópico podría considerarse como una opción terapéutica, en la población pediátrica con vitíligo.

PALABRAS CLAVE: vitíligo, piel, tacrolimus tópico.

Summary

BACKGROUND: Vitiligo is a skin disorder with a predominant autoimmune etiology, characterized by depigmentation of skin and hair. In children, this condition becomes a serious esthetic problem, as well as a therapeutic challenge, due to frequent adverse reactions caused by standard treatments (phototherapy and corticosteroids).

METHODS: A retrospective study was carried out at the Pediatric Dermatological Unit of La Paz Hospital, with patients treated between 2002 and 2008. Response after one year of treatment with topical tacrolimus 0.1% ointment in 22 young patients (2 to 16 year-old) diagnosed of vitiligo, was assessed.

RESULTS: Some degree of repigmentation was observed in 81.8% of patients. A statistical analysis showed that significant response was observed in face, neck and extremities after 9 months of treatment, while in the trunk improvement occurred after 12 months. No related adverse reactions were observed during the treatment period.

CONCLUSION: Tacrolimus ointment could be a good therapeutic option in pediatric patients affected with vitiligo.

KEYWORDS: vitiligo, skin, tacrolimus.

Correspondencia:

Rosa Feltes Ochoa

Email: rofel8@hotmail.com

Recibido: 5 de septiembre de 2010.

Aceptado: 3 de enero de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

El vitíligo, enfermedad cutánea que se caracteriza por la despigmentación de la piel y el pelo, afecta aproximadamente 1 a 2% de la población mundial¹. En alrededor de la mitad de los casos, la enfermedad se presenta por primera vez antes de los 20 años de vida y no hay diferencias entre razas ni entre los diferentes fototipos².

La epidemiología en la población pediátrica es similar a la de los adultos, aunque con algunas diferencias. En las niñas, el vitíligo es más frecuente que en los niños. Cuando el vitíligo se inicia en la infancia, la asociación familiar es ligeramente mayor (12 a 35%) en comparación a cuando lo hace en la edad adulta (8%). En ambos grupos, la forma clínica más común es el vitíligo vulgar; aun así, el porcentaje de pacientes con vitíligo segmentario es mayor entre los niños (alrededor de 20%). Este último dato es importante desde el punto de vista terapéutico, ya que el vitíligo segmentario es más resistente al tratamiento¹.

La asociación del vitíligo con otras enfermedades autoinmunitarias es menos frecuente en los niños, que habitualmente son sanos. La única enfermedad comúnmente asociada, es la tiroiditis autoinmunitaria de Hashimoto. Debido a que los niños experimentan frecuentes traumas cutáneos durante el juego habitual, la "koebnerización" (desarrollo de lesiones en los sitios de traumatismo) es más evidente¹. A pesar de que no es una enfermedad con un desenlace fatal o muy sintomática, los efectos del vitíligo pueden ser notables cosmética y psicológicamente³.

En su evolución, el vitíligo puede ser progresivo o estable y persistente; asimismo, existen casos aislados de regresión⁴. Son varios los tratamientos propuestos para esta enfermedad; se citan en la literatura corticoesteroideos tópicos, inhibidores tópicos de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus), fototerapia, fotoquimioterapia

(psolareños asociados a exposición a rayos ultravioleta A) y técnicas quirúrgicas, entre otros. En los niños, infundadamente, los tratamientos estándar aceptados (fototerapia y corticoides tópicos) son menos útiles, ya que su uso continuado se asocia a frecuentes efectos adversos a largo plazo⁴. Por ello, en este grupo de pacientes, es necesario buscar opciones terapéuticas eficaces con buena tolerancia y pocos efectos secundarios a corto y largo plazo.

El tacrolimus (FK506), inhibidor de la actividad fosfatasa de la calcineurina, al parecer interfiere en las vías de transducción de señales que, en última instancia, detienen la transcripción de citocinas. Su acción es predominantemente en el reconocimiento de antígenos por parte de los linfocitos T⁵. Los primeros datos de su utilización en el vitíligo fueron publicados en la literatura de habla inglesa en el año 2002^{6,7}. Poco se sabe del mecanismo exacto por el que favorece la repigmentación en el vitíligo.

Por último, a diferencia de los corticoides tópicos que producen efectos secundarios locales y, en algunos casos, sistémicos, el tacrolimus tópico posee un adecuado perfil de seguridad a corto plazo y produce buenos resultados. La bibliografía consultada ofrece datos de eficacia y seguridad a largo plazo en enfermedades como la dermatitis atópica⁸; sin embargo, en el vitíligo, la mayoría de las series en las que se incluyen niños, no sobrepasan los seis meses de seguimiento⁹⁻¹³, por lo que este estudio pretende hacer una ampliación de datos sobre la utilización del fármaco en población pediátrica durante un año.

Los objetivos fueron:

Evaluar la respuesta al tratamiento con tacrolimus tópico, durante al menos un año, en pacientes con diagnóstico de vitíligo que hubieran estado en seguimiento en la Unidad de Dermatología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz, de febrero de 2002 a junio del 2008.

Analizar las diferencias de respuesta según las varia-

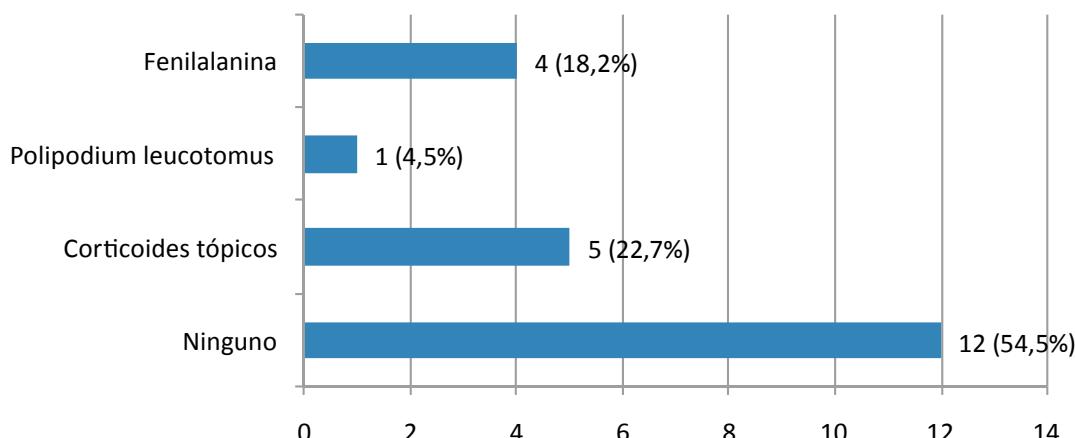


FIGURA 1. Tratamientos utilizados antes de la pomada de tacrolimus.

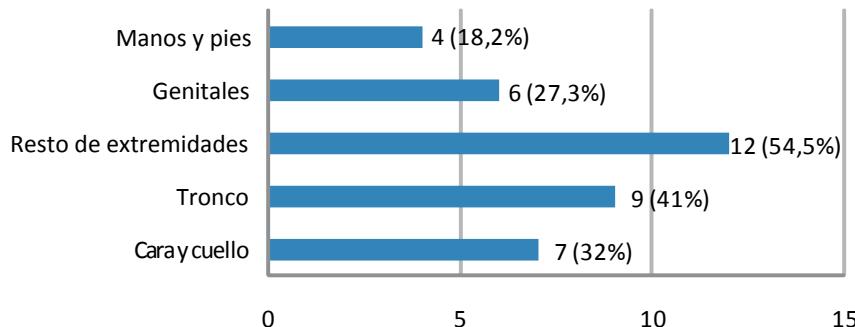


FIGURA 2. Localización de las lesiones de vitíligo.

bles demográficas (edad y sexo) y clínicas (duración de la enfermedad, antecedentes familiares y personales de otras enfermedades, localización de las lesiones, tratamientos previos).

Materiales y métodos

Se hizo un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, de tipo serie de casos, en el que se revisaron las historias de los pacientes con diagnóstico de vitíligo que fueron tratados con pomada de tacrolimus al 0,1 %, dos veces al día, en la Unidad de Dermatología Pediátrica del Hospital Universitario La Paz, de febrero de 2002 a junio del 2008.

La muestra estuvo compuesta por pacientes con diagnóstico de vitíligo, mayores de 2 años y menores de 17 años, y que hubieran completado, al menos, un año de tratamiento. Se obtuvieron variables sociodemográficas (edad, sexo) y clínicas (edad de inicio, antecedentes familiares y personales, alteraciones analíticas, localización de las lesiones, tratamientos previos, respuesta al tratamiento, efectos secundarios asociados).

La respuesta al tratamiento se evaluó a los 3, 6, 9 y 12 meses, teniendo en cuenta la repigmentación. Se consideraron los grados de repigmentación como inexistente o mínima (0 a 25%), moderada (26 a 50%), buena (51 a 75%) y excelente (mayor de 75%). Se estableció una variable llamada "mejoría global", en la que dos grados de repigmentación se consideraron como un cambio hacia la mejoría, comparando el estado basal de todas las lesiones con la valoración hecha al año de tratamiento, por ejemplo, de "moderada" pigmentación antes de iniciar el tratamiento a una "excelente" repigmentación a los 12 meses.

Análisis estadístico. Los datos se analizaron con el programa SPSS®, versión 11. El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se hizo mediante la prueba de la X^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. La significación estadística para la comparación univariante entre variables cuantitativas, se calculó mediante

la prueba U de Mann-Whitney. El análisis de la evolución clínica de las lesiones se hizo mediante el ANOVA de medidas repetidas, junto con el test de Greenhouse-Geisser. Cuando el resultado fue significativo, se empleó el test *a posteriori* de Bonferroni para la comparación entre momentos.

Resultados

Se incluyeron 22 pacientes, 13 niños (59,1%) y 9 niñas, de edades comprendidas entre 2,8 y 16 años, con una media de edad de 7,1 años al inicio del tratamiento. La edad media de inicio fue de 4 años, con un mínimo de 6 meses y un máximo de 11 años.

En cinco pacientes (22,7%) se encontraron antecedentes familiares de vitíligo. En tres de éstos, además, se constataron otros antecedentes familiares (hipertiroidismo o hipotiroidismo y diabetes mellitus en familiares de primero y segundo grado). Antes de ser incluidos en el estudio, 10 pacientes habían recibido algún tratamiento (FIGURA 1).

La localización más frecuente de las lesiones fueron las extremidades (12 pacientes, 54,5%) excluyendo las zonas "acrales", seguidas por el tronco en 9 pacientes (40,9%) (FIGURA 2). Revisando la cantidad de zonas afectadas en cada paciente, se observó que la mayoría presentaba afectación de una sola zona (54,5%) (FIGURA 3).

A todos los pacientes se les había realizado exámenes de laboratorio; en tres niños (13,6%) se observaron alteraciones en la función tiroidea y en uno, hipercolesterolemia. Uno de los pacientes con alteración tiroidea presentaba, además, alteración en el complemento y se le hizo diagnóstico de déficit de C1 inhibidor.

En cuanto a la mejoría con el tratamiento, globalmente y sin considerar las zonas en forma individual, se observó algún grado de repigmentación en 18 niños (81,8%) (FIGURA 4). Las manos y los pies mostraron clínicamente una repigmentación mínima o inexistente (FIGURA 5). Hubo un inicio de repigmentación en 16 pacientes en alguna zona a partir de los tres meses, en

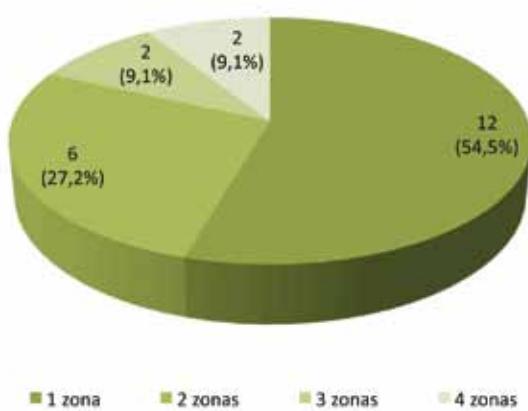


FIGURA 3. Número de zonas afectadas clínicamente por el vitíligo.



FIGURA 4. Respuesta global.

tres se observaron signos de repigmentación a partir del sexto mes, y en uno, a los 12 meses. En los que mejoraron a los seis meses (dos de los tres pacientes) y a los 12 meses, la repigmentación fue mínima.

La mejoría fue observada de manera significativa en cara y cuello a partir de los nueve meses de tratamiento ($p=0,011$), y lo mismo sucedió en las extremidades ($p<0,001$). En el tronco, la mejoría fue estadísticamente significativa a los 12 meses de tratamiento. En los genitales, aunque la mejoría fue estadísticamente significativa ($p=0,002$), no se pudo establecer el momento exacto en que esta sucedió. En las zonas "acrales", aunque clínicamente se observó mejoría, ésta no fue estadísticamente significativa.

Comparando los pacientes con mejoría importante (de 2 grados en relación con su estado basal) con los que habían tenido poca o ninguna mejoría y considerando sólo las variables de edad de inclusión al estudio, edad de inicio, sexo o antecedentes familiares, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (TABLA 1).

No se observaron efectos secundarios sistémicos o

molestias locales durante el tratamiento en ninguno de los pacientes. Como único efecto asociado se observó la aparición de un episodio de herpes zóster, en un paciente, que motivó la suspensión del tacrolimus durante el cuadro clínico agudo, que se reanudó posteriormente al conseguirse una resolución completa del mismo.

Discusión

El tacrolimus, trieno macrocíclico extraído de cultivos filtrados de *Streptomyces tsukubaensis*, inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina al unirse a una proteína citoplasmática. Esta inhibición interfiere en las vías de transducción de señales que, en última instancia, detienen la transcripción de citocinas, incluidas las interleucinas 2, 3, 4, 5, y 8, el factor de necrosis tumoral α , y el interferón γ . Su acción se ejerce predominantemente en el reconocimiento de抗ígenos por parte de los linfocitos T⁵. Además, inhibe la liberación de histamina de los mastocitos, la migración de linfocitos CD4+ y CD8+, y altera la síntesis de prostaglandina D₂^{14,15}.

Por vía oral tiene un uso limitado en alteraciones cutáneas, porque posee potenciales efectos adversos, que incluyen infecciones, hipertensión, hiperglucemia, hiperpotasiemia, nefrotoxicidad y neurotoxicidad, e incrementa el riesgo de neoplasias¹⁵. En su uso tópico, actualmente está indicado en dermatitis atópica moderada y grave en adultos y en niños a partir de los dos años de edad¹⁶.

Sobre el mecanismo por el que favorece la repigmentación en el vitíligo, se han postulado varias hipótesis. En estudios *in vitro* hechos por Kang *et al.*¹⁷, se demostró que, a altas concentraciones, el fármaco produce un incremento del contenido de melanina. El aumento de la pigmentación, según estos autores, sería debido al resultado de la estimulación directa del tacrolimus sobre la actividad y expresión de la tirocinasa y, por lo tanto, se traduciría finalmente en la biosíntesis de la melanina. Además, la migración celular estaría aumentada por el tratamiento; esto último fue demostrado también por Lan *et al.*¹⁸, quienes observaron que la migración y la proliferación serían posibles gracias a la interacción con queratinocitos jóvenes. Un aumento en la secreción de factores de crecimiento y de metaloproteinasa 9, por parte de los queratinocitos influidos por el fármaco, crearía un microambiente favorable para la migración de los melanocitos. Tanto el aumento en la melanogénesis como en la migración de los melanocitos, explicaría la repigmentación en las lesiones de vitíligo que se observa clínicamente, según estos autores. Mediante biopsias de piel de pacientes con vitíligo tratados con tacrolimus tópico, se observaron cambios en el patrón de secreción de citocinas proinflamatorias después del tratamiento, en las zonas de piel repigmentadas¹⁹. Esto demuestra el

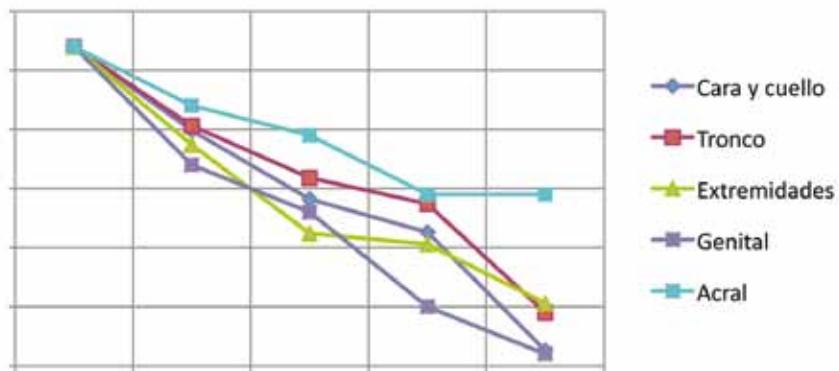


FIGURA 5. Disminución de la hipopigmentación en las diferentes zonas tratadas a lo largo del estudio.

VARIABLE	POCA MEJORÍA O NINGUNA MEJORÍA	MEJORÍA IMPORTANTE	P
Sexo	Hombre	9 (40,9%)	4(18,2%)
	Mujer	5(22,7%)	4(18,2%)
Antecedentes familiares de vitíligo	Si	3(13,6%)	2(9,1%)
	No	11(50%)	6(27,3%)
Edad	de inicio de la enfermedad	5,03(DS 2,7)	4,5(DS 3,5)
	de inicio del tratamiento	7,2(DS 4,1)	7,1(DS 3,4)

TABLA 1. Comparación de los grupos “mejoría importante” vs “poca/ninguna mejoría”, teniendo en cuenta sexo, edad (de inicio de la enfermedad y de inicio del tratamiento) y antecedentes familiares.

* DS: desviación estándar. NS: no significativo estadísticamente

rol de los linfocitos en la patogénesis del vitíligo y que agentes immunomoduladores, como el tacrolimus, son útiles en el tratamiento.

Grimes *et al.*¹⁹, en un estudio prospectivo con 19 adultos durante seis meses, tratados con tacrolimus en pomada al 0,1%, dos veces al día, observaron signos de repigmentación en 89 % de los pacientes. Ese mismo porcentaje de repigmentación en cara y cuello observaron Silverberg *et al.*²⁰, en un estudio retrospectivo en niños tratados con la misma pauta, durante tres meses. Las mejores tasas de repigmentación se observaron en cara y cuello, en estos dos estudios^{19,20}.

En las zonas “acrales” y genital, los resultados no han

sido óptimos, incluso utilizando tacrolimus con oclusión (manos y pies)²¹ o en combinación con rayos ultravioleta B de banda estrecha en ambas zonas²². En nuestros pacientes, en los que el tacrolimus se utilizó como monoterapia, la mejoría fue estadísticamente significativa en las lesiones genitales. Sin embargo, al igual que encontrado en la bibliografía consultada, en las zonas “acrales” la mejoría fue muy discreta y no significativa. Según algunos autores, en zonas como los pezones o los genitales, la respuesta podría ser más tardía y poco significativa debido a la ausencia de exposición a los rayos ultravioleta. Esta diferencia en la mejoría en zonas no expuestas a la luz, se ha atribuido a que los rayos ultravioleta potenciarían los

efectos del tacrolimus²³, sin descartarse la posibilidad de aumento de la carcinogénesis a largo plazo. Tanghetti *et al.* observaron que los pacientes que referían exposición solar casual, con lesiones en cabeza y cuello, obtenían mejores resultados al utilizar la pomada de tacrolimus⁹.

Se ha observado también que las zonas con más folículos pilosos, como serían la cabeza y el cuello, mostraban mayor mejoría, a diferencia de las zonas "acrales" en las que la cantidad de folículos pilosos es menor¹³. Ello no explicaría del todo la escasa mejoría en la zona genital.

Con estos datos se podría inferir que, probablemente, para el tratamiento inicial de las lesiones "acrales", se deberían considerar en primer lugar otras alternativas terapéuticas, por ejemplo, corticoides tópicos de moderada potencia, con la premisa de que todos los tratamientos generan resultados muy pobres en estas zonas. En el caso de las lesiones localizadas en la región genital, la mejoría podría ser menor a la esperada y más tardía que en las demás zonas, por lo que, tal vez, sería necesario utilizarlo junto a otras modalidades terapéuticas y durante más tiempo, si se desea obtener mejores resultados.

En diversos estudios, el inicio de repigmentación puede ocurrir desde las tres primeras semanas de tratamiento^{11,13} o, incluso, a partir de los tres meses²⁴. El inicio de la mejoría, en este estudio, apareció se presentó a los tres meses de tratamiento en la mayoría de los pacientes, sin considerar las diferentes localizaciones. A pesar de ello, se objetivó observó repigmentación significativa a partir de los nueve meses en zonas expuesta a la luz (cara, cuello y extremidades) y a los 12 meses, en el tronco, por lo que probablemente sería necesario mantener el tratamiento durante al menos un año para observar resultados satisfactorios.

En el estudio realizado por Tanghetti *et al.*⁹, la mejoría estuvo influenciada por la edad. Sin embargo, al igual que en nuestro estudio, Choi *et al.*¹² no encontraron diferencias significativas en la respuesta en mejoría según variables como edad, sexo y duración de la enfermedad. Otras variables, como los antecedentes personales, familiares o la edad de presentación inicial del vitílico, tampoco influyeron en la respuesta al tratamiento. En cuanto a la duración de la enfermedad y mejoría con el tratamiento, en los estudios publicados que tuvimos oportunidad de revisar, los datos son dispares. En pacientes adultos tratados con tacrolimus con oclusión, se observó una mejor respuesta en los que padecían vitílico de larga evolución²¹; sin embargo, al comparar la respuesta de niños con lesiones de vitílico de menos de 12 meses de evolución, con aquéllos de más de 12 meses, se vieron diferencias estadísticamente significativas, a favor de los primeros¹².

No se han observado efectos adversos graves a lo largo del seguimiento de los pacientes que se incluyeron en este estudio. Sólo a un paciente se le hizo diagnóstico

de herpes zóster, que no impidió la reintroducción del fármaco una vez resuelto el cuadro clínico. Entre los efectos adversos citados por el fabricante, se encuentran prurito, eritema, exantema local, folliculitis, parestesias y aumento de la predisposición a infecciones virales producidas por el herpes simple¹⁶. Se han descrito casos aislados de hipertricosis²⁵ y acné focales²⁶, e incluso, la aparición de melanoma en un niño tratado con tacrolimus tópico²⁷. A pesar de esto, la eficacia y la seguridad del tacrolimus han sido estudiadas ampliamente en ensayos clínicos de asignación aleatoria con más de 12.000 pacientes con dermatitis atópica y un seguimiento mayor de tres años⁸. Al parecer, según estos estudios, el tacrolimus es una eficaz y segura alternativa, que minimiza la necesidad de corticoides tópicos en esta enfermedad, con la ventaja de que no causa atrofia cutánea. En un estudio doble ciego y de asignación aleatoria en niños con vitílico, que comparaba el uso de pomada de tacrolimus al 0,1% con el de clobetasol al 0,05 % en crema, se observó que el tacrolimus puede ser al menos tan eficaz como el corticoide tópico, sin la aparición de atrofia cutánea y telangiectasias¹¹. Por lo tanto, el tacrolimus a corto plazo ofrece beneficios por su mejor perfil de seguridad, pero hacen falta más estudios a largo plazo en pacientes con vitílico para confirmar que la seguridad sea buena.

Finalmente, éste es un estudio retrospectivo meramente descriptivo, con limitaciones para extraer evidencias demostrables, que debería ser contrastado con un estudio prospectivo, de asignación aleatoria, doble ciego y comparado con placebo, y con un tamaño muestral suficiente para establecer la eficacia y seguridad a largo plazo de este tratamiento de manera significativa. No se debe olvidar que existe otro fármaco inhibidor de la calcineurina, el pimecrolimus, cuya eficacia y seguridad deberían ser contrastadas con la del tacrolimus.

Conclusiones

El tacrolimus tópico es una opción terapéutica que se debe considerar en la población pediátrica con diagnóstico de vitílico, puesto que ha demostrado una alta tasa de mejoría y un alto perfil de seguridad a corto plazo en la literatura consultada. En este estudio se aportan datos sobre la mejoría de estos pacientes durante un año de tratamiento, que respaldan las conclusiones de los estudios previos.

La mejoría con el tratamiento en los pacientes de este estudio ha sido mayor en regiones expuestas a la luz y en el tronco. La mejoría fue significativa a los nueve meses, en cara, cuello y extremidades (excluyendo, las zonas acrales), y a los 12 meses, en el tronco. En las manos y los pies, la mejoría fue inexistente o mínima.

Tras observar la concordancia entre nuestros resul-

tados, los de estudios realizados en adultos y en niños con vitíligo y niños con otras enfermedades, se podría considerar al tratamiento con tacrolimus, con posibilidad de ser realizado durante al menos un año.

Referencias

1. Huggins RH, Schwartz RA, Janniger CK. Childhood vitiligo. 2007;49:277.
2. Taïeb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. N Engl J Med. 2009;360:160-9.
3. Whitton ME, Ashcroft DM, González U. Therapeutic interventions for vitiligo. J Am Acad Dermatol. 2008;59:713-7.
4. Gawkrodger DJ, Ormerod AD, Shaw L, Mauri-Sole I, Whitton ME, Watts MJ, et al. Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. Br J Dermatol. 2008;159:1051-76.
5. Allison AC. Immunosuppressive drugs: The first 50 years and a glance forward. Immunopharmacology. 2000;47:63-83.
6. Grimes PE, Soriano T, Dytoc MT. Topical tacrolimus for repigmentation of vitiligo. J Am Acad Dermatol. 2002;47:789-91.
7. Smith DA, Tofte SJ, Hanifin JM. Repigmentation of vitiligo with topical tacrolimus. Dermatology. 2002;205:301-3.
8. Woo DK, James WD. Topical tacrolimus: A review of its uses in dermatology. Dermatitis. 2005;16:6-21.
9. Tanghetti EA. Tacrolimus ointment 0.1% produces repigmentation in patients with vitiligo: Results of a prospective patient series. Cutis. 2003;71:158-62.
10. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: A review of 57 cases. J Am Acad Dermatol. 2004;51:760-6.
11. Lepe V, Moncada B, Castanedo-Cazares JP, Torres-Álvarez MB, Ortiz CA, Torres-Rubalcava AB. A double-blind randomized trial of 0.1% tacrolimus Vs. 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo. Arch Dermatol. 2003;139:581-5.
12. Choi CW, Chang SE, Bak H, Choi JH, Park HS, Huh CH, et al. Topical immunomodulators are effective for treatment of vitiligo. J Dermatol. 2008;35:503-7.
13. Kanwar AJ, Dogra S, Parsad D. Topical tacrolimus for treatment of childhood vitiligo in Asians. Clin Exp Dermatol. 2004;29:589-92.
14. Zabawski EJ, Costner M, Cohen JB, Cockerell CJ. Tacrolimus: Pharmacology and therapeutic uses in dermatology. Int J Dermatol. 2000;39:721-7.
15. Skaehill PA. Tacrolimus in dermatologic disorders. Ann Pharmacother. 2001;35:582-8.
16. Agencia Europea del Medicamento. Protopic. Ficha técnica. Fecha de consulta: 8 de agosto de 2009. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protopic>
17. Kang HY, Choi YM. FK506 increases pigmentation and migration of human melanocytes. Br J Dermatol. 2006;155:1037-40.
18. Lan CC, Chen GS, Chiou MH, Wu CS, Chang CH, Yu HS. FK506 promotes melanocyte and melanoblast growth and creates a favorable milieu for cell migration via keratinocytes: Possible mechanisms of how tacrolimus ointment induces repigmentation in patients with vitiligo. Br J Dermatol. 2005;153:498-505.
19. Grimes PE, Morris R, Avaniss-Aghajani E, Soriano T, Meraz M, Metzger A. Topical tacrolimus therapy for vitiligo: Therapeutic responses and skin messenger RNA expression of pro-inflammatory cytokines. J Am Acad Dermatol. 2004;51:52-61.
20. Silverberg NB, Lin P, Travis L, Farley-Li J, Mancini AJ, Wagner AM, et al. Tacrolimus ointment promotes repigmentation of vitiligo in children: A review of 57 cases. J Am Acad Dermatol. 2004;51:760-6.
21. Hartmann A, Brocker EB, Hamm H. Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in adult patients with vitiligo: Results of a placebo-controlled 12-month prospective study. Acta Derm Venereol. 2008;88:474-9.
22. Fai D, Cassano N, Vena GA. Narrow-band UVB phototherapy combined with tacrolimus ointment in vitiligo: A review of 110 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21:916-20.
23. Sardana K, Bhushan P, Kumar Garg V. Effect of tacrolimus on vitiligo in absence of UV radiation exposure. Arch Dermatol. 2007;143:119.
24. Almeida P, Borrego L, Rodríguez-López J, Lujan D, Cameselle D, Hernández B. Vitiligo. Treatment of 12 cases with topical tacrolimus. Actas Dermosifiliogr. 2005;96:159-63.
25. Prats I, Herranz P, de Ayala EL, de Lucas R. Focal hypertrichosis during topical tacrolimus therapy for childhood vitiligo. Pediatr Dermatol. 2005;22:86-7.
26. Bakos L, Bakos RM. Focal acne during topical tacrolimus therapy for vitiligo. Arch Dermatol. 2007;143:1223-4.
27. Mikhail M, Wolchok J, Goldberg SM, Dunkel IJ, Roses DF, Silverberg NB. Rapid enlargement of a malignant melanoma in a child with vitiligo vulgaris after application of topical tacrolimus. Arch Dermatol. 2008;144:560-1.

La solución natural e integral a la caída del pelo



Concepto global para una acción local efectiva

Neocrin Champú Anticaspa

Champú biorregulador efectivo para el control de la caspa.

Triple acción anti-fungico, anti-inflamatorio, queratolítico y seboregulador.

Activos: Climbazol, Piroctona Olamina, Ácido Salicílico, Extractos Naturales.

Neocrin Champú Anticaída de Uso Diario

Estimula la dinámica celular para evitar la caída del pelo. Acción equilibrante del cuero cabelludo.

Activos: Ácido oleanólico, Apigenina, Biotina Modificada, Extractos Naturales.

Presentación: para cabello normal a seco y cabello graso.

Neocrin Tónico Capilar Anticaída

Acción estimulante y regeneradora del folículo piloso. Detiene la caída del pelo volviéndolo más resistente, recobrando su volumen, vitalidad y brillo. Libre de Minoxidil, formulación acuosa de uso diario.

Activos: Silanediol Salicilato, Decarboxycamósina, Ácido Oleanólico, Apigenina, Biotina Modificada.

Neocrin Mask

Reparador Antiedad Capilar

Tratamiento intensivo para reparar la fibra capilar dañada, protege del envejecimiento por la agresión del medio ambiente, brinda un excelente acondicionamiento promoviendo hidratación, brillo y sedosidad.

Activos: Ácido Sebálico, Apigenina, Ácido Oleanólico-Biotina, Cupuaçu.

Neocrin

champú anticaspa, champu anticaída,
tóxico y reparador antiedad capilar

calle 163 A No 19 A 88 PBX 528 7777 Bogotá-Colombia.


SKIN MASTER

www.skinmaster.com.co



LUMIXYL

Última tecnología en despigmentación y
aclaración de la piel



No contiene hidroquinona

8

Semanas para que tengas un rostro uniforme,
terso y libre de manchas



Consulta a tu médico

**Estelena**
SA

ENVY
specialized skincare

Psoriasis: conceptos actuales en el tratamiento sistémico. Parte 1: Agentes sistémicos tradicionales

Psoriasis: current concepts in the systemic treatment.

Francisco Alejandro Arango¹, Mario Fernando Franco², Ana María Hoyos³

1. Médico residente de dermatología segundo año, Universidad de Caldas.
2. Médico residente de dermatología segundo año, Universidad de Caldas.
3. Médica dermatóloga. Profesora catedrática postgrado dermatología, Universidad de Caldas.

Resumen

La psoriasis es una dermatosis en la que intervienen múltiples factores patogénicos que interactúan de forma compleja. En la primera parte de este artículo, y a la luz de los conceptos actuales, se revisan los tratamientos sistémicos tradicionales empleados para el manejo de esta entidad.

PALABRAS CLAVE: psoriasis, tratamiento con metotrexato, ciclosporina, acitretino, fototerapia.

Abstract

Psoriasis is a dermatosis in which a multiplicity of ethio-pathogenic factors are involved in a complex way. In the first part of this article and under the scope of current concepts, systemic treatments used for this entity will be reviewed.

KEY WORDS: psoriasis, treatment, methotrexate, cyclosporine, acitretin, phototherapy.

Correspondencia:

Francisco Arango

Email: falejandro.arango@gmail.com

Recibido: 5 de septiembre de 2010.

Aceptado: 3 de enero de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica que, por sus características propias, genera dificultad para su abordaje terapéutico y control adecuado. Puede llegar a producir incapacidad y representa un peso psicológico importante para quienes la padecen, produciendo aislamiento social y cambios significativos en sus hábitos. Esta enfermedad afecta, aproximadamente, 0,5% a 4% de la población¹⁻⁴. Actualmente, se considera que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria con mediación inmunológica^{4,5}, que comprende una gran cantidad de mediadores celulares y humorales que, a su vez, presentan complejas interacciones, por lo que aún no se entiende totalmente su patogenia.

Con base en lo anterior, se han utilizado múltiples tratamientos tópicos y sistémicos que han ayudado a controlar el proceso. Sin embargo, aún se encuentra lejos el desarrollo de un medicamento que modifique el proceso de la enfermedad de forma total y que no

presente efectos colaterales que obliguen en algún momento a su suspensión^{2,4}.

En el presente artículo se hace una breve mención de los conceptos actuales en la fisiopatogenia y, básicamente, se enfoca en el tratamiento sistémico utilizado.

Patogenia de la psoriasis

La psoriasis es una enfermedad compleja en la que se han identificado 17 diferentes quimiocinas que participan en su proceso patológico, de las 45 descubiertas hasta la actualidad^{4,6}.

En su base genética se ha definido como una enfermedad de origen poligenético, en la cual interactúan diferentes factores que cambian la expresión de la enfermedad. Entre los factores hallados se encuentran los llamados *loci* de sensibilidad para psoriasis, de los cuales a la fecha se han hallado nueve diferentes (PSORS1-9) y uno adicional para la artritis psoriásica (PSORAS1)^{3,4}. De estos *loci*, el PSORS1 que se encuentra localizado en

6p 21.3, es al que se le ha encontrado mayor relación con la expresión del fenotipo de la psoriasis.

La inmunidad celular también juega un papel importante en la patogenia de la psoriasis y en la respuesta celular se considera de primordial importancia la participación de las células T, específicamente las células T ayudadoras (*helper*) que pueden presentar diferenciación en subgrupos inmunológicos que, a su vez, producen diferentes citocinas.

Estos subgrupos inmunológicos han sido llamados TH1, inducidos por la IL-12, que promueven procesos inflamatorios y que son de gran importancia en la patogenia de la psoriasis, TH2, que promueve procesos atópicos, y TH17, que promueve angiogénesis y quimiotaxis de neutrófilos, y se ha visto que contribuyen de manera diferente a la formación y mantenimiento de las lesiones cutáneas de esta enfermedad^{4,7,8}. Varios estudios recientes han reforzado la importancia de la activación de las células TH17, para lo que es indispensable la presencia de IL-23, puesto que estos linfocitos (TH17) inducen la producción del factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento vascular endotelial, inducción del factor angiogénico, generación de péptidos antimicrobianos, producción de IL-8 y liberación local de IL-19, IL-20 e IL-24, todos suficientes para iniciar los procesos de inflamación, angiogénesis, infiltrado neutrofílico e hiperproliferación epidérmica de la psoriasis; además, estos eventos son los mismos que ocurren como respuesta a la infección bacteriana^{4,8}.

También juegan un papel importante las células dendríticas epidérmicas, que son presentadoras de antígenos. Estas células reciben una señal para activar las células T que fueron previamente sensibilizadas contra los antígenos cutáneos, posiblemente por mediación de un proceso infeccioso previo. Aunque la actividad anormal de estas células se considera necesaria para el desarrollo de la enfermedad, también parece claro que no es suficiente para su desarrollo^{4,8}.

Como factor adicional se ha encontrado disfunción de las células T reguladoras, cuya función es inhibir la función de las células T citotóxicas, lo que resulta en una actividad no controlada de estas últimas y contribuye a la producción de la psoriasis^{4,8,9}. Otros estudios adicionales demuestran que las células constitutivas de la epidermis, incluyendo a los queratinocitos epidérmicos, también contribuyen en la patogénesis de la enfermedad^{4,8}.

Hay demostración creciente de que las plaquetas tienen un papel importante en la inflamación psoriásica; existe una correlación significativa entre la gravedad de la enfermedad y la expresión de la selectina P, una molécula de adhesión de las plaquetas.

Las plaquetas activadas también favorecen el desarrollo de la ateroesclerosis, hipótesis respaldada por el hallazgo

de aumento de la morbilidad cardiovascular en los pacientes con psoriasis¹⁰.

Además, se han implicado varios factores exógenos y endógenos que exacerban la enfermedad, incluidos el etanol¹¹, el estrés, las infecciones, las quemaduras solares, el trauma local, los medicamentos, el tratamiento local irritante, el tabaquismo, etc⁴.

Tratamiento sistémico de la psoriasis

Dada la diversidad de factores relacionados con la patogenia de la enfermedad y su condición multifactorial, no ha sido posible encontrar un medicamento que produzca su control total sin que presente efectos colaterales importantes. Esta condición ha llevado al desarrollo de múltiples medidas terapéuticas, entre las cuales tradicionalmente se ha escogido como de primera línea las que proveen manejo tópico de la enfermedad. Sin embargo, dada la variedad de expresión de la enfermedad, en ocasiones se hace insuficiente el manejo tópico y se debe recurrir al tratamiento sistémico, del cual existe una gran cantidad de opciones disponibles.

En general, la decisión de iniciar el manejo sistémico de la psoriasis debe basarse en múltiples consideraciones, como la zona geográfica donde vive el paciente y la posibilidad de asistencia a los controles, el nivel educativo, los factores relacionados con la enfermedad, la extensión del compromiso cutáneo, la presencia de enfermedades concomitantes, etc. En la figura 1 se muestra una propuesta de árbol de decisiones, con consideraciones eminentemente clínicas¹².

Agentes sistémicos tradicionales para el manejo de la psoriasis

Fototerapia y fotoquimioterapia

La radiación ultravioleta actúa como inmunosupresor local por sus efectos directos en las células de Langerhans y sus efectos indirectos en numerosas citocinas y moléculas de adhesión, lo que lleva a un cambio en el fenotipo de las citocinas, de Th1 a Th2, que ayuda a la mejoría de las lesiones¹³.

Fototerapia con luz ultravioleta b (UVB) (banda ancha y estrecha)

El tratamiento con UVB de banda estrecha (311 nanómetros) se considera, actualmente, el de elección en la psoriasis moderada. Su ventaja más importante es una mayor eficacia con menor producción de eritema, que permite un tratamiento más agresivo, con menos efectos

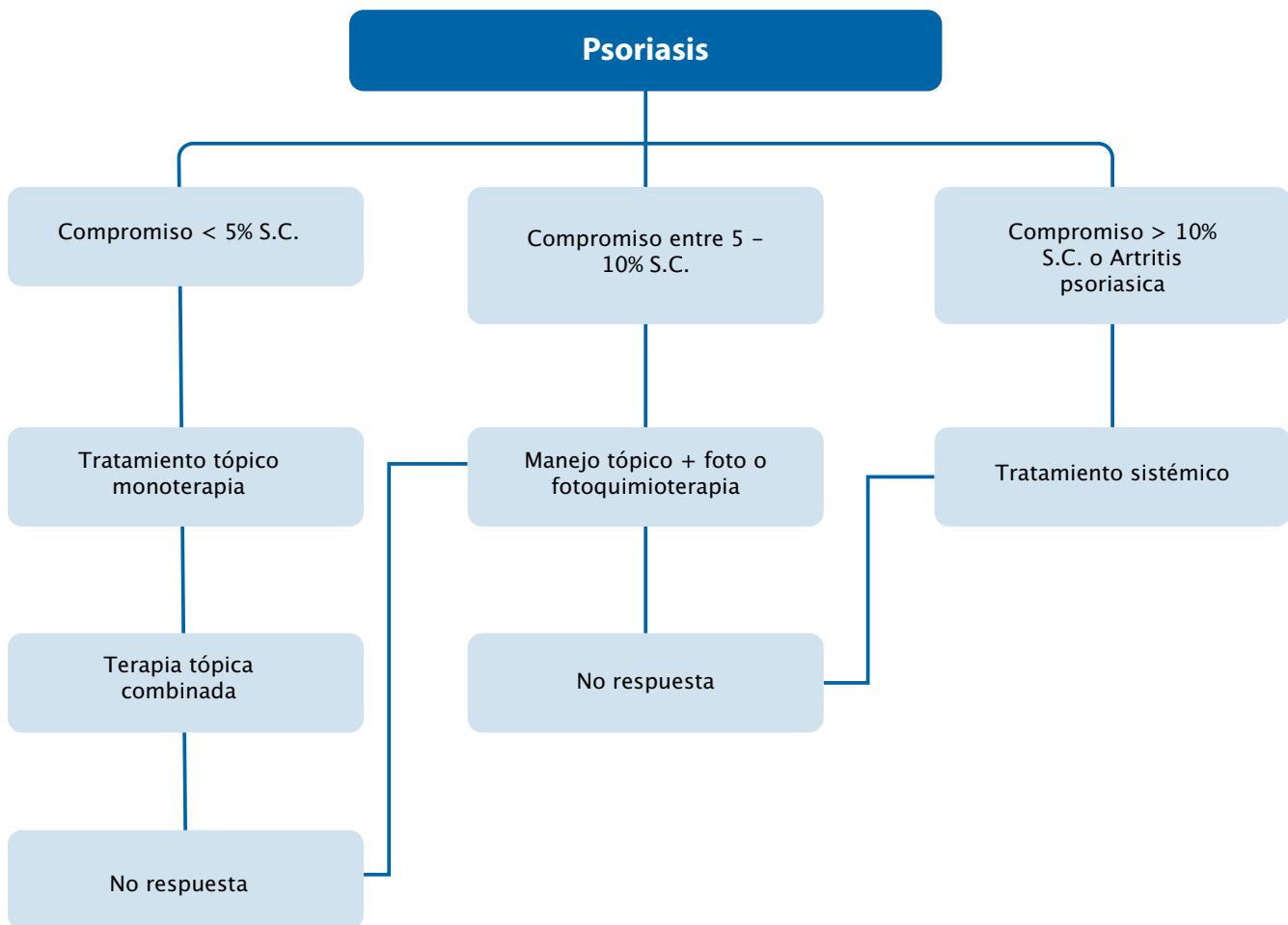


FIGURA 1. Árbol de decisiones para iniciar el tratamiento sistémico de la psoriasis

carcinogénicos. Se indican ambos tipos de tratamiento en la psoriasis generalizada que no mejora con el manejo tópico, incluyendo la forma gutata.

La dosificación para banda ancha debe ajustarse, de acuerdo con el fototipo de la piel, entre 20 y 60 mJ/cm² o 50% de la dosis mínima de eritema del paciente con subsecuentes aumentos de 5 a 30 mJ/cm² en tres a cinco sesiones por semana. Para banda estrecha, la dosis inicial fluctúa de acuerdo con el fototipo entre 130 y 400 mJ/cm² o el 50% de la dosis mínima de eritema, con aumentos posteriores de 15 a 65 mJ/cm² o incrementos de 10% de la dosis mínima de eritema.

Durante el tratamiento con UVB de banda ancha, se espera una mejoría inicial dentro de las cuatro primeras semanas, con un promedio de 20 a 25 sesiones para inducir el blanqueamiento del paciente. Con la UVB de banda estrecha, el blanqueamiento se consigue dentro de las primeras 15 a 20 sesiones. En ambos casos el tratamiento de mantenimiento puede prolongar las remisiones.

En cuanto a la duración de la mejoría, se han encontrado tasas de remisión de 5% después de un año con

UVB de banda ancha y de 38% con UVB de banda estrecha. Este tratamiento está contraindicado en casos de lupus eritematoso sistémico o xeroderma pigmentoso. Debe tenerse precaución en pacientes con fototipos I y II, por su facilidad para quemarse, y en aquellos con historia de consumo de arsenicales o tratamientos previos con radiación ionizante; además, cuando exista antecedente de melanoma o múltiples cánceres de piel no melanoma, o cualquier condición médica que sea grave y que impida que el paciente tolere estar sentado por tiempos prolongados en la cabina.

Los efectos adversos agudos que se reportan son inducción de eritema, prurito y dolor urente, y los crónicos son fotoenvejecimiento, lentigos solares, telangiectasias y el riesgo de photocarcinogénesis. Se recomienda el uso de lentes protectores y escudos genitales durante los tratamientos. Se debe tener precaución cuando se utilizan concomitantemente medicamentos fotosensibilizadores y si se utiliza con retinoides; en este último caso, se deben disminuir las dosis tanto del retinóide como de la radiación ultravioleta. Antes de iniciar el tratamiento, se re-

comienda un examen minucioso de toda la piel, que debe repetirse de forma periódica para identificar la inducción de los efectos adversos mencionados, incluidas las neoplasias. En general, se considera segura su aplicación durante el embarazo y la lactancia. Se recomienda hacer lo posible para no exponer a la luz ultravioleta a menores de 18 años. Sin embargo, si esto no es posible, se prefiere el uso de UVB de banda estrecha para este grupo de población¹³⁻¹⁴.

Fototerapia UVA más psoralenos (PUVA)

Consiste en la administración oral de un medicamento fotosensibilizador (psoraleno), con posterior exposición a luz ultravioleta A, lo que aumenta el efecto de la radiación. Es de gran eficacia para el tratamiento de la psoriasis, incluso en la forma extensa, pero se asocia con numerosas desventajas.

Se pueden utilizar diferentes fotosensibilizadores, como el 8-metoxi-psoraleno (8-MOP) a dosis de 0,4 a 0,6 mg/kg, administrados una a dos horas antes de la exposición al PUVA. Otros medicamentos disponibles son el 5-metil-psoraleno (5-MOP) y el tri-metil-psoraleno (TMP).

Se debe usar protección ocular cuando se esté en sitios abiertos, hasta 12 horas después de la ingestión del medicamento. La duración del tratamiento varía entre 2 y 33 semanas, y frecuentemente la mejoría se inicia durante el primer mes. Cada ciclo individual de tratamiento es de 20 a 25 sesiones.

Se reportan resultados de 89% de blanqueamiento total con un promedio de 20 a 25 tratamientos. Una vez se logra éste, es opcional el tratamiento de mantenimiento. Las guías estadounidenses recomiendan el mantenimiento individualizado para UVB de banda ancha y estrecha, dada la mejoría en el porcentaje de remisiones sostenidas a un año. Para tratamiento PUVA no existe consenso. Las guías europeas consideran que no hay pruebas concluyentes sobre la utilidad del tratamiento de mantenimiento. Los períodos de remisión son variables y fluctúan entre 3 y 12 meses.

Está contraindicado en lupus eritematoso, porfiria o xeroderma pigmentoso. Además de los cuidados referidos para las otras modalidades de fototerapia, se deben tener en cuenta los pacientes con tratamiento sistémico previo con metotrexato y ciclosporina, y aquellos con daño hepático crónico, por posible aumento de los niveles del medicamento.

Se ha descrito que puede provocar prurito, náuseas y vómito de forma relativamente común, y, ocasionalmente, se pueden observar mareos y cefalea. En esta modalidad de fototerapia, se aprecia un pico de eritema entre 48 y 96 horas después de la irradiación, y bronceado, una semana después de su inicio, hecho que se debe advertir al paciente. También, se han reportado ampollas, fotoon-

cólisis y melanoniquia. El principal efecto crónico es la fotocarcinogénesis, especialmente en caucásicos con fototipos I a III después de 200 tratamientos. Los efectos crónicos más comunes son el fotoenvejecimiento y la inducción de lentigos solares, ambos dependientes de la dosis. Se deben tener en cuenta la ingestión de otros medicamentos fotosensibilizadores y la disminución de la dosis de UVA si se asocia un retinoide.

Se recomienda controlar al paciente con valoración cuidadosa de su piel, en busca de signos de neoplasias, y con examen ocular periódico anual, aunque varios estudios recientes niegan un mayor riesgo de cataratas.

La *Food and Drug Administration* (FDA) considera este tratamiento como de categoría C: se demostró mayor incidencia de bajo peso en los recién nacidos de mujeres gestantes expuestas al medicamento. Se debe evitar la lactancia durante un periodo de 24 horas después de la ingestión de psoralenos. No se recomienda su uso en menores de 18 años¹³⁻¹⁴.

Metotrexato

Se cuenta con más de 50 años de experiencia clínica con el metotrexato. Es un medicamento que, tradicionalmente, ha estado indicado como de primera elección en psoriasis grave, recalcitrante, que incapacita y que no mejora con otras formas de tratamiento, principalmente tópico, y en la artritis psoriásica, a pesar de no existir estudios con el poder estadístico suficiente en estas condiciones clínicas.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa, con la consecuente disminución en la producción de cofactores del ácido fólico requeridos para la síntesis de los ácidos nucleicos. Por este mecanismo se inhibe la función leucocítica, necesaria para la patogénesis de la psoriasis¹⁵.

Tiene la gran ventaja de que su dosificación es semanal y se puede administrar por vía oral además de la parenteral. Se recomienda iniciar con una dosis de prueba de 2,5 a 5 mg por vía oral para valorar la tolerancia y la ausencia de efectos secundarios mayores, principalmente hematológicos, e ir aumentando la dosis de acuerdo con sus efectos clínicos y la tolerancia del paciente¹⁶. No hay datos sobre una dosis máxima, pero se recomienda no exceder los 30 mg semanales y las dosis deben mantenerse en el mínimo semanal requerido para el control clínico de la enfermedad.

El tratamiento puede continuarse durante un tiempo indefinido, siempre y cuando las pruebas de control hematológicas, hepáticas y renales permanezcan dentro de los rangos establecidos (véase más adelante).

Se recomienda administrar un suplemento de 1 a 5 mg diarios de ácido fólico, excepto en el día de la ingestión del metotrexato, para disminuir el riesgo de efectos colaterales¹⁷. Además, el uso concomitante del ácido fólico

puede hacer más eficaz el control de la enfermedad, debido a la mejoría de una posible deficiencia de folatos, que podría ser un factor agravante de la psoriasis¹⁸⁻¹⁹.

En cuanto a su eficacia clínica, hay estudios que muestran un logro de PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 75 en 36 a 60 % de los pacientes tratados. Entre los efectos adversos está la elevación de las enzimas hepáticas; para esto, se hacen las siguientes recomendaciones: si los valores normales se elevan entre dos y tres veces, se debe aumentar la frecuencia de los controles; si se elevan entre tres y cinco veces, se debe considerar reducir la dosis, y si se aumenta más de cinco veces, se debe suspender el medicamento²⁰. Otro efecto indeseado es la toxicidad hematológica que se manifiesta con anemia aplásica, leucopenia o trombocitopenia que, en caso de ser graves, deben manejarse con ácido folínico (leucovorin) a dosis de 10 mg por m² de superficie corporal¹⁶. Otro efecto adverso es la neumonitis intersticial que puede producir fibrosis pulmonar, por lo que se recomienda estar atentos a cualquier sintomatología respiratoria que se desarrolle durante el tratamiento con este medicamento.

Los efectos adversos considerados menores son: estomatitis ulcerativa, náuseas, vómito, diarrea, malestar o fatiga, escalofríos y fiebre, mareos, disminución de la resistencia a infecciones, úlcera gástrica y sangrado intestinal; también, se han descrito algunos casos de alopecia¹⁴. Por sus efectos teratogénicos, tiene contraindicación absoluta durante el embarazo y la lactancia, y debe suspenderse, al menos, durante tres meses antes de la concepción. Debido a sus efectos hepatotóxicos, se encuentra contraindicado en casos de alcoholismo o enfermedad hepática alcohólica o de otra causa. Por sus efectos hematológicos, se contraíndica en caso de deficiencias hematológicas, como hipoplasia de médula ósea, leucopenia, trombocitopenia o anemia significativa, y de síndromes de deficiencia inmunitaria. Otra contraindicación absoluta es la hipersensibilidad al medicamento.

Como contraindicaciones relativas están las anomalías en la función renal o hepática, infecciones activas, obesidad y diabetes mellitus. A pesar de que interactúa con fármacos hepatotóxicos, se ha utilizado con éxito en conjunto con el acitretin. Los medicamentos que interfieren con la secreción renal aumentan sus niveles séricos y su toxicidad (sulfas, AINE y penicilinas); también los aumentan los medicamentos que se unen a proteínas séricas (albúmina), como salicilatos, sulfonamidas, difenilhidantoína y antibióticos como penicilina, minociclina, cloramfenicol y trimetoprim¹⁶.

Debido a todos los efectos mencionados, se recomienda el seguimiento continuo con exámenes clínicos completos, pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina, albumina), hemogramas completos, creatinina y nitrógeno ureico, basales y a las cuatro semanas de iniciado el

manejo. Si no hay alteraciones mayores, se recomienda repetirlos, aproximadamente, cada tres meses y tomar biopsia hepática al completar dosis acumulativas de 3,5 a 4 g, en pacientes con bajo riesgo de enfermedad hepática, y cada 1,5 g, en aquellos con alto riesgo de enfermedad hepática²⁰. En donde está disponible, principalmente Europa, como alternativa a la biopsia se ha propuesto el péptido terminal de procolágeno III como marcador de fibrosis hepática. Se debe, además, considerar la toma de PPD y radiografías de tórax en casos seleccionados con síntomas respiratorios²¹.

El uso de metotrexato en pediatría ha sido aprobado específicamente para artritis reumatoidea; no existe experiencia importante en psoriasis.

Ciclosporina A

La ciclosporina es un medicamento descubierto en 1970, que inicialmente se usó como inmunosupresor. Su efecto antipsoriásico fue descubierto en 1979. Inhibe la primera fase de la activación de las células T mediante la unión con la ciclofilina e inhibición secundaria de la calcineurina, lo que conlleva a un bloqueo de la vía de transducción de la señal que modula la producción de citocinas activadoras de los linfocitos T (IL-2, interferón) γ que, en últimas, evita la activación de estas células^{22,23}.

Su indicación principal es en adultos sin compromiso inmunitario, con psoriasis grave, recalcitrante, en quienes otros tratamientos se encuentran contraindicados o no son tolerados. Se ha usado en psoriasis eritrodérmica, psoriasis pustular generalizada y psoriasis palmo-plantar²⁴, en dosis que pueden fluctuar entre 2,5 y 5 mg/kg diarios, divididas en dos tomas al inicio, y que pueden reducirse hasta 0,5 a 1 mg/kg diarios al lograrse el control de la enfermedad o si se presentan efectos adversos, como hipertensión o alteración de la función renal¹⁶.

Lo ideal es administrarla en forma intermitente, como medida de rescate en exacerbaciones importantes de la enfermedad. Sin embargo, se encuentra aprobada por la FDA para uso continuo durante un año y, en algunos otros países diferentes a los Estados Unidos, puede usarse hasta por dos años continuos²⁵.

Ha mostrado resultados importantes en el control a corto plazo de la psoriasis, con estudios que reportan PASI 75 de 36% con 3 mg/kg diarios y de 65% con 5 mg/kg diarios a las ocho semanas, y PASI 75 con 50 a 70% entre 8 y 16 semanas; a pesar del excelente resultado, no se recomiendan tratamientos a largo plazo con este medicamento²⁶⁻²⁷.

Los efectos adversos más importantes son la inducción de hipertensión²⁸ y la toxicidad renal²⁹. Además, se mencionan la inducción de neoplasias malignas cutáneas, especialmente carcinoma escamocelular, y de enfermedades linfoproliferativas³⁰. Se han considerado como efectos menores, la producción de cefalea, temblor, pares-

tesias, hipertricosis, hiperplasia gingival, empeoramiento del acné, náuseas, vómito, diarrea, mialgias, síntomas de tipo gripal, letargia, hipertrigliceridemia, hipomagnesemia, hipertotassemia, hiperbilirrubinemia y aumento del riesgo de infecciones³¹.

Está contraindicado el uso concomitante de PUVA o UVB de banda estrecha, metotrexato u otros agentes inmunosupresores, el uso de alquitran de hulla, o con historia de tratamientos mayores de 200 J/cm² con PUVA o radioterapia, hipertensión no controlada, neoplasia maligna, hipersensibilidad a la ciclosporina, o el uso simultáneo de vacunas vivas. Se recomienda, además, tener cuidado con la aparición de infecciones y el control de la diabetes³².

Uno de los aspectos más complicados de la ciclosporina es su gran cantidad de interacciones con medicamentos y alimentos, por lo que se debe hacer un análisis juicioso e informar bien al paciente sobre los alimentos y medicamentos que debe evitar¹⁶. En el embarazo, este medicamento se considera de clase C por la FDA y no se recomienda la lactancia materna durante su administración.

Dada la cantidad de efectos secundarios y su amplia gama de interacciones, su uso debe controlarse de forma estrecha, con los siguientes parámetros. Inicialmente, se debe hacer una historia clínica y un examen físico completo, con toma cuidadosa de la tensión arterial. Los exámenes paraclínicos deben incluir creatinina, nitrógeno ureico, parcial de orina, pruebas de función hepática, hemograma completo, perfil lipídico, y niveles séricos de magnesio, ácido úrico y potasio. Se debe considerar seriamente la solicitud del PPD y hacer la prueba de embarazo. El control de posibles efectos adversos se debe hacer cada 15 días durante los primeros tres meses y luego mensualmente, y debe incluir la medición de la tensión arterial, el nitrógeno ureico y la creatinina. Cada mes se debe hacer un hemograma completo, pruebas de función hepática, perfil lipídico, y valores séricos de magnesio, ácido úrico y potasio^{26,27,31}.

Puede considerarse el uso de la ciclosporina en población pediátrica con psoriasis grave.

Acitretino

El acitretino es un retinoide sintético obtenido por la monoaromatización de la molécula de la vitamina A, que fue descubierto en 1988 y reemplazó a su antecesor, el etretinato, por tener un perfil farmacodinámico más favorable, pues, a diferencia de este último, es una molécula polar, mucho menos lipofílica, con una vida media de dos días.

Puede convertirse a etretinato en presencia de etanol, por lo que se prohíbe su consumo durante el uso de este medicamento. Se debe recomendar la anticoncepción durante todo el tratamiento y dos meses después de su suspensión en mujeres en edad fértil, con firma del

consentimiento informado y con el compromiso de total abstinencia de alcohol. Si no se firma este documento, se debe recomendar la anticoncepción durante tres años.

Su mecanismo de acción no es conocido completamente. Sin embargo, se sabe que modula la proliferación y diferenciación epidérmica, y tiene efectos inmunomoduladores y actividad antiinflamatoria³³.

Se indica en casos de psoriasis en placas extensa, en una dosis diaria de 10 a 50 mg (0,2 a 0,6 mg/kg al día), utilizando la dosis más baja que el paciente requiera para el control de su enfermedad. Los estudios han demostrado su eficacia en el control de la enfermedad, con tasas importantes de mejoría en el PASI. Sin embargo, para obtener estos efectos, usualmente se necesitan tiempos largos de tratamiento, entre 8 y 12 semanas, y dosis altas, 50 mg en promedio y hasta 70 mg diarios³⁴⁻³⁵.

Este medicamento ha sido reconocido como muy efectivo en el tratamiento de todos los tipos de psoriasis pustular y se considera de elección en pacientes con psoriasis grave e infección asociada por VIH^{36,37}. No es de utilidad en la artritis psoriásica. Su efectividad aumenta cuando se combina con fototerapia (REPUVA, REUVB) y, en caso de iniciar el medicamento en pacientes que vienen recibiendo fototerapia, se debe disminuir la dosis de luz en 30 a 50%.

Sus efectos adversos pueden ser numerosos e incluyen: queilitis, alopecia, xerosis grave, xeroftalmia, prurito, ceguera nocturna, boca seca, paroniquia, parestesias, cefalea, pseudotumor cerebral, náuseas, dolor abdominal, dolor articular, mialgias, hipertrigliceridemia y disfunción hepática. Por lo anterior, se contraindica en pacientes con función hepática y renal gravemente comprometidas, dislipidemias graves crónicas, embarazo y lactancia^{33,38}.

Las interacciones medicamentosas del acitretino están demostradas. Cuando se combina con etanol, puede convertirse en etretinato y, junto con las implicaciones mencionadas en la anticoncepción, aumentar la toxicidad hepática. Puede potenciar el efecto hipoglucemiante de la glibenclamida, interferir con el efecto de los anticonceptivos en microdosis y potenciar el efecto de producción de pseudotumor cerebral de las tetraciclinas, por lo que no deben usarse en conjunto. Aumenta el efecto hepatotoxic del metotrexato, por lo que debe evitarse su uso concomitante y, en caso de ser imperativa su combinación, debe hacerse con mucha precaución. Aumenta los niveles séricos de fenitoína al interferir con su unión a las proteínas plasmáticas^{16,33,39}.

El control del tratamiento con acitretino debe iniciarse desde la primera consulta, en la que debe hacerse un examen físico y una historia clínica completa, y solicitar perfil lipídico, hemograma completo y pruebas de función hepática y de función renal. No hay que olvidar la

prueba de embarazo en las mujeres en edad fértil. Para el seguimiento posterior, se recomiendan las pruebas de función hepática y el perfil lipídico cada 15 días, durante las primeras ocho semanas, y luego cada tres meses, junto con hemograma completo y pruebas de función renal.

No existe experiencia importante sobre el uso de este medicamento en pediatría, como tratamiento para la psoriasis. Sin embargo, de acuerdo con los estudios sobre su administración en trastornos congénitos de la queratinización, parece ser seguro, con reportes aislados de osificación de tejidos blandos y cierre prematuro de epífisis óseas⁴⁰⁻⁴¹.

Conclusión

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, con múltiples factores patogénicos. En la actualidad, se cuenta con un importante arsenal terapéutico que debe utilizarse de forma individualizada y escalonada, teniendo en cuenta las indicaciones y las contraindicaciones específicas de cada medicamento.

Referencias

- De Jager ME, De Jong EM, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Efficacy and safety of treatments for childhood psoriasis: A systematic literature review. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:1013-30.
- Ferrández C, Carrascosa JM, Boada A. A new era in the management of psoriasis? The biologics: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:81-7.
- Hüffmeier U, Lascorz J, Becker T, Schürmeier-Horst F, Magener A, Ekici AB, et al. Characterization of psoriasis susceptibility locus 6 (PSORS6) in patients with early onset psoriasis and evidence for interaction with PSORS1. *J Med Genet.* 2009;46:736-44.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
- Mrowietz U, Reich K. Psoriasis –new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:11-8.
- Homey B, Meller S. Chemokines and other mediators as therapeutic targets in psoriasis vulgaris. *Clin Dermatol.* 2008;26:539-45.
- Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1064-7.
- Kimball AB, Kupper TS. Future perspectives/quo vadis psoriasis treatment? Immunology, pharmacogenomics, and epidemiology. *Clin Dermatol.* 2008;26:554-61.
- Woodley DT, Kim GH. Potential new insight into the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol.* 2009;145:713-4.
- Henning W, Kaufman R. Fisiopatología de la psoriasis. En: Henning W, Kaufman R. Tratamiento de la psoriasis basado en la evidencia: centrado en los biológicos. 1 edición. Dinamarca: Uni-Med Science; 2009. p. 25-38.
- Farkas A, Kemény L. Psoriasis and alcohol: Is cutaneous ethanol one of the missing links? *Br J Dermatol.* 2010;162:711-6.
- Lebwohl M, van de Kerkhof P. Psoriasis. En: Lebwohl M, Heymann W, Jones J, Coulson I. Treatment of skin disease. Third edition.: Saunders-Elsevier; 2010. p. 626-36.
- Menter A, Korman NJ, Elmets C, Feldman S, Gelfand J, Gordon K, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis, Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:114.
- Matz H. Phototherapy for psoriasis. What to choose and how to use: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:73-80.
- Jeffes EW III, McCullough JL, Pittelkow MR, McCormick A, Almanzor J, Liu G, et al. Methotrexate therapy of psoriasis: Differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol.* 1995;104:183-8..
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:451-85.
- Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:652-9.
- Heydendaal VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349:658-65.
- Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab Vs. methotrexate Vs.placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158:558-66.
- Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:824-37.
- Cohn DL, O'Brien RJ, Geiter LJ, Gordin FM, Hershfield E, Horsburgh RC, et al. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Fecha de consulta: 18 de agosto de 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1.htm>.
- Gottlieb AB, Grossman RM, Khandke L, Carter DM, Sehgal PB, Fu SM, et al. Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis *in vivo*: Combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. *J Invest Dermatol.* 1992;98:302-9.
- Prens EP, van Joost T, Hegmans JP, Hooft-Benne K, Yssel-muiden OE, Benner R. Effects of cyclosporine on cytokines and cytokine receptors in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:947-53.
- Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:111-38.

25. Food and Drug Administration (FDA). Cyclosporin FDA package insert. Fecha de consulta: 18 de agosto de 2010. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm?fuseaction=SearchOverview&DrugName=CYCLOSPORINE>.
26. Mrowietz U, Farber L, Henneicke-von Zepelin HH, Bachmann H, Welzel D, Christophers E. Long-term maintenance therapy with cyclosporine and post-treatment survey in severe psoriasis: Results of a multicenter study; German multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:470-5.
27. Berth-Jones J. The use of cyclosporin in psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:258-77.
28. Lowe NJ, Wieder JM, Rosenbach A, Johnson K, Kunkel R, Bainbridge C, *et al.* Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: Effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:710-9.
29. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin induced hypertension: Incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf.* 1999;20:437-49.
30. Marcil I, Stern RS. Squamous-cell cancer of the skin in patients given PUVA and cyclosporin: Nested cohort crossover study. *Lancet.* 2001;358:1042-5.
31. Berth-Jones J. The use of cyclosporin in psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2005;16:258-77.
32. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A, Koo J, Krueger G, Linden K, *et al.* Cyclosporine consensus conference: With emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:464-75.
33. Fernández JM, Armario JC. Retinoides en dermatología. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2003;31:271-94.
34. Goldfarb MT, Ellis CN, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA, Voorhees JJ. Acitretin improves psoriasis in a dose-dependent fashion. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18:655-62.
35. Geiger JM. Efficacy of acitretin in severe psoriasis. *Skin Therapy Lett.* 2003;8:1-7.
36. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y, Kobayashi H, Ohkawara A, Ohno Y, *et al.* Treatments of generalized pustular psoriasis: A multicenter study in Japan. *J Dermatol.* 1999;26:141-9.
37. Buccheri L, Katchen BR, Karter AJ, Cohen SR. Acitretin therapy is effective for psoriasis associated with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol.* 1997;133:711-5.
38. David M, Hodak E, Lowe NJ. Adverse effects of retinoids. *Med Toxicol Adverse Drug Exp.* 1988;3:273-88.
39. Berbis P, Bun H, Geiger JM, Rognin C, Durand A, Serradimigni A, *et al.* Acitretin (RO10-1670) and oral contraceptives: Interaction study. *Arch Dermatol Res.* 1988;280:388-9.
40. Zhang XB, Luo Q, Li CX, He YQ, Xu X. Clinical investigation of acitretin in children with severe inherited keratinization disorders in China. *J Dermatolog Treat.* 2008;19:221-8.
41. Katugampola RP, Finlay AY. Oral retinoid therapy for disorders of keratinization: Single-centre retrospective 25 years' experience on 23 patients. *Br J of Dermatol.* 2006;154:267-76.

Laudal®

C R E M A

La fórmula Original

de Kligman y Willis contra el Melasma
adaptada a la terapeútica actual.

Hidroquinona 4%
Dexametasona 0,04%
Ácido Retinoico 0,025%

NUEVA
PRESENTACIÓN
Ahora con vitamina E
TUBO COLAPSIBLE



- El tubo colapsible en aluminio genera una barrera contra el oxígeno que minimiza la exposición de los activos frente al ambiente, garantizando la estabilidad de sus principios activos (Hidroquinona, Dexametasona y Ácido Retinoico).
- Además el modo de aplicación es mas práctico y se puede controlar la cantidad a aplicar.



No oculte el MELASMA,
TRÁTELO Y ELIMÍNELO

Fabricado por



Adapaleno 0,1% + Peróxido de Benzoilo 2,5% =

NUEVO

Epiduo™ Gel

adapaleno 0,1% / benzoyl peroxide 2,5%

El tratamiento tópico más completo para el Acné con Simulgel™ 600 PHA un vehículo excepcional



Psoriasis: conceptos actuales en el tratamiento sistémico. Parte 2. Medicamentos biológicos y no tradicionales

Psoriasis: current concepts in the systemic treatment.

Francisco Alejandro Arango¹, Mario Fernando Franco², Ana María Hoyos³

1. Médico residente de dermatología, segundo año. Universidad de Caldas.

2. Médico residente de dermatología, segundo año. Universidad de Caldas.

3. Médica dermatóloga. Profesora catedrática del postgrado en dermatología, Universidad de Caldas.

Resumen

La psoriasis es una dermatosis en la que intervienen múltiples factores patogénicos que interactúan de forma compleja. En la segunda parte de este artículo, se revisan los conceptos actuales sobre los medicamentos biológicos y los considerados no tradicionales, para el tratamiento de esta entidad.

PALABRAS CLAVE: psoriasis, tratamiento, tratamientos biológicos biomoduladores, medicamentos.

Abstract

Psoriasis is a dermatosis in which a multiplicity of ethio-pathogenic factors are involved, in a complex way. In the second part of this article the so called biological agents and non-traditional drugs, used for the treatment of this entity, will be reviewed.

KEY WORDS: Psoriasis, treatment, biological products, drugs.

Generalidades

Los medicamentos biológicos, o biomoduladores, como clase terapéutica, tienen potencial para cumplir con criterios de eficacia, seguridad (si se cumple con los protocolos de seguimiento), tratamiento a largo plazo y mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Representan, además, una aplicación clínica de la comprensión de la inmunopatogenia de la psoriasis.

Actualmente se dividen en tres grandes grupos, de acuerdo con el mecanismo de acción general. El primer grupo es el de los biomoduladores que apuntan a las células T patogénicas, que incluye los medicamentos alefacept y efalizumab. En el segundo grupo se encuentran los inhibidores del factor de necrosis tumoral (*Tumor Necrosis Factor*; TNF), como son etanercept, infliximab y adalimumab. Finalmente, el tercer grupo lo conforman los bloqueadores de las interleucinas 12 y 23, actualmente representado únicamente por el ustekinumab.

Cuando se va a iniciar un tratamiento, siempre debe elaborarse una historia clínica completa que incluya antecedentes personales, como exposición a enfermedades infecciosas y medicamentos, y un examen físico exhaustivo, teniendo presente la historia y los hallazgos sugeritivos de tuberculosis, infecciones crónicas y neoplasias malignas. La historia neurológica es importante, puesto que los inhibidores del TNF pueden relacionarse con exacerbación o inicio de enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple.

Se deben obtener exámenes de laboratorio de base para evaluar la condición inicial del paciente: hemograma completo, pruebas de función hepática, anticuerpos contra hepatitis B y C, perfil lipídico, prueba para VIH, prueba de embarazo para mujeres en edad fértil, anticuerpos antinucleares, radiografía de tórax y pruebas para tuberculosis. Se deben practicar valoraciones periódicas para detectar cambios en el estado de salud.

Los biomoduladores no deben usarse ante la presencia

BIOLÓGICO/ ESTUDIO	HEMOGRAMA+ PLAQUETAS	QUÍMICA SANGUÍNEA CON ENZIMAS HEPÁTICAS	ANA	PPD	VACUNACIÓN
Adalimumab	Basal c2-6m	Basal c2-6m	basal opcional	Basal y anual	Influenza anual
Alefacept	con recuento CD4+ basal y cada 2 semanas durante la terapia	al comienzo de cada ciclo	-----	Basal y anual	Influenza anual
Etanercept	Basal c2-6m	Basal c2-6m	Basal opcional	Basal y anual	Influenza anual
Ustekinumab	Basal c 2-6 m	Basal c2-6m	Basal opcional	Basal y anual	Influenza anual
Infliximab	Basal c2-6m	Basal c2-6m	Basal opcional	Basal y anual	Influenza anual

TABLA 1. Pruebas y vacunas a tener en cuenta para el monitoreo de pacientes en tratamiento con biológicos para psoriasis.

de infecciones graves y se debe evitar la aplicación de vacunas vivas. En general, se recomienda completar el esquema de vacunación de todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con estos medicamentos¹. El esquema de seguimiento recomendado por la *Medical Board of the National Psoriasis Foundation* de los Estados Unidos se resume en la TABLA 1⁶¹.

Aspectos puntuales relacionados con el tratamiento con biomoduladores

¿Qué medidas de extensión y gravedad se han usado para la psoriasis?

En un intento por estandarizar la graduación de la gravedad de la enfermedad, se ha diseñado una gran cantidad de escalas; entre las más utilizadas tenemos las siguientes:

Índice de área y severidad de psoriasis: En el índice de área y gravedad de la psoriasis (*Psoriasis Area Severity Index*, PASI), las placas son estadificadas con base en tres criterios: eritema (R), grosor (T) y escama (S). La gravedad se cuantifica para cada índice en una escala de 0 a 4 (0, sin compromiso, y 4, para compromiso extenso).

El cuerpo se divide en cuatro regiones: cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores. En cada una de estas áreas, la fracción de superficie comprometida se estima y se califica en una escala de 0 a 6 (0, sin compromiso, y 6, 90% de compromiso). Las diferentes

regiones corporales se califican para reflejar su respectiva proporción de superficie corporal.

Otros índices de gravedad

Superficie corporal comprometida. El índice de superficie corporal comprometida (*Body Surface Area*, BSA) corresponde al porcentaje real estimado por el médico de la superficie corporal con lesiones psoriásicas; fluctúa entre 0 y 100%.

Valoración médica global. Para esta valoración médica global (*Physician Global Assessment*, PGA), se pueden usar escalas estáticas y dinámicas, usualmente estimadas de 0 a 7 puntos: 0 corresponde a piel sana y los puntajes de 1 a 6 indican compromiso en incremento.

Índice dermatológico de calidad de vida. Si bien el índice de calidad de vida (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) no es exclusivo para psoriasis, se menciona aquí debido a su importancia en la medición del impacto de la enfermedad en la vida de los pacientes.

EL DLQI es un cuestionario corto de autorreporte para medir la calidad de vida relacionada con la enfermedad. Consta de diez puntos que cubren los síntomas (puntos 1 y 2), las actividades diarias (puntos 3 y 4), la recreación (puntos 5 y 6), el trabajo y el estudio (punto 7), las relaciones personales (puntos 8 y 9) y el tratamiento (punto 10). Cada tema es puntuado en una escala de 4 grados (0 a 3), en la que los puntajes mayores indican mayor compromiso en la calidad de vida.

A pesar de sus limitaciones, el PASI es la mejor opción

disponible. La definición de psoriasis moderada se ha propuesto a partir de un PASI basal de 7 o, en su defecto, un BSA entre 3 y 10%. Para la psoriasis grave, según los distintos autores, el PASI y el DLQI son mayores de 10 (regla de los 10); si el PASI no es aplicable, se considera un BSA mayor de 10%. En la práctica clínica habitual y para establecer un tratamiento sistémico, es preciso valorar también otros parámetros, ya que algunas formas de psoriasis tienen un curso más agresivo (psoriasis eritrodérmica, pustulosa) y existen localizaciones (cuero cabelludo, cara, genitales, manos, uñas, pies, etc.) que interfieren más intensamente en la calidad de vida de los pacientes, con aumento de la disfunción social, de la discapacidad física y del deterioro psicológico⁶³.

¿Cuándo se debe iniciar el tratamiento con medicamentos biológicos?

Actualmente la *European Medicines Evaluation Agency* (EMEA) lo recomienda en pacientes adultos con artritis psoriásica o psoriasis en placas crónica moderada a grave que no han mejorado, tienen contraindicado o no toleran otro tratamiento sistémico, incluyendo ciclosporina, metotrexato o fototerapia⁶³.

¿Con cuál biomodulador se debe empezar?

Las recomendaciones actuales para la selección de biológico son las siguientes:

Para pacientes con psoriasis crónica estable en placas, el etanercept o el adalimumab pueden considerarse como de primera elección con base en el perfil riesgo-beneficio favorable y la facilidad de administración.

Para pacientes que requieren control rápido de la enfermedad, el adalimumab o el infliximab pueden considerarse como de primera elección debido a su rápido inicio de acción y alta posibilidad de logro de un PASI 75 a los tres meses.

Para pacientes con psoriasis inestable o pustular generalizada, hay información limitada que indica que el infliximab es efectivo en estas condiciones clínicas y puede, por lo tanto, considerarse de primera elección.

Para pacientes que no mejoran con un antagonista del TNF, puede considerarse un segundo antagonista del TNF.

Dada la falta de experiencia y los datos de seguridad a largo plazo limitados a solo tres años, el ustekinumab debe reservarse como medicamento biológico de segunda línea, cuando haya fallado el tratamiento con anti-TNF o no pueda ser usado⁶².

¿En qué casos se debe suspender el tratamiento con medicamentos biológicos?

El tratamiento debe suspenderse cuando los pacientes no logren una mejoría adecuada (PASI 50) o cuando la misma no se mantenga. También se debe suspender cuando se presente un efecto secundario grave, como neoplasia maligna o toxicidad importante relacionada

con el medicamento, o temporalmente, en caso de infección grave intercurrente, embarazo o procedimientos quirúrgicos electivos. Para este último caso, como regla general, se debe dejar transcurrir un periodo de cuatro vidas media del producto en uso (véase más adelante los tiempos de vida media de cada medicamento)⁶².

¿Cuáles son las recomendaciones específicas para el embarazo?

El embarazo debe evitarse en pacientes con psoriasis que reciben tratamiento biológico y se recomienda el uso de anticoncepción efectiva para evitar esta situación.

En pacientes que planean un embarazo, los biomoduladores deben evitarse, o suspenderse, para que el feto se encuentre libre de medicamentos durante el periodo crítico de desarrollo de las 12 primeras semanas.

Si una paciente que se encuentra en tratamiento con medicamentos biológicos descubre que está en embarazo, debe remitirse a una unidad especializada en medicina fetal para una valoración adicional y se debe considerar la posibilidad de suspender el biomodulador.

A pesar de las recomendaciones previas, las pacientes deben valorarse de forma individual y los riesgos para la madre por la suspensión del biomodulador deben ser sopesados contra cualquier daño fetal potencial.

Para las pacientes que reciben infliximab durante el embarazo, las infusiones deben evitarse después de la semana 30, debido a los datos actuales sobre una vida media relativamente larga, paso de la barrera placentaria y permanencia prolongada en la circulación fetal.

La lactancia se debe evitar en pacientes con tratamientos biológicos⁶².

¿Se pueden asociar los biomoduladores con otros medicamentos?

Las recomendaciones a la fecha son las que se mencionan a continuación. En ciertas circunstancias clínicas, cuando se requiera para tratar una artropatía o para aumentar la eficacia, el metotrexato puede utilizarse simultáneamente, específicamente, con etanercept, adalimumab e infliximab. Con este último se ha encontrado que disminuye, además, la formación de anticuerpos y las reacciones a la infusión, y mejora el mantenimiento del tratamiento a largo plazo.

Sobre la ciclosporina sólo hay reportes de su combinación con efalizumab, alefacept y etanercept. En todos los casos se concluyó que existe mejoría global en el efecto terapéutico del biomodulador, aunque surgen dudas sobre los resultados que puedan surgir debido a un teórico efecto inmunosupresor aditivo⁶⁶. Además, se ha demostrado que el acitretino en combinación con el etanercept, puede mejorar la eficacia y permite reducir las dosis del biomodulador.

Con respecto a la fototerapia, puede haber un poten-

cial incremento en el riesgo de carcinomas cutáneos. Las guías europeas para psoriasis recomiendan su uso en combinación con alefacept; no hay suficiente experiencia para recomendar su asociación con etanercept y no hay datos sobre su combinación con infliximab y adalimumab. Los medicamentos tópicos pueden utilizarse como complemento del tratamiento biológico; se prefiere la combinación con análogos de la vitamina D3 o esteroides tópicos⁶².

Si hay que suspender un biomodulador, ¿cuándo se inicia otro?

Actualmente se recomienda esperar un periodo que corresponda a cuatro veces la vida media del biomodulador que se esté usando. La vida media aproximada del etanercept es de 3 a 5 días; del adalimumab, de 14 a 19 días; del infliximab, de 8 a 9 días; del efalizumab, de 5 a 10 días, y del ustekinumab, de 21 días⁶².

¿Cómo es la interpretación de la prueba de tuberculina?

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomiendan la interpretación de la prueba de PPD (*Purified Protein Derivative*) como se muestra en la TABLA 2⁶⁵.

¿Puede haber empeoramiento de la enfermedad por el uso de medicamentos biológicos?

En escasos reportes se afirma que se puede iniciar o exacerbar la psoriasis por el uso de medicamentos anti-TNF. También, se han descrito reacciones granulomatosas que comprometen los pulmones y que pueden ser indistinguibles de la sarcoidosis y de reacciones de tipo vasculitis de pequeños vasos, principalmente en piel, y, también, de uveitis. Estas situaciones se han denominado reacciones paradójicas⁶².

Características individuales de los biomoduladores

Biomoduladores que afectan a las células T patogénicas

Alefacept. El alefacept es un medicamento inhibidor del receptor CD2 de los linfocitos T de memoria, obtenido por quimerización recombinante que, al unirse a este receptor, inhibe la activación de los linfocitos T mencionados. *In vitro*, ha demostrado inducción de apoptosis de células T, por lo que puede causar disminución de las mismas hasta niveles patológicos, hecho que debe tomarse en cuenta para su seguimiento²⁻⁶.

Se indica en psoriasis moderada a grave, con una dosificación en ciclos de 15 mg semanales aplicados por vía intramuscular durante 12 semanas y suspensión mínima

durante 24 semanas, antes de reiniciar un nuevo ciclo de 12 semanas^{1,7,8}. Se han encontrado niveles de mejoría PASI 75 en 21% de los pacientes a la semana 14, con un importante mantenimiento del efecto en pacientes que han mejorado y con índices de remisión a largo plazo muy importantes, por lo cual se considera el único biomodulador que produce remisión de la enfermedad^{8,9}.

Se ha identificado una disminución importante de linfocitos CD4 durante el uso de este medicamento, por lo que se recomienda obtener niveles basales de los mismos y realizar controles quincenales; se debe suspender el medicamento si se encuentran niveles menores de 250/ μ l^{1,5,6,8}. Está contraindicado en pacientes con infección por VIH.

Efalizumab. El efalizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante “humanizado”, dirigido contra la subunidad CD11a del antígeno asociado con la función linfocítica 1 (LFA-1) que inhibe la adhesión de las células T. Inicialmente, fue aprobado en 2003 para el uso en psoriasis en placas, moderada a grave, sin efecto sobre la artritis psoriásica. No obstante, en febrero de 2009 fue retirado del mercado por reportes de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, presumiblemente asociada con su uso¹⁰.

Medicamentos biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral

Debido al mecanismo de acción compartido, existen recomendaciones importantes que se aplican a todos los inhibidores del TNF.

Se debe aplicar una prueba de PPD antes de iniciar el tratamiento, en todos los pacientes. En Estados Unidos, la *Federal Drug Administration* (FDA) aprobó en 2005 una prueba que detecta la producción de interferón y en sangre fresca con heparina de pacientes sensibilizados, ante la exposición a péptidos sintéticos que contienen dos proteínas presentes en *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 Y CPF-10), llamada Quantiferon TB Gold Test. El CDC recomienda su uso en lugar de la prueba de PPD –y no adicional a ella– en las mismas circunstancias en las que esta última se utiliza, aunque algunos autores la recomiendan para confirmar falsos positivos de la PPD⁶⁷.

Si la prueba es positiva, se recomienda iniciar tratamiento antituberculoso: 300 mg diarios de isoniacida durante seis meses; o 600 mg de rifampicina más 300 mg diarios de isoniacida durante tres meses; o sólo 600 mg diarios de rifampicina, por lo menos, durante cuatro meses. Se deben completar al menos dos meses de este tratamiento, antes de empezar el biológico⁶².

Estos medicamentos se encuentran contraindicados en pacientes con esclerosis múltiple o con familiares en primer grado con antecedentes de la enfermedad, en pacientes con falla cardíaca de grado III de la *New York*

CLASIFICACIÓN DE LAS RESPUESTAS AL PPD		
Induración de 5 mm o más se considera positiva en:	Induración mayor a 10 mm se considera positiva en:	Una induración de 15 mm o más se considera positiva:
<ul style="list-style-type: none"> • Personas infectadas por HIV • Contacto reciente con personas infectadas con TBC • Personas con cambios fibróticos en Rx de tórax consistentes con TBC previa • Pacientes con trasplante de órganos • Personas inmunosuprimidas por otras razones (consumiendo el equivalente a > 15 mg al día de prednisolona por un mes o más, consumiendo anti TNF) 	<ul style="list-style-type: none"> • Inmigrantes recientes (menos de 5 años de llegada de un país con alta prevalencia de TBC) • Usuarios de drogas inyectables • Residentes o empleados en sitios de altas congregaciones • Personal de laboratorios de micobacterias • Personas con condiciones clínicas que los coloquen en riesgo o vacunados con BCG • Niños menores de 4 años de edad • Lactantes niños y adolescentes expuestos a adultos de alto riesgo de TBC 	<p>En cualquier persona, incluyendo personas que no se consideran en riesgo. Sin embargo las pruebas cutáneas deben realizarse en personas que se consideren de alto riesgo.</p>

TABLA 2. Recomendaciones de la CDC para interpretación de la respuesta al PPD

Heart Association (NYHA) o con una fracción de eyeción menor de 50 % en cualquier grado funcional, y ante la presencia de pruebas positivas para hepatitis B. En la hepatitis C hay estudios pequeños que sugieren que el uso de etanercept puede ser seguro y no hay estudios sobre otros biomoduladores^{1,8,15}. Aunque hasta ahora no se ha demostrado claramente aumento de la incidencia de neoplasias en los pacientes sometidos a tratamientos con estos biomoduladores, persiste la preocupación por una mayor incidencia de linfomas en este grupo de pacientes. Como resultado de los estudios de población, este hecho se ha atribuido a una predisposición de los enfermos a adquirir la enfermedad y no a un efecto directo del fármaco⁶².

Adalimumab. El adalimumab es el primer anticuerpo monoclonal totalmente humano contra el TNF, que se une al TNF soluble y al de la membrana, inhibiendo su actividad en los receptores específicos¹¹.

Se encuentra aprobado por la FDA para la psoriasis y las artritis psoriásicas moderadas a graves, en dosis subcutáneas de 80 mg la primera semana, 40 mg la semana siguiente y 40 mg quincenales. Se ha informado mejoría de PASI 75, de 71 a 79 % en la semana 16 de tratamiento, con disminución a 68 % en la semana 60^{12,13}. Los efectos secundarios reportados son: dolor moderado en el sitio de inyección, infecciones graves durante su uso, aparición de neoplasias malignas, lupus medica-

mentoso, citopenias, esclerosis múltiple, y exacerbación e inducción de falla cardiaca^{13,4,22}.

Etanercept. El etanercept es una proteína de fusión desarrollada por ingeniería genética compuesta de un dímero formado por la unión de la porción extracelular del receptor 2 del factor de necrosis tumoral (TNFR2) y el dominio Fc de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Actúa por inhibición competitiva del TNF en sus células blanco.

Se encuentra indicado en psoriasis y artritis psoriásica moderada a grave en adultos, y es el único hasta la fecha con estudios y aprobación para usarse en niños enfermos de psoriasis, de cuatro años en adelante, en una dosis de 0,8 mg/kg, hasta máximo 50 mg una vez a la semana. Para adultos la dosis es de 50 mg dos veces a la semana por vía subcutánea durante tres meses, seguida de 50 mg una vez a la semana.

Sus resultados en cuanto a obtención del PASI 75 son de 49 % con 50 mg dos veces a la semana y de 34 % con 25 mg dos veces por semana, medidos a la semana 12^{3,62}. A la semana 24, el 54 % de los pacientes obtuvo PASI 75 con una reducción a 25 mg dos veces por semana, siendo el único medicamento inhibidor del TNF con comportamiento ascendente en efectividad.

En cuanto a los efectos secundarios, se han descrito reacciones leves pruriginosas asociadas al sitio de la in-

BIOLÓGICO	EFICACIA CORTO TIEMPO (PASI 75)	EFICACIA LARGO TIEMPO	MEJORÍA POSTRATAMIENTO	SEGURIDAD
Infliximab	80% a la semana 10	60.5% a la semana 50	4.7 meses después de 6 semanas de manejo	Reacciones graves a la infusión incluyendo anafilaxia*
Adalimumab	71-79% a la semana 16	66-74% a la semana 52	Sin datos	*
Etanercept	34% a la semana 12 (25mg 2v/sem) 49% a la semana 12 (50mg 2v/sem)	52% a la semana 96	2,8 a 3,5 meses después de 12 semanas de manejo	Reacciones en sitio de inyección*
Alefacept	20% a la semana 12	Sin datos	7-8,6 meses después de 12 semanas de manejo	Depleción de linfocitos T*
Ustekinumab	67% a la semana 12 (45mg/sem) 72% a la semana 12 (90mg/sem)	Sostenimiento. Respuesta hasta 77 semanas	15 semanas	Similares a Etanercept

* Todos los inhibidores de TNF pueden provocar reactivación de focos latentes deTBC, inducción o exacerbación de condiciones desmielinizantes y agravamiento de insuficiencia cardiaca.

TABLA 3. Comparación de características de biológicos

yección, infecciones graves (en menor proporción que los otros dos compuestos), neoplasias malignas, casos aislados de lupus medicamentoso sin complicaciones renales, citopenias, esclerosis múltiple, y exacerbación e inicio de falla cardiaca crónica¹⁵⁻²².

Infliximab. El infliximab es un anticuerpo monoclonal químérico de ratón y humano (con menos de 25 de proteína de ratón), que se une a las moléculas de TNF- α , tanto solubles como de membrana. Sus indicaciones son la artritis psoriásica moderada a grave y la psoriasis extensa. Su dosificación es de 5 mg/kg, inicialmente en las semanas 0, 2 y 6, y luego, cada 6 a 8 semanas. Es el que presenta los más altos índices de mejoría en cuanto a PASI 75 medidos a las 12 semanas (80%), pero presenta disminución a 60% a la semana 50.

Con este medicamento se deben tener en cuenta las reacciones secundarias a su infusión que pueden ser graves y son más frecuentes en pacientes que han desarrollado anticuerpos debido al origen químérico de la molécula^{1,9,15}.

Medicamentos biológicos bloqueadores de las interleucinas 12/23

Ustekinumab. El ustekinumab es un anticuerpo humano monoclonal que se une con gran afinidad a la subunidad p40, compartida por las IL-12 y 23, inactivándolas e impiéndiendo la inducción de la cascada de eventos que estas citocinas normalmente producen.

Su indicación es la psoriasis extensa en la que el metotrexato, la ciclosporina o la PUVA hayan fallado o no puedan administrarse. Se recomienda como biomodulador de segunda elección (después de fallas de algún otro medicamento biológico).

Su dosificación es: en personas de menos de 100 kg, iniciar con 45 mg subcutáneos en las semanas 0 y 4, y luego, cada 12 semanas; y para personas de más de 100 kg, duplicar la dosis. La mejoría con el medicamento en cuanto al PASI 75 se ha mantenido entre rangos de 67 y 75% hasta las 26 semanas y reportan mantenimiento de los efectos hasta 1,5 años. No hay estudios sobre sus efectos a más largo plazo.

Los efectos secundarios reportados para este medicamento son: infecciones de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, artralgias, tos y cefalea. Las reacciones locales a la inyección fueron muy escasas y no se observaron casos de infecciones graves, ni reactivación de tuberculosis latente, ni desarrollo de linfoma o de enfermedades desmielinizantes.

En un estudio reciente se evaluó su perfil de efectividad y seguridad comparado con etanercept, y se concluyó que ambos medicamentos eran efectivos y seguros para el manejo a corto plazo de la psoriasis moderada a grave⁶⁸. En todas las series recomiendan más estudios sobre el medicamento^{15,23-25}.

Tratamientos de segunda línea

Azatioprina. La azatioprina es un derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina (6-MP), activo por vía oral y parenteral, con propiedades inmunosupresoras. Químicamente, es un análogo de las purinas endógenas adenina, guanina e hipoxantina.

Se encuentra aprobado para artritis reumatoidea grave y trasplantes renales, y además, para condiciones como pénfigo vulgar, dermatomiositis y lupus eritematoso sistémico²⁶.

Existen reportes anecdóticos con resultados variables sobre su administración en enfermedades menos comunes, como granulomatosis de Wegener²⁷, pioderma gangrenoso²⁸, pitiriasis rubra pilaris²⁹ y liquen plano³⁰. Hasta la fecha no se cuenta con estudios de asignación aleatoria que avalen el uso de la azatioprina en la psoriasis. Algunos reportes han mostrado resultados satisfactorios, con tasas de mejoría superiores al 25%^{31,32}.

Los efectos secundarios del medicamento incluyen trastornos hematológicos (leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia), hepatotoxicidad, síntomas gastrointestinales y, rara vez, pancreatitis. El fármaco actúa lentamente y requiere, al menos, 6 a 8 semanas para mostrar sus efectos terapéuticos; en caso de no hacerse evidentes pasado este lapso, se recomienda su retiro. La dosis usual oscila entre 1 y 3 mg/kg diarios³².

Ésteres de ácido fumárico. En 1959, el químico alemán Schreckendiek postuló que la psoriasis, enfermedad que él mismo padecía, era causada por una alteración del ciclo del ácido cítrico y que una adición externa de ácido fumárico podría revertirla. Schreckendiek intentó probar su hipótesis ingiriendo ésteres de ácido fumárico, ya que el ácido fumárico en su forma libre es muy irritante, y comprobó que su psoriasis mejoraba³³.

Los ésteres de ácido fumárico son compuestos ampliamente utilizados en Europa y no se encuentran aprobados para la psoriasis en los Estados Unidos. Se ha postulado que sus propiedades farmacológicas se re-

lacionan con un cambio en el perfil de las citocinas de un fenotipo TH1 a uno TH2. Existen varios estudios que informan resultados satisfactorios con el Fumaderm™, que es el principal fármaco con prescripción oral para el tratamiento de la psoriasis entre leve y moderada en Alemania y varios países europeos, durante 12 a 16 semanas, a una dosis escalonada de hasta 6 píldoras al día^{34,35}.

Los efectos secundarios más comunes de los fumaratos son gastrointestinales (epigastralgia, náuseas, vómito) y pueden aparecer hasta en dos terceras partes de los pacientes³⁶.

Hidroxiurea. También conocida como hidroxicarbamida, es un fármaco citotóxico empleado en leucemia mieloide crónica, cáncer de cuello uterino y otras neoplasias malignas y alteraciones mieloproliferativas. Algunos estudios avalan su administración no solo en la psoriasis en placas, sino también, en eritrodermia y psoriasis pustulosa^{37,38}.

Los principales efectos secundarios de la hidroxiurea se relacionan con toxicidad medular, la cual se manifiesta como leucopenia, anemia, trombocitopenia y, menos comúnmente, pancitopenia³⁷; sin embargo, se ha encontrado que tales condiciones son de rara presentación con las dosis usuales para tratar la psoriasis (1 a 1,5 g) y, además, son reversibles. También, es una alternativa atractiva para reemplazar el metotrexato en caso de cirrosis hepática³⁸.

Infortunadamente, es difícil predecir el efecto del medicamento en el curso natural de la enfermedad. Algunos autores han observado períodos prolongados de remisión y otros no^{39,40}.

Micofenolato de mofetilo. El micofenolato de mofetilo, es un fármaco inmunosupresor aprobado en Estados Unidos para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante. Es el profármaco del ácido micofenólico, el cual originalmente se usó en la década de los 70 para el tratamiento de la psoriasis pero se asoció con serios efectos secundarios gastrointestinales e infecciosos⁴¹.

El micofenolato de mofetilo inhibe la dehidrogenasa del inosín-monofosfato, una enzima responsable del metabolismo de las purinas. Dado que los linfocitos T y B usan esta ruta metabólica, su inhibición causa supresión de la proliferación linfocítica y disminución en la formación de autoanticuerpos. Debido a la inhibición selectiva que hace, afecta menos líneas celulares que otros fármacos (como la azatioprina) y es menos mutagénico⁴².

Algunos estudios han demostrado reducciones significativas en el PASI (40 a 70 %) luego de un período de tratamiento promedio de 12 semanas^{43,44}.

El esquema terapéutico debe iniciarse con aumentos graduales de las dosis (cada 2 a 4 semanas) para disminuir los efectos gastrointestinales. La dosis recomendada

es de 35 a 45 mg/kg diarios, administrados cada 12 horas con los alimentos. Se encuentra disponible en cápsulas de 500 mg. Recientemente, se dispone de otra forma del medicamento (micofenolato de sodio) en cápsulas de 360 mg, que ofrece un mejor perfil en cuanto a la disminución de los efectos secundarios se refiere⁴⁵.

Leflunomida. La leflunomida es un derivado isoxazol, inhibidor selectivo y reversible de la deshidrogenasa de dihidroorotato (DHODH), enzima clave en la síntesis *de novo* de las piridinas, lo que bloquea el ciclo celular de los linfocitos T autoinmunitarios activados y detiene la proliferación linfocítica. Es un medicamento utilizado principalmente como modificador de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoidea.

Se absorbe rápidamente en el tubo digestivo, se metaboliza en el hígado, se une de manera importante a las proteínas plasmáticas, y se elimina por heces y orina. Tiene una vida media entre 15 y 18 días^{46,47}. En algunos estudios que han incluido pacientes con psoriasis y artritis psoriásica tratados con 20 mg diarios durante 24 semanas, se han encontrado tasas de mejoría satisfactoria para las dos condiciones⁴⁸.

Los efectos secundarios más comunes son gastrointestinales (diarrea, náuseas, epigastralgia), elevación de enzimas hepáticas, cefalea y aumento en el riesgo de infecciones, además de teratogenicidad^{48,49}.

Sulfasalazina. Es un medicamento desarrollado en los años 30 para tratar la artritis reumatoidea. En los ensayos clínicos posteriores, los pacientes con artritis que también padecían enfermedad intestinal inflamatoria mostraron una mejoría sintomática importante. Ello llevó a su utilización como principal medicamento en el tratamiento de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn (ambas enfermedades autoinmunitarias).

En cuanto a su aplicación en la psoriasis, únicamente se cuenta con un estudio doble ciego, controlado y de asignación aleatoria, que incluyó 50 pacientes con psoriasis moderada a grave. Luego de 8 semanas de tratamiento a dosis de 2 gramos al día, 26% de los pacientes que estaban recibiendo el medicamento abandonaron el estudio debido a efectos gastrointestinales adversos y erupción cutánea secundaria. De los restantes, 82% presentó mejoría de hasta 82 %. En el grupo con placebo únicamente un paciente mejoró de forma moderada⁵⁰.

Los efectos secundarios generalmente no son graves, pero pueden presentarse hasta en 60% de los casos; incluyen intolerancia gastrointestinal, cefalea, artralgias y oligospermia reversible⁵¹. Algunos efectos secundarios muy poco comunes pero graves, incluyen leucopenia y agranulocitosis.

Tacrolimus. El tacrolimus es un medicamento macrólico inmunosupresor obtenido por fermentación de

Streptomyces tsukubaensis, encontrado en Japón. Ha sido estudiado en pacientes con trasplante de corazón, pulmón, hígado, riñón, páncreas, intestino delgado y médula ósea, y es muy efectivo en la prevención del rechazo resistente a corticoides y ciclosporina. En este sentido, el tacrolimus es de 10 a 100 veces más potente que la ciclosporina⁵². Su mecanismo de acción se basa en la inducción de inmunosupresión, al inhibir la primera fase de la activación de las células T. En esta primera fase, se activa la transcripción de ciertos factores, como las interleucinas 2, 3 y 4, el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos y de interferón gamma.

A pesar de que su aplicación tópica se encuentra aprobada en la dermatitis atópica, se ha usado con resultados satisfactorios en la psoriasis intertriginosa^{53,54}. La administración oral de tacrolimus en la psoriasis es muy poco común. En un estudio de asignación aleatoria, controlado y doble ciego, se incluyeron 50 pacientes con psoriasis moderada a grave, que recibieron dosis diarias de 0,05 a 0,15 mg/kg y en quienes se obtuvo una reducción significativa del PASI, de hasta 83%⁵⁵.

Los efectos adversos más comunes –principalmente, en casos de trasplante– incluyen hipertensión arterial, diabetes mellitus, nefrotoxicidad, diarrea, náuseas, estreñimiento y dolor abdominal.

Tioguanina. Es un medicamento antineoplásico análogo de la guanina y de la adenina, dos de las bases utilizadas por las células para la síntesis del ADN. Se ha usado con éxito en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda, la leucemia mielogénica aguda y la enfermedad intestinal inflamatoria⁵⁶. Se ha postulado entre sus efectos disminución en el número de linfocitos circulantes⁵⁷.

No se cuenta con estudios de asignación aleatoria, pero existen algunos reportes que avalan el uso de la 6-tioguanina en la psoriasis, identificándose tasas de remisión de hasta 78 %^{58,59}. La duración del tratamiento es variable y un esquema terapéutico razonable es la dosificación por pulsos, a razón de 120 mg dos veces por semana, hasta 160 mg tres veces por semana⁶⁰. Los efectos secundarios más comunes del medicamento son mielosupresión, elevación de las transaminasas séricas, dolor abdominal y anorexia.

Conclusión

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica con múltiples factores patogénicos. En la actualidad, se cuenta con un importante arsenal terapéutico que debe utilizarse de forma individualizada y escalonada, teniendo en cuenta las indicaciones y las contraindicaciones específicas de cada medicamento. El biológico es un tratamiento diferencial y eficaz, que mejora sustancialmente la calidad de vida de los pacientes y con potencial para tratar la psoriasis a largo plazo.

Referencias

1. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Hsu S, et al. From the medical board of the National Psoriasis Foundation: Monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:94-105.
2. Griffiths C, Jackson K, McHugh N, McKenna K, Reynolds N, Ormerod A. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J of Dermatol.* 2009;161:987-1019.
3. Jensen P, Skov L, Zachariae C. Systemic combination treatment for psoriasis: A review. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:341-9.
4. Centers for Disease control and Prevention. TB elimination, tuberculin testing. [Facts sheets]. April 2010 [last revision, June 1 2010]. Fecha de consulta: ; 20 de agosto de 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm>.
5. Gordon KB, Vaishnav AK, O'Gorman J, Haney J, Menter A. Treatment of psoriasis with alefacept: Correlation of clinical improvement with reductions of memory T-cell counts. *Arch Dermatol.* 2003;139:1563-70.
6. Krueger GG, Ellis CN. Alefacept therapy produces remission for patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;148:784-8.
7. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med.* 2001;345:248-55.
8. Chamian F, Lin SL, Lee E, Kikuchi T, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, et al. Alefacept (anti-CD2) causes a selective reduction in circulating effector memory T cell (Tem) and relative preservation of central memory T cells (Tcm) in psoriasis. *J Transl Med.* 2007;5:27.
9. Scheinfeld N. Alefacept: A safety profile. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4:975-85.
10. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-50.
11. Krueger GG. Clinical response to alefacept: results of a phase 3 study of intravenous administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:17-24.
12. Ferrández C, Carrascosa JM, Boada A. A new era in the management of psoriasis? The biologics: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:81-7.
13. Langley RG, Gordon KB. Duration of remission of biologic agents for chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:1205-12.
14. Food and Drug Administration (FDA). FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. Raptiva (efalizumab), Feb. 2009. Fecha de consulta: 19 de agosto 19 de 2010. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm149675.htm>.
15. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A; Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-15):49-55. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:1288.
16. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161:987-1019.
17. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:598-606.
18. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab Vs. methotrexate Vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158:558-66.
19. Menter A, Tyring SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:106-15.
20. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med.* 2001;345:248-55.
21. Scheinfeld N. A comprehensive review and evaluation of the side effects of the tumor necrosis factor alpha blockers etanercept, infliximab and adalimumab. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:280-94.
22. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler DA, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161:987-1019.
23. O'Neill JL, Kalb RE. Ustekinumab in the therapy of chronic plaque psoriasis. *Biologics.* 2009;3:159-68.
24. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12 - 23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008;371:1665-74.
25. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12 - 23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008;371:1675-84.
26. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol.* 2004;151:1123-32.
27. Wisehart JM. Wegener's granulomatosis –controlled by azathioprine and corticosteroids. *Br J Dermatol.* 1975;92:461-7.
28. Chow RK, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34:1047-60.

29. Hunter GA, Forbes IJ. Treatment of pityriasis rubra pilaris with azathioprine. Br J Dermatol. 1972;87:42-5.
30. Lear JT, English JSC. Erosive and generalized lichen planus responsive to azathioprine. Clin Exp Dermatol. 1996;21:56-7.
31. Du Vivier A, Munro DD, Verbov J. Treatment of psoriasis with azathioprine. Br Med J. 1974;1:49-51.
32. Greaves MW, Dawber R. Azathioprine in psoriasis. Br Med J. 1970;2:237-8.
33. Schwekendiek W. Heilung von psoriasis vulgaris. Med Monatsschr. 1959;13:103-4.
34. Altmeyer PJ, Matthes U, Pawlak F, Hoffmann K, Frosch PJ, Ruppert P, et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives: Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. J Am Acad Dermatol. 1994;30:S977-81.
35. Peeters AJ, Dijkmans BA, van der Schroeff JG. Fumaric acid therapy for psoriatic arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Rheumatol. 1992;31:502-4.
36. Mrowietz U, Asadullah K. Dimethyl fumarate for psoriasis: More than a dietary curiosity. Trends Mol Med. 2005;11:43-8.7c
37. Ranjan N, Sharma NL, Shanker V, Mahajan VK, Tegta GR. Methotrexate versus hydroxycarbamide (hydroxyurea) as a weekly dose to treat moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: A comparative study. J Dermatolog Treat. 2007;18:295-300.
38. Sharma VK, Dutta B, Ramam M. Hydroxyurea as an alternative therapy for psoriasis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2004;70:13-7.
39. Layton AM, Sheehan-Dare RA, Goodfield MJD, Cotterill JA. Hydroxyurea in the management of therapy resistant psoriasis. Br J Dermatol. 1989;121:647-53.
40. McDonald CJ. Uses of systemic chemotherapeutic agents in psoriasis. Pharmacol Ther. 1981;14:1-24.
41. Marinari R, Fleischmajer R, Schrager AH, Rosenthal AL. Mycophenolic acid in the treatment of psoriasis: Long-term administration. Arch Dermatol. 1977;113:930-2.
42. Orvis AK, Wesson ST, Breza TS, Church AA, Mitchell CL, Watkins SW. Mycophenolate mofetil in dermatology. J Am Acad Dermatol. 2009;60:183-99.
43. Zhou Y, Rosenthal D, Dutz J, Ho V. Mycophenolate mofetil (CellCept) for psoriasis: A two-center, prospective, open-label clinical trial. J Cutan Med Surg. 2003;7:193-7.
44. Geilen CC, Arnold M, Orfanos CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent: Positive experience in 11 patients. Br J Dermatol. 2001;144:583-6.
45. Bressan AL, Silva RS, Fontenelle E, Gripp AC. Immunosuppressive agents in dermatology. An Bras Dermatol. 2010;85:9-22.
46. Genovese MC, Davis JS 4th. Current management of rheumatoid arthritis. Hosp Pract. 2001;36:21-6, 29-30, 35.
47. Monteagudo I, López FJ, González CM, Carreño L. Leflunomide: A new treatment for an old disease. Rev Clin Esp. 2000;200:114-8.
48. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, et al. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: A multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Arthritis Rheum. 2004;50:1939-50.
49. Prakash A, Jarvis B. Leflunomide: A review of its use in active rheumatoid arthritis. Drugs. 1999;58:1137-64, 1190-9.
50. Gupta AK, Ellis CN, Siegel MT, Duell EA, Griffiths CE, Hamilton TA, et al. Sulfasalazine improves psoriasis: A double-blind analysis. Arch Dermatol. 1990;126:487-93.
51. Watkinson G. Sulphasalazine: A review of 40 years' experience. Drugs. 1986;32(Suppl.):1-11.
52. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. Clin Pharmacokin. 2004;10:623-54.
53. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2004;51:723-30.
54. Yan J, Chen SL, Wang XL, Zhou W, Wang FS. Meta-analysis of tacrolimus ointment for atopic dermatitis in pediatric patients. Pediatr Dermatol. 2008;25:117-20.
55. Bos JD, Witkamp L, Zonnevald IM, Ruzicka T, Szarmach H, Szczerkowska-Dobosz A. Systemic tacrolimus (FK 506) is effective for the treatment of psoriasis in a double-blind, placebo-controlled study: The European FK 506 multicenter psoriasis study group. Arch Dermatol. 1996;132:419-23.
56. Qasim A, McDonald S, Sebastian S, McLoughlin R, Buckley M, O'Connor H, et al. Efficacy and safety of 6-thioguanine in the management of inflammatory bowel disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2007;42:194-9.
57. Molin L, Thomsen K. Thioguanine treatment in psoriasis. Acta Derm Venereol (Stockh). 1987;67:85-8.
58. Zackheim HS, Maibach HI. Treatment of psoriasis with 6-thioguanine. Australas J Dermatol. 1988;29:163-7.
59. Zackheim HS, Glogau RG, Fisher DA, Maibach HI. 6-Thioguanine treatment of psoriasis: Experience in 81 patients. J Am Acad Dermatol. 1994;30:452-8.
60. Silvis NG, Levine N. Pulse dosing of thioguanine in recalcitrant psoriasis. Arch Dermatol. 1999;135:433-7.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Nuevo

Anticoncepción Oral con Estradiol

Qlaira®
Valerato de estradiol
y Dienogest

En Armonía con el Cuerpo de la Mujer

¡El primero en una
nueva categoría de
anticonceptivos orales,
ahora con estradiol!

Línea exclusiva Qlaira:
018000 -122412
Bogotá: 3649291
www.bayerandina.com

L.CO.WH.05.2010.0005

Qlaira®. Medicamento de Venta Bajo Fórmula Facultativa (Médica). **Forma Farmacéutica:** Tabletas Recubiertas. **Composición:** cada envase calendario (28 tabletas recubiertas) contiene en el orden siguiente: 2 comprimidos de color amarillo oscuro, cada uno tiene 3 mg de valerato de estradiol, 5 comprimidos de color rojo, cada uno con 1 mg de valerato de estradiol, y 2 comprimidos placebo de color blanco. **Indicaciones:** Anticoncepción oral, tratamiento de hemorragia menstrual prolongada y / o abundante en mujeres sin patología orgánica que desean anticoncepción oral. **Vía de administración:** Oral. **Posología y método de administración:** Los comprimidos tienen que tomarse en el orden indicado en el envase, todos los días a la misma hora aproximadamente y con un poco de líquido si es necesario. La toma de los comprimidos es continua. Se ha de tomar un comprimido claramente durante 28 días consecutivos. Cada envase subsecuente se comienza el día después del último comprimido del envase calendario anterior. El sangrado por privación comienza normalmente durante la toma de los últimos comprimidos de un envase calendario y puede no haber terminado antes del inicio del próximo envase calendario. En algunas mujeres, el sangrado empieza después de haber tomado los primeros comprimidos del nuevo envase calendario. No se deben de tomar más de dos comprimidos el mismo día. Conducta a seguir si se olvida la toma de algún comprimido. Se pueden ignorar los comprimidos recubiertos olvidados de color blanco sin hormonas. Sin embargo, deben desecharse para evitar una prolongación no intencionada de la fase de comprimidos blancos sin hormonas. Los siguientes consejos sólo se refieren al olvido en la toma de comprimidos con hormonas: La protección anticonceptiva no disminuye si la toma de un comprimido se retrasa menos de 12 horas. En tal caso, la mujer debe tomar el comprimido en cuanto se de cuenta del olvido y ha de seguir tomando los siguientes comprimidos a las horas habituales. Si la toma de un comprimido se retrasa más de 12 horas, la protección anticonceptiva puede verse reducida. La usuaria debe tomar el último comprimido olvidado tan pronto como se acuerde, incluso si esto significa tomar dos comprimidos a la vez. Posteriormente continúa tomando los comprimidos a su hora habitual. Dependiendo del día del ciclo en el que se haya olvidado el comprimido ver la tabla sobre las píldoras olvidadas en la información para prescribir. **Contraindicaciones y Advertencias:** los anticonceptivos orales combinados (aoc) no se deben usar en presencia de cualquiera de las condiciones expuestas a continuación, si cualquiera de las condiciones aparece por primera vez durante el uso de aoc, se debe suspender inmediatamente el producto, presencia o antecedentes de eventos trombóticos / tromboembólicos venosos o arteriales (p. ej. trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente cerebrovascular, presencia o antecedente de próstoma de una trombosis (p. ej. accidente isquémico transitorio, angina de pecho). • antecedentes de migrañas con síntomas neurológicos focales, diabéticos mellitus con afectación vascular, la presencia de uno o varios factor(es) de riesgo serio(s) o múltiple(s) de trombosis arterial o venosa también puede constituir una contraindicación, pancreatitis o antecedentes de la misma, si se asocia a hipertrigliceridemia severa, presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa, siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado, presencia o antecedentes tumores hepáticos (benignos o malignos), tumor maligno conocido o sospechado, influenciado por esteroides sexuales (p.ej. de los órganos genitales o las mamas), hemorragia vaginal de causa desconocida, embarazo conocido o sospechado, hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. **Eventos adversos:** los eventos adversos más serios asociados con el uso de AOC, para más detalle ver en información para prescribir. Las frecuencias se basan en datos de ensayos clínicos. Los eventos adversos se registraron en 3 ensayos clínicos de fase III (N=2.266 mujeres en riesgo de embarazo) y se consideraron al menos posiblemente relacionados causalmente con el uso de Qlaira. También se ha producido eritema nodoso, eritema multiforme, secreción e hipersensibilidad mamaria bajo el tratamiento con AOC con EE. Aunque estos síntomas no se notificaron durante los estudios clínicos realizados con Qlaira, sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que también ocurran con este tratamiento. **Presentación Comercial:** Wallet con un Blister calendario con 28 Tabletas Recubiertas. Para Mayor Información solicite o consulte nuestros impresos más detallados.

Registro Sanitario No. INVIMA 2010M-0010708.



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

Más Beneficios de drsp
con Baja Dosis de EE



El Primer AO que Entiende
la Anatomía del SPM

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



REGISTRO SANITARIO INVIMA 2006M-0006365

LCO.WH.06.2010.0007



Referencias: 1) Bachmann G, Sulak P et al. Efficacy and safety of a low-dose 24-day combined oral contraceptive containing 20 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone. Contraception 70 (2004) 191–198. 2) Klipping C, Marr J, Korner P. Ovulation inhibition effects of two low-dose oral contraceptive dosing regimens following intentional dosing errors. Obstet Gynecol 2006;107(4)(Supplement):495. 3) Pearlstein I, Bachmann G, et al. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. Contraception 72 (2005) 414–421. 4) Yonkers K, Brown C, et al. Efficacy of a New Low-Dose Oral Contraceptive With Drospirenone in Premenstrual Dysphoric Disorder. Obstet Gynecol 2005;106:492–501. 5) Borenstein J. Differences in Symptom Scores and Health Outcomes in Premenstrual Syndrome. Obstet Gynecol 2006;107(4)(Supplement):875. 6) Borenstein J. Determining clinically meaningful benefit in the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. Obstet Gynecol 2006;107(4)(Supplement):875.

Yasminiq® Anticonceptivo hormonal

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

Contáctenos: Línea gratuita de consulta 018000 910858, Teléfono fijo 3649270

Mecanismos que controlan la migración del linfocito T a la piel

Mechanisms that control T lymphocyte migration into the skin

Yuri Alexander Usuga¹, Margarita María Velásquez².

1. Residente de segundo año, Sección de Dermatología, Departamento de Medina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia
2. Profesora, Sección de Dermatología, Departamento de Medina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Medellín, Colombia

Resumen

La piel es un órgano complejo que cumple funciones de barrera física e inmunológica. La presencia de numerosos tipos celulares explica su participación en la inmunidad innata y adaptativa y su capacidad de iniciar una cascada de eventos con repercusión sistémica, a la vez que la hace órgano blanco de procesos patológicos sistémicos.

Uno de los principales componentes del sistema inmunitario cutáneo son las células de Langerhans, especializadas en la captura y presentación de antígenos; ante estímulos como la captura de antígenos extraños o propios alterados, migran al ganglio linfático para presentar los antígenos a los linfocitos T. Una vez activados, los linfocitos T pueden migrar a la piel gracias a la expresión de CLA (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*), cuyo ligando, la E-Selectina, se expresa en los endotelios dérmicos. Este proceso de migración y alojamiento en la piel está controlado por quimiocinas, citocinas y moléculas de adhesión que se presentan en el texto.

PALABRAS CLAVE: sistema inmunitario cutáneo, células de Langerhans, integrinas, selectinas, quimiocinas, CLA (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*).

Summary

The skin is a complex organ formed by different cell types that carry on physical, chemical and immunological processes, including mechanisms of innate and adaptive immunity, which are activated when the tissue is injured.

The adaptive response is begun by dendritic cells located in the epidermis. Langerhans cells uptake, process and present antigens to T cells in local lymph nodes. This process leads to the sensitization of T cells that express CLA (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*) molecules, which allows them to bind endothelial adhesion molecules, penetrate into the epidermis and reside in the skin like memory T cells capable of triggering an inflammatory response upon activation by antigen presenting cells. This process is controlled by factors like chemokines, cytokines, interleukins, and adhesion molecules that together guide the migration and homing of T cells in the skin.

KEY WORDS: skin immune system, Langerhans cells, integrin, selectin, chemokines, CLA (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*).

Introducción

La piel es un órgano dinámico formado por diferentes

tipos celulares que participan en procesos mecánicos, bioquímicos e inmunológicos. La función de la barrera inmunológica está modulada en gran medida por el tipo

Correspondencia:

Margarita Velásquez

Email: mmvelasquez@yahoo.com

Recibido: 20 de junio de 2010.

Aceptado: 3 de noviembre de 2010.

No se reportan conflictos de intereses.

de noxas a las que está expuesta. Al igual que el sistema gastrointestinal, que posee estrategias de respuesta inmunitaria según el tipo de antígenos a los que está expuesto, la piel posee componentes del sistema inmunitario relacionados con su función de barrera. Se destaca la función de las células de Langerhans, presentadoras profesionales de antígeno, que forman una red por toda la epidermis, vigilantes ante los retos antigénicos, y de los queratinocitos, células inmunológicamente activas¹⁻⁵.

Los leucocitos circulantes constantemente vigilan sitios potenciales para la entrada de patógenos; se movilizan rápidamente de la sangre a los tejidos para mediar de forma efectiva las defensas del huésped. La entrada de los neutrófilos, que caracterizan la respuesta inflamatoria inmediata, es seguida por la infiltración de células mononucleares. Las enfermedades inflamatorias crónicas de la piel, como la psoriasis, la dermatitis atópica, el liquen plano y el lupus eritematoso sistémico, y condiciones como la dermatitis de contacto, se han asociado con alteraciones de la inmunidad celular en respuesta a un antígeno no identificado⁶⁻⁹.

La dilatación vascular temprana y la acumulación perivascular de los linfocitos, neutrófilos y monocitos son seguidos por la acumulación de estas células en las puntas de las papillas dérmicas y en la epidermis¹⁰; así, los mecanismos responsables de la infiltración de los leucocitos en la piel tienen una gran relevancia con la patogénesis de las condiciones mencionadas, y pueden apuntar hacia importantes blancos para futuras estrategias de tratamiento^{4,5,11,12}.

Cohnheim *et al.* fueron los primeros en observar los pasos de la respuesta inflamatoria en un modelo *in vivo* de inducción de inflamación con la aplicación tópica de aceite de ricino en las orejas de conejo. Con microscopía infravital se observó el paso de los leucocitos de la sangre hacia los tejidos y se pudieron observar los pasos secuenciales de la dilatación vascular, el rodamiento de los leucocitos hacia el endotelio, el anclaje y la migración transendotelial hacia el foco inflamatorio¹³⁻¹⁵.

En los últimos 10 años se han investigado intensamente las bases moleculares para la secuencia de estos eventos. Al contrario de lo que se pensaba, las vénulas capilares no son espectadores pasivos, sino que sufren profundos cambios morfológicos y funcionales, buscando activamente y filtrando leucocitos con el fenotipo apropiado, semejante a lo que ocurre en la vénulas de endotelio alto de los ganglios linfáticos^{3,7,10,16,17}. Una vez dentro de la pared vascular, las complejas interacciones entre los leucocitos y la matriz extracelular determinan la velocidad y la dirección del movimiento del leucocito y su retención en la piel o su regreso a la circulación¹⁸⁻²⁰.

El rodamiento, la adhesión y la migración transendotelial están mediados por un grupo de receptores y li-

gandos denominados moléculas de adhesión, expresadas en las células endoteliales, los leucocitos y los tejidos. Las moléculas de adhesión organizan y dirigen el tránsito celular a la piel con la colaboración de las citocinas, especialmente, de las quimiocinas^{6,8,10}.

Se han descrito cuatro grupos principales de moléculas de adhesión con base en sus características estructurales y funcionales: las selectinas, las integrinas, los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas y las cadherinas. De estas moléculas se hablará en mayor detalle posteriormente²¹.

Etapas del proceso de migración del linfocito T a la piel

Rodamiento

La migración de los leucocitos desde la circulación hacia los tejidos linfáticos secundarios y los sitios de inflamación involucra interacciones selectivas y secuenciales entre las moléculas de adhesión leucocitaria y sus ligandos específicos expresados en el endotelio vascular^{11,16,22,23}.

En condiciones no inflamatorias, los leucocitos viajan en el espacio vascular de forma lenta, lineal y sin unirse al endotelio. En el proceso inflamatorio, se generan rápidamente interacciones reversibles y débiles entre el endotelio y los leucocitos, y la migración de estos últimos a la piel depende de la expresión de las moléculas de adhesión^{1,4,24}.

Las moléculas de adhesión son glucoproteínas presentes en la superficie celular. Estas proteínas son indispensables para eventos fisiológicos y fisiopatológicos, así como para el desarrollo embrionario y la histogénesis. Como se mencionó anteriormente, hay cuatro grandes familias de moléculas de adhesión: las integrinas, las inmunoglobulinas, las selectinas y las cadherinas. Otras moléculas de adhesión que han sido descritas, entre éstas, CD44, aún no han sido clasificadas en ninguna de las familias previamente enunciadas^{1,4,17,20}.

Las selectinas son moléculas con una región de lectina que reconoce los carbohidratos presentes en las células inflamatorias. La interacción entre selectinas y carbohidratos es débil y breve, pero es suficiente para que el leucocito explore la superficie del endotelio vascular en busca de las quimiocinas necesarias para su activación y migración. Si durante este tiempo el leucocito no es activado, se mantendrá en la circulación. En los vasos de la piel, las selectinas de mayor importancia son E-selectina, también denominada ELAM-1 (*Endothelium Leukocyte Adhesion Molecule 1*), y P-selectina; éstas se expresan y redistribuyen rápidamente luego de la activación del endotelio^{1,5,19,25}.

Selectina	Tamaño	Distribución	Ligando
Selectina L (CD62L)	90 a 110 kDa (variación debida a glucosilación)	Leucocitos; mayor expresión en linfocitos T vírgenes	Lewis X sialilado sobre GlyCAM-1, CD34, MadCAM-1
Selectina E (CD62E)	110 kDa	Endotelio activado por citocinas (TNF-α e IL-1)	Lewis X sialilado (por ejemplo, CLA-1) sobre diversas glucoproteínas
Selectina P (CD62P)	140 kDa	Gránulos de almacenamiento y superficie de plaquetas y endotelio	Lewis X sialilado sobre PSGL-1 y otras glucoproteínas

TABLA 1. Selectinas y sus ligandos.

kDa: kilodaltons; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; IL-1: interleucina 1; CLA-1: antígeno leucocitario cutáneo; GlyCAM-1: molécula de adhesión con glucano 1; MadCAM-1: molécula de adhesión de tipo 1 de adhesina de la mucosa; PSGL-1: ligando glucoproteico de selectina E.

La E-selectina es regulada positivamente en respuesta al interferón gamma (IFN-γ), al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y a la interleucina 1 (IL-1). El pico de expresión de la E-selectina es a las 4 horas y declina 24 horas después del estímulo. La inhibición de las citocinas mencionadas reduce la expresión de E-selectina y P-selectina^{6,7,26,27,28,29}.

Los ligandos de las selectinas son carbohidratos que pueden clasificarse como moléculas de sialomucina. El ligando de P-selectina es PSGL-1 (*P-Selectin Glycoprotein Ligand-1*) o CD162. Los ligandos de E-selectina son E-selectina ligando 1, CD43 y CD44. La deficiencia de PSGL-1 y CD43 reduce de manera acentuada la interacción entre E-selectina y el linfocito T y, más importante aún, modula el edema y la cascada inflamatoria^{30,31}.

Las interacciones de la selectinas y sus ligandos son reguladas por las enzimas α-1,3 fucosil-transferasa IV y VII (FucT-IV y FucT- VII), las cuales son necesarias para la glucosilación de los ligandos de las selectinas. La deficiencia en estas enzimas, principalmente de la FucT-VII, reduce significativamente el reclutamiento de leucocitos^{7,13,14,32}.

Los linfocitos activados en la piel pueden expresar una molécula llamada CLA (*Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen*), ligando de E-selectina. Se considera una modificación de PSGL-1 y contiene una estructura de tipo carbohidrato similar al sialil-Lewis E. De 80% a 90% de las células T presentes en la inflamación cutánea son positivas para CLA, mientras que sólo 5% a 10% de los linfocitos presentes en las inflamaciones en sitios diferentes a la piel son positivas para CLA. El 10% al 15% de los linfocitos T de memoria CD3+CD45RO+ son positivos para CLA^{4,33,34}.

La inducción de CLA se produce durante la activación de la célula T virgen en los ganglios linfáticos asociados a la piel, donde existe un microambiente de factores de crecimiento y citocinas específicas, como

TGF-β1 (*Transforming Growth Factor-beta 1*) e IL-6. La expresión de CLA es regulada por FucT-VII, la cual es, a su vez, regulada por la IL-12 y el TGF-β1. Por lo anterior, la FucT-VII es un blanco terapéutico para modular el reclutamiento de células T en diferentes enfermedades cutáneas^{8,34,35}.

La E-selectina contiene un dominio de lectina en su región NH₂ que le permite reconocer carbohidratos^{4,8,36}. Diferentes estudios *in vitro* han demostrado que la E-selectina puede unirse a CLA^{8,34}. La interacción CLA/E-selectina facilita la entrada de linfocitos T circulantes a la piel. Por lo tanto, el antígeno CLA es un receptor de asentamiento cutáneo para los linfocitos T circulantes de memoria. Sin embargo, éstas no son las únicas moléculas implicadas en la migración transendotelial de las células T CLA+, VLA-4 y LFA-1 del linfocito T y VCAM-1 (*Vascular Cell Adhesion Molecule-1*) e ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule-1*) de la célula endotelial también participan en este proceso^{8,34,37}.

Cuando los linfocitos T CLA+ se activan pueden producir citocinas que estimulan respuesta Th1 (IFN-γ, IL-2) o inducir respuesta Th2 (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13)^{9,18-38}.

Una tercera selectina es la L-selectina, expresada por los linfocitos; su ligando se expresa en las vénulas de endotelio alto de los ganglios linfáticos, por lo que median la migración a estos órganos linfáticos secundarios^{7,13,14,32}. En la **TABLA 1** se presentan las selectinas y sus ligandos.

Adhesión

La unión con las selectinas no es lo suficientemente fuerte como para retener los linfocitos hacia la pared de los vasos, por lo que la transmigración endotelial requiere moléculas secundarias de adhesión^{9,17,39}. Estas moléculas secundarias de adhesión hacen parte de la familia de las integrinas. Mientras las selectinas son constitutivamente activas, las integrinas se activan sólo para mediar la

adhesión. El rodamiento activa las integrinas e involucra quimiocinas y otros mediadores presentes en el endotelio^{9,34,38}.

Las integrinas son una gran familia de proteínas de la superficie celular que regulan la adhesión entre las células y de éstas con la matriz extracelular como respuesta al desarrollo normal y a la respuesta inmunitaria e inflamatoria; también se unen a moléculas solubles, como el fibrinógeno y el factor de von Willebrand. Son heterodímeros compuestos de dos cadenas de polipéptidos (α y β). Se unen fuertemente a sus ligandos después de recibir señales que inducen el cambio de su conformación^{9,40-43}.

Las integrinas se clasifican según la cadena β ; las β_1 son receptores que se unen a la matriz extracelular. Se agrupan como VLA (*Very Late Activation*). Se han identificado desde la VLA-1 hasta VLA-9; las β_2 son las integrinas de los leucocitos (LFA-1 y Mac-1), y las β_3 son CD41 y CD61^{9,42}.

La mayoría de las integrinas que interactúan con las células endoteliales son las β_2 integrinas: LFA-1 (α L β_2 o CD11a/CD18), Mac-1 (α M β_2 o CD11b/CD18) y las α_4 integrinas ($\alpha_4\beta_1$ o VLA-4 y $\alpha_4\beta_7$)^{7,11,43}. El bloqueo de Mac-1 ha demostrado inhibir la migración intravascular de los neutrófilos^{7,11,43}.

Los ligandos de LFA-1 son ICAM-1 e ICAM-2 expresados en la célula endotelial; hacen parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas. VLA-4 y $\alpha_4\beta_7$ se unen a VCAM-1 y Mad-CAM-1, respectivamente.

Luego de la unión de la integrina a su ligando, viene la activación de las integrinas, mediada por quimiocinas. Las quimiocinas se agrupan en cuatro grupos según la posición de sus dos primeros aminoácidos: CXC, CC, XC y CX3C. La mayoría son inducidas durante la inflamación por la IL-1 y el TNF- α en varias células del sistema inmunitario, así también como en fibroblastos, condroctitos y células tumorales. Su función básica es ejercer un efecto de atracción sobre las células diana. Los receptores de las quimiocinas están acoplados a la proteína-G. Esta interacción induce a la postre a un cambio de conformación en la célula diana, lo cual permite su migración a través del endotelio^{4,5,44}.

En la piel, los linfocitos T CLA+ migran y se adhieren en presencia de las quimiocinas CCL17 (TARC) y CCL27 (CTARCK). CCL17 se une al receptor de quimiocinas CCR4. CCL27 se une al receptor CCR10 y es secretada constitutivamente por los queratinocitos, pero también, aumenta por citocinas proinflamatorias^{10,40,41}.

Poco conocimiento se tiene sobre la ruta que toman las quimiocinas, pero los linfocitos se mueven a través de la membrana endotelial alcanzando la membrana basal y luego son liberados al tejido. Estos vasos por donde se extravasan los leucocitos no se escogen de forma alea-

toria; este proceso es mediado por la cantidad de moléculas de adhesión expresadas en la superficie celular, lo cual es referido como "el código de dirección celular"^{5,8,45}.

Los linfocitos T también expresan receptores de componentes del complemento, como C5a, que dirigen su migración, y receptores de quimiocinas, como CCL1, CCL17 y CCL27^{10,13,42}.

El arrastre de los monocitos a través de los vasos de la dermis permite mediar una respuesta rápida ante la detección de un estímulo inflamatorio. Este proceso es facilitado por fractalquina/CX3CL1^{10,24,32}.

En la fase inicial de la sensibilización de contacto, los neutrófilos y las células T se someten a migración por las moléculas de adhesión. La rápida generación de quimiotácticos, como C5a y LTB4 (leucotrieno B4), atrae neutrófilos por vía de la interacción con el receptor de leucotrienos (B4, BLT1) y promueve la retención de leucocitos dentro de las vérulas de la dermis^{10,26,34}.

En la fase tardía de la sensibilización, la α_4 integrina media la regulación en alta en los leucocitos por medio de la molécula de adhesión vascular celular-1 (VCAM-1). Otra molécula de adhesión importante en este proceso es LFA-1, la cual interactúa con ICAM-1 y CD44^{11,23,35}.

El colágeno se une a las integrinas $\alpha_1\beta_1$ y $\alpha_2\beta_1$, las cuales pueden contribuir a la migración intradérmica de las células T¹¹.

La α E-integrina (CD103) facilita la interacción de las células T con las células epidérmicas y su retención en la piel. En esta fase, la piel sufre edema debido al incremento en la permeabilidad capilar. La unión de quimio-atrayentes con los receptores de los leucocitos acoplados a la proteína-G induce señales de transducción, las cuales llevan a la retención de leucocitos y su posterior migración^{11,45,46}.

Transmigración endotelial

Este mecanismo no está tan bien caracterizado como los dos anteriores; las diferentes uniones intercelulares pueden deshacerse lo que permite la migración celular sin mostrar daño alguno. El 90% de los linfocitos cutáneos se extravasan alrededor de las vérulas poscapilares del plexo dérmico superficial. Las evaluaciones por microscopía electrónica han demostrado que los pseudópodos de las células T pasan a través de las uniones intercelulares con un movimiento ameboide. Se han identificado moléculas de adhesión específicas para este proceso, como PECAM-1 (*Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1*), CD99, VE-cadherina y JAM (*Human Junction Adhesion Molecule-A, -B y -C*), las que se ubican en el borde lateral de la célula endotelial. JAM-B y -C se ligan a las integrinas VLA-4 y Mac-1, respectivamente^{12,46,47}.

PECAM-1 se expresa en células endoteliales, plaquetas y leucocitos. Estas moléculas son capaces de hacer

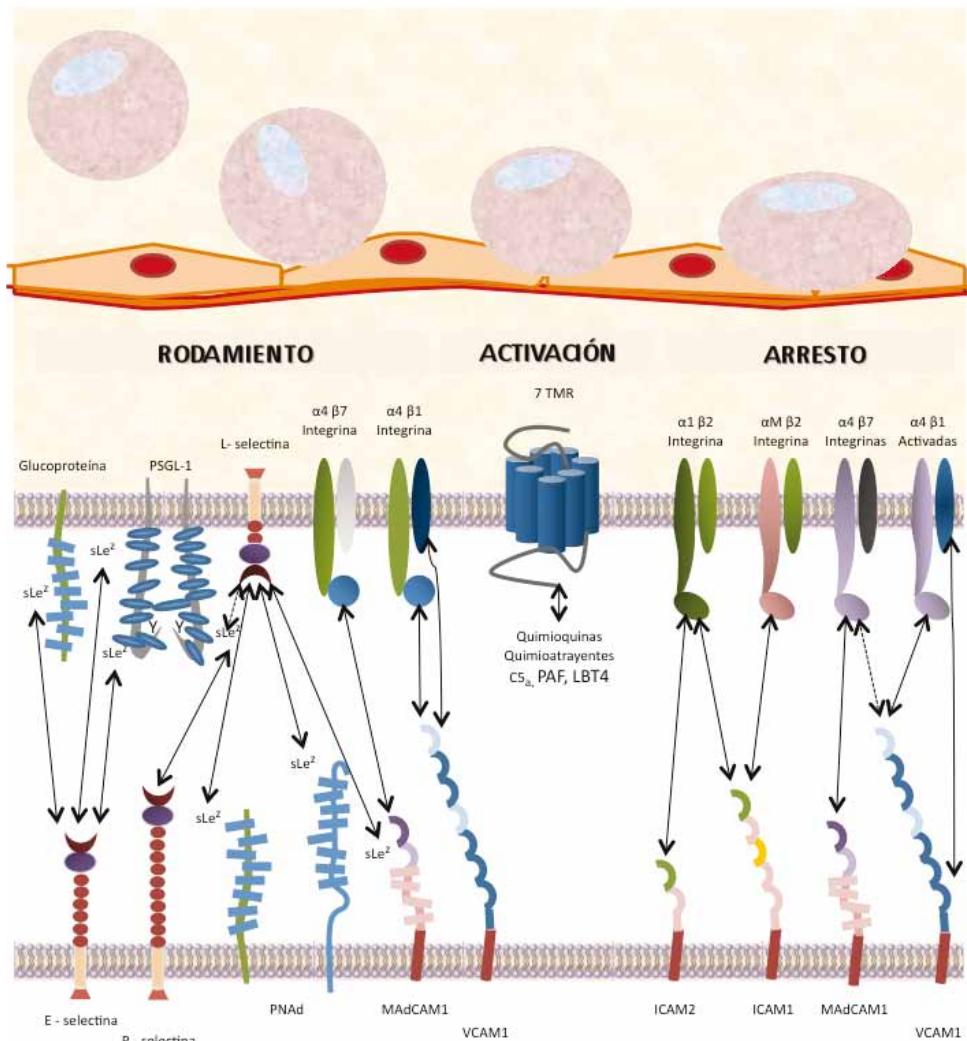


FIGURA 1. Mecanismo de reclutamiento por medio de las selectinas.

interacciones homofílicas, mediando la interacción de células endoteliales adyacentes y autorizando el paso de los linfocitos a través del endotelio. Esta transmigración es inhibida por anticuerpos contra PECAM-1, lo cual indica que esta molécula juega un papel crítico en este proceso^{12,47}. También se ha visto obstrucción de la transmigración al inhibir CD99. En el tiempo, primero ocurre la de PECAM-1 y luego la de CD99, lo cual sugiere que la transmigración es controlada, por lo menos, por dos pasos distintos que actúan de manera secuencial^{9,23}.

E-cadherina es importante para mantener el contacto entre las células endoteliales, lo que representa una barrera para la extravasación de los leucocitos *in vivo*; los anticuerpos contra ésta, disocian este contacto y permiten la migración más rápida de neutrófilos al sitio de inflamación^{12,46}.

JAM-A se expresa en las uniones epiteliales, en los bordes intercelulares de las células endoteliales, leuco-

citos y en plaquetas, y contribuye a la función de LFA-1 en la transmigración de células T. Para este proceso se necesita la activación por parte de las quimiocinas CCL17, CCL27 o CCL20^{9,12,48}.

Posicionamiento del linfocito T en la dermis

Los linfocitos pueden utilizar $\beta 1$ integrinas para unirse a la membrana basal. Los receptores de los linfocitos incluyen $\alpha 1 \beta 1$ y $\alpha 2 \beta 1$ integrinas, los cuales se unen a la laminina y al colágeno; $\alpha 5 \beta 1$ se une a la fibronectina. También, por este tipo de integrinas se pueden unir al colágeno tipo IV^{46,47,49}.

El CD44 se une a varios proteoglucanos de la membrana basal o a hialuronidasa. De tal manera que los factores que alteran de forma significativa la conformación de la membrana basal pueden alterar ampliamente el

Ligando	Receptor	Distribución celular	Papel de las células T en el tránsito
CXCL9, 10,11	CXCR3	Células T (Th1>Th2), células B y células NK	Reclutamiento de linfocitos Th1 en sitios inflamatorios como intestino y SNC
CXCL12	CXCR4	Células progenitoras, linfocitos, monocitos, macrófagos, CD.	Reclutamiento temprano de células T en la inflamación pulmonar
CXCL13	CXCR5	Células B, células T de memoria	Migración de los linfocitos hacia las células foliculares B
CXCL16	CXCR6	Células T de memoria	Reclutamiento de células Th1 para los sitios inflamatorios
CCL1, 4	CCR8	Células Th2	Reclutamiento de células Th2 para los sitios inflamatorios
CCL3, 4, 5	CCR5	Progenitores, células Th1 monocitos, macrófagos y CD	Reclutamiento de células tipo Th1 en los sitios inflamatorios.
CCL3, 5, 14, 15, 16 Y 23	CCR1	Células T de memoria	Reclutamiento a mayor tipo de inflamación.
CCL5, 7, 8, 13, 15, 24 Y 26	CCR3	Eosinófilos, basófilos, células T y mastocitos	Reclutamiento a sitios de inflamación tipo Th2 incluyendo pulmones y piel.
CCL17, CCL22	CCR4	Células T	Reclutamiento de células T (Th2>Th1) para sitios inflamatorios, incluyendo piel y pulmones
CCL19, 21	CCR7	Células T , B , CD	Alojamiento para órganos linfáticos secundarios
CCL25	CCR9	Macrófagos, CD, timocitos	Alojamiento de células T en el intestino delgado, selección de timocitos
CCL27	CCR10	CLA+ células T	Alojamiento de las células T en la piel

TABLA 2. Quimiocinas que dirigen la migración de linfocitos T a la piel.

Modificada de: Schon MP, Zollner TM, Henning Boehncke. The Molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. J Invest Dermatol. 2003;121:951-62

CD: células dendríticas; CLA: antígenos cutáneo leucocitario; células NK: asesinas naturales; Th1: células ayudadoras tipo 1; Th2: células ayudadoras de tipo 2.

tránsito y posicionamiento del linfocito T en condiciones normales y patológicas^{9,50}.

Posicionamiento del linfocito T en la epidermis

Los linfocitos intraepidérmicos son sólo el 2% y en su mayoría son CD8+. La integrina α E β 7 es la principal responsable de la adhesión con la E-cadherina y es estimulada por varias citocinas, principalmente por el factor transformador de crecimiento β 1 (TGF- β 1).

Otra molécula de adhesión identificada es la molécula de adhesión de linfocito, epitelio y endotelio (*Lymphocyte Endothelial Epithelial-Cell Adhesion Molecule*, LEEP -CAM), expresada en la región suprabasal de la epidermis. También está VCAM-1, que se

expresa en los sitios de infiltración temprana de los linfocitos T CD4+ ⁹.

Papel de las quimiocinas en la migración transendotelial de los linfocitos hacia la piel

En contraste con las moléculas de adhesión, cuyas funciones han sido descritas en las diferentes fases de reclutamiento de los linfocitos a la piel, el papel exacto de las quimiocinas en este proceso no se ha definido con exactitud^{10,51}. Esto se debe, en parte, a que las quimiocinas actúan formando gradientes de concentración, son proteínas altamente básicas y al secretarse son inmovilizadas en las células o en la matriz extracelular, interac-

Localización	Antígenos	Enfermedad
Epidermis	-Queratinocitos -Melanocitos -Células de Langerhans	-Dermatitis de contacto -Dermatitis atópica -Pénfigos -Lupus eritematoso -Eritema multiforme -Psoriasis -Vitílico -Liquen plano -Dermatomiositis -Fotosensibilización
Unión dermoepidérmica	-Componentes de la membrana de queratinocitos -Lámina lúcida -Lámina densa -Fibrillas de anclaje	-Penfigoide ampolloso -Epidermólisis ampollosa -Dermatitis herpetiforme -Dermatosis IgA lineal
Dermis e hipodermis	-Fibroblastos -Células endoteliales -Células cebadas -Anexos pilosos y glandulares -Adipocitos	-Vasculitis necrotizantes cutáneas -Esclerodermia -Angioedema

TABLA 3. Enfermedades asociadas con la respuesta inmunitaria de la piel dirigida hacia los autoantígenos

tuando con glucosaminoglucanos con carga negativa. Las quimiocinas muestran diferentes afinidades con respecto a los diversos glucosaminoglucanos que pueden variar dependiendo del tipo de célula, la localización y la presencia de inflamación⁵¹⁻⁵⁴.

La oligomerización de las quimiocinas ocurre en los glucosaminoglucanos y provee un mecanismo para la formación del gradiente^{13,28,52,53}. Las quimiocinas cercanas a su sitio de producción pueden formar oligómeros en el endotelio o en la matriz extracelular; así se crean y preservan altas concentraciones de quimiocinas próximas al sitio de inflamación inicial. Esto causa que los leucocitos se muevan hacia el gradiente de las quimiocinas^{10,52,54}.

La confirmación de este concepto ha demostrado que los leucocitos son capaces de detectar gradientes de quimiocinas distantes y pueden dirigir su migración en busca del sitio de mayor concentración. Estos gradientes pueden variar entre diferentes quimiocinas. Como se explicó anteriormente, hay quimiocinas implicadas en el alojamiento de los linfocitos T en la piel, CCL17 y CCL22. CCL17 tiene una expresión constitutiva e inducible en vérulas cutáneas, fibroblastos y queratinocitos^{49,53}.

Por otra parte, el CCL27 se produce en los queratinocitos, pero no en fibroblastos ni en endotelio dérmico; por lo tanto, es más probable que CCL27 sea secretado hacia la dermis papilar y expuesto en la superficie de las células endoteliales después del tránsito. Algunos autores plantean que CCL17 y su receptor CCR4 reclutan

linfocitos hasta la dermis, mientras que CCL27 y su receptor CCR10 los lleva hasta la epidermis. Si se acepta esta misma hipótesis, las células T CCR4+ pueblan preferencialmente la dermis y no la epidermis, mientras que los linfocitos T CCR10+ se detectan tanto en la dermis como en la epidermis^{48,49,51}. Sin embargo, hay evidencia experimental de que el bloqueo de CCL27 es suficiente para inhibir la inflamación cutánea, lo que sugiere una interacción compleja entre las diferentes quimiocinas⁴⁸.

Quimiocinas que dirigen la migración del linfocito T a la piel

En la TABLA 2 se presentan las quimiocinas que median la migración de linfocitos a la piel y sus receptores.

Migración de linfocitos T en algunas patologías cutáneas

La piel puede verse comprometida por múltiples procesos alérgicos e infecciosos, presentando formas clínicas variables como resultado de interacciones complejas entre los componentes estáticos y dinámicos de la dermis y la epidermis⁵⁵.

El sistema inmune cutáneo participa en la vigilancia contra agentes extraños por medio de procesos de respuesta inmune innata (como la inflamación) y de la res-

puesta adaptativa (originada del reclutamiento de linfocitos T de memoria producto de la expansión clonal como respuesta a antígenos encontrados en la interfase cutánea con el ambiente)^{55,56}. En la piel, un importante número de mediadores como las citocinas proinflamatorias, las prostaglandinas, los leucotrienos, los péptidos antimicrobianos y los neuropéptidos son producidos en respuesta a diversos agentes. En algunos casos la producción de estos mediadores frente a un antígeno determinado, ya sea un agente infeccioso, sustancias del ambiente o autoantígenos, puede ser excesiva dando como resultado procesos de hipersensibilidad^{52,53,56}. Concretamente en relación con los autoantígenos, diversas enfermedades se han relacionado con las reacciones de hipersensibilidad. En la TABLA 3 se presentan algunas de estas enfermedades y se señala la localización de las células o componentes celulares frente a los cuales se ha establecido el proceso autoinmunitario y la célula blanco de la respuesta^{56,57}.

Algunas patologías pueden deberse a efectos del reclutamiento y estimulación persistente de los linfocitos T, como en el caso de la psoriasis, el linfoma cutáneo de células T y la enfermedad injerto contra huésped. Todas estas patologías representan ejemplos de una inadecuada vigilancia inmunitaria en piel, sin embargo las manifestaciones clínicas y el pronóstico son determinados por el fenotipo funcional y el perfil de las citocinas de las células T específicas, el tipo de antígeno (autoantígeno, antígeno derivado de agentes infecciosos, entre otros) y el fondo genético de cada individuo⁵⁷.

En psoriasis la migración de linfocitos T es facilitada por la expresión de moléculas de adhesión como CD2:LFA-3, LFA-1:ICAM-1 y la producción de quemoquinas tales como CCL17, CXCL9 (monoquina inducida por interferón γ), CXCL10, CCL22, CCL5, CCL27 (quimioquina atrayente de la célula T cutánea), CCL20 (proteína inflamatoria del macrófago), CCL19 y CXCL8 (quimioquina atrayente del neutrófilo), generadas durante la fase eferente de la respuesta inmune, dada luego de los estímulos precipitantes de reactivaciones, tales como el trauma local, las infecciones y los fármacos^{7,20,37,57}.

En el linfoma cutáneo los linfocitos T de memoria migran a la piel gracias a la expresión del CLA, cuyo ligando en el endotelio es la E-selectina la cual es expresada por las células endoteliales. La migración es dirigida por las quimiocinas asociadas a la piel, como CCL17 (CCL, ligando de quemoquina, expresada por las células endoteliales y queratinocitos basales) y CCL22 (expresada por las células de Langerhans), las cuales se unen al CCR4 (receptor de quemoquinas 4)^{58,59}.

Los linfocitos se localizan alrededor de las células de Langerhans conformando los microabscesos de Pautrier. En etapas avanzadas de la enfermedad, el clon de lin-

citos T malignos pierden el epidermotropismo, invaden extensamente la dermis y posteriormente migran e invaden los ganglios linfáticos y la médula ósea^{58,59,60}.

Referencias

1. Castrillón L, Palma A, Padilla C. La función inmunológica de la piel. Dermatología Revista Mexicana. 2008;52:211-24.
2. Woodland D, Kohlmeier J. Migration, maintenance and recall of memory T cells in peripheral tissues. Nat Rev Immunol. 2009;9:153-61.
3. Sallusto F, Lanzavecchia A. Heterogeneity of CD41 memory T cells: Functional modules for tailored immunity. Eur J Immunol. 2009;39:2076-82.
4. Ebert L, Schaefer P, Moser B. Chemokine-mediated control of T cell traffic in lymphoid and peripheral tissues. Molecular Immunology. 2005;42:799-809.
5. Oh ST, Schramme A, Tilgen W, Gutwein P, Reichrath J. Overexpression of CXCL16 in lesional psoriatic skin. Dermatoendocrinol. 2009;1:114-8.
6. Oostingh G, Schlickum S, Friedl P, Scho M. Impaired induction of adhesion molecule expression in immortalized endothelial cells leads to functional defects in dynamic interactions with lymphocytes. J Invest Dermatol. 2007;127:2253-8.
7. Papp K, Bissonnette R, Krueger JG, Carey W, Gratton D, Gulliver WP, et al. The treatment of moderate to severe psoriasis with a new anti-CD11a monoclonal antibody. J Am Acad Dermatol. 2001;45:665-74.
8. Deane J, Hickey M. Molecular mechanisms of leukocyte trafficking in T-cell-mediated skin inflammation: Insights from intravital imaging. Expert Rev Mol Med. 2009;11:e25.
9. Schon MP, Zollner TM, Henning Boehncke. The Molecular basis of lymphocyte recruitment to the skin: clues for pathogenesis and selective therapies of inflammatory disorders. J Invest Dermatol. 2003;121:951-62.
10. Wolf-Henning B. Lymphocyte homing to the skin. Immunology, immunopathology and therapeutic perspectives. New York: CRC Press; 2005. p. 29-52.
11. Wolf-Henning B. Lymphocyte homing to the skin. Immunology, immunopathology and therapeutic perspectives. New York: CRC press; 2005. p. 185-98.
12. Issekutz T. Inhibition of lymphocyte endothelial adhesion and *in vivo* lymphocyte migration to cutaneous inflammation by ta-3, a new monoclonal antibody to rat Ifa-ll. J Immunol. 1992;149:3394-402.
13. Ludwig R, Zollner T, Santoso S. Junctional adhesion molecules (JAM)-B and -C contribute to leukocyte extravasation to the skin and mediate cutaneous inflammation. J Invest Dermatol. 2005;125:969-76.
14. Bengtson P, Lundblad A, Larson G, Pahlsson P. Polymorphonuclear leukocytes from individuals carrying the G329A mutation in the (alpha) 1, 3-fucosyltransferase- VII gene (FUT7) roll on E-and P-selectins. J Immunol. 2002;169:3940-6.
15. Kubes P, Kerfoot SM. Leukocyte recruitment in the microcirculation: the rolling paradigm revisited. Leukocyte recruitment in the microcirculation: The rolling paradigm revisited. News Physiol Sci. 2001;1:76-80.

16. Dwir O, Steeber DA, Schwarz US, Camphausen RT, Kansas GS, Tedder TF, et al. L-selectin dimerization enhances tether formation to properly spaced ligand. *J Biol Chem.* 2002;277:21130-9.
17. Agace WW, Higgins JM, Sadasivan B, Brenner MB, Parker CM. T-lymphocyteepithelial-cell interactions: Integrin alpha (E) (CD103) beta (7), LEEP-CAM and chemokines. *Curr Opin Cell Biol.* 2000;12:563-8.
18. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines. A new classification system and their role in immunity. *Immunity.* 2000;12:121-7.
19. Berthod F, Germain L, Li H, XuW, Damour O, Auger FA. Collagen fibril network and elastic system remodeling in a reconstructed skin transplanted on nude mice. *Matrix Biol.* 2001;20:463-73.
20. Feigelson SW, Grabovsky V, Winter E, Chen LL, Pepinsky RB, Yednock T et al. The Src kinase p56 (lck) up-regulates VLA-4 integrin affinity. Implications for rapid spontaneous and chemokine triggered T cell adhesion to VCAM-1 and bronectin. *J Biol Chem.* 2001;276:13891-901.
21. Homey B, Wang W, Soto H, Buchanan ME, Wiesenborn A, Catron D et al. The orphan chemokine receptor G protein-coupled receptor-2 (GPR-2, CCR10) binds the skin-associated chemokine CCL27 (CTACK/ALP/ILC). *J Immunol.* 2000;164:3465-70.
22. Ferenczi K, Fuhlbrigge RC, Pinkus J, Pinkus GS, Kupper TS. Increased CCR4 expression in cutaneous T cell lymphoma. *J Invest Dermatol.* 2002;119:1405-10.
23. Ikegami-Kuzuhara A, Yoshinaka T, Ohmoto H, Inoue Y, Saito T. Therapeutic potential of a novel synthetic selectin blocker, OJ-R9188, in allergic dermatitis. *Br J Pharmacol.* 2001;134:1498-504.
24. Alon R, Feigelson S. From rolling to arrest on blood vessels: Leukocyte tap dancing on endothelial integrin ligands and chemokines at sub-second contacts. *Semin Immunol.* 2002;14:93-104.
25. Rottman JB, Smith TL, Ganley KG, Kikuchi T, Krueger JG. Potential role of the chemokine receptors CXCR3, CCR4, and the integrin αEβ7 in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Lab Invest.* 2001;81:335-47.
26. Smithson G, Rogers CE, Smith PL, Scheidegger EP, Petryniak B, Myers JT et al. Fuc-TVII is required for T helper 1 and T cytotoxic 1 lymphocyte selectin ligand expression and recruitment in inflammation, and together with Fuc-TIV regulates naive T cell trafficking to lymph nodes. *J Exp Med.* 2001;194:601-14.
27. Yu B, Koga T, Urabe K, Moroi Y, Maeda S, Yanagihara Y, et al. Differential regulation of thymus- and activation-regulated chemokine induced by IL-4, IL-13, TNF-alpha and IFN-gamma in human keratinocytes and fibroblasts. *J Dermatol Sci.* 2002;30:29-35.
28. Anaya-Prado R, Ramos-Kelly JR, Toledo-Pereyra LH, Walsh J, Ward PA. Multiple selectin blockade with a small-molecule selectin inhibitor does not affect survival after a second inflammatory challenge with nonlethal LPS. *J Invest Surg.* 2002;15:171-80.
29. Grabbe S, Varga G, Beissert S, Steinert M, Pendl G, Seeliger S et al. b2 integrins are required for skin homing of primed T cells but not for priming naive T cells. *J Clin Invest.* 2002;109:183-92.
30. Hwang ST, Fitzhugh DJ. Aberrant expression of adhesion molecules by Sezary cells: Functional consequences under physiologic shear stress conditions. *J Invest Dermatol.* 2001;116:466-70.
31. Biedermann T, Schwarzer C, Lametschwandtner G, Thoma G, Carballido-Perrig N, Kund J, et al. Targeting CLA/E-selectin interactions prevents CCR4-mediated recruitment of human Th2 memory cells to human skin in vivo. *Eur J Immunol.* 2002;32:3171-80.
32. Issekutz AC, Issekutz TB. The role of E-selectin, P-selectin, and very late activation antigen-4 in T lymphocyte migration to dermal inflammation. *J Immunol.* 2002;168:1934-9.
33. Cinamon G, Grabovsky V, Winter E, Franitzka S, Feigelson S, Shamri R et al. Novel chemokine functions in lymphocyte migration through vascular endothelium under shear flow. *J Leukoc Biol.* 2001;69:860-6.
34. Asadullah K, Volk HD, Sterry W. Novel immunotherapies for psoriasis. *Trends Immunol.* 2002;23:47-53.
35. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H, et al. Thymus and activation-regulate chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:535-41.
36. Leonard WJ. TSLP: Finally in the limelight. *Nat Immunol.* 2002;3:605-7.
37. Ludwig RJ, Schultz JE, Weber C, Kaufmann R, Podda M, Zollner TM. Platelet activation in psoriasis: A possible link to inflammation? *J Invest Dermatol.* 2001;117:766.
38. Ley K. Functions of selectins. *Results Probl Cell Differ.* 2001;33:177-200.
39. Kunkel EJ, Butcher EC. Chemokines and the tissue-specific migration of lymphocytes. *Immunity.* 2002;16:1-4.
40. Mackay CR. Chemokines: Immunology's high impact factors. *Nat Immunol.* 2001;2:95-101.
41. Pauls K, Schön M, Kubitzka RC, Homey B, Wiesenborn A, Lehmann P et al. Role of integrin αE (CD103) β7 for tissue specific epidermal localization of CD8+ T lymphocytes. *J Invest Dermatol.* 2001;117:569-75.
42. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol.* 2002;3:673-80.
43. Weninger W, Ulfman LH, Cheng G, Souchkova N, Quackenbush EJ, Lowe JB, et al. Specialized contributions by alpha (1,3) fucosyl transferase-IV and Fuc-TVII during leukocyte rolling in dermal microvessels. *Immunity.* 2000;12:665-76.
44. Khor SP, McCarthy K, DuPont M, Murray K, Timony G. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, allometry, and dose selection of rPSGL-Ig for phase I trial. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;293:618-24.
45. Olsen TS, Ley K. Chemokines and chemokine receptors in leukocyte trafficking. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol.* 2002;283:7-28.

46. Takagi J, Erickson HP, Springer TA. C-terminal opening mimicks 'inside-out' activación de integrin alpha 5 beta 1. *Nat Struct Biol.* 2001;8:412-6.
47. Grabovsky V, Dwir O, Alon R. Endothelial chemokines destabilize L-selectin mediated lymphocyte rolling without inducing selectin shedding. *J Biol Chem.* 2002;277:20640-50.
48. Homey B, Alenius H, Muller A, Soto H, Bowman EP, Yuan W, et al. CCL27-CCR10 interactions regulate T cell mediated skin inflammation. *Nat Med.* 2002;8:157-65.
49. Kunkel EJ, Boisvert J, Murphy K, Vierra MA, Genovese MC, Wardlaw AJ, et al. Expression of the chemokine receptors CCR4, CCR5, and CXCR3 by human tissue-infiltrating lymphocytes. *Am J Pathol.* 2002;160:347-55.
50. Zhao LC, Edgar JB, Dailey MO. Characterization of the rapid proteolytic shedding of murine L-selectin. *Dev Immunol.* 2001;8:267-77.
51. Soler D, Humphreys TL, Spinola SM, Campbell JJ. CCR4 versus CCR10 in human cutaneous TH lymphocyte tracking. *Blood.* 2002;101:1677-82.
52. Onufre JJ, Horuk R. Chemokines, chemokine receptors and small-molecule antagonists: Recent developments. *Trends Pharmacol Sci.* 2002;23:459-67.
53. Owen C. Chemokine receptors in airway disease: Which receptors to target? *Pulm Pharmacol Ther.* 2001;14:193-202.
54. Kuschert GS, Coulin F, Power CA, Proudfoot AE, Hubbard RE, Hoogwerf AJ, et al. Glycosaminoglycans interact selectively with chemokines and modulate receptor binding and cellular responses. *Biochemistry.* 1999;38:12959-68.
55. Robert C, Kupper TS. Inflammatory skin diseases, T cells, and immune surveillance. *N Eng J Med* 1999;341:1817-28.
56. Williams HC. Clinical practice. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005;352:2314-24.
57. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113: 1664-75.
58. Criscione VD, Weinstock MA. Incidence of cutaneous T cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol* 2007;143:854-59.
59. Girardi M, Edelson RL. Cutaneous T-cell lymphoma: pathogenesis and treatment. *Oncology* 2000;14:1061-70.
60. Yusuf-Makagiansar H, Anderson ME, Yakoviera TV, Murray JS, Siahaan TJ. Inhibition of LFA-1/ICAM-1 and VLA-4/VCAM-1 as a therapeutic approach to inflammation and autoimmune diseases. *Med Res Rev* 2002;2:146-67.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

Claudia Andrea Hernández¹, Rodrigo Restrepo², Milton Mejía³

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

2. Dermatopatólogo y Docente Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

3. Dermatólogo. Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Resumen

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son toxicodermias graves que forman parte de un mismo espectro de enfermedad y que, pese a su baja frecuencia, se asocian con una gran morbilidad. Aunque su fisiopatología, clasificación y manejo son controvertidos, se sabe que la apoptosis masiva de queratinocitos por diferentes vías se encuentra implicada. No deben confundirse con el eritema multiforme y hasta el momento no se ha demostrado la seguridad y eficacia de los tratamientos, excepto de las medidas de soporte que son el pilar del manejo.

A continuación se presenta una revisión de la literatura sobre el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, tratamiento.

Summary

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severe skin drug reactions that form part of the same entity. Despite its low frequency, they are associated with high morbidity and mortality rates. Although their physiopathology, classification and management are controversial, it is known that massive apoptosis of keratinocytes plays a role through different pathways. It should not be confused with erythema multiforme and there is not enough evidence to support the effectiveness of any treatment except support measures that are the mainstay of treatment. We present a literature revision of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

KEY WORDS: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, treatment

Introducción

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son toxicodermias graves que forman parte de un mismo espectro de enfermedad. Ambas entidades se deben a la apoptosis masiva de queratinocitos, generalmente inducida por medicamentos, y se diferencian según el porcentaje de superficie corporal comprometida.¹

Existen controversias en cuanto a su clasificación, fisiopatología y manejo. Pese a su baja frecuencia, producen una morbilidad importante y son unas de las enfermedades más catastróficas en dermatología.¹

Historia

Durante muchos años el eritema multiforme se incluyó dentro del mismo espectro de enfermedad pero, en la actualidad, es claro que corresponde a una entidad completamente diferente.²

El síndrome de Stevens-Johnson fue descrito en 1922 por médicos estadounidenses que reportaron el caso de dos niños con fiebre, conjuntivitis, estomatitis y exantema generalizado asociado a máculas purpúricas con centro necrótico.³

Posteriormente, en 1950, Bernard Thomas propuso

clasificar el eritema multiforme en menor y mayor, y seis años más tarde, el dermatólogo escocés Alan Lyell reportó una serie de casos con una reacción mucocutánea de progresión rápida, consistente en eritema, ampollas y necrosis extensa de la piel, que llamó necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell. El término necrólisis resulta de la combinación de "epidermólisis" con la principal característica histopatológica que es la "necrosis", y el término "tóxico" se utilizó ya que se creyó que se debía a la presencia de una toxina.⁴

Epidemiología

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son reacciones idiosincrásicas, infrecuentes, que afectan pacientes de cualquier edad y raza, que consuman medicamentos. El síndrome de Stevens-Johnson tiene una incidencia anual de 1,2 a 6 casos por 1 millón y la necrólisis epidérmica tóxica, de 0,4 a 1,2 casos por 1 millón. La segunda predomina en mujeres con una relación de 1,5:1. La mortalidad depende principalmente del área de superficie corporal comprometida y de la edad de los pacientes, y se calcula que es de 5% para el síndrome de Stevens-Johnson y de 25 a 50% para la necrólisis epidérmica tóxica.⁵

Se consideran factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica: el presentar acetilación lenta, la inmunosupresión, los tumores cerebrales tratados con fenitoína y radioterapia simultáneamente, al igual que la enfermedad injerto contra huésped o la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Los individuos con VIH tienen un riesgo de desarrollar estas toxicodermias 1.000 veces mayor en comparación con la población general.^{1,6}

Etiología

Se han identificado más de 220 medicamentos asociados con el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Los más frecuentes son:

- Anticonvulsivos aromáticos (carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y lamotrigina) que presentan reacciones cruzadas entre sí.
- Diferentes grupos de antibióticos para los cuales no existe riesgo de reacciones cruzadas, excepto con diferentes tipos de beta-lactámicos.
- Las sulfas, con las cuales no existe riesgo de reacción cruzada con otros medicamentos derivados de ellas, como los hipoglucemiantes de tipo sulfonilurea, la furosemida y los inhibidores de la ciclooxygenasa 2 (COX-2).
- Los antiinflamatorios no esteroideos de tipo oxicam, como el meloxicam y el piroxicam (**TABLA 1**).^{7,8}

Anticonvulsivos aromáticos	35,1%
Antibióticos: sulfas, beta-lactámicos, cefalosporinas, ciprofloxacina, doxiciclina, eritromicina, vancomicina	33,3%
Antiinflamatorios no esteroideos: oxicam	24, 6%

TABLA 1. Medicamentos más frecuentemente asociados a síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

El riesgo de padecer el síndrome de Stevens-Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica es mayor durante la primera semana de tratamiento para la mayoría de medicamentos y, durante los dos primeros meses, para los anticonvulsivos. Ocurre con mayor frecuencia por medicamentos de vida media larga, la cual es de 95 horas para el fenobarbital, de 50 horas para el piroxicam y de 30 horas para la carbamazepina, entre otros.⁹

En el estudio multinacional de farmacovigilancia de Mockenhaupt *et al.*, se demostró una fuerte asociación con el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica para nuevos medicamentos, como nevirapina (RR>22) y lamotrigina (RR>14), y una menor asociación para sertralina (RR=11; 2,7-46), pantoprazol (RR=18; 3,9-85) y tramadol (RR=20; 4,4-93). Se demostró, además, que no existía relación con los beta-bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas del calcio, las tiacidas, la furosemida, el ibuprofeno, los hipoglucemiantes de tipo sulfonilureas y la insulina. Igualmente, se confirmó que el ácido valproico no es un medicamento de alto riesgo. Por otra parte, debido a variaciones geográficas en cuanto su uso, no se pudo aclarar la relación con el ácido acetilsalicílico, el acetaminofén, el tramadol, la nimesulida ni los esteroides.¹⁰

Respecto a los anticonvulsivos, más de 90% de los casos se presenta durante los dos primeros meses de tratamiento y no hay relación estadísticamente significativa para el ácido valproico. El riesgo para nuevos usuarios de anticonvulsivos es de 1 a 10 por cada 10.000 y la incidencia anual es de 1 por cada 10.000 usuarios.^{11,12}

Otras causas raramente reportadas de síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica, son las infecciones por *Mycoplasma* spp. (principalmente, en niños), los productos de medicina natural, la pseudoefedrina, las vacunas y algunos químicos.^{1,13}

En cuanto a la genética, se cree que puede existir alguna predisposición. Los casos familiares se han asociado con el halotipo HLA-B*1213 y en pacientes orientales se ha asociado la presencia del halotipo HLA-B*5801 con mayor riesgo de síndrome de Stevens-Johnson y necró-

lisis epidérmica tóxica por el alopurinol. Por otro lado, Chung *et al.* demostraron la asociación de HLA-B*1502 y el síndrome de Stevens-Johnson por la carbamazepina.^{14,15}

Patogenia

Se desconoce la secuencia de eventos que llevan a desarrollar el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Se han asociado con una alteración de la capacidad para degradar productos intermedios tóxicos de los medicamentos, que inducen una apoptosis masiva de queratinocitos en pacientes con un sistema regulador defectuoso de la apoptosis.¹⁶

Las apoptosis de los queratinocitos se produce mediante ligandos y receptores de muerte miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (factor de necrosis tumoral, FAS (CD95) y el ligando de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral), o mediante de granzimas. Ambos sistemas tienen una vía común de señalización, que es la de las caspasas.¹⁶

Normalmente, los queratinocitos tienen una expresión débil del ligando FAS (Fas-L) y lo localizan en el espacio intracelular previniendo la unión del ligando con el receptor. Bajo condiciones patológicas, el receptor se expresa en la superficie de los queratinocitos, favoreciendo la unión con el ligando y la activación de la apoptosis. Esta unión se puede bloquear selectivamente con anticuerpos monoclonales de tipo inmunoglobulina G (IgG).^{17,18}

A parte de los queratinocitos, los leucocitos pueden jugar un papel importante en la patogenia. Luego de la exposición a los medicamentos, se cree que los leucocitos pueden expresar y producir mayores cantidades de Fas-L, perpetuando la apoptosis. Además, se activa una respuesta inmunitaria con expansión de clones de linfocitos T CD8+ citotóxicos y liberación de citocinas, principalmente, interferón gamma que favorece la expresión de Fas-L por los queratinocitos.¹⁶

Clasificación clínica

Con base en la morfología de las lesiones y en el porcentaje de área corporal comprometida² se clasifican en:

- **Síndrome de Stevens-Johnson.** Compromete menos del 10% de la superficie corporal con máculas eritematosas o de color púrpura o lesiones en diana atípicas no palpables.
- **Superposición de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.** Compromete de 10 a 30% de la superficie corporal con máculas diseminadas de color púrpura, o lesiones en diana atípicas planas.
- **Necrólisis epidérmica tóxica con máculas de color púrpura de bordes mal definidos (spots).** Consiste en un desprendimiento epidérmico de más de 30%

de la superficie corporal, asociado con máculas de color púrpura, diseminadas, de bordes mal definidos o lesiones en diana atípicas planas (**FIGURA 1**).

- **Necrólisis epidérmica tóxica sin máculas de color púrpura de bordes mal definidos (spots).** Consiste en ampollas y grandes láminas de desprendimiento epidérmico de más de 10% de la superficie corporal, no estar precedidos por máculas de color púrpura o lesiones en diana atípicas. Generalmente, compromete el tronco, con eritema y ampollas confluentes.

Clínica

La fase prodromática se presenta en dos de cada tres pacientes y puede durar hasta dos semanas. Se caracteriza por síntomas inespecíficos, como fiebre y malestar general, y síntomas respiratorios o gastrointestinales.¹⁹

Posteriormente, se desarrolla una erupción morbillo-forme de inicio súbito y simétrico que, clásicamente, se localiza en el tronco y luego se disemina al cuello, la cara y la parte proximal de las extremidades, generalmente respetando las áreas distales (acral) y el cuero cabelludo.²⁰

Se observan máculas de color púrpura de bordes mal definidos (*spots*) sobre piel eritematosa o lesiones en diana atípicas, dolorosas, consistentes en máculas de bordes mal definidos de formas irregulares con centro de color púrpura, ampolloso (**FIGURA 2**) o necrótico y eritema perilesional.²¹ Las lesiones deben diferenciarse de las dianas típicas del eritema multiforme, las cuales se caracterizan por presentar tres anillos concéntricos y pueden ser papulares.²⁰

El cuadro clínico evoluciona rápidamente (en 24 horas en uno de cada siete pacientes, pero en la mayoría en un período de dos semanas) a ampollas flácidas y aparece el signo característico de Nikolsky, consistente en



FIGURA 1. Paciente con necrólisis epidérmica tóxica, compromiso de más de 30% de la superficie corporal.



FIGURA 2. Ampollas sobre piel eritematosa en un paciente con síndrome de Stevens-Johnson

el desprendimiento de amplias zonas epidérmicas con el trauma mínimo que dejan erosiones exudativas dolorosas (figura 3).²² Otro signo importante es el signo de Nikolski indirecto (Nikolsky II o de Asboe-Hansen), que consiste en que las ampollas se extienden lateralmente al ejercer presión leve con el pulgar a medida que más epidermis necrótica se desplaza lateralmente.²⁰

Más de 90 % de los pacientes presenta lesiones en la mucosa bucal (con disminución de la ingestión de alimentos, desnutrición y deshidratación), la ocular (queratitis, fotofobia, erosiones corneales y sinequias) y la genital (vulvovaginitis, vaginitis, disuria y retención urinaria), con erosiones, ampollas y úlceras dolorosas. El compromiso de las mucosas puede ocurrir aun en ausencia de lesiones cutáneas serias y en 40% de los casos se comprometen las tres mucosas.²³

Se presentan signos y síntomas respiratorios, como disnea, taquipnea, epistaxis, hipoxemia con cambios radiológicos, y en el sistema gastrointestinal, dolor abdominal y diarrea de alto débito, secundarios al compromiso de estos epitelios.^{1,24}

Los pacientes se consideran críticamente enfermos y presentan múltiples complicaciones secundarias a la pérdida masiva de líquidos en forma transepitelial (hasta tres a cuatro litros diarios en adultos con compromiso de 50% de la superficie corporal), con alteraciones electrolíticas, renales y metabólicas secundarias, así como infecciones bacterianas de la piel, con un alto riesgo de sepsis y falla orgánica multisistémica.²⁵

El proceso de reepitelización se inicia en tres semanas

y tarda hasta dos meses en áreas de presión o en pliegues macerados, así como en las mucosas.²³

Se presentan secuelas hasta en 35 % de los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica y un poco menos en pacientes con el síndrome de Stevens-Johnson, tales como cambios pigmentarios, cicatrización aberrante, anonquía, alopecia cicatrizal, lengua geográfica, estenosis vaginal, anal, uretral y esofágica, sinequias oculares, úlceras corneales y fotofobia, entre otras.^{26,27}

Diagnóstico

El diagnóstico se hace por las manifestaciones clínicas. En casos dudosos se confirma con un estudio histopatológico, en el que se observa en forma temprana necrosis individual de los queratinocitos (células intensamente eosinófilas) en la epidermis y, en la dermis, escaso infiltrado mononuclear (**FIGURA 4A**) y, tardíamente, cambios bien establecidos con necrosis extensa confluyente de toda la epidermis (**FIGURA 4B**). Además, se observan ampollas subepidérmicas y un infiltrado inflamatorio que, dependiendo de su extensión, se podría relacionar con la mortalidad.^{28,29} Según Quinn *et al.*, si el infiltrado es leve, moderado o grave, se asocia con una mortalidad de 27 %, 53% o 71%, respectivamente.²⁹

Los exámenes de laboratorio son inespecíficos. Algunos hallazgos son: aumento de la velocidad de sedimentación globular, aumento moderado de las enzimas hepáticas, elevación del nitrógeno ureico, microalbuminuria, disminución de las proteínas séricas totales, alteraciones en el



FIGURA 3. Paciente con necrólisis epidérmica tóxica con signo de Nikolsky

equilibrio de líquidos y electrolitos, linfopenia a expensas de los linfocitos T CD4+, eosinofilia y neutropenia, lo cual se considera un factor de mal pronóstico.³⁰

Entre los diagnósticos diferenciales deben considerarse otras enfermedades ampollosas, como el eritema multiforme ampolloso, la dermatosis lineal por IgA, el pénfigo paraneoplásico, el penfigoide ampolloso, el síndrome estafilocócico de piel escaldada, y otras, como la enfermedad aguda injerto contra huésped, la pustulosis aguda exantemática generalizada y la enfermedad de Kawasaki.¹

Pronóstico

La mortalidad es de 5 % para el síndrome de Stevens-Johnson y de 25 % a 50 % para la necrólisis epidérmica tóxica, y la principal causa son las infecciones cutáneas secundarias por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente. El pronóstico es peor que en los pacientes quemados, debido al compromiso visceral.²²

Existen varios puntajes para evaluar la mortalidad de los pacientes gravemente enfermos en las unidades de cuidados intensivos y de los pacientes quemados, pero no son reproducibles en casos de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. En el año 2000,

Basutji-Garin *et al.* desarrollaron el SCORTEN (*Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*), un método matemático sencillo para predecir el desenlace del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, el cual consta de siete parámetros clínico-biológicos con igual valor (1 punto) (**TABLA 2**).³¹

Se ha demostrado que el SCORTEN aumenta durante la hospitalización y es máximo en el día 3. Es útil para predecir desenlaces objetivamente y se debe aplicar durante los primeros cinco días para evaluar también los desenlaces de los tratamientos.³¹

Vaishampayan *et al.* demostraron que al aplicar el SCORTEN en días alternos se predice mejor la mortalidad y, además, que los principales factores de pronóstico son el área de superficie corporal comprometida y la edad de los pacientes, y sugieren considerar otros factores que no se encuentran en el SCORTEN, como tuberculosis, diabetes mellitus preexistente, enfermedades cardíacas y otras enfermedades crónicas graves.³²

PARÁMETRO CLÍNICO-BIOLÓGICO	PUNTAJE INDIVIDUAL
Edad>40 años	1
Neoplasia maligna	1
Taquicardia>120 por minuto	1
Área>10%	1
BUN>40 mg/dl	1
Glucemia>250 mg/dl	1
Bicarbonato<20 mEq/L	1
SCORTEN	
(SUMA DE PUNTAJES INDIVIDUALES)	
0-1	3,2
2	12,1
3	35,8
4	58,3
>5	90

TABLA 2. Puntaje para medir la gravedad de la enfermedad en la necrólisis epidérmica tóxica (SCORTEN)

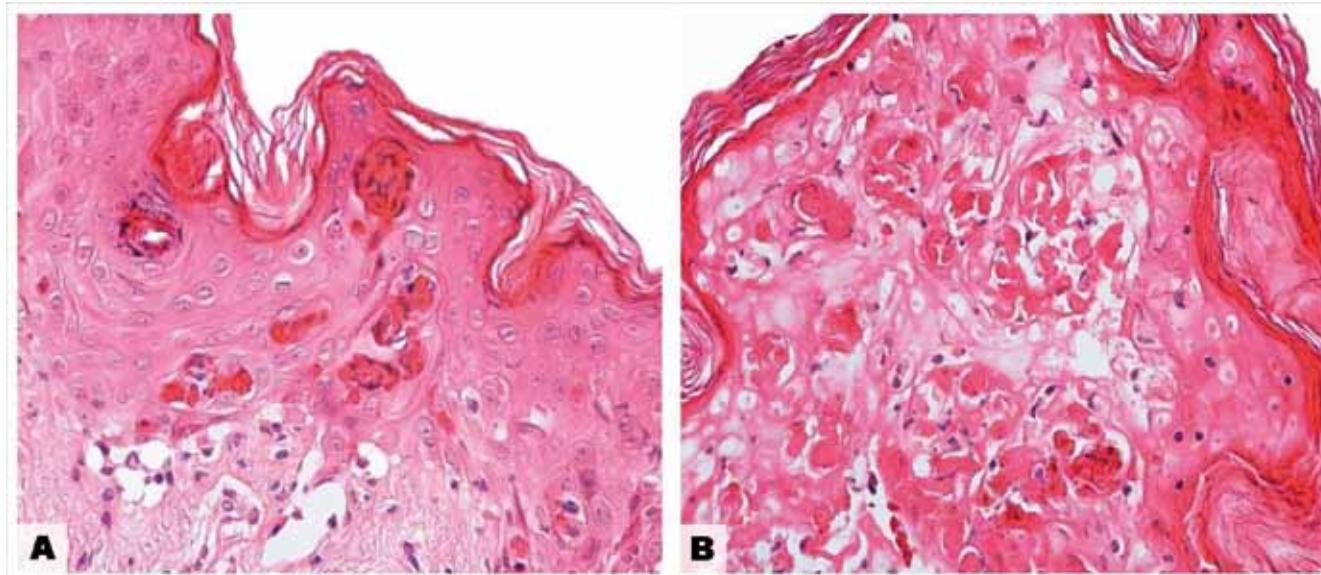


FIGURA 4. A) Se observan queratinocitos necróticos a diferentes niveles y en forma aislada en la epidermis. B) Los queratinocitos necróticos se agrupan y ocupan todo el espesor de la epidermis. Hematoxilina y eosina, 20X.

El pronóstico también se relaciona con la velocidad con que el medicamento implicado se suspende. La suspensión rápida disminuye el riesgo de muerte en 30% por día. El suspender los medicamentos de vida media corta el día en que aparecen las ampollas y las erosiones cutáneas, disminuye el riesgo de muerte a 5%, en comparación con 26% si no se suspenden ese día.²²

Tratamiento

No existe suficiente información para ninguno de los tratamientos. Todos los autores están de acuerdo con que el pilar del tratamiento son las medidas de soporte seguidas de tratamientos coadyuvantes.³³

Medidas generales

Son el aspecto más importante del tratamiento. En algunos estudios se ha intentado demostrar que la mortalidad se puede controlar sólo con estas medidas y llegar a ser nula.³³⁻³⁸ Éstas consisten en:

- Hospitalizar a los pacientes en unidades de cuidados especializados (cuidados intensivos o unidades de quemados) en forma oportuna, para garantizar un manejo interdisciplinario y así impactar la mortalidad y disminuir el riesgo de infecciones.
- Establecer un aislamiento por contacto, para evitar infecciones.
- Procurar un ambiente cálido en las habitaciones, para evitar la hipotermia.

- Idealmente, usar colchones fluidificados de baja presión y sábanas antiadherentes que eviten un mayor compromiso de la piel.
- Suspender los medicamentos sospechosos e innecesarios, especialmente los esteroides si el paciente los venía utilizando.
- Valoración diaria por oftalmología para evitar el desarrollo de sinequias oculares y otras complicaciones oftalmológicas; diariamente se deben lubricar los ojos y liberar las adherencias.
- Al menos, tres veces a la semana, deben practicarse exámenes de laboratorio, como hemograma, pruebas de función hepática y gases arteriales, y radiológicos, como radiografía de tórax.
- Algunos autores recomiendan controlar la flora rectal, faríngea y nasal dos veces por semana, y otros aconsejan hacer cultivos seriados de piel, hemocultivos, urocultivos y cultivos de cánulas venosas.
- Controlar los líquidos y electrolitos, estableciendo un acceso venoso –idealmente, periférico– y en un área de piel no comprometida, para garantizar una diuresis de 0,5 a 1 ml/kg diarios; si no hay superficie cutánea sana disponible, se debe insertar un catéter venoso central.
- Brindar analgesia y hacer terapia física precoz, para evitar contracturas.
- Proveer soporte nutricional, preferiblemente por vía entérica, ya que los pacientes presentan mayores necesidades metabólicas, pero son incapaces de comer debido al dolor de las lesiones en la mucosa oral.

- Hacer control estricto de la glucemia aunque los pacientes no sean diabéticos, ya que la mayoría presenta hiperglucemia secundaria al estrés fisiológico que sufre; además, se ha demostrado que la insulina tiene un efecto antiapoptótico sobre múltiples células, incluyendo los queratinocitos.
- En cuanto a los cuidados de la piel, se deben evitar los vendajes adhesivos; se deben usar vendajes con gasas con vaselina e impregnadas de antibióticos tópicos cada tres a ocho horas, evitando la aplicación de sulfadiazina de plata, ya que contiene sulfas y podría empeorar el cuadro; la clorhexidina al 0,1% puede usarse para hacer constantemente enjuagues bucales y para la higiene del resto del cuerpo; en las áreas maceradas, se aconseja la aplicación tópica de nitrato de plata al 0,5 %.¹⁹
- Existe controversia sobre el desbridamiento de la piel, muchos autores lo recomiendan debido a que el tejido necrótico es un caldo de cultivo para las infecciones y, también, para acelerar el proceso de reepitelización.
- No se recomiendan los antibióticos profilácticos, porque aumentan la mortalidad y la resistencia bacteriana, y se reservan para casos de sepsis.
- En muchos centros se utilizan sustitutos temporales de la piel a base filamentos de nailon con colágeno porcino de tipo I, recubiertos de silicona porosa, que tienen como ventajas su efecto analgésico, mejorar el proceso de cicatrización, y evitar el desarrollo de infecciones y el uso de vendajes.

Tratamiento adyuvante

Esteroides. Su uso es controvertido y en pocos reportes se ha demostrado algún beneficio. No se recomiendan, ya que se asocian con aumento de las infecciones, enfermedad ácido-péptica, más días de hospitalización y mayor mortalidad.³⁴ Varios autores han demostrado que el uso de esteroides puede ser efectivo durante la fase eritrodérmica inicial, usándolos por pocos días y a dosis altas, 1,5 mg/kg diarios de dexametasona por vía intravenosa durante tres días, o 160 a 240 mg diarios de metilprednisolona, para disminuir el proceso inflamatorio.^{39,40}

Immunoglobulina intravenosa. Su mecanismo de acción consiste en competir por los receptores de la vía del Fas, evitando la activación de la apoptosis. Su uso también es controvertido debido a que la del Fas no es la única vía de apoptosis activada en los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidémica tóxica. Considerando la seriedad de esta última enfermedad y la baja toxicidad de la inmunoglobulina (Ig) intravenosa, en comparación con los esteroides y otros tratamientos, podría aplicarse en ciertos casos.⁴¹ Prins *et al.* evaluaron

los efectos de la IgG intravenosa a dosis altas en 48 pacientes con necrólisis epidémica tóxica y encontraron que su administración temprana es segura, bien tolerada y efectiva para mejorar la supervivencia. Recomiendan usarla en una dosis total de 3 g/kg en tres días consecutivos (1 g/kg diario).⁴²

En niños, no se encontró beneficio con la IgG intravenosa en casos de superposición de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidémica tóxica, secundaria a medicamentos de vida media larga, ya que se observaron recaídas luego de suspenderla; por lo tanto, su uso no está completamente aprobado en niños.⁴³ En un estudio se encontró que, en comparación con el tratamiento de soporte, tanto la IgG intravenosa como los esteroides no modifican la mortalidad.⁴⁴

Ciclosporina. Es un potente inmunosupresor con múltiples y potenciales beneficios en el tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidémica tóxica, ya que bloquea la activación y la proliferación de las células T e inhibe las vías de la apoptosis. Existen pocos casos reportados de pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidémica tóxica manejados con ciclosporina, con tasas de mortalidad de 0%, pero con complicaciones sépticas.⁴⁵

Plasmaféresis. No hay estudios concluyentes, pero en manos expertas puede ser un método eficaz y seguro para remover anticuerpos y metabolitos tóxicos.⁴⁶

Conclusiones

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidémica tóxica son toxicodermias raras pero con gran morbilidad. Hasta el momento no se ha demostrado la seguridad y la eficacia de los tratamientos y, por ello, el mejor tratamiento se basa en la suspensión del fármaco implicado y las medidas de soporte.

Se recomienda evitar al máximo los medicamentos de alto riesgo para desarrollar síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidémica tóxica, buscando otras posibilidades terapéuticas.

La historia familiar es muy importante para sospechar el riesgo de estas toxicodermias y los primeros días del tratamiento son los de mayor riesgo. Para evitarlas, se debe procurar vigilar los horarios de administración de los medicamentos y evaluar la necesidad de los mismos.

Hay que recordar, que entre los antibióticos, el mayor riesgo se presenta con las sulfas y que no hay reacciones cruzadas con otros antibióticos ni con otros medicamentos, como sulfonilureas y furosemida, y que el ácido valproico es una alternativa segura entre los anticonvulsivos.

Agradecimientos

A Luz Adriana Vásquez y Ana Milena Toro por las fotografías del artículo.

Referencias

- Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. 2007;56:181-200.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol. 1993;129:92-6.
- Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. Am J Dis Child. 1922;52:526-32.
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: An eruption resembling scalding of the skin. Br J Dermatol. 1956;68:355-61.
- French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Our current understanding. Allergology International. 2006;55:9-16.
- Whorl S, Loewe R, Pickl WF, Stingl G, Wagner SN. EMPACT syndrome. Dtsch Dermatol Ges. 2005;3:39-43.
- Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and SJS-TEN overlap: A retrospective study of causative drugs and clinical outcome. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008;74:238-40.
- Mockenhaupt M, Kelly JP, Kaufman D, Stern RS; SCAR Study Group. The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs: A multinational perspective. J Rheumatol. 2003;30:2234-40.
- Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: Clinical pattern, diagnostics and therapy. J Dtsch Dermatol Ges. 2009;7:142-60.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-Study. J Invest Dermatol. 2008;128:35-44.
- Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P, Schlingmann J. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. Neurology. 2005;64:1134-8.
- Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: A case control study. Lancet. 1999;353:2190.
- Ball R, Ball LK, Wise RP, Braun MM, Beeler JA, Salive ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: Reports to the vaccine adverse event reporting system. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:219-23.
- Chung WH, Hung SI, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, et al. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. Nature. 2004;428:486.
- Yang CW, Hung SI, Juo CG, Lin YP, Fang WH, Lu IH, et al. HLA-B*1502-bound peptides: Implications for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2007;120:870-7.
- Laguna C, Martín B, Torrijos A, García-Melgares ML, Febrer I. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: Experiencia clínica y revisión de la literatura especializada. Actas Dermosifiliogr. 2006;97:177-85.
- Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. Science. 1998;282:490-3.
- Viard-Leveugle I, Bullani RR, Meda P, Micheau O, Limat A, Saurat JH, et al. Intracellular localization of keratinocyte Fas ligand explains lack of cytolytic activity under physiological conditions. J Biol Chem. 2003;278:16183-8.
- Parrillo SP. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Current Allergy and Asthma Reports. 2007;7:243-7.
- Bolognia JL, Jorizzo J, Rapini R. United States of America. Elsevier. Dermatology. 2nd edition. Madrid, España: Elsevier; 2008. p. 287-300.
- Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taïeb A. Diagnosis, classification and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dis Child. 2000;83:347-52.
- García-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? Arch Dermatol. 2000;136:323-7.
- Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimarães J. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. Dermatology. 2003;207:33-6.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. N Engl J Med. 1994;331:1272-85.
- Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. Dermatol Clin. 2000;18:485-95.
- Crosi A, Borges S, Estévez F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Rev Med Uruguay. 2004;20:172-7.
- Vanfleteren I, VanGysel D, DeBrandt C. Stevens-Johnson syndrome: A diagnostic challenge in the absence of skin lesions. Ped Dermatol. 2003;20:152-6.
- Sheridan RL, Liu V, Anupindi S. Case 34-2005: A 10-year-old girl with a bullous skin eruption and acute respiratory failure. N Engl J Med. 2005;353:2057-66.
- Quinn AM, Brown K, Bonish BK, Curry J, Gordon KB, Sinacore J, et al. Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol. 2005;141:683-7.
- Ringheanu M, Laude TA. Toxic epidermal necrolysis in children: An update. Clin Pediatr (Phila). 2000;39:687-94.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2000;115:149-53.
- Vaishampayan S, Das A, Verma R. SCORTEN: Does it need modification? Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2008;74:35-7.
- Sheridan RL, Weber JM, Schulz JT, Ryan CM, Low HM, Tompkins RG. Management of severe Toxic Epidermal Necrolysis in children. J Burn Care Rehabil. 1999;20:497-500.

34. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2000;21:199-204.
35. Fromowitz J, Ramos-Caro F, Flowers F. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol.* 2007;46:1092-4.
36. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: Current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol.* 2005;153:241-53.
37. Pиррung MK. Management of toxic epidermal necrolysis. *J Intraven Nurs.* 2001; 24:10712.
38. Arevalo JM, Lorente JA. Skin coverage with Biobrane biomaterial for the treatment of patients with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 1999;20:406-10.
39. van der Meer JB, Schuttelaar ML, Toth GG, Kardaun SH, Beethuizen G, de Jong MC, et al. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:654.
40. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, Greenberger PA, McGrath KG, Zeiss CR, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: A total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc.* 2000;21:101-5.
41. Enk A, European Dermatology Forum Guideline Subcommittee. Guidelines on the use of high-dose intravenous immunoglobulin in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2009;19:90-8.
42. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: Multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol.* 2003;139:26-32.
43. Metry D, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with SJS and TEN: Seven cases and review of the literature. *Pediatrics.* 2003;112:1430-6.
44. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mochenaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:33-40.
45. Arevalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma.* 2000;48:473-8.
46. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjöberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med.* 1999;25:1307-10.

Complejo de la esclerosis tuberosa, revisión de tema y presentación de caso

The tuberous sclerosis complex, review and case presentation

Vanessa Torres¹, Gustavo Adolfo Contreras², Norma Serrano³, María Carolina Páez⁴, María Claudia Guzmán¹

1. Médica, residente II año dermatología, Facultad de Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia
2. Médico, especialista en Genética, Facultad de Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia
3. Médica, MSc., especialista en Genética, Facultad de Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia
4. Médica, MSc., Facultad de Salud, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia

Resumen

La esclerosis tuberosa fue descrita por primera vez en 1880 y corresponde a un trastorno autosómico dominante, en el que se ha identificado la mutación de dos genes responsables de la enfermedad. Desencadena una enfermedad sistémica que cursa con convulsiones y manifestaciones cutáneas, además de compromiso de riñón, pulmón y corazón.

El compromiso del sistema nervioso central genera una gran morbilidad en los pacientes que la padecen, usualmente ante la presencia de tubérculos corticales, y el desarrollo a mediano plazo de las capacidades cognitivas depende su manejo temprano. El diagnóstico se establece por el cuadro clínico a partir de criterios mayores y menores establecidos, además del apoyo de estudios de imágenes y moleculares que permiten identificar las mutaciones de los genes *TSC1* y *TSC2*. El manejo quirúrgico de las lesiones mejora la evolución clínica y el aspecto físico del paciente.

PALABRAS CLAVE: esclerosis tuberosa, EPILOIA, hamartomas, angiolipomas,

Summary

Tuberous sclerosis was first described in 1880 and corresponds to an autosomic dominant disorder, where the mutation has been identified two genes responsible for disease. It triggers a systemic disease characterized by seizures and skin manifestations, as well as kidney, lung, and heart involvement.

The central nervous system involvement causes high morbidity in affected patients, usually in the presence of cortical tubers, and the medium-term development of cognitive abilities depends on the early management of them. Clinical diagnosis is made using major and minor established criteria, in addition to imaging and molecular studies to identify *TSC1* and *TSC2* mutations. Surgical management of lesions improves the clinical course and appearance of the patient.

KEY WORDS: tuberous sclerosis, EPILOIA, hamartoma, angiolipoma

Introducción

El complejo de la esclerosis tuberosa (OMIM 191100 y 613254) es un trastorno que se hereda en forma autosómica dominante y que resulta de las mutaciones en dos

genes, el *TSC1* o el *TSC2*¹. Fue descrito por primera vez por Bourneville en 1880 como una enfermedad sistémica caracterizada por la tríada de epilepsia, bajo coeficiente intelectual y angiofibromas, como lo define su sigla en inglés EPILOIA (*Epilepsy, Low Intelligence, Angyofibroma*).



FIGURA 1. a. Mácula hipocrómica en la espalda. b. Mácula hipocrómica en la región glútea. Obsérvense los bordes bien delimitados. c. Lesión hipocrómica en la escápula izquierda.

Los pacientes afectados por esta entidad presentan un amplio rango de manifestaciones que afectan diversos órganos y sistemas, como piel, retina, riñones, corazón, pulmón y sistema nervioso central; este último es el que genera mayor morbilidad y mortalidad²⁻⁴.

Los criterios diagnósticos descritos no permiten sugerir ningún signo o síntoma que por sí solo defina la enfermedad, aunque se ha establecido que se requieren, por lo menos, dos o más órganos o sistemas afectados para hacer el diagnóstico clínico de la enfermedad⁵.

Presentamos el caso de un paciente atendido en la consulta de Genodermatosis, el cual se caracterizaba por presentar inicialmente manifestaciones en el sistema nervioso central, que se correlacionaban con hallazgos cutáneos de aparición temprana.

Caso clínico

Se trata de un paciente de sexo masculino de 21 meses de edad, natural y procedente de Bucaramanga, remitido a la consulta de Genodermatosis de la Clínica Carlos Ardila Lulle en convenio con la Universidad Autónoma de Bucaramanga. El paciente fue llevado a consulta por haber presentado un cuadro convulsivo con retroversión de la mirada a los 6 meses de edad, y máculas hipopigmentadas en abdomen, dorso, glúteos y miembros inferiores. Recibió medicamentos anticonvulsivos como manejo inicial, los cuales han sido administrados de forma irregular, por lo que persisten las convulsiones.

Fue producto de una segunda gestación, aparentemente normal, con control prenatal. El parto fue vaginal, eutóxico, sin complicaciones. El peso al nacer fue de 3.520 g y no hay información de la talla. No tiene antecedentes familiares de importancia.

En el examen físico se evidenció ausencia de contacto visual, sin patrón de lenguaje, sólo emitía sonidos, con tendencia al aislamiento y movimientos corporales re-

petitivos, especialmente de las manos. Las medidas antropométricas se encontraron en los percentiles acordes para la edad. En la piel se observaron lesiones de tipo mácula hipocrómica de borde romo y agudo (en forma de hoja), localizadas en el hombro izquierdo, el abdomen, los glúteos y los miembros inferiores (**FIGURA 1 A, B Y C**). Se apreciaba una placa de Shagreen en el dorso. No se observó otro tipo de lesiones cutáneas.

Los exámenes practicados reportaron los siguientes hallazgos:

- En la tomografía computadorizada (TC) de cerebro, depósitos cálcicos en el ganglio basal derecho y periventriculares.
- En el electroencefalograma (EEG), signos de irritación cortical generalizada intercrítica de moderada intensidad.
- En la resonancia magnética (RM), lesiones de menor intensidad en T1 y de mayor intensidad en T2, que comprometían la región córtico-subcortical en ambos hemisferios cerebrales, además, nódulos subependimarios (algunos de ellos calcificados) y asimetría de los ventrículos laterales.

Con los hallazgos descritos, en este paciente se concluye que sufre de un complejo de la esclerosis tuberosa, según los criterios diagnósticos establecidos para este trastorno genético⁶. En la actualidad está siendo valorado por los servicios de Oftalmología, Neuropediatría, Genética y Dermatología, siguiendo la guía de manejo preventivo⁷.

Discusión

El complejo de la esclerosis tuberosa es un trastorno autosómico dominante que resulta de mutaciones en cualquiera de los dos genes, el *TSC1* o el *TSC2*, los cuales codifican para las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente. Estas dos proteínas, en su estado normal, funcionan como un complejo que inhibe la proliferación

celular^{8,9}. Sin embargo, entre el 15% y el 20% de los pacientes con el fenotipo característico para el complejo de la esclerosis tuberosa, no presentan mutaciones en ninguno de estos dos genes y las manifestaciones clínicas son menos evidentes^{6,8}. La enfermedad tiene una expresión variable con penetración completa en su forma clásica¹⁰.

La incidencia del complejo de la esclerosis tuberosa se estima en 1 de 6.000 recién nacidos vivos. Dos de cada tres casos tienen presentación esporádica, producto de una mutación *de novo*. La base molecular de esta entidad se asocia a la inactivación de unos de los dos genes, de *TSC1* localizado en el cromosoma 9q34 o de *TSC2* localizado en el cromosoma 16p13.3^{9,11}. Las mutaciones en *TSC1* y *TSC2* están igualmente representadas en la forma familiar de la enfermedad; sin embargo, las mutaciones en *TSC2* se encuentran con mayor frecuencia en los casos esporádicos¹⁰.

Aunque se han identificado en el gen *TSC2* grandes delecciones y mutaciones de cambio de sentido (que generan un cambio en la secuencia de los aminoácidos de la proteína), la mayoría de mutaciones del gen *TSC1* son pequeñas y dan como resultado una proteína truncada –sin sentido^{9,10}.

Para que el complejo de la esclerosis tuberosa se manifieste clínicamente, se requiere que ambos genes se inactiven, de acuerdo con la teoría de los dos impactos, o hipótesis de Knudson, propuesta por Alfred Knudson en 1971^{5,6}; en ella se plantea que ambos alelos del gen supresor tumoral deben tener la mutación (dos impactos), en el que el primer impacto es hereditario y está presente en todas las células (línea germinal), pero no tiene efecto biológico debido a la existencia de un segundo alelo que lo compensa. El problema sucede cuando este alelo es alterado por una segunda mutación (segundo impacto); es entonces cuando se pierde totalmente la función de la supresión tumoral. El complejo de la esclerosis tuberosa de segundo golpe, de manera general, se debe a grandes delecciones, lo que genera pérdida del estado de heterocigoto, mecanismo patogénico que se ha descrito para la mayoría de las lesiones de este complejo⁶. Cuando los dos genes se encuentran inactivos, la célula no puede producir la proteína que codifica en condiciones basales, por lo cual, en este caso, a nivel celular la enfermedad se comporta como “recesiva” ya que requiere de la inactivación de ambos genes¹¹.

La pérdida del estado de heterocigoto en los genes que codifican para la hamartina y la tuberina, se encuentra en todos los tumores asociados al complejo de la esclerosis tuberosa, excepto en los astrocitomas gigantes subependimarios y los rhabdomiomas, en los cuales ocurre esporádicamente, aproximadamente, en 25% de los pacientes con fenotipo de complejo de la esclerosis tuberosa, y no tiene mutaciones ni en *TSC1* o *TSC2*, lo que haría

pensar que existen otros mecanismos patogénicos. Otras hipótesis que se han planteado para los pacientes en los cuales no se evidencia la mutación de *TSC1* o *TSC2* es la posible existencia del gen *TSC3* y de mosaicos^{6,8,11}.

Los productos proteicos de *TSC1* y *TSC2* interactúan con gran afinidad para formar un heterodímero funcional hamartina-tuberina (*TSC2:TSC1*). El producto de *TSC2* contiene un dominio para las proteínas activadoras de la GTPasa que actúan inhibiendo la activación de la cascada mTOR (*Short Mammalian Target of Rapamycin*); esta cinasa tiene un papel central en el crecimiento y la proliferación celulares, por medio de la regulación de la síntesis de ribosomas y, por ende, en la traducción del ARN. Por otra parte, la función específica del producto de *TSC1* en el heterodímero está menos establecida, pero parece que tiene que ver con la estabilidad de este complejo⁹.

Sin la hamartina ni la tuberina actuando sobre el mTOR, la cascada de proliferación celular estaría en constante actividad, causando un aumento del crecimiento y dando lugar a los hamartomas, que son tumores benignos característicos del complejo de la esclerosis tuberosa¹¹.

Las manifestaciones neurológicas están presentes en el 80% de los pacientes con este complejo, incluyen epilepsia, trastornos cognitivos, anomalías en el comportamiento como trastorno del espectro autista, trastorno de déficit de atención e hiperactividad y del sueño, y son causadas por la presencia anatómica de los tubérculos corticales, principalmente, y los nódulos subependimarios^{6,10}.

Nuestro paciente presentó inicialmente estas lesiones y ha tenido convulsiones. Sin embargo, las otras manifestaciones neurológicas sólo se podrán ver cuando el niño alcance una mayor edad.

Los tubérculos corticales pueden estar presentes desde la semana 20 de gestación, persisten durante toda la vida, no se vuelven malignos y, en general, sufren una transformación quística o se calcifican. Las convulsiones alcanzan una prevalencia del 70% al 80%, pueden ser de cualquier tipo y, generalmente, son resistentes al tratamiento farmacológico, debido a que el foco que dispara la epilepsia pertenece a la lesión cortical. El desarrollo intelectual de estos pacientes y su deterioro se relacionan con el inicio del tratamiento anticonvulsivo, y la cantidad y el tamaño de las lesiones. Por lo tanto, aquéllos que no han presentado lesiones anatómicas cerebrales con sus subsecuentes manifestaciones neurológicas a los 5 años, tienen un pronóstico muy favorable desde el punto de vista intelectual¹¹.

Los angiomiolipomas renales, generalmente, asintomáticos en la niñez, están presentes entre el 55% y el 75% de los pacientes con complejo de la esclerosis tuberosa y la edad de presentación es alrededor de los 10 años; son tumores benignos compuestos por vasos anormales, células musculares inmaduras y células adiposas.

La presentación más usual es bilateral y múltiple⁶. Otras lesiones que se pueden presentar en el riñón son quistes, enfermedad renal poliquística y carcinoma renal, a menor de edad (25 años antes) pero con la misma incidencia que en la población sana⁶.

El rabdomioma cardiaco, intramural o intracavitario, es el tumor benigno más común en la niñez. En el complejo de la esclerosis tuberosa se presenta, aproximadamente, en 60% de los pacientes y puede ser la primera manifestación, ya que se puede diagnosticar *in utero* por medio de ecografía⁶. Tiene un curso benigno, con tendencia a la desaparición con el tiempo sin ocasionar mayor sintomatología, sólo en algunos casos con arritmias⁶.

La piel es otro de los órganos afectados en la mayoría de los pacientes, con diferentes tipos de lesiones a determinadas edades. Desde el nacimiento se pueden presentar máculas hipopigmentadas, llamadas “en hoja de fresno” por su apariencia morfológica similar a esta planta –como las que presentó nuestro paciente– en tronco, glúteos y escápulas. A esta misma edad se pueden presentar lesiones hipopigmentadas del pelo (poliosis). Alrededor de los 5 años, se presentan los angiofibromas –antes llamados adenomas sebáceos– que son característicos de los pacientes con complejo de la esclerosis tuberosa. Se caracterizan por ser pápulas entre pardas y rojas con milímetros de longitud, que se presentan principalmente sobre el surco nasolabial, la nariz, las mejillas y la quijada¹⁰. En orden cronológico, seguirían los parches de Shagreen que son placas levantadas, firmes, en la región lumbosacra, con pliegues longitudinales en su interior, de color pardusco-amarillento o del mismo tono de la piel^{6,10,12}.

En la adolescencia se pueden presentar los fibromas alrededor de las uñas y debajo de ellas, llamados tumores de Koenen; son de un tono parecido a la piel o eritematosos, con un tamaño que puede ir hasta un cm, múltiples, en manos o pies, y que tienden a crecer con el pasar de los años. Por último, las lesiones menos frecuentes y que se pueden presentar en los adultos, son las lesiones hipopigmentadas en las extremidades, en forma de confeti^{6,7,10,12}.

La linfangiomatosis es un trastorno raro, de etiología desconocida, en la cual hay presencia de células musculares atípicas peribronquiales, perivasculares y perilinfáticas en el tejido pulmonar. Es más frecuente en mujeres jóvenes y se asocia con el complejo de la esclerosis tuberosa en 26% de los casos. Es una enfermedad progresiva, que se caracteriza clínicamente por disnea, neumotórax, hemoptisis, tos, *cor pulmonale*, dolor torácico y, eventualmente, falla respiratoria. Se presenta de manera casi exclusiva en mujeres, lo cual sugiere una relación con los estrógenos como posible causa de la migración de estas células hacia el pulmón, lo que recuerda que en el *TSC2* existe un sitio de unión para los estrógenos que *in vitro* se ha demostrado que actúa como receptor de esta hormona⁶.

Debido a la gran variabilidad de expresiones clínicas y la gravedad de la enfermedad, el diagnóstico de complejo de la esclerosis tuberosa puede ser difícil, especialmente en pacientes jóvenes o con hallazgos subclínicos. Las imágenes diagnósticas han permitido la identificación de varias lesiones que caracterizan esta entidad¹³.

El diagnóstico se establece inicialmente por la clínica, identificando los criterios mayores y menores. Las pruebas de biología molecular no son rutinarias en el estudio de la enfermedad, sin embargo, constituyen un elemento adicional que optimiza el enfoque del paciente y que permite brindar una adecuada asesoría genética.

Los criterios diagnósticos mayores y menores para el complejo de la esclerosis tuberosa son los siguientes:

Criterios mayores

- Angiofibroma facial.
- Fibroma ungular no traumático.
- Parche de Shagreen (nevus de tejido conjuntivo).
- Máculas hipomelanóticas (más de tres).
- Túberculo cortical.
- Nódulos subependimarios.
- Hamartoma retiniano.
- Tumor de célula gigante subependimario.
- Rabdomioma cardiaco único o múltiple.
- Angiomiolipoma renal.
- Linfangiomatosis.

Criterios menores

- Hipoplasia del esmalte dental.
- Pólips de tipo hamartoma del recto.
- Quistes óseos.
- Migración radial de las líneas cerebrales.
- Fibromas gingivales.
- Parche de retina acrómico.
- Lesiones cutáneas en confeti (grupo de máculas pequeñas e hipopigmentadas).
- Múltiples quistes renales.

De acuerdo con la presencia simultánea de algunos de estos criterios, se ha planteado la siguiente clasificación^{4,5}:

- **Diagnóstico definitivo.** dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.
- **Diagnóstico probable.** un criterio mayor y un criterio menor.
- **Diagnóstico posible.** un criterio mayor o dos o más criterios menores.

El paciente de este caso presenta clínicamente máculas hipocrómicas, parche de Shagreen, nódulos subependimarios y túberculo cortical, con presencia de convul-

1. PADRES ASINTOMÁTICOS 2. FAMILIAR DE 1º GRADO	CASO SOSPECHOSO EVALUACIÓN INICIAL	CASO CONOCIDO SINTOMÁTICO (NIÑO O ADULTO)
<ul style="list-style-type: none"> • Fondo de ojo • Imagen cerebral (TAC/RNM) • ECO renal • Tamizaje dermatológico 	<ul style="list-style-type: none"> • Fondo de ojo • Imagen cerebral (TAC/RNM) • EEG (convulsiones+) • EKG-ecocardio" • ECO renal* • Tamizaje dermatológico 	<ul style="list-style-type: none"> • Fondo de ojo • Imagen cerebral (TAC/RNM) • EEG • EKG-ecocardio* • Tamizaje dermatológico • ECO renal* • TAC pulmonar**

CUADRO 1. Recomendaciones para el seguimiento de familiares, casos sospechosos y pacientes con diagnóstico de complejo esclerosis tuberosa.

ECO: Ecocardiograma, EEG: Electroencefalograma, EKG: Electrocardiograma, TAC: Tomografía Axial Computarizada, RNM: Resonancia Nuclear Magnética.

* Cada 6 meses ó cada año hasta evidenciar estabilización del crecimiento tumoral.

** Solo para mujeres a los 18 años.

siones desde los primeros meses de vida, con lo que se establece el diagnóstico definitivo de complejo de la esclerosis tuberosa en presencia de tres criterios mayores.

Con relación a las manifestaciones dermatológicas y mencionando específicamente las lesiones hipopigmentadas, puede ser una herramienta útil la utilización de la lámpara de Wood (radiación ultravioleta A), especialmente para aquellos pacientes con piel muy clara, para realizar las lesiones iniciales o en confeti que se presentan con la enfermedad¹⁴.

Con base en la evolución natural del complejo de la esclerosis tuberosa, debe establecerse un manejo preventivo interdisciplinario, que incluye la valoración por oftalmología, neurología, dermatología, nefrología, odontología y genética.

Los estudios moleculares para *TSC1* y *TSC2* están disponibles desde el 2002 en los Estados Unidos. La implementación de estas pruebas es de gran utilidad en los pacientes que presentan un cuadro clínico bizarro y en los cuales no es posible definir con claridad si se trata de un complejo de la esclerosis tuberosa¹⁵. Los estudios prenatales y antes de la concepción cada vez están tomando más auge en los países desarrollados, con la posibilidad y acceso a este tipo de pruebas especializadas⁶. El seguimiento debe realizarse a corto, mediano y largo plazo, con la aplicación de guías preventivas, en relación con las manifestaciones de la enfermedad a lo largo de la vida, con el fin de evitar las complicaciones propias del curso natural de la enfermedad.

Se debe incluir la valoración y el seguimiento del crecimiento de masas cerebrales, renales y pulmonares con estudios de imágenes, cada tres años. Si las lesiones son múltiples, o con aumento progresivo desde el último es-

tudio, deben practicarse anualmente, hasta determinar la estabilización del tamaño.

Se presenta un esquema para la orientación del médico clínico, en el seguimiento en la niñez y en la edad adulta, apoyados en la literatura revisada. Se plantean algunas modificaciones teniendo en cuenta el acceso a las imágenes diagnósticas disponibles en nuestro medio (Tabla 1).

Entre las opciones terapéuticas actuales para el complejo de la esclerosis tuberosa, se cuenta con la rapamicina, aislada en 1965 de *Streptomyces hygroscopicus*, inicialmente descubierta como un agente antifúngico con efectos inmunosupresores y antiproliferación en mamíferos. Actualmente, está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el manejo del rechazo renal agudo posterior al trasplante. La rapamicina actúa inhibiendo el mTOR, implicado en el crecimiento celular y en la formación de los tumores característicos del complejo de la esclerosis tuberosa. Inicialmente fue usado en la prevención del rechazo al trasplante renal pero, incidentalmente, se documentó la disminución de angiofibromas faciales de los pacientes con el complejo de la esclerosis tuberosa. Los avances en la administración del medicamento, se basan en estudios realizados y seguimiento a la disminución del tamaño de angiomiolipomas y linfangiomatosis, que puede ser del 30% al 50% para las lesiones renales, con mejoría significativa de las variables pulmonares en los pacientes con alteraciones restrictivas secundarias al efecto mecánico; sin embargo, una vez suspendido el tratamiento, las lesiones crecen nuevamente en un periodo de 12 meses¹⁵.

Lo anterior permite concluir que se requieren más estudios clínicos para definir el beneficio real y la eficacia de la administración de la rapamicina, teniendo en

cuenta su mecanismo de acción y las posibles complicaciones asociadas con el tratamiento¹⁶.

El manejo quirúrgico de las lesiones puede mejorar la evolución clínica y el aspecto físico del paciente. Por consiguiente, se ha recomendado para el manejo de las convulsiones graves asociadas a tubérculos corticales, en la falla cardíaca causada por rhabdomiosarcomas y ante la presencia de angiomiolipomas renales, pero, sus riesgos son mayores por ser procedimientos invasivos. Los fibromas faciales pueden ser tratados con láser de CO₂ o láser de erbio, para disminuir el tamaño y la mejorar la apariencia vascular¹⁴.

En cuanto a la asesoría genética, la mutación del complejo de la esclerosis tuberosa se hereda de forma autosómica dominante. Dos terceras partes de los individuos afectados tienen complejo de la esclerosis tuberosa como resultado de una mutación *de novo*. La descendencia de un individuo afectado tiene un riesgo de 50% de heredar la mutación causante de dicho complejo. Las pruebas prenatales para los embarazos con riesgo aumentado son posibles, si la mutación causante de la enfermedad ha sido identificada en la familia¹⁷.

Conclusión

El complejo de la esclerosis tuberosa es una entidad poco frecuente en nuestro medio; sin embargo, es posible establecer un diagnóstico clínico temprano a partir de las manifestaciones dermatológicas y del sistema nervioso central. El abordaje inicial permite definir pautas de manejo terapéutico y preventivo, que eviten enfermedades asociadas al curso normal de la enfermedad y al deterioro de los pacientes que la padecen.

Referencias

1. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. Ann NY Acad Sci. 2010;1184:87-105.
2. Bourneville DM. Sclérose tubéreuse: mise au point et actualités. Epilepsies. 2009;21:34-40.
3. Hernández O, Way S, McKenna J, Gambello MJ. Generation of a conditional disruption of the *Tsc2* gene. Genesis. 2007;45:101-6.
4. Fortea JM. Enfermedades neurocutáneas. Valencia, España: Universidad de Valencia; 2003. Fecha de consulta: febrero de 2010. Disponible en: <http://www.uv.es/derma/CLindex/CLnfb/CLneurofibromatosis.pdf>
5. Roach E, Sparagana S. Diagnosis of tuberous sclerosis complex. J Child Neurol. 2004;19:648-9.
6. Crino P, Nathanson K, Petri E. The tuberous sclerosis complex. N Engl J Med. 2006;355:1345-56.
7. Wilson GN, Cooley WC. Preventive management of children with congenital anomalies and syndromes. Arch Dis Child. 2001;84:531.
8. Jozwiak J, Jozwiak S, Włodarski P. Possible mechanisms of disease development in tuberous sclerosis. Lancet Oncol. 2008;9:73-9.
9. Mozaffari M, Hoogeveen-Westerveld M, Kwiatkowski D, Sampson J, Ekong R, Povey S, et al. Identification of a region required for TSC1 stability by functional analysis of TSC1 missense mutations found in individuals with tuberous sclerosis complex. BMC Med Genet. 2009;10:88.
10. Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. Curr Genomics. 2008;9:475-87.
11. Osborne J, Merrifield J, O'Callaghan F. Tuberous sclerosis—what's new? Arch Dis Child. 2008;93:728-31.
12. Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. Seventh edition. United States of America. McGraw-Hill; 2008. p. 1325-30.
13. Sparagana SP, Roach ES. Tuberous sclerosis complex. Curr Opin Neurol. 2000;13:115-9.
14. Mann J, Siegel D. Common genodermatoses: What the pediatrician needs to know. Pediatr Ann. 2009;38:91-8.
15. Paul E, Thiede E. Efficacy of sirolimus in treating tuberous sclerosis and lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med. 2008;358:190-2.
16. Bissler J, McCormack F, Young LR, Elwin JM, Chuck G, Leonard JM, Schmithorst VI, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med. 2008;358:140-51.
17. Northrup H, Au KS. Tuberous Sclerosis Complex. Seattle: University of Washington; 1993. Fecha de consulta: 9 de agosto de 2010. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1220>

Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides. Reporte de un caso

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, a case report

Mariam Rolón¹, Verónica Vera², María Alejandra Espinosa³

1. Médica dermatopatóloga, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia
2. Médica, residente de III año de Dermatología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia
3. Médica, residente de III año de Patología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia.

Resumen

La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides es una rara entidad, y la afectación cutánea es la más frecuente. Clínicamente, se caracteriza por pápulas o placas eritemato-violáceas infiltradas, en cara y parte superior del tronco. Presentamos el caso de un paciente de 61 años con esta entidad y la revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: leucemia, células dendríticas, linfoma.

Summary

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm is a rare entity, and skin lesions are the most common feature. The condition usually present with erythematous, or purpuric infiltrated papules or plaques, particularly in the face and upper trunk. We report the case of a 61 year-old patient with this entity and review the literature.

KEY WORDS: leukemia, dendritic cells, lymphoma.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 61 años, sin antecedentes de importancia, procedente de Bogotá, que consultó al Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología, por la aparición de una lesión única, asintomática, en la región malar izquierda, de tres meses de evolución. Había sido valorado en otra institución días antes, donde se le practicó biopsia de la lesión, que reportó una neoplasia hematolinfoide de alto grado, con características inmunofenotípicas de células dendríticas plasmocíticas, negativas para CD38, PAX 5, CD3 y mieloperoxidasa, y positivas para CD56, CD4 y CD7.

Se hospitalizó para hacer la estadificación con la médula ósea y definir el manejo terapéutico.

En el examen físico se evidenció, en la región malar izquierda, una placa eritemato-violácea de 3 x 2 cm, infiltrada, dolorosa a la palpación, con un área ulcerada central (**FIGURA 1**). No hubo otros hallazgos positivos en el examen físico. Se solicitaron exámenes de laboratorio

Correspondencia:

Mariam Rolon

Email: mariam-rolon@hotmail.com

Recibido: 20 de noviembre de 2010.

Aceptado: 3 de enero de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

y en el cuadro hemático se encontró trombocitopenia. La tomografía computadorizada (TC) de cuello, tórax, pelvis y abdomen, así como el aspirado y la biopsia de médula ósea, fueron normales.

Se revisaron los bloques de la biopsia tomada en otra institución y el estudio de inmunohistoquímica fue negativo para CD38, PAX 5, CD3 y mieloperoxidasa, y positivo para CD56, CD4 y CD7. Se tomaron nuevas biopsias de piel en el Instituto Nacional de Cancerología, y se encontró una infiltración difusa por células de aspecto blástico de tamaño mediano, con cromatina fina y escasas mitosis, y sin invasión vascular ni necrosis. El estudio de inmunohistoquímica de estas biopsias fue positivo para HLA DR, CD4, CD56, CD3 y ACL, y negativo para mieloperoxidasa, CD 23, TdT, CD34, CD20 y CD1a (\pm) (**FIGURAS 2, 3 Y 4**)

Estos resultados favorecieron el diagnóstico de neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides, por lo cual se inició quimioterapia con el protocolo Hyper CVAD.



FIGURA 1. En región malar izquierda placa infiltrada con superficie costrosa.

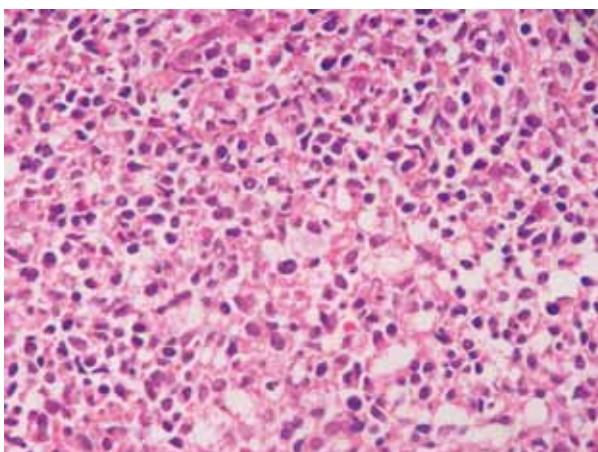


FIGURA 3. Tinción H&E (40X). Acercamiento para resaltar el aspecto plasmocitoide de las células del infiltrado.

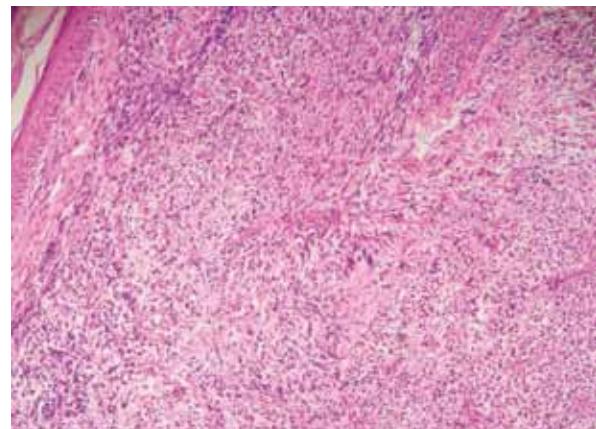


FIGURA 2. Tinción H & E (10X) Infiltración cutánea difusa por células linfoides atípicas de aspecto blástico.

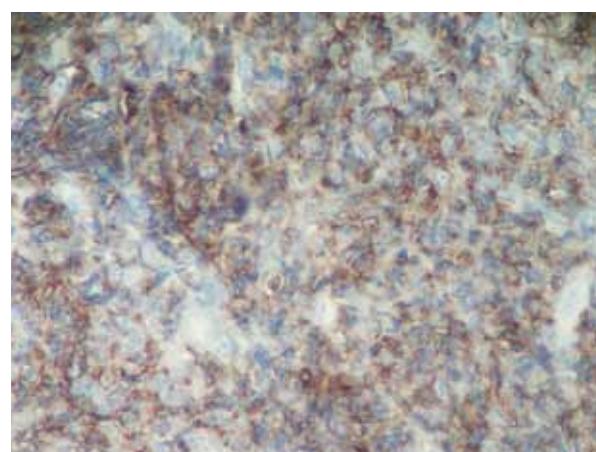


FIGURA 4 Tinción Inmunohistoquímica para CD56 (40x). Positividad fuerte y difusa para CD56.

Discusión

La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides es una rara entidad, descrita y reconocida recientemente por la WHO (*World Health Organization*)-EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) en la clasificación de los linfomas cutáneos.⁷ Representa menos de 1 % de los casos de leucemias agudas y 0,7 % de los linfomas cutáneos. Se trata de un tumor agresivo, derivado de precursores de las células dendríticas plasmocitoides (también conocidas como células productoras de interferón de tipo 1 o monocitos plasmocitoides), con predilección por piel y medula ósea.

Afecta predominantemente a hombres con una relación 3:1, con un promedio de edad de 67 años, aunque se han reportado algunos casos en la población pediátrica.^{1,2}

La afectación cutánea se presenta en 100% de los casos y se manifiesta con lesiones de tipo pápulas, nódulos o placas eritemato-violáceas, que infiltran la dermis y afectan principalmente la cara y la parte superior del

tronco. Las lesiones van desde unos cuantos milímetros de diámetro hasta varios centímetros.³ Al momento del diagnóstico, generalmente sólo hay compromiso cutáneo, pero, progresivamente y en cuestión de meses, afecta múltiples sitios, como sangre, médula ósea, ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema nervioso central, amígdalas, pulmones, riñones y músculo.

Su histología se caracteriza por infiltrado de células blásticas de tamaño mediano, con cromatina granular, pequeño nucléolo y citoplasma escaso.

La neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides expresa simultáneamente marcadores CD4 y CD56, con ocasional expresión de marcadores convencionales de linaje, como CD3, CD13, CD19 y CD33.^{4,5}

Los principales diagnósticos diferenciales lo constituyen los linfomas nasales o extranasales NK CD56+, que se diferencian por la ausencia de gránulos azulófilos en su citoplasma y por ser negativos para CD4.

Nuestro paciente presentaba manifestaciones clínicas y hallazgos histopatológicos e inmunofenotípicos indi-

cativos de esta rara entidad, de la cual hay pocos casos reportados en la literatura científica.

Es importante resaltar que, aunque se reporta compromiso simultáneo de la médula ósea en 80 a 90% de los casos, nuestro paciente carecía de esta afectación, lo que le confería un mal pronóstico clínico.

Aunque en la literatura científica son limitadas las opciones de tratamiento y el pronóstico es malo en la mayoría de los casos reportados, nuestro paciente fue manejado con el protocolo Hyper CVAD y se obtuvo una adecuada mejoría, sin recaídas hasta el momento.

Conclusión

Se reporta el caso de un paciente con diagnóstico de neoplasia blástica de células dendríticas plamocitoides, por ser una rara entidad con pocos casos publicados en la literatura científica, que ha mostrado un pobre pronóstico con escasas alternativas de tratamiento.

Referencias

1. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe, E.S., Pileri S.A., Stein, H, et al. New York, International Agency for Research on Cancer, WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2009, 145-147
2. Garnache-Ottou F. Plasmacytoid dendritic cell leukaemia/lymphoma: towards a well defined entity?. British Journal of Haematology, 136, 539-548. 2007
3. Bueno, C. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. Haematologica, 89,58-69. 2004
4. Feuillard, J Clinical and biologic features of CD4(+)CD56(+) malignancies. Blood, 99, 1556-1563. 2002
5. Petrella T, Bagot M, Willemze R ,Beylot-Barry M, Vergier B, Delaunay M et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4+/ CD56+ hematodermic neoplasms). Am J Clin Pathol 2005; 123: 662-675.
6. Martin JM, Nicolau MJ, Galan, Ferrández – Izquierdo A, Ferrer AM, Jordà et al. CD4+ / CD54+ haematodermic neoplasm: a precursor haematological neoplasm that frequently first presents in the skin. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 1129-1132

Carcinoma basocelular congénito y múltiple

Congenital and multiple basal cell carcinoma

Ana Lucía Molina¹, Milton Mejía², Rodrigo Restrepo³

1. Médica, residente primer año de Dermatología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

2. Médico dermatólogo; docente, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

3. Médico dermatopatólogo; docente, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Resumen

El carcinoma basocelular es la neoplasia más frecuente en los adultos, pero es rara en los pacientes menores de 15 años. Reportamos el caso de una paciente con carcinoma basocelular congénito y múltiple, sin otras manifestaciones asociadas.

PALABRAS CLAVE: carcinoma basocelular, recién nacido, síndrome del nevo basocelular.

Summary

Basal cell carcinoma is the most frequent neoplasm in adults, but it is a rare condition in children under 15 years of age. We present the case of a patient with multiple congenital basal cell carcinomas, without any other manifestation.

KEY WORDS: carcinoma, basal cell, newborn, basal cell nevus syndrome.

Correspondencia:

Ana Lucía Molina,
Email: anamolina2@une.net.co

Recibido: 20 de noviembre de 2010.

Aceptado: 3 de enero de 2011.

No se reportan conflictos de intereses.

Caso clínico

Se trata de una paciente de sexo femenino de un año de edad, natural y residente en Medellín, que fue llevada a consulta por su madre por un cuadro clínico presente desde el nacimiento, consistente en lesiones localizadas en la piel, asintomáticas, las cuales habían aumentado en número y tamaño. Los antecedentes personales y familiares eran negativos.

En el examen físico se encontraron múltiples pápulas hiperpigmentadas de color café, con superficie brillante y perlada, de 1 a 5 mm de diámetro, localizadas en las extremidades inferiores y superiores, el tronco, y el dorso de manos y orejas; no había otros hallazgos al examen físico (**FIGURAS 1 Y 2**).

Ante estas manifestaciones, se decidió tomar biopsia de piel, cuyos hallazgos fueron los clásicos de un carcinoma basocelular de tipo sólido con presencia de masas de células basaloïdes, las cuales se originaban a partir de la epidermis y mostraban formación de palizada periférica y retracción del estroma alrededor del tumor (**FIGURA 3**).

Los estudios complementarios de inmunohistoquímica comprobaron la presencia de un carcinoma basocelular, al ser intensamente positivos para los marcadores BCL2,

P54 y BerE-P4 y completamente negativos para la citoqueratina 20 y CD34 (**FIGURA 4**), hallazgos característicos de un carcinoma basocelular convencional.

Con los hallazgos clínicos, el resultado de la biopsia y de la inmunohistoquímica se hizo el diagnóstico de carcinoma basocelular congénito y múltiple. Se solicitaron tomografía axial simple de cráneo, radiografía de tórax y radiografía de columna, las cuales fueron normales. Esto se hizo con el fin de evaluar la presencia de alteraciones costales, quistes odontogénicos, meduloblastoma u otras manifestaciones clínicas, que hacen parte del síndrome de carcinoma basocelular nevoide.

Con respecto al tratamiento, para las lesiones más pequeñas se usó raspado (*curettage*) y electrofulguración, y para las lesiones de mayor tamaño, resección por medio de sacabocado; se obtuvo mejoría, pero continúan apareciendo nuevas lesiones.

Discusión

El carcinoma basocelular es el cáncer más frecuente en humanos, con una incidencia de 191 por 100.000 habitantes. Se presenta en pacientes de raza blanca con un pico de incidencia en la séptima década de la vida. Se con-



FIGURA 1. Pápulas cafés con superficie brillante en el dorso de las manos

FIGURA 2. Pápulas brillantes de color cafés en las orejas

sidera que es raro en pacientes menores de 15 años.¹

En los niños, los tumores más frecuentes son los tumores malignos y de origen metastásico de diversa índole. Los tumores primarios en piel corresponden a 1%; entre éstos, el más frecuente es el melanoma, seguido por el carcinoma basocelular. En un estudio realizado por Orozco-Covarrubias *et al.* de 36.207 niños, se encontraron 52 casos de carcinoma basocelular (13%), de los cuales cinco pacientes presentaban xeroderma pigmentoso, uno presentaba el síndrome de Gorlin y uno había recibido radioterapia.²

Al igual que en los adultos, el carcinoma basocelular es más frecuente en el sexo masculino. La edad de presentación es de 7 a 15 años. Hasta el momento, en la literatura científica sólo hay un caso de carcinoma basocelular congénito, el cual fue reportado por Ledwing *et al.*³

La causa del carcinoma basocelular en niños es poco conocida, pero es clara la asociación con múltiples síndromes que aumentan el riesgo de desarrollarlo. Existen varias teorías sobre sus posibles asociaciones; entre ellas, se considera la exposición solar prolongada y frecuente, y la inactivación del gen en el cromosoma 9q22. Se cree que éste es un supresor tumoral que se ha encontrado en 68 % de los tejidos tumorales y se ha visto que esta inactivación es independiente de la exposición solar y de la edad. No se sabe exactamente por qué ocurre esta mutación, pero se ha asociado a radiación ionizante, arsénico o hidrocarbonos poliaromáticos. Otra teoría implica el polimorfismo genético inducido por la luz ultravioleta, la cual produce un aumento de la expresión de oncogenes y pérdida de genes supresores tumorales, incluyendo el *hedgehog* y el *p53*. También, se han reportado casos idiosincrásicos en niños con carcinoma basocelular.^{1,4,5}

El carcinoma basocelular se manifiesta, generalmente, como un nódulo (52%), una pápula translúcida (33%), parches eritematosos o úlceras que no sanan. Al igual

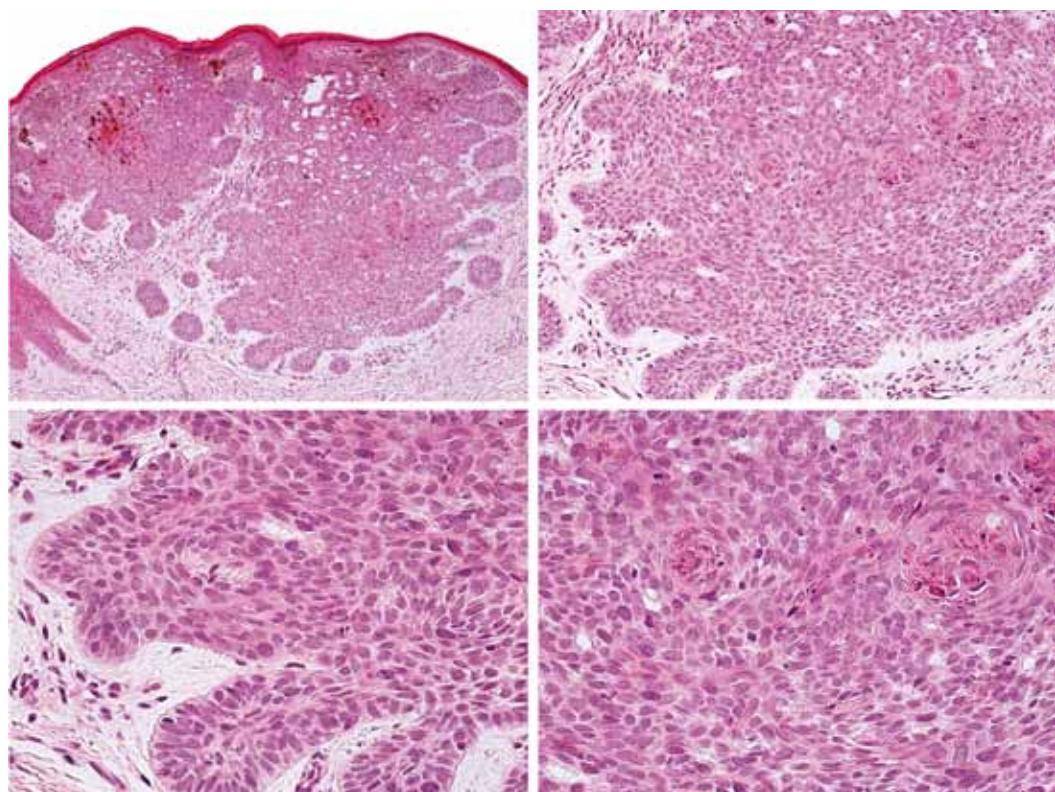
que en los adultos, se localiza más frecuentemente en las áreas expuestas al sol; el sitio más afectado es la cara (90%), principalmente las mejillas, seguido por el tronco, el pecho y el cuello. El tamaño va desde 1 hasta 60 mm y ocasionalmente se asocia a síntomas como aumento en el tamaño, sangrado, dolor y cambio en el color.^{4,6}

El diagnóstico se hace con el conjunto de historia clínica completa, examen físico, biopsia e inmunohistoquímica. Los diagnósticos diferenciales más importantes son: nevus melanocítico, fibromas laxos y hamartoma folicular basaloide.^{4,7}

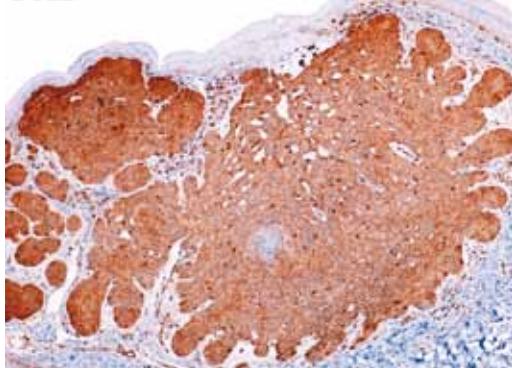
Ante un paciente con carcinoma basocelular a edad temprana, se debe evaluar si es esporádico o asociado a algún síndrome. Generalmente, los carcinomas basocelulares esporádicos se presentan a edad más tardía y son únicos, mientras que los carcinomas basocelulares asociados a síndromes son múltiples, se presentan a edad más temprana y tienen otras manifestaciones clínicas asociadas. Entre los síndromes que se deben tener en cuenta, se encuentran: el síndrome de carcinoma basocelular nevoide, el xeroderma pigmentoso, el síndrome de Rombo, el síndrome de Bazex-Dupre-Christol y el nevus sebáceo. Existen otras condiciones en las cuales el riesgo de desarrollar dicho carcinoma está aumentado, como son: albinismo, vitíligo, trasplante de órgano sólido y radioterapia previa.⁷

En el enfoque del carcinoma basocelular a edad temprana, es importante practicar un examen físico exhaustivo para buscar otras manifestaciones asociadas que puedan estar relacionadas con los síndromes mencionados. Se debe incluir la evaluación oftalmológica, oral, cutánea, del sistema nervioso central, del sistema genitourinario, el corazón, el sistema musculoesquelético y de las circunferencias corporales. También, se deben solicitar exámenes de laboratorio para buscar otros signos que hacen parte del diagnóstico del síndrome carcinoma

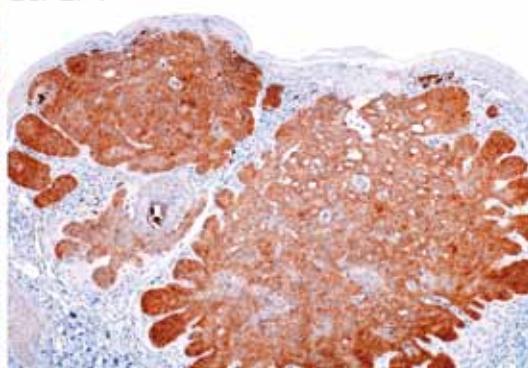
FIGURA 3. Imagen compuesta en la que se observa de izquierda a derecha y de arriba a abajo las características de un carcinoma basocelular de tipo sólido con masas de células basaloides, palizada periférica y retracción del estroma peritumoral, además de la presencia, a gran aumento, de algunas imágenes mitóticas o apoptosis de queratinocitos. Esta imagen con hematoxilina eosina es característica de un carcinoma basocelular. De arriba a abajo HE 40X, 100X, 200X y 400X



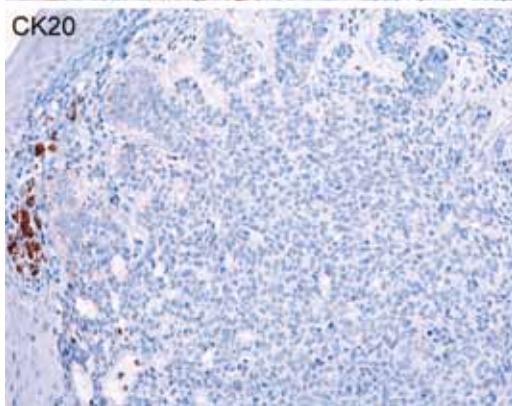
BCL2



Ber-EP4



CK20



CD34

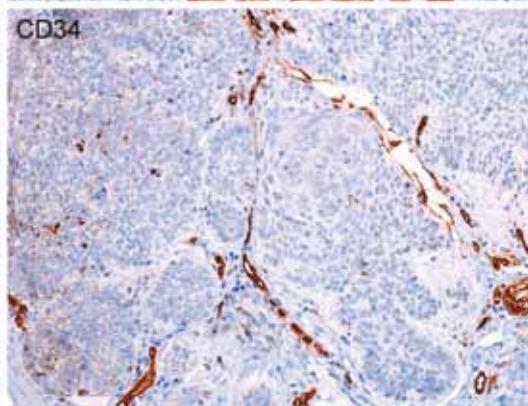


FIGURA 4. Estudio inmunohistoquímico de la lesión descrita en la figura anterior. Los marcadores BCL2 y Ber-E-P4 fueron intensamente positivos en todas las células tumorales. La citoqueratina 20 fue negativa para células de Merkel, y el CD34 fue positivo únicamente en los vasos sanguíneos y negativo en el estroma peritumoral. De arriba a abajo BCL2 y Ber-EP4 40X. Citoqueratina 20 y CD34 200X

basocelular nevoide; entre ellos, se encuentran las radiografías de tórax, de cráneo, panorámicas, de columna vertebral y de manos, y la ecografía pélvica.^{8,9}

Con respecto al tratamiento de este carcinoma en niños, depende de la localización, el número y si tiene algún síndrome asociado o no. Existen múltiples modalidades de tratamiento pero, hasta el momento, no hay un consenso sobre cuál es el mejor; entre ellos, se encuentra el tratamiento tópico con tretinoína o imiquimod al 5%, la electrofulguración, la crioterapia, la cirugía y la terapia fotodinámica.

A pesar de que en nuestra paciente los exámenes de laboratorio ordenados fueron normales, no se descarta que tenga un síndrome de carcinoma basocelular nevoide, ya que muchas de sus manifestaciones clínicas se presentan a edad más tardía. Por esta razón, lo más importante es hacer un seguimiento estricto, tanto clínico como con exámenes de laboratorio pertinentes, según los síntomas que se vayan desarrollando.

Conclusión

Presentamos un caso de carcinoma basocelular congénito sin otras manifestaciones asociadas, ya que, a pesar de ser una enfermedad tan común, en la literatura científica no hay casos reportados de carcinoma basocelular congénito y múltiple.

Referencias

- Le Sueur B, Silvis BS, Hansen R. Basal cell carcinoma in children: Report of 3 cases. Arch Dermatol. 2000;136:370-2.
- Orozco M, Sánchez T, Durán C, Ridaura C, Ruiz M. Malignant cutaneous tumors in children: Twenty years of experience at a large pediatric hospital. J Am Acad Dermatol. 1994;30:243-9.
- Ledwing P, Paller A. Congenital basal cell carcinoma. Arch Dermatol. 1991;127:1066-7.
- Varan A, Gokoz A, Akyuz C, Kutluk T, Yalcin L, kosksal Y, et al. Primary malignant skin tumors in children: Etiology, treatment and prognosis. Pediatr Int. 2005;47:653-7.
- Von D, Lorusso P, Rudin C, Reddy J, Yauch R, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advance basa-cell carcinoma. N Engl J Med. 2009;361:1164-72.
- Griffin J, Cohen P, Tschen J, Mullans E, Schulze K, Martinelli P, et al. Basal cell carcinoma in childhood: Case report and literature review. J Am Acad Dermatol. 2007;57:s97-102.
- Efrona P, Chena M, Glavin F, Kays D, Beierlea E. Pediatric basal cell carcinoma: Case reports and literature review. J Pediatr Surg. 2008;43:2277-80.
- Muzio L, Nocini P, Bucci P, Pannone G, Consolo U, Procaccini M. Early diagnosis of nevoid basal cell carcinoma syndrome. J Am Dent Assoc. 1999;130:669-74.
- Muzio L. Nevoid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). Orphanet J Rare Dis. 2008;3:32-48.

Piloskin®

Champú anticaída con Biotina, acondicionador y efecto anti frizz.

Contiene

PANTENOL (vitamina B5)
fortalece e hidrata el cabello.

Mantiene el cabello brillante,
sedoso, suave, elástico
y fuerte.



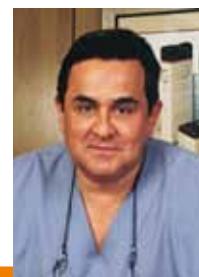
Aportándole más elasticidad y resistencia.
También previene la pérdida y despigmentación
prematura del cabello.

Con BIOTINA



SKINDRUG

Ya no es un problema... La caída del cabello



Gabriel Serrano

Médico Dermatólogo

Clinica Dr. Serrano, Valencia

¿Es normal que se caiga el cabello?

En condiciones fisiológicas normales, cada día podemos perder hasta 100 pelos.

Sin embargo, existen diversos factores que pueden modificar su ciclo de vida (cambios estacionales, períodos de agotamiento o de estrés, dietas adelgazantes, variaciones hormonales, tabaco, radiaciones UV, etc...)

Otro de los problemas que suele asociarse frecuentemente con la caída del cabello y que además contribuye a que se produzca esta caída, es el exceso de grasa. El resultado final sería "un pelo más fino, frágil y quebradizo, que cae con facilidad".

¿Qué podemos hacer para prevenir la caída?

Es fundamental llevar una dieta equilibrada, donde las proteínas sean parte importante de nuestra dieta.

En las épocas de mayor caída (otoño, primavera, épocas de mucho estrés o de cambios hormonales), los suplementos dietarios pueden ayudarle a frenar esta caída y aumentar la masa capilar, controlando el exceso de grasa en cuero cabelludo y dando más volumen y fuerza al cabello.

¿Son eficaces todos los suplementos dietarios?

Los principales nutrientes del cabello son los aminoácidos azufrados, necesarios para la síntesis de queratina, que es el componente principal de la estructura del pelo.

Por tanto, aminoácidos azufrados como la Taurina, Lisina, Metionina y Cistina (contenidos en el extracto de Quinoa) contribuirán a mantener un cabello sano y fuerte.

Además hemos visto la importancia de un aporte de ingredientes con propiedades reguladoras del exce-

so de grasa. Así el Extracto de Sabal, un compuesto natural que regula el exceso de grasa también contribuiría a frenar la caída del cabello.

El suplemento dietario "ideal" para obtener un beneficio completo a nivel capilar estaría compuesto por aminoácidos azufrados (taurina y extracto de quinoa) y reguladores de la grasa como el extracto de sabal.

¿Durante cuánto tiempo debemos tomarlo?

Los estudios demuestran que los resultados empiezan a ser visibles a partir de los 3 meses de tratamiento. Siendo a los seis meses cuando la mayoría de pacientes muestran un cabello más fuerte, sano y resistente.

¿Tomar suplementos dietarios produce efectos secundarios?

Los suplementos dietarios son bien tolerados tanto por hombres como por mujeres y no actúan en el vello corporal.

¿Cuál sería el tratamiento tópico ideal que apoye los suplementos dietarios?

Para complementar el tratamiento de uso diario debemos utilizar productos enfocados a reducir la producción de dihidrotestosterona mediante la inhibición de la 5α-reductasa de tipo I y II, mejorar la irrigación sanguínea del folículo capilar, mejorar la calidad de la vaina epitelial y estimular la producción de moléculas de anclaje.

Usar un champú anticaída de uso diario, una loción capilar anticaída que se aplique y deje actuar en la noche, más los suplementos dietarios, nos brindan como beneficios: Frenar la caída y reforzar la masa capilar, reparar la alteración del bulbo piloso, regular la actividad seborreica, aportar fuerza y calidad al cabello, nutrir, hidratar y aportar elasticidad.

Nuevo concepto en
Dermatología Capilar



SeSDERMA
LABORATORIOS

www.sesderma.com

KAVEL
SeS



Enbrel® Composición: Etanercept. Indicaciones: Para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide activa moderada a severa. Etanercept puede utilizarse solo o en combinación con metotrexato, cuando la respuesta a uno o más medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDs) ha sido inadecuada, incluyendo el metotrexato (a menos que esté contraindicado). Para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil de curso poliartricular en niños entre los 4 y 17 años cuando la respuesta a uno o más DMARDs ha sido inadecuada. Para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural de la artritis activa en pacientes con artritis psoriásica. Para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondilitis anquilosante. Para el tratamiento de pacientes adultos (mayores de 18 años) con psoriasis en placas crónica de moderada a severa, que sean candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Para el tratamiento de la psoriasis en placas severa en niños y adolescentes de 8 años en adelante que se han controlado inadecuadamente utilizando otras terapias sistémicas o fototerapias o que no toleran esta clase de terapias. Contraindicaciones: Hipersensibilidad al etanercept o a cualquier componente del producto. Sepsis o riesgo de sepsis, infecciones activas serias, crónicas o localizadas. Advertencias y Precauciones: Historia de infecciones crónicas o recurrentes o condiciones subyacentes que puedan predisponer al paciente a infecciones. Monitorización para el desarrollo de nuevas infecciones. Reacciones alérgicas o anafilácticas. Inmunosupresión, Discrasias sanguíneas. Formación de autoanticuerpos. Vacunaciones. Trastornos desmielinizantes de SNC. ICC. Los pacientes deben ser evaluados en cuanto a infecciones antes, durante y después del tratamiento con Enbrel. Antes del inicio de la terapia con Enbrel®, cualquier paciente con riesgo de Tuberculosis debe ser evaluado en cuanto a la infección latente o activa. Debe tenerse precaución cuando etanercept sea administrado en pacientes identificados como transportadores del virus de la Hepatitis B, aunque una relación de causalidad con etanercept no ha sido establecida. Ha habido reportes de empeoramiento de la Hepatitis C en pacientes que recibían etanercept, aunque una relación de causalidad con etanercept no ha sido establecida. La seguridad de Enbrel® no ha sido establecida durante el embarazo ni la lactancia. **Reacciones adversas:** Las reacciones en el sitio de inyección tuvieron una incidencia superior al placebo, infecciones, siendo las más frecuentes en vías respiratorias superiores, también se han reportado infecciones serias y fatales, reacciones alérgicas serias como agioedema y urticaria, raramente se han reportado reacciones alérgicas severas, los procesos malignos no han mostrado una mayor incidencia que la esperada en la población general, formación de autoanticuerpos incluyendo ANAS y anticardiolipina. Adicionalmente, después de la comercialización se han reportado eventos adversos que incluyen: fiebre; reacciones alérgicas en piel como prurito, rash y urticaria; formación de autoanticuerpos; discrasias sanguíneas como trombocitopenia, anemia, leucopenia o pacitopenia, convulsiones, eventos desmielinizantes de SNC, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclástica), lupus eritematoso discoide, síndrome lúpico reacciones alérgicas/anafilácticas serias, empeoramiento de ICC, Aumento de enzimas hepáticas, hepatitis autoinmune. En general los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos vistos en los pacientes adultos. La infección fue el evento adverso más común reportado en pacientes pediátricos que recibieron ENBREL® y ocurrió con una incidencia similar a la del placebo. En los estudios clínicos realizados en pacientes con artritis idiopática juvenil tratados con ENBREL®, fueron reportados dos casos de infección por varicela con signos y síntomas indicativos de meningitis aséptica y se reportaron cuatro eventos del síndrome de activación de macrófagos. **Interacciones medicamentosas:** La administración concomitante con anakinra ha mostrado una mayor tasa de infecciones serias. En estudios clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept ha mostrado un incremento en la incidencia de eventos adversos serios. Esta combinación no ha demostrado un incremento en los beneficios clínicos, por lo tanto no se recomienda su uso. En un estudio clínico se adicionó etanercept a pacientes recibiendo dosis establecidas de sulfasalazina. Los pacientes del grupo de tratamiento combinado tuvieron una disminución estadísticamente significativa en el recuento de glóbulos blancos en comparación con el grupo tratado con etanercept solo o sulfasalazina sola. No se conoce la significancia clínica de este hallazgo. Dosisificación: Uso en adultos. Artritis Reumatoidea, Artritis psoriásica y Espondilitis Anquilosante: Pacientes de 18 años de edad o mayores: 50 mg de etanercept por semana, administrados una vez a la semana en dosis única, como inyección subcutánea. **Psoriasis en Placas:** La dosis de etanercept es de 50 mg una vez a la semana administrados en una inyección subcutánea. Se pueden alcanzar mayores respuestas si se iniciar con una dosis de 50 mg suministrada dos veces a la semana por hasta 12 semanas, seguidas, por una dosis de 50 mg una vez a la semana. **Uso en Niños:** **Artritis idiopática juvenil:** Niños (≥ 4 a < 18 años): 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana (En niños, el tratamiento con glucocorticoides, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) o analgésicos se puede continuar durante el tratamiento con ENBREL®. Etanercept no ha sido estudiado aún en niños < 4 años de edad). **Psoriasis en placas:** Niños (> 8 a < 18 años): 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana hasta por 24 semanas. El tratamiento se debe descontinuar en los pacientes que no presentan respuesta al tratamiento después de 12 semanas. Si está indicado el retratamiento con etanercept, se debe acatar la recomendación anterior relacionada con la duración del tratamiento. La dosis debe ser de 0.8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. **Presentación:** ENBREL® 25 mg VIAL: • Caja plegable de cartón con 4 bandejas plásticas conteniendo cada una: 1 vial de ENBREL® 25mg, 1 Jeringa con 1mL de agua estéril para inyección, una aguja, un adaptador del vial y 2 sobres con torunda de alcohol. Colombia: Registro Sanitario No. INVIMA 2009M-013238-R1. ENBREL® JERINGA PRELLENADA: ENBREL® 25 mg PFS • Caja plegable de cartón con 4 bandejas plásticas conteniendo cada una: una jeringa prellenada con aguja de acero inoxidable integrada y 2 torundas de alcohol. Colombia: Registro Sanitario No. INVIMA 2007M-0007384. ENBREL® 50 mg PFS: • Caja plegable de cartón con 4 bandejas plásticas conteniendo cada una: una jeringa prellenada con aguja de acero inoxidable integrada y 2 torundas de alcohol. Colombia: Registro Sanitario No. INVIMA 2007M-0007375. Venta baja fórmula médica.

Información adicional disponible en los vademécum y en la Dirección Médica de Pfizer S.A. Tel. (1) 4178329 Bogotá - Colombia
CDS v26.0



Trabajamos juntos por un mundo más saludable™