

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA



EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

- Antibióticos sistémicos en Dermatología
Segunda parte: Tetraciclinas, lincosaminas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifamicinas, cloranfenicoles, ácido fusídico, metronidazol y nuevos antibióticos

ARTÍCULO ORIGINAL

- Infección cutánea por citomegalovirus en relación con el mecanismo patogénico del vitiligo generalizado de inicio reciente
- Tratamiento del molusco contagioso con hidróxido de potasio al 15% en solución acuosa

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- Actualización en el diagnóstico de la sífilis

COMUNICACIONES BREVES

- Enfermedad de Rosai-Dorfman Cutánea: Tratamiento con nitrógeno líquido
- Paniculitis fibrosante por silicona líquida
- Paniculitis pancreática
- Enfermedad de Dowling-degos asociada con carcinoma basocelular
Reporte de un caso con hallazgos clínicos inusuales

CORRELATO CLÍNICO PATOLÓGICO

- Placas induradas deprimidas en miembros superiores

VOLUMEN 14 Nº 3
SETIEMBRE-DICIEMBRE 2004

EDITORIAL

El 6 de setiembre del presente año hemos recibido una comunicación de la Organización Panamericana de la Salud firmada por su representante en Perú Dr. Manuel Peña, en la que textualmente nos comunica: "Como Secretaría Técnico Ejecutiva SciELO Perú (www.scielo.org.pe) nos complace informarles que su revista ha sido calificada satisfactoriamente para ser incorporada a nuestro portal nacional."

La Scientific Electronic Library Online—SciELO es una biblioteca virtual que abarca una colección seleccionada de revistas científicas. El proyecto SciELO es una iniciativa del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (Bireme) que ha contado con el financiamiento de la Fundación de Apoyo a la Investigación del Estado de Sao Paulo (FAPESP). Contempla el desarrollo de una metodología común para la preparación, almacenamiento, disseminación y evaluación de la literatura científica en formato electrónico.

La participación latinoamericana en este programa es de gran importancia para la edición de revistas científicas en formato electrónico. Su objetivo principal es contribuir a la difusión de la literatura científica generada en cada país, así como mejorar e incrementar la visibilidad de las publicaciones de la región.

SciELO Perú es parte de este proyecto, que está siendo desarrollado por la Biblioteca Virtual de Salud- Perú, en colaboración con Bireme y la Representación de la Organización Panamericana de la Salud en Perú. El objetivo del sitio es implementar una biblioteca electrónica, que proporcione acceso completo a una colección de revistas, una colección de números de revistas individuales, así como al texto com-

pleto de los artículos. El acceso tanto a las revistas como a los artículos se puede realizar usando índices y formularios de búsqueda. El sitio de SciELO Perú y es una aplicación de la metodología que se ha desarrollado particularmente con el módulo de interfaz en Internet.

Esta interfaz posibilita igualmente el acceso al texto completo de los artículos a partir de los índices de autores y de materias, así como mediante la formulación de búsquedas por los distintos elementos del artículo, como son los nombres de los autores, el título, las materias y por las palabras en el texto del artículo.

Los miembros del Comité Editorial de Dermatología Peruana nos sentimos sumamente complacidos por la incorporación de nuestra revista a SciELO Perú y consideramos que es debido al esfuerzo realizado durante todos estos años y sobre todo a la calidad de los artículos publicados por los dermatólogos peruanos y de otros países que supieron apostar por la revista oficial de la Sociedad Peruana de Dermatología.

Debemos redoblar esfuerzos para seguir perteneciendo a SciELO para lo cual debemos mejorar más aún la calidad de nuestra publicación. Hacemos un llamado especial a todos los dermatólogos y otros especialistas de nuestro país a enviarnos sus colaboraciones con la seguridad que sus investigaciones y comunicaciones serán conocidas por médicos y científicos de toda Latinoamérica y muchos otros lugares del mundo, y que de esta manera están contribuyendo a mejorar esta revista que es de todos los dermatólogos peruanos.

Arturo Saettone León
Editor

La Dermatología, especialidad multifacética, creciente e innovadora en las dos últimas décadas, convertida hoy en día en una de las especialidades más solicitadas por los médicos jóvenes, no está exenta de presentar dificultades diagnósticas que la convierten en un reto para el dermatólogo, quien se vuelve más acucioso en su apreciación clínica y debe por otro lado desarrollar y aplicar sus conocimientos de dermatopatología.

En este número de la revista hacemos énfasis en que el conocimiento de la dermatopatología en nuestra especialidad es una necesidad creciente, pues muchas entidades dermatológicas requieren la ayuda diagnóstica de la patología. El resultado del estudio histopatológico depende de una toma de muestra adecuada, que en algunos casos requiere ser profunda con bisturí y en los ange y del estadio de evolución de la lesión escogida para la muestra, lo que permite una interpretación más clara y menos inespecífica. La naturaleza cambiante, dinámica en la evolución de muchas lesiones presenta dificultades diagnósticas y queremos referirnos especialmente a un grupo de enfermedades inflamatorias heterogéneas que comprometen el tejido celular subcutáneo, las llamadas paniculitis o denominadas hipodermis por Pierini y colaboradores, las cuales usualmente presentan una apariencia clínica similar y donde el estudio histopatológico cobra mayor importancia.

Actualmente la clasificación de las paniculitis dentro de un contexto histopatológico ha permitido un estudio más adecuado de este grupo de enfermedades. La clasificación las considera en paniculitis predominantemente septales con vasculitis o sin ella y paniculitis mayormente lobulares con vasculitis o sin ella y permite englobar a todos los posibles diagnósticos de este tipo de enfermedades. Sin embargo, a pesar que la diferencia histopatológica de septal o lobular puede ser útil, a menudo el cuadro es mixto y lleva a dificultades de interpretación, por ello, es importante diferenciar si el infiltrado inflamatorio es más abundante en uno de los dos componentes de la grasa subcutánea e identificar la naturaleza de las células presentes en el infiltrado inflamatorio, así mismo determinar el tamaño y naturaleza del vaso sanguíneo

comprometido. Por último, es importante identificar alguna característica histopatológica adicional que permita un diagnóstico específico.

La presentación en este número de dos artículos de paniculitis, una paniculitis fibrosante por silicona líquida y otra paniculitis pancreática, consideradas como inusuales o poco frecuentes, nos invita a tener presente estas entidades en nuestra práctica, pues, por un lado la conducta de los seres humanos hoy en día preocupados por su apariencia los lleva a recurrir con frecuencia a prácticas cosméticas y quirúrgicas que ofrecen corrección de defectos, retrasar el envejecimiento, o mejorar la estética, utilizándose diversas sustancias e implantes que pueden producir a corto, mediano o largo plazo problemas cutáneos de origen traumático o a cuerpo extraño de difícil manejo, muchas veces con pobre respuesta a pesar del uso de esteroides, ciclosporina, dapsona, colchicina, hidroxiclороquina, etc; y por otro lado las patologías asociadas como es el caso de las pancreatitis cualquiera que fuese su origen, la deficiencia de alfa-1-antitripsina, artritis reumatoidea, lupus eritematoso, sarcoidosis, dermatomiositis, etc. conllevan a presentar en algún momento trastornos cutáneos tipo paniculitis que requieren el manejo de la enfermedad de fondo para la resolución del proceso cutáneo.

Hasta hace poco tiempo la mayoría de estos cuadros eran considerados como enfermedad de Weber Christian, actualmente se está abandonando este término por la diversidad de causas de las paniculitis. La etiología variada y la patogenia no muy bien conocida de este grupo de enfermedades que comprometen el tejido adiposo, no ha permitido el desarrollo más amplio de este capítulo de la Dermatología, sin embargo, la clasificación histopatológica actual es un gran avance y permite orientar el diagnóstico nosológico de las paniculitis, llevando al dermatólogo a comprender y estudiar mejor las enfermedades sistémicas, convirtiéndolo en un clínico acucioso y quizá encaminándose a ser el especialista más completo del quehacer médico.

*Eliana Sáenz-A.
Beatriz Meza-M*

ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS EN DERMATOLOGÍA

Segunda parte: Tetraciclinas, lincosaminas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifamicinas, cloranfenicoles, ácido fusídico, metronidazol y nuevos antibióticos

Systemic antibiotics in dermatology

Part 2: Tetracyclines, lincomycines, fluoroquinolones, sulfonamides, rifamycins, chloramphenicols, fusidic acid, metronidazole and news antibiotics

Leonardo Sánchez-Saldaña¹, Eliana Sáenz-Anduaga², Julia Pancorbo-Mendoza³, Patricia Lanchipa-Yokota³, Robert Zegarra-Del-Carpio³

INTRODUCCIÓN

En la segunda parte del artículo de educación médica continua sobre antibióticos sistémicos en dermatología se hace una revisión actualizada de los agentes antimicrobianos que son empleados comúnmente por los dermatólogos (tetraciclinas, lincosaminas, fluoroquinolonas, sulfonamidas, rifamicinas, cloranfenicoles, ácido fusídico y metronidazol), así mismo haremos una breve revisión de los nuevos agentes antimicrobianos sistémicos.

TETRACICLINAS

Las *tetraciclinas* son un conjunto de antibióticos naturales (clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina) o semisintéticos (metaciclina, demeclocina, doxiciclina, minociclina, limeciclina, rolitetraciclina y tigeiciclina) derivados de diferentes especies de *Streptomyces*. Se caracterizan por compartir el mismo núcleo tetracíclico naftaceno, espectro antimicrobiano, mecanismo de acción y toxicidad. Las principales diferencias radican en su perfil farmacocinético. Son agentes bacteriostáticos, con actividad sobre una gran variedad de microorganismos, por lo que se han convertido en antibióticos de uso habitual en los seres humanos, animales y en algunas áreas de la agricultura⁽¹⁻⁶⁾.

En el año 1948 aparece el primero de estos antibióticos, la clortetraciclina (aureomicina), a partir de un cultivo de *Streptomyces aureofaciens*. Dos años más tarde (1950),

Finlay y otros aislaron de un cultivo de *S. rimosus* la oxite-traciclina. A partir de este momento, con el avance en la bioquímica, se logra consecutivamente la síntesis de nuevas tetraciclinas, en el siguiente orden: tetraciclina (Minieri en 1953) del *S. alboniger* o *S. texasi*, demociclina (1957), metaciclina (1961), doxiciclina (1966), minociclina (1972) y limeciclina (1976). Las glicilciclinas (1993) constituyen la última generación de tetraciclinas descubiertas tras modificar la posición 9 del anillo tetracíclico. La tigeiciclina es el principal representante, deriva de la minociclina y se encuentra en fase experimental^(1,7).

Clasificación

Las tetraciclinas se pueden clasificar según su perfil farmacocinético en tres categorías:

1. De vida media corta (6-8 h). Clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina
2. De vida media intermedia (12-14 h): Demeclociclina y metaciclina
3. De vida media larga (16-18 h): Doxiciclina, minociclina y limeciclina

Las tetraciclinas se pueden clasificar también según el orden de su descubrimiento en tres generaciones. Tabla 1.

Farmacocinética

Las tetraciclinas son drogas que se absorben en el tracto gastrointestinal, fundamentalmente a nivel del estómago e intestino delgado superior, la absorción es menos completa a nivel del tracto intestinal inferior⁽⁷⁾. La absorción aumenta

¹ Jefe del Departamento de Dermatología Hospital Militar Central (HMC)

² Médico asistente del Departamento de Dermatología del HMC

³ Médicos Residentes de Dermatología del HMC

**Tabla I.** Clasificación de la familia de las tetraciclinas según su descubrimiento^(1,8)

– Primera generación (1948-1963)	Clortetraciclina	Descubiertas a finales de 1940
	Oxitetraciclina	Producidas por dos especies de <i>Streptomyces</i>
	Tetraciclina	En la década de 1950
	Demeclociclina	Obtenidas a partir de <i>Streptomyces</i>
	Rolitetraciclina	Derivados semisintéticos
– Segunda generación (1965-1972)	Limeciclina	Caracterizados por su hidrosolubilidad
	Clomeciclina	
	Metaciclina	Derivados semisintéticos de la primera generación.
– Tercera generación (1993)	Doxiciclina	
	Minociclina	
	Glicilciclinas (tigeciclina)	En fase experimental.

en ayunas y disminuye si se administra con leche u otros productos lácteos, geles de hidróxido de aluminio y magnesio, quelantes con cationes divalentes de calcio, bismuto y hierro, preparados de huevos y bicarbonato de sodio, posiblemente en relación al pH gástrico^(1,7,9-11).

La absorción oral de las tetraciclinas varía dependiendo de la tetraciclina considerada. La clortetraciclina se absorbe menos del 30%; la absorción de la tetraciclina, oxitetraciclina y demeciclina es de 60 a 80%, y es más elevada la de doxiciclina y minociclina (90 a 100%), pues en ellas no interfiere de forma significativa la alimentación.

Las tetraciclinas se unen a las proteínas en forma variable: la doxiciclinas (60-95%) y minociclina (55-76%) tienen mayor unión a las proteínas que otras tetraciclinas. Se distribuyen ampliamente en todos los tejidos y líquidos por su gran liposolubilidad, en particular las tetraciclinas de acción prolongada. En el líquido cefalorraquídeo alcanzan niveles de 10–20% de los séricos. Presentan alta penetración en la piel y uñas, penetran en el sebo y son eliminadas a través del sudor, por lo que están indicadas en el tratamiento del acné. Se metabolizan en el hígado^(1,7).

Las principales vías de eliminación son el riñón y el sistema hepatobiliar. La eliminación por la orina varía según el compuesto, siendo muy escasa para la minociclina (6%), aumentado en clortetraciclina (18%), doxiciclina (42%) y tetraci-

clina (60%). Se acumula en huesos y dientes, pasa la barrera fetoplacentaria, habitualmente se excreta en elevadas concentraciones en la leche materna. Las tetraciclinas no deben ser usadas en pacientes con insuficiencia renal, excepto la doxiciclina que no requiere ajustar la dosis^(1,9). Las tetraciclinas pueden ser removidas lentamente por hemodiálisis, pero no por diálisis peritoneal. Las tetraciclinas deben ser usadas con precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido a su potencial hepatotoxicidad⁽⁹⁾.

Espectro de actividad

Las tetraciclinas tienen un amplio espectro que incluyen bacilos grampositivos y gramnegativos aerobios y anaerobios. Las tetraciclinas actúan contra *Rickettsia sp*, *Coxiella burnetti*, *Borrelia sp*, *T. pallidum*, *T. pertenuis*, *Chlamydia sp*, *Mycoplasma*, *Helicobacter pylori*, *Plasmodium sp*, *E. histolytica* y algunas micobacterias. El desarrollo de resistencia está limitando su uso. Las infecciones por estreptococos beta hemolíticos del grupo A no deben tratarse con tetraciclinas, el 25% de estas bacterias son resistentes. Asimismo, no constituyen el tratamiento de elección en las infecciones estafilocócicas graves. La doxiciclina y la minociclina son más efectivas contra el estafilococo aureus que las otras tetraciclinas^(2,4,9).

La tigeciclina es una nueva tetraciclina semisintética derivada de la modificación de la minociclina, con la que aumenta su actividad antimicrobiana y resultan sensibles un gran número de bacterias resistentes a otras tetraciclinas^(1,12,13). Es activa contra cocos grampositivos, bacilos gramnegativos y anaerobios, incluido cepas resistentes a la meticilina. Se han publicado estudios de su eficacia en las infecciones de la piel y estructuras cutáneas como la gangrena.

Mecanismo de acción

Son bacteriostáticas, aunque pueden llegar a ser bactericidas a altas concentraciones. Actúan inhibiendo la biosíntesis proteica a nivel de los ribosomas 70 y 80s, inhibiendo la transcripción del mensaje genético al impedir la penetración del ARN mensajero al interior de la célula de la subunidad 30s del ribosoma. De esta forma impide la unión del aminoacil, incluyendo el de iniciación, el formil, con el sitio del receptor de dicha unidad, provocando el bloqueo de la iniciación de la cadena polipeptídica. La tetraciclina accede al interior de la célula por un mecanismo doble de difusión pasiva y transporte activo⁽¹²⁾.

Mecanismos de resistencia

La resistencia a las tetraciclinas es mediada por plásmidos, y las bacterias se hacen resistentes sólo después de expuestas a la droga siendo capaces de transmitir esta resistencia a otras bacterias mediante transferencia plasmídica. El mecanismo de resistencia puede ser natural o adquirida y debida a diferentes mecanismos^(1,4). La disminución en la acumulación



intracelular de tetraciclinas por bombeo activo asociado a la membrana es un mecanismo que puede conferir resistencia a las tetraciclinas en forma natural o adquirida en un numeroso grupo de bacterias. Otro mecanismo involucrado se debe a proteínas de protección ribosomal que permiten actuar al aminoacil ARN de transferencia en presencia de concentraciones de antibiótico que normalmente inhibirían la síntesis de éstas. Es posible que el *Propionibacterium sp.* adquiera resistencia mediante mutaciones en el ARN-ribosomal. La resistencia es cruzada para todas las tetraciclinas⁽¹⁴⁾.

Indicaciones dermatológicas

Las tetraciclinas representan el tratamiento de primera elección en muy pocas situaciones. Sus indicaciones se centran en dos grupos principales de dermatosis: 1) patología inflamatoria-infecciosa del folículo pilosebáceo como el acné, rosácea e hidradenitis y, 2) uretritis no gonocócica debidas principalmente a *Chlamydia trachomatis*. También se utiliza en el tratamiento de micobacterias no tuberculosas y enfermedad de Lyme. Usos menos convencionales de las tetraciclinas incluyen: dermatosis ampollares, pioderma gangrenoso, sarcoma de Kaposi relacionado al sida, pitiriasis liquenoide crónica y otras^(9,15).

En el *acné vulgar* las tetraciclinas son el tratamiento de elección. Alcanzan concentraciones elevadas en el infundíbulo pilosebáceo, y actúan como agente antibacteriano directo y antiinflamatorio. Reducen el número de *P. acnes* y la cantidad de lipasas bacterianas, disminuyen la destrucción de triglicéridos con formación de ácidos grasos libres sobre la superficie cutánea. Son altamente efectivas en el acné inflamatorio y conglobata. Las dosis usuales diarias son: tetraciclina, 500 a 1 000 mg; doxiciclina, 100 mg; minociclina, 100 mg; limeciclina, 150 mg. La minociclina es mejor absorbida comparada con la tetraciclina genérica y debe ser considerada en los pacientes con acné que no responden al tratamiento convencional⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

En la rosácea, la primera droga sistémica usada fue la tetraciclina⁽¹⁹⁾. La tetraciclina y el metronidazol producen una mejoría del 80 al 90% de los casos de rosácea, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambas drogas⁽²⁰⁾. Para muchos autores las tetraciclinas deben ser terapia de segunda línea para el tratamiento de la rosácea debido a la frecuencia de efectos adversos, en especial la fototoxicidad. Las tetraciclinas también han mostrado efectos benéficos en la dermatitis perioral, rosácea ocular y rosácea esteroidea⁽²¹⁻²³⁾. El mecanismo de acción se desconoce. Las tetraciclinas suprimen la microflora de la piel, pero las bacterias parecen no jugar ningún rol en la rosácea. Probablemente las tetraciclinas disminuyen el número de ácaros por reducción de las bacterias del huésped. Para algunos autores, la actividad terapéutica de las tetraciclinas está relacio-

Tabla 2. Indicaciones dermatológicas de las tetraciclinas: (tetraciclina, doxiciclina, minociclina, limeciclina).

Principales indicaciones	Indicaciones no convencionales
– Acné	– Penfigoide ampollar
– Rosácea	– Pénfigos
– Dermatitis perioral	– Penfigoide cicatricial
– Hidradenitis supurativa	– Dermatitis herpetiforme
– Uretritis no gonocócica	– Dermatitis bulosa IgA linear
– Uretritis gonocócicas	– Pioderma gangrenosum
– Linfgranuloma venéreo	– Sarcoma de Kaposi y sida
– Granuloma inguinal	– Ántrax cutáneo
– Enfermedad de Lyme	– Prúrigo pigmentoso
	– Hilitis granulomatosa
	– Pustulosis palmar y plantar
	– Papilomatosis reticulada y confluyente
	– Micosis fungoide
	– Pitiriasis liquenoide
	– Epidermolisis bulosa distrófica
	– Nevus blanco esponjoso
	– Mucinosis folicular
	– Paniculitis
	– Telangiectasia esencial progresiva
	– Folliculitis pustular eosinofílica
	– Sarcoidosis cutánea

nado a su eficacia antiinflamatoria o a un efecto directo sobre el endotelio vascular^(24,25). En la Tabla 2 se incluyen todas las posibles indicaciones dermatológicas de las tetraciclinas⁽²⁶⁻³¹⁾.

Indicaciones no dermatológicas

Son pocas las infecciones donde únicamente las tetraciclinas son utilizadas. Clásicamente son de primera elección en el tratamiento del cólera y la brucelosis, asociadas habitualmente a la estreptomycin. Se utilizan, aunque existen otras alternativas, en el tratamiento de la neumonía atípica, psitacosis, fiebre Q, fiebre botonosa mediterránea y en el tracoma. Se utilizan también en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria pélvica asociada a otros antibióticos y en una variedad de infecciones de transmisión sexual^(1,8, 32,33).

Como recientes indicaciones de las tetraciclinas destacan el uso en la profilaxis y tratamiento del ántrax, tratamiento de la gastritis y úlcera péptica asociadas a *Helicobacter pylori* y en la profilaxis y tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina⁽³⁴⁾.

Las dosis empleadas de las diferentes tetraciclinas se resumen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Dosificación y vías de administración de las tetraciclinas

Nombre	Dosis (mg)	Intervalo	Vía	Dosis diaria
- Tetraciclina HCl	250-500	6-8 h	VO	1-2 g
- Clortetraciclina	250-500	6-8 h	VO	1-2 g
- Oxitetraciclina	250-500	6-8 h	VO/IV	1-2 g
- Rolitetraciclina	500	6 h	IM/IV	1-2 g
- Guameciclina	250-500	6 h	VO/IM	1-2 g
- Metaciclina	300	12 h	VO	600 mg
- Doxiciclina	50-100	12 h	VO	100-200 mg
- Minociclina	50-100	12 h	VO	100-200 mg
- Limeciclina	50-300	12 h	VO	300-600 mg

Efectos adversos

Efectos adversos cutáneos: Las tetraciclinas son usualmente bien toleradas, aunque ciertos efectos adversos son importantes como la fotosensibilidad y la alteración en la coloración de los dientes en formación⁽¹²⁾. Las reacciones de fotosensibilidad ocurren en pacientes que están tomando tetraciclinas y se exponen en forma prolongada a la luz solar o a lámparas artificiales, provocando reacciones semejantes al eritema solar, aunque este efecto es menor con la doxiciclina y minociclina. Fotooncólisis se ha observado en un pequeño número de pacientes^(35,36).

La toxicidad a nivel óseo y dentario es la más temida. El depósito de tetraciclinas en los huesos provoca retardo en el crecimiento óseo, por lo que esta contraindicado en el embarazo, la lactancia y niños menores de 10 años. En el caso de la dentición primaria, aparecen en los niños menores de 10 años una pigmentación amarillenta brillante, que se oscurece con el tiempo y se torna parda por efecto de la luz⁽¹²⁾.

Otras manifestaciones cutáneas descritas con el uso de las tetraciclinas son la pigmentación de la piel y las uñas. Decoloración de la piel se ha descrito con el uso prolongado de tetraciclinas en la cara, piernas, brazos, uñas y escleras, las uñas se tornan de color amarillento. La tríada de fotosensibilidad, decoloración y onicólisis es típica⁽⁸⁾.

Varias reacciones de hipersensibilidad se han descrito con el uso de tetraciclinas, desde un exantema moderado hasta el síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de hipersensibilidad, síndrome de Sweet, reacción semejante a enfermedad del suero, erupción fija por tetraciclinas, lupus inducido por drogas, erupciones liquenoides, exacerbación de la psoriasis, foliculitis por gramnegativos como resultado de la terapia prolongada de acné vulgar, candidiasis oral y genital^(8,9).

Los efectos adversos sistémicos más frecuentes son las manifestaciones gastrointestinales por la administración oral: náu-

seas, vómitos, diarreas, ardores, cólicos abdominales, gastritis y enterocolitis. Estas reacciones se producen con todas las tetraciclinas. La ulceración esofágica ha sido reportada con el uso de la doxiciclina. Los efectos hematológicos secundarios por las tetraciclinas son disminución de la actividad de la protrombina, anemia hemolítica, trombocitopenia y eosinofilia. La hepatotoxicidad, específicamente necrosis grasa, puede ocurrir en mujeres embarazadas, en pacientes con alteraciones renales o con altas dosis de tetraciclinas. Las tetraciclinas pueden exacerbar la insuficiencia renal (excepto la doxiciclina) y producir un síndrome de Fanconi. Diabetes insípida o nefrogénica puede resultar del uso de demeclociclina⁽¹²⁾.

Efectos colaterales vestibulares, vértigo y ataxia, ocurren con el uso de la minociclina. Seudotumor cerebral es un efecto adverso raro asociado al uso de tetraciclinas⁽¹²⁾.

Interacciones medicamentosas

Las tetraciclinas potencian los efectos de los anticoagulantes orales, incrementan el tiempo de protrombina (disminuyen la producción de la vitamina K por las bacterias intestinales), son queladas por cationes divalentes (menor para doxiciclina y minociclina), interfieren la acción bactericida de las penicilinas; los anticonvulsivantes incrementan su metabolismo hepático. Incrementan el BUN cuando se administran con diuréticos. Pueden elevar los niveles de litio, teofilina y digoxina⁽⁹⁾.

LINCOSAMIDAS

Definición

La familia de las lincosamidas son antibióticos naturales y semisintéticos de espectro medio, primariamente bacteriostáticos, formado por dos antibióticos: la lincomicina, primer miembro del grupo y la clindamicina, que es un derivado de la lincomicina⁽³⁷⁾.

Origen y química

La lincomicina fue aislada del actinomiceto *S. lincolnensis*. Es un azúcar complejo no aminoglucósido que está unido por el ácido 4-propilhígrico, derivado de la pirrolidona, y por la metiltiolincosamidina, un azúcar que contiene azufre.

La clindamicina es un derivado semisintético de la lincomicina, el 7-desoxi,7-cloro obtenido por la sustitución de un átomo de cloro por un grupo hidroxilo y la inversión del carbono en la posición 7 involucrado⁽³⁸⁾.

Mecanismo de acción

Actúan impidiendo la síntesis de proteínas bacterianas a nivel de la subunidad de 50S de los ribosomas. Estos antibióticos pueden actuar como bacteriostáticos o bactericidas, dependiendo de la concentración en el medio, la susceptibilidad del microorganismo infectante y la fase de crecimiento⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.



Mecanismos de resistencia

Se ha observado resistencia natural y adquirida. La resistencia natural se debe a un defecto de permeabilidad que impide el paso de las lincosamidas a través de la pared bacteriana. La resistencia adquirida está mediada por plásmidos que codifican una enzima capaz de modificar el ARN del ribosoma, con la consiguiente disminución de la afinidad por el antibiótico^(37,41). Existe resistencia cruzada completa entre la lincomicina y clindamicina. También se ha observado resistencia cruzada parcial entre la clindamicina y la eritromicina⁽³⁸⁾.

Espectro antibacteriano

La lincomicina y la clindamicina tienen un espectro antibacteriano similar, sin embargo la lincomicina es en general menos activa contra los microorganismos que son susceptibles a la clindamicina.

La lincomicina es activa frente a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus beta-hemolítico*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae* y *Corynebacterium acnes*. No son susceptibles la mayoría de *Streptococcus faecalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Hemophilus influenzae* y otros gramnegativos⁽³⁹⁾.

La clindamicina es activa contra la mayoría de los cocos grampositivos aerobios, incluyendo *Staphylococcus*, *Streptococcus pneumoniae* y otros *Streptococcus*. Es útil contra algunos microorganismos grampositivos y negativos anaerobios como: *Actinomyces*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Fusobacterium*, *Propionibacterium*, *Peptococcus* y *Peptoestreptococcus*. Algunas cepas de *H. influenzae* y *N. gonorrhoeae* pueden ser inhibidas por la clindamicina. También es activo frente a *G. vaginalis*⁽³⁸⁾.

Farmacocinética

La lincomicina no tiene una buena absorción intestinal y es menos tolerada que la clindamicina. Administrada por vía parenteral se distribuye en muchos tejidos del cuerpo, tiene buena penetración en la médula ósea y se ha usado con buenos resultados en la osteomielitis. Tiene una vida media de 3 a 6 horas.

La clindamicina puede ser administrada por vía oral y por vía parenteral. Se absorbe rápidamente en aproximadamente el 90% en el tracto gastrointestinal, no es inactivada por el ácido gástrico y las concentraciones plasmáticas no se modifican cuando se administran con alimentos. Es metabolizada principalmente en el hígado. Cuando se administran por vía parenteral, las concentraciones pico se alcanzan a las 3 horas. Se distribuye ampliamente en el organismo incluyendo bilis, hueso, sinoviales, saliva, próstata y pleura. También se acumula en los polimorfocitos, macrófagos y en los abscesos. Atraviesa la barrera placentaria y aparece en la leche materna⁽³⁸⁾.

Aplicaciones clínicas

La principal indicación de las lincosamidas en la actualidad es el tratamiento de infecciones severas por anaerobios, aunque el metronidazol y algunos betalactámicos son los más apropiados. La clindamicina es el fármaco de cuarta línea en el tratamiento de infecciones causadas por *S. aureus*. Ha sido utilizada con éxito en todas las piodermias cutáneas e incluso en la miositis estreptocócica y la fascitis necrotizante. Puede usarse para el tratamiento de infecciones por *S. aureus* en pacientes alérgicos a los betalactámicos. En la Tabla 4 se resumen sus principales indicaciones dermatológicas^(9,15,38,40,42).

Las indicaciones no dermatológicas de la clindamicina incluyen el tratamiento de las infecciones intraabdominales, a menudo asociado a otros agentes, infecciones pélvicas, infecciones del tracto respiratorio, infecciones odontogénicas, osteomielitis, vaginosis bacteriana, infecciones por toxoplasma, infecciones por *P. carinii* (usado con primaquina) y malaria (usado con quinina)⁽⁹⁾.

Efectos adversos e interacciones

El más serio efecto adverso es la colitis pseudomembranosa. Otros efectos incluyen irritación gástrica, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, hepatotoxicidad, erupciones cutáneas, urticaria, prurito; más raramente reacciones anafilactoides, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson^(9,37,39).

Las lincosamidas pueden potenciar el efecto de los bloqueadores musculares. El cloranfenicol y la eritromicina antagonizan la acción de las lincosamidas.

Dosificación habitual

La lincomicina en adultos se administra a las dosis de 500 mg, cada 8 horas, VO, o de 600 mg, cada 8 a 12 h, IM.

La clindamicina en adultos se administra a las dosis de 150 a 450 mg, cada 6 h, VO, o de 300 a 600 mg, cada 8 a 12 h, IM. En niños, 10 a 25 mg/kg/día, en dosis cada 6 a 8 h, VO, o 15 a 40 mg/kg/día, divididos en dosis cada 6 a 8 h, IM.

La duración del tratamiento es de 10 a 15 días. No es recomendable en neonatos.

Tabla 4. Aplicaciones dermatológicas de la lincomicina y clindamicina

Principales indicaciones	Indicaciones no convencionales
– Celulitis	– Hidradenitis supurativa
– Foliculitis	– Miositis estreptocócica
– Furunculosis	– Fascitis necrotizante
– Ántrax	– Celulitis por <i>C. perfringens</i>
– Impétigo	– Úlceras de decúbito
– Ectima	– Pie diabético
– Acné	



QUINOLONAS

Introducción

Las quinolonas constituyen un grupo importante de antimicrobianos que actualmente se encuentran en plena expansión. Su origen se remonta a principios de la década de los 60 cuando Lescher y sus colegas al ensayar nuevos fármacos antimaláricos como la cloroquina sintetizan de forma fortuita el ácido nalidíxico. Este fármaco se clasificó como antiséptico urinario debido a que sólo en la orina alcanza concentraciones suficientes como para actuar sobre bacterias patógenas⁴³⁻⁴⁶.

La familia de las quinolonas evolucionó lentamente, apareciendo en la década del 70 otros miembros, denominados de primera generación (ácido oxolínico, cinoxacino, ácido pipemídico y ácido piromídico), todos con adelantos escasos respecto al ácido nalidíxico^(44,45).

Años después, en 1984, la introducción de uno o varios átomos de flúor en el núcleo básico de las quinolonas dio lugar a la aparición de las primeras 4-fluoroquinolonas, también llamadas quinolonas de segunda generación, encabezadas por la norfloxacin, seguida por la pefloxacin, ofloxacin, ciprofloxacina, fleroxacin y temafloxacin (ésta última retirada del mercado por efectos adversos graves) todas con importante actividad contra bacterias gramnegativas y escasa contra grampositivas, buena biodisponibilidad por vía oral y excelente tolerancia⁽⁴⁴⁾.

En la década del 90 fueron sintetizados varios compuestos de esta familia, las que fueron clasificadas como quinolonas de tercera generación (tosufloxacin, levofloxacin y esparfloxacin), con mejoras importantes en su biodisponibilidad, vida media, espectro de acción, específicamente sobre el *Streptococcus pneumoniae*^(44,47).

En los últimos cuatro años han sido aprobadas cinco nuevas quinolonas (moxifloxacin, gatifloxacin, clinafloxacin,

trovafloxacin y sitafloxacin) conocidas como quinolonas de cuarta generación, las cuales incluyen en su espectro a los gérmenes anaerobios^(44,48,49).

Se encuentra en estudio pendiente de aprobación por la FDA la gemifloxacin, pazufloxacin y balofloxacin, las dos primeras con el mismo espectro que las anteriores, siendo la gemifloxacin la más potente quinolona contra el *Streptococcus pneumoniae*, y la balofloxacin, con una importante acción sobre las micobacterias⁽⁴⁴⁾.

El importante desarrollo alcanzado por la familia de las quinolonas las ha situado en la avanzada del tratamiento antimicrobiano de las enfermedades infecciosas, siendo consideradas en la actualidad el grupo de antimicrobianos de elección para enfrentar las sepsis por gérmenes con alta virulencia y resistencia.

Clasificación

Las quinolonas se clasifican por generaciones coincidiendo con su época de aparición y sobre todo con el espectro bacteriano^(44,50). Tabla 5.

Estructura química

Las quinolonas poseen una estructura común, la 4-oxo-1,4 dihidroquinoleina, de la cual derivan las quinolonas fluoradas y no fluoradas. Su núcleo central es el 7-piperazino-4-quinolona, al que incorporándole uno, dos o tres átomos de flúor en su molécula, da lugar a las llamadas 4-fluoroquinolonas⁽⁴⁴⁾.

Mecanismos de acción

Las quinolonas son antimicrobianos bactericidas que inhiben la síntesis del ADN bacteriano debido a que provocan el bloqueo de la subunidad A de la ADN girasa (topoisomerasa II), enzima perteneciente al grupo de las topoisomerasas, las cuales en número de cuatro son esenciales para la duplicación del ADN^(44,45).

Tabla 5. Clasificación de las quinolonas

1ª Generación		2ª Generación		3ª Generación		4ª Generación	
- Acido nalidíxico	VO	- Norfloxacin	VO	- Tosufloxacin	VO	- Trovafloxacin	VO,VP
- Acido oxolínico	VO	- Ciprofloxacino	VO,VP	- Levofloxacin	VO	- Gatifloxacin	VO,VP
- Cinoxacino	VO	- Pefloxacin	VO,VP	- Esparfloxacin	VO	- Moxifloxacin	VO,VP
- Rosoxacino	VO	- Ofloxacin	VO,VP			- Balofloxacin	VO
- Ácido pipemídico	VO	- Fleroxacin	VO,VP			- Pazufloxacin	VO,VP
- Ácido piromídico	VO	- Lomefloxacin	VO			- Gemifloxacin	VO
		- Enoxacin	VO			- Sitafloxacin	VP
						- Clinafloxacin	VP

VO: vía oral; VP: vía parenteral



Espectro de acción

El espectro de acción de las quinolonas es similar en todos los miembros de una misma generación y se va ampliando según avancen las generaciones.

Las quinolonas de primera generación poseen espectro de actividad limitada sobre gérmenes sensibles gramnegativos: *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, excepto *Pseudomonas*. Uso exclusivamente como antiséptico urinario, todas administradas solamente por vía oral.

Las quinolonas de segunda generación son las fluoroquinolonas monofluoradas. Comparadas con las de primera generación son más potentes, tienen mayor espectro de actividad y una vida más larga. Gérmenes sensibles, el mismo espectro anterior expandiéndose a *Pseudomonas aeruginosa*, *N. gonorrhoeae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, incluso meticilinoresistente, *H. influenzae*, *H. ducrey*, *M. catarrhalis*, gérmenes multirresistentes a cefalosporinas, penicilinas y aminoglucósidos.

Las quinolonas de tercera generación, son las fluoroquinolonas bi o trifluoradas, comparadas con las anteriores son agentes antimicrobianos de amplio espectro, con actividad frente a bacilos gramnegativos, además han ampliado su espectro frente a cocos grampositivos, en especial neumococos, estreptococos piógenos y micobacterias atípicas.

Las quinolonas de cuarta generación tienen espectro similar al anterior y extendido a bacterias anaerobias (clostridium y bacteroides)^(44,45,51). Las de cuarta generación (trovafloxacin, clinafloxacin, sitafloxacin) han sido utilizadas con éxito en las infecciones mixtas abdominales y ginecológicas^(52,53).

Farmacocinética

Las quinolonas de primera generación tienen una baja difusión tisular y solo están indicadas en infecciones urinarias y gastrointestinales.

A partir de las quinolonas de segunda generación hubo una importante mejoría en la difusión a órganos y tejidos, con lo que se logró concentraciones terapéuticas en la mucosa nasal, epitelio bronquial, piel, hueso, aparato digestivo, hígado, pulmones, corazón, la próstata y de forma significativa en el riñón. La difusión al líquido cefalorraquídeo (LCR) depende de la lipofilia de las moléculas del compuesto. Tienen muy buena penetración en las células fagocíticas, lo que favorece la acción bactericida sobre los gérmenes intracelulares.

Las quinolonas presentan una amplia biodisponibilidad oral, desde el 70% para ciprofloxacino hasta cercano al 100% (ofloxacina, lomefloxacina, fleroxocina y pefloxacina).

La excreción es fundamentalmente por vía renal, tanto por filtrado glomerular como por secreción tubular. Algunas, como la pefloxacina, se eliminan por el hígado.

Aplicaciones clínicas en Dermatología

Las fluoroquinolonas alcanzan concentraciones apropiadas en la piel y sus anexos, haciéndolas un agente ideal para el tratamiento de una gran variedad de infecciones cutáneas severas causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes tales como abscesos, celulitis, úlceras e infecciones de heridas. Estos agentes son particularmente útiles en el tratamiento de la foliculitis y acné por gramnegativos, infecciones de los espacios interdignales por gramnegativos y úlceras del pie diabético⁽⁹⁾.

El tratamiento de las infecciones de transmisión sexual es otro campo donde están indicadas las fluoroquinolonas. Las primeras fluoroquinolonas solo son efectivas en el tratamiento de la gonococia no complicada. Las de segunda generación, ciprofloxacina y especialmente ofloxacina y la generación del esparfloxacino mostraron gran actividad. Dosis únicas de ciprofloxacina, ofloxacina, fleroxocina y otras son muy eficaces para el tratamiento de las uretritis y cervicitis gonocócicas no complicada. También ha mostrado eficacia en infecciones gonocócicas rectales y en la faringitis gonocócica^(46,50,54). Las fluoroquinolonas de tercera generación han extendido sus indicaciones a las infecciones de transmisión sexual producidas por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Mycoplasma hominis* y a diversos síndromes de etiología mixta. Las nuevas fluoroquinolonas y la ciprofloxacina en particular, son muy efectivas para el tratamiento de chancroide, pues producen mejoría clínica sin falla alguna^(46,55,56). La ofloxacina o la esparfloxacina han sido encontradas efectivas en el tratamiento de las infecciones por *C. trachomatis*. En la Tabla 6 están las principales indicaciones dermatológicas de las fluoroquinolonas^(15,57).

Indicaciones no dermatológicas

Las quinolonas son usadas para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio, tracto urinario, prostatitis, osteomielitis, muchas formas de gastroenteritis bacterianas y fiebre tifoidea. Son también usadas como profiláctico para prevenir infecciones en los pacientes neutropénicos y para erradicar *N. meningitidis* de la nasofaringe⁽⁹⁾.

Características particulares

Norfloxacina

Sólo está indicado en el tratamiento de las infecciones urinarias. En dermatología se emplea con éxito en la uretritis y la proctitis gonocócica a la dosis única de 800 mg, en el chancro blando y la donovanosis⁽⁴²⁾.

Enoxacina

En dermatología sólo está indicada en la uretritis gonocócica⁽⁴²⁾, a razón de 400 mg en dosis única.



Ciprofloxacina

Antibiótico de amplio espectro de actividad, efectivo contra estafilococos incluso meticilinoresistente, estreptococos y enterococos; útil en infecciones cutáneas por grampositivos, gramnegativos y *Pseudomonas*. Resistencia de la mayoría de anaerobios. En dermatología esta indicada en el tratamiento de las piодermitis, uretritis gonocócica (500 mg en dosis única) y en el chancroide. En la enfermedad inflamatoria pélvica se puede usar asociada a la clindamicina^(42,46,50). La ciprofloxacina a la dosis de 750 mg, 2 veces al día, se recomienda en infecciones cutáneas mixtas, úlceras de decúbito, abscesos subcutáneos por gramnegativos, foliculitis por gramnegativos, infecciones de heridas quirúrgicas. La ciprofloxacina es superior frente a *Pseudomonas* que otras quinolonas.

Ofloxacina

Tiene espectro de actividad similar a la ciprofloxacina. Es una alternativa a la tetraciclina en el tratamiento de la uretritis gonocócica (400 mg en dosis única) y por clamidia, 400 mg, cada 12 h, durante 7 días. También es una buena alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina. En la enfermedad inflamatoria pélvica es una buena opción asociada a clindamicina, metronidazol o cefoxitina^(42,46,50). La ofloxacina es superior al resto de las quinolonas en el tratamiento de infecciones por clamidia. En la lepra lepromatosa ha sido probada con éxito sola o combinada con clofazimina más dapsona⁽⁵⁸⁾.

Tabla 6. Aplicaciones clínicas de las quinolonas (fluoroquinolonas)

- Infecciones de la piel y tejidos blandos
 - Infecciones cutáneas por gérmenes gramnegativo, grampositivos, Ps.
 - Úlceras del pie diabético
 - Úlceras crónicas infectadas
 - Úlceras en enfermedad vascular periférica
 - Foliculitis por gramnegativos
 - Acné por gramnegativos
 - Infecciones de los espacios interdigitales por gramnegativos
- Infecciones de heridas quirúrgicas
- Enfermedades de transmisión sexual
 - Gonococia no complicada
 - Uretritis y cervicitis no gonocócica
 - Enfermedad inflamatoria pélvica + metronidazol o clindamicina o cefoxitina
 - Infecciones por *C. trachomatis*
 - Chancroide
 - Donovanosis
- Infecciones cutáneas por micobacterias no tuberculosas
- Lepra lepromatosa: Más dapsona y clofazimina

Pefloxacina

Se absorbe excelentemente por vía oral, superior al 95% y está indicada en el tratamiento de las uretritis gonocócicas no complicadas a la dosis única de 400 mg⁽⁴²⁾.

Esparfloxacina

Excelente actividad frente a *N. gonorrhoeae*, *Ureoplasma urealyticum*, *M. hominis* y *C. trachomatis*. Ha demostrado buena efectividad en el tratamiento de infecciones por clamidias, pero su fototoxicidad limita su uso. Posee una buena absorción por vía oral y se administra en una sola dosis diaria de 400 mg⁽⁴²⁾.

Fleroxacina

Nueva trifluoroquinolona, es activa contra *S. aureus*, *S. epidermidis* y enterobacterias. Eficaz en infecciones cutáneas diversas. Posee dos ventajas: no interacciona con otros fármacos y tiene una vida media muy larga. Es altamente efectiva como monoterapia en la gonorrea a dosis única de 400 mg. En infecciones de la piel y tejidos blandos es efectiva en dosis de 400 mg/día⁽⁹⁾.

Trovafloracina

Es una nueva fluoroquinolona con excelente actividad ampliada *in vitro* contra cocos gramnegativos, anaerobios incluyendo *Bacteroides spp* y clostridios, abriendo la posibilidad de usarla en el tratamiento de las infecciones quirúrgicas causadas por gramnegativos y anaerobios, potenciales agentes infectantes de éstas.

La FDA autoriza su uso exclusivamente para pacientes con una o más infecciones específicas, tales como neumonías nosocomiales o infecciones intraabdominales complicadas que ponen en peligro la vida del paciente o la integridad de un miembro, debido al riesgo de hepatotoxicidad grave. En dermatología está indicada en las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos con complicaciones (úlceras del pie diabético), uretritis y cervicitis gonocócica no complicadas, y cervicitis por clamidias^(59,60).

El alatrofloxacina en solución para infusión, se autoriza para el tratamiento endovenoso de la neumonía adquirida en la comunidad y de origen nosocomial leve, moderada y grave; las infecciones intraabdominales con complicaciones y las infecciones pelvianas agudas; y las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos con complicaciones⁽⁵¹⁾.

Levofloxacina

La levofloxacina es un antibiótico de amplio espectro contra grampositivos y gramnegativos, de administración por vía oral y endovenosa. Es el I-isómero de la mezcla racémica de la ofloxacina, con el doble de potencia que ésta contra muchos agentes patógenos susceptibles y es activa, además,



contra cocos grampositivos. Ha sido aprobada para el tratamiento de las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, infecciones de la piel y partes blandas por estafilococos, uretritis, cervicitis gonocócicas e infecciones del tracto urinario. Es una de las drogas más seguras dentro de las quinolonas de tercera generación y permite una excelente tolerancia. Dosis habitual 500 mg, cada 24 h, por 7 a 14 días, se puede usar cada 12 horas de acuerdo a la gravedad del caso⁽⁶¹⁻⁶³⁾.

Grepafloxacin

La grepafloxacin tiene una actividad antimicrobiana similar a otras quinolonas de tercera generación, pero con mejor actividad frente a gérmenes grampositivos. Ha sido usada ampliamente en el mundo y se ha comunicado efectos adversos tales como náuseas, diarrea, trastornos del gusto, cefalea, mareos, alteraciones del ritmo cardiaco y fotosensibilidad, teniendo que suspender el tratamiento⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾.

Gatifloxacin

Es una quinolona segura que tiene baja incidencia de efectos adversos sobre el sistema nervioso central, y excepcionalmente fototoxicidad. Su uso ha sido aprobado para el tratamiento de la neumonía de la comunidad, infecciones de la piel y partes blandas, infecciones urinarias altas y bajas, y gonorrea^(64,67). Está indicada en el tratamiento de las infecciones no complicadas de la piel y tejidos blandos, para uso oral o parenteral,^(55,59,60,84) 400 mg, cada 24 horas, por 7 días, con una eficacia clínica de 91%.

Moxifloxacin

La moxifloxacin, una 8-metoxiquinolona, es una fluoroquinolona de nueva generación de amplio espectro que cubre un mayor número de grampositivos y anaerobios que las fluoroquinolonas más antiguas; presentan un buen perfil farmacocinético, su administración es cómoda, con una sola dosis de 400 mg, una vez por día, oral o parenteral, y tiene un buen perfil de seguridad. Está indicada en el tratamiento de las infecciones de la piel no complicadas^(68,69).

Las dosis de las quinolonas para adultos son resumidas en la Tabla 7.

Efectos adversos

En general, las quinolonas son bien toleradas. Las más frecuentes son:

Efectos sobre el crecimiento articular

El efecto adverso más conocido es la erosión del cartilago articular en crecimiento en las articulaciones que soportan peso y no deben ser administrados en niños y adolescentes menores de 18 años.

Efectos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea⁽⁴⁵⁾.

Sistema nervioso central

La neurotoxicidad se refleja en mareos, cefalea, inquietud, depresión, insomnio y somnolencia. Excepcionalmente pueden presentarse reacciones psicóticas, alucinaciones y convulsiones tipo gran mal⁽⁴⁶⁾.

Reacciones cutáneas

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema, prurito, urticaria, exantema, fotosensibilidad y son bastante frecuentes^(44,46).

Alteraciones cardiovasculares

El efecto adverso más importante reportado de las quinolonas más modernas (levofloxacin, moxifloxacin, fleroxacin, trovafloxacin y grepafloxacin, esta última fue retirada del mercado, es la prolongación del intervalo QT, lo cual puede conllevar a la aparición de arritmias peligrosas (torsada de punta), y no deben ser administradas en pacientes medicados con antiarrítmicos o con antecedentes de arritmias⁽⁴⁴⁾.

Alteraciones hepáticas

La FDA ha reportado en 1999 catorce casos de insuficiencia hepática aguda por trovafloxacin, recomendándose su utilización valorando riesgo/beneficio. El mercado europeo la ha retirado^(44,50,51).

Tabla 7. Dosificación de las quinolonas

Quinolonas	Dosis
– Norfloxacin	400 mg, cada 12 horas, VO
– Ciprofloxacin	250 a 750 mg, cada 12 horas, VO 200 a 400 mg, cada 12 horas, IV
– Enoxacin	200 a 400 mg, cada 12 horas, VO
– Ofloxacin	200 a 400 mg, cada 12 horas, VO
– Fleroxacin	400 mg, cada día, VO
– Pefloxacin	400 mg, cada 12 h, VO o IV
– Lomefloxacin	400 mg, cada 24 (monodosis oral)
– Levofloxacin	250 a 500 mg, cada día, (monodosis oral)
– Esparfloxacin	200 mg, cada día, (monodosis oral)
– Clinafloxacin	200 mg, cada día, IV
– Trovafloxacin	200 mg, cada día, VO, 10-14 días
– Alatrofloxacin	200 mg, cada día, (monodosis IV)
– Gemifloxacin	320 mg, diarios (monodosis oral)
– Gatifloxacin	400 mg, diarios (monodosis oral o IV) 400 mg cada día 7 a 14 días
– Moxifloxacin	400 mg, diarios (monodosis oral) 400 mg, cada día, hasta 14 días.



Alteraciones de pruebas de laboratorio

Aumento transitorio de aminotransferasa, leucopenia transitoria leve y eosinofilia⁽⁴⁵⁾.

Embarazo y lactancia

No se recomienda su uso en el embarazo por posible riesgo de artropatía. Pasa a la leche materna por lo que no se recomienda su uso en la lactancia.

Interacciones⁽⁴⁵⁾

La teofilina aumenta su concentración con las fluoroquinolonas que se metabolizan por vía hepática (norfloxacina, ciprofloxacina, enoxacina y perfloxacina), siendo mayor con la enoxacina. Se ha observado un incremento de la digoxina con la gatifloxacina.

La norfloxacina aumenta la concentración sanguínea de la ciclosporina y puede aumentar las concentraciones séricas de creatinina.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) aumentan el riesgo de convulsiones inducido por las fluoroquinolonas (enoxacina y fenbufen). Las fluoroquinolonas potencian el efecto de los anticoagulantes.

Las sales de aluminio (incluyendo sucralfato), magnesio, calcio, hierro y zinc reducen significativamente la biodisponibilidad de las fluoroquinolonas por formación de quelatos no absorbibles.

Las fluoroquinolonas pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas.

SULFONAMIDAS

Fueron los primeros agentes antibacterianos eficaces empleados en el tratamiento de las infecciones en el hombre. Su descubrimiento se inicia en 1908, cuando Gelmo (químico de Viena) desarrolló el paraaminobenceno-sulfonamida. Al año siguiente Horlein y Dressel utilizaron azo-colorantes con sulfonamidas y sustitutos de grupos sulfonamídicos empleados con fines textiles, no aprovechados en el tratamiento de infecciones bacterianas. Jacobs y Heidelberger en 1917 prepararon el paraaminobenceno-sulfonamida, desarrollando en 1919 azo-colorantes basados en hidrocupreína e hidrocupreidina, como el paraaminobenceno-sulfonamida-hidrocupreína⁽⁷⁰⁾.

Las investigaciones de los azo-colorantes y sus componentes no se utilizaron como quimioterápicos sino hasta el año 1930, cuando Meitzsch completó sus trabajos de la síntesis de una sustancia denominada atebtrin, predecesora del prontosil.

En el año de 1932, el científico alemán Gerhard Domagk trabajando con colorantes para teñir al estafilococo aureus se dio cuenta que un colorante rojo llamado *Prontosil rubrum* protegía a los ratones y conejos contra dosis letales de esta-

filococos y estreptococos hemolíticos. Domagk no estaba seguro de que los resultados podrían ser aplicables a los seres humanos, sin embargo su propia hija se enfermó gravemente de una infección estafilocócica y en un momento de desesperación decidió administrarle una dosis de prontosil que le permitió recuperarse completamente⁽⁶¹⁾.

En 1934, Grütz describió los primeros reportes clínicos de los efectos benéficos del prontosil en el tratamiento de enfermos con sepsis y eritema tóxico. Veil reportó resultados terapéuticos favorables del prontosil en el tratamiento del reumatismo. Püschel y Meitzsch lo utilizaron en enfermos con erisipela y empiema estreptocócico⁽⁶¹⁾.

En el año de 1935 se realizaron múltiples investigaciones clínicas controladas y se descubrió que el prontosil era metabolizado a sulfanilamida, un compuesto con una excelente actividad antibacteriana en humanos y en base a estos hechos desarrollaron posteriormente nuevos fármacos que se englobaron dentro del grupo de las 'sulfas'. Con la aparición de resistencia y nuevas clases de antibióticos, las sulfas han sido siendo sustituidas^(2,61).

Las sulfonamidas son antimicrobianos sintéticos, bacteriostáticos, de amplio espectro, inicialmente con actividad frente a una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos, pero con posterior desarrollo de resistencia.

Estructura química

Las sulfamidas derivan de la sulfanilamida (paraaminobenceno-sulfonamida). Estos fármacos contienen un grupo sulfuro unido a un anillo de benceno y grupos NH₂ en posición 4 que le confieren a la molécula la actividad antibacteriana. Las sustituciones en el radical sulfonil (SO₂) unido al carbono 1 del anillo bencénico modifican las características farmacológicas. A partir de la sulfanilamida se han sintetizado gran número de derivados que pueden agruparse según la duración de su acción y otras características⁽¹⁾.

Mecanismo de acción

Se basa en la inhibición de la síntesis de los ácidos nucleicos bacterianos al interferir en la síntesis del ácido fólico. Estos fármacos son análogos estructurales del PABA (ácido paraaminobenzoico), un precursor del ácido fólico. Actúan sinérgicamente con algunos componentes de la familia de las diaminopirimidinas como la pirimetamina y el trimetoprim en la proporción de 1/5.

El trimetoprim es un inhibidor competitivo de la dihidrofolato reductasa que es una enzima necesaria para el paso de dihidrofolato a tetrahidrofolato que es el cofactor necesario para la síntesis de ADN. Al actuar sobre la misma vía del metabolismo del ácido fólico, el trimetoprim presenta acción sinérgica con las sulfonamidas^(1,2,43).



Farmacocinética

Presentan buena absorción por vía oral (70 a 100%). Las concentraciones pico en el plasma se obtienen entre 2 y 6 horas; se unen en diferente grado a las proteínas plasmáticas, especialmente albúmina. Se distribuyen por el agua corporal total y todos los tejidos del cuerpo, penetran los espacios pleural, peritoneal, sinovial y ocular presentando concentraciones de droga cercanas a las séricas. La sulfadiazina y el sulfisoxazol penetran el líquido cefalorraquídeo. Las sulfonamidas atraviesan la placenta y pasan a la circulación fetal. Se metabolizan principalmente en el hígado, son eliminadas por el riñón ya sea metabolizadas o como metabolitos inactivos. Pequeñas cantidades son eliminadas por las heces y bilis.

Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana se presenta por mutación espontánea o transferencia de la misma a través de plásmidos. Se plantean los siguientes mecanismos: 1) mutación de la dihidroterato sintetasa; 2) la creación de una vía metabólica alterna para la síntesis del ácido fólico; 3) aumento en la capacidad de inactivar o destruir la droga; y 4) producción de un antagonista de la droga.

Espectro antibacteriano

Las sulfonamidas son activas contra el estreptococo piogenes, neumococo, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *Chlamydia trachomatis*, Nocardia, Actinomyces, *Calymmatobacterium granulomatis*, toxoplasma y plasmodium.

Clasificación

Las sulfamidas se clasifican en cuatro grupos (Tabla 8). Las sulfamidas de acción corta presentan absorción y excreción rápida, con tiempo de vida media (TVM) de 4 a 7 horas. Deben administrarse en dosis cada 6 horas.

Las sulfamidas de acción intermedia presentan absorción rápida y lenta excreción, TVM de 10 a 12 horas, deben administrarse cada 12 horas.

Las sulfamidas de acción prolongada presentan una excreción renal muy lenta, TVM de 17 a 40 horas, deben administrarse en dosis cada 24 horas.

Las sulfamidas que no se absorben por el TGI son usadas para tratamiento local a nivel gastrointestinal⁽⁴³⁾.

Indicaciones dermatológicas

Las sulfamidas no se consideran fármacos de elección y tienen usos limitados en dermatología. Usualmente se emplea la combinación trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX).

El TMP y el SMX se absorben bien por el tracto gastrointestinal, tienen una vida media de 11 horas (TMP) y 9 horas (SMX). Se distribuye ampliamente en los tejidos y fluidos corporales.

Tabla 8. Clasificación de las sulfamidas^(1,43)

Modo de acción	Nombre genérico
– Sulfamidas de acción corta o intermedia	Sulfamidas de uso general
	- Sulfatiazol
	- Sulfadiazina
	- Sulfadimidina
	- Sulfametoxazol (o asociada a trimetoprim)
	Altamente solubles
	Empleados inicialmente en infecciones urinarias
	- Sulfisoxazol
	- Sulfametizol
	- Sulfasomidina
– Sulfamida de acción prolongada	- Sulfametoxipiridazina
	- Sulfadimetoxina
	- Sulfadoxina
	- Sulfametoxidiazina
– Sulfamidas limitadas al tracto gastrointestinal	- Sulfaguanidina
	- Sulfatalidina
	- Sulfasuxidina
	- Sulfasalazina
– Sulfamidas tópicas	- Acetato de mafenida
	- Sulfadiazina argéntica
	- Sulfacetamida de sodio

En Dermatología, son usadas como segunda o tercera elección en infecciones por nocardia, granuloma inguinal, chancroide, linfogranuloma venéreo, micetoma, paracoccidiodermicosis, piodermias y acné vulgar.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunes del TMP-SMX son gastrointestinales y reacciones de hipersensibilidad. Se han reportado erupciones maculopapulares, pustulares, síndrome de Sweet, eritema pigmentado fijo, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Son también reportados anemia aplásica, neutropenia, granulocitosis y trombocitopenia. Efectos sobre el sistema nervioso central reportados incluyen cefalea, fatiga y tremor.

Otros efectos adversos son fiebre inducida por drogas, hepatitis colestásica, cristaluria, nefrolitiasis y nefritis intersticial⁽⁹⁾. Su uso está contraindicado en las embarazadas, pues inhiben la síntesis de ADN⁽⁴²⁾.

Interacciones

El TMP-SMX puede prolongar el tiempo de protrombina de pacientes que reciben warfarina. Deben ser usados con precaución en pacientes que toman metotrexato, debido a que pueden interferir con la biodisponibilidad del ácido fólico.



RIFAMICINAS

Las rifamicinas, son una familia de antibióticos aislados en 1957. La primera que se aisló fue la rifamicina B, que no poseía actividad antimicrobiana; sin embargo se degradaba rápidamente a rifamicina S mediante oxidación e hidrólisis, con actividad antimicrobiana muy potente. Este antibiótico no podía administrarse oralmente; se han preparado derivados que son más activos cuando se administran por vía oral e incrementan enormemente la utilidad clínica. La rifampicina es el nombre genérico del derivado más común y la droga más activa de este grupo, y empezó a usarse a partir de 1965. Existen derivados semisintéticos como: rifabutina, rifapentina, benzoxazinorifamicina y la rifaximina, esta última con absorción gastrointestinal casi nula (inferior al 1%). Nos referiremos a la rifampicina⁽⁷¹⁾.

RIFAMPICINA

Es un antibiótico proveniente de *Streptomyces mediterranei*, purificado en 1957, empezó a utilizarse a partir de 1965 como tratamiento de primera elección en la tuberculosis, lepra y otras micobacteriosis.

Mecanismo de acción

Inhibe la subunidad beta de la enzima ARN polimerasa ADN dependiente, uniéndose a la subunidad beta, lo que impide la iniciación de la cadena polipeptídica, pero no su elongación. Penetra en las células fagocíticas e inhibe a los microorganismos intracelulares. Es inactiva contra ARN polimerasas de las células eucariotas, sin embargo, altas concentraciones pueden inhibir la síntesis de ARN en las mitocondrias^(72,73).

Farmacocinética^(72,73)

Se absorbe rápida y completamente por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas después de 2 a 4 horas. La alimentación reduce la absorción.

Se distribuye bien en la mayoría de los órganos y tejidos, incluyendo los pulmones, hígado, hueso y saliva. Atraviesa las meninges inflamadas alcanzando niveles en el líquido cefalorraquídeo de 10 a 20%; atraviesa la barrera placentaria y se excreta en la leche materna.

Se metaboliza en el hígado, siendo el principal metabolito desacetil-rifampicina, un metabolito que posee también actividad antibacteriana. La semivida plasmática es de 3 a 5 horas. La eliminación o excreción es principalmente por vía biliar. La eliminación renal es escasa.

Espectro de actividad

Es bactericida y tiene un amplio espectro de actividad. Es activa contra *S. aureus* y estafilococos coagulasa negativos, *Rhodococcus equi*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* y *H. influenzae*.

La rifampicina tiene una buena actividad contra legionella y clamidia, *Mycobacterium tuberculosis* y muchas micobacterias atípicas, especialmente *M. kansasii* y *M. marinum*⁽⁹⁾.

Indicaciones dermatológicas

La tuberculosis cutánea es la principal indicación de la rifampicina. Sus aplicaciones en dermatología se presentan en la Tabla 9.

Indicaciones no dermatológicas

La rifampicina puede ser empleada en el tratamiento de la brucelosis, asociada a la doxiciclina; en portadores asintomáticos de *N. meningitidis*, para eliminar los meningococos de la nasofaringe; portadores asintomáticos de *H. influenzae* como en la quimioprofilaxia de niños menores de 4 años que hayan estado expuestos al germen. Otras indicaciones: Endocarditis infecciosa, osteomielitis y artritis séptica, infecciones causadas por gérmenes sensibles a la rifampicina como estreptococos, *N. gonorrhoeae*, *Proteus sp*, *H. influenzae*, *E. coli*, *Legionaria sp*^(9,73).

Dosis recomendadas: 10 a 20 mg/kg/día. Adultos, 300 mg, cada 12 horas. En la tuberculosis: 600 mg, por día, en una dosis, asociadas a terapia multidroga.

Interacciones

La rifampicina es un potente inductor del sistema enzimático hepático citocromo P-450 y puede reducir las concentraciones y la actividad de todos los fármacos que se metabolizan a través de este sistema. Los antiácidos, opiáceos, ketoconazol reducen la biodisponibilidad de la rifampicina. Con los anticonceptivos orales combinados hay pérdida del efecto anticonceptivo, disminuye la eficacia del corticoide, disminuye el efecto anticoagulante de la warfarina^(9,73).

Efectos adversos

Las reacciones adversas que se presentan incluyen:

- Síndrome pseudogripal: episodios de fiebre, escalofríos, cefalea, molestias musculoesqueléticas, falta de aire y sibilancias, caída de la presión sanguínea y choque, anemia hemolítica aguda, insuficiencia renal aguda, debida a necrosis tubular aguda.

Tabla 9. Indicaciones dermatológicas

- Tuberculosis cutánea
- Lepra
- Piodermias por estafilococo meticilinoresistentes
- Infecciones estafilocócicas graves
- Furunculosis a repetición
- Leishmaniasis cutánea
- Rinoscleroma



- Reacciones cutáneas: leves y autolimitadas que incluyen rubor y prurito con o sin eritema. Menos frecuentes se presentan reacciones cutáneas de hipersensibilidad más graves. Se han reportado casos de urticaria, eritema multiforme, reacciones penfigoides, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica, dermatitis exfoliativa.
- Gastrointestinales: Anorexia, náuseas, vómitos, malestar abdominal, colitis pseudomembranosa.
- Hepáticas: puede causar hepatitis, por lo que debe monitorizar las pruebas de función hepática.
- Sistema nervioso central: excepcionalmente cefalea, somnolencia, ataxia, vértigos, fatiga.
- Cardiovasculares: pueden presentarse trombocitopenia con o sin púrpura, generalmente intermitente, hemorragia cerebral y muerte. Excepcionalmente coagulación intravascular diseminada.
- Ginecológicas: ocasionalmente trastornos del ciclo menstrual.
- Reumatológicas: miopatía
- Otras: Insuficiencia adrenal
- Laboratorio: trombocitopenia, leucopenia y anemia hemolítica^(9,73).

OTRAS RIFAMPICINAS

Existen otras drogas de este grupo cuya eficacia clínica está en evaluación. Estas son la rifabutina, bensoxazino-rifamicinas y rifaximina

Rifabutina

Es un derivado semisintético con buena actividad frente a *M. tuberculosis* incluyendo ciertas cepas resistentes a la rifampicina. Tiene una remarcable actividad frente a micobacterias atípicas incluyendo *M. avium intracelulare* y *M. fortuitum*.

Fue autorizada por la FDA en agosto de 1996 para su uso junto con otros medicamentos para la prevención y tratamiento de las enfermedades causadas por microorganismos del complejo *Mycobacterium avium* (CMA). También se emplea con otros productos para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes infectados por el VIH tratados con ciertos antirretrovirales y en algunos pacientes no infectados⁽⁷⁴⁾.

La rifabutina también tiene actividad frente a *S. aureus*, *H. ducreyi* y *Chlamydia trachomatis*.

Los efectos adversos más comunes de la rifabutina son diarrea, fiebre, indigestión, pérdida de apetito, cefalea y dificultad para dormir. Menos comunes, pérdida de fuerza o de la energía⁽⁷⁵⁾.

Rifapentina

Es un análogo de la rifampicina de vida media prolongada, desarrollada en 1960 y que recientemente ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Tiene un espectro de actividad similar a la rifampicina, es activa frente a *M. tuberculosis*, pero las cepas resistentes a la rifampicina son también resistentes a la rifapentina.

La ventaja más importante de este preparado respecto a la rifampicina es su vida media prolongada, ya que solo requiere dos dosis semanales al inicio del tratamiento seguido de dosis única semanal.

Bensoxazino-rifamicinas

Constituyen un grupo de derivados sintéticos para los cuales *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. scrofulaceum* y *M. avium-intracelulare* exhiben concentraciones inhibitorias mínimas mucho más bajas que para rifampicina⁽⁷⁶⁾.

Rifaximina

Es una nueva molécula antibiótica bactericida, con amplio espectro de acción sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, tanto aerobias como anaerobias.

Su absorción en el tracto gastrointestinal es casi nula, por lo que está indicado solo en infecciones del tracto gastrointestinal⁽⁷⁷⁾.

CLORANFENICOLES

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro, aislado inicialmente del *Streptomyces venezuelae*, microorganismo aislado en 1947. Este antibiótico contiene una porción nitrobenzeno y es un derivado del ácido dicloroacético. Actualmente el cloranfenicol se produce sintéticamente.

El cloranfenicol, de gran utilidad en sus inicios, por sus efectos tóxicos, sobre todo la aplasia medular y el desarrollo de nuevos antimicrobianos de amplio espectro y menos tóxicos, han restringido su uso.

Mecanismos de acción

Ejerce sus efectos mediante la unión irreversible a la subunidad ribosomal 50s, impidiendo la unión del aminoacil ARN de transferencia al receptor del ribosoma y por ende la síntesis de polipéptidos. El cloranfenicol también puede inhibir la síntesis proteica de las mitocondrias en las células de mamíferos.

Farmacocinética

La absorción oral es rápida y completa, alcanzando concentraciones de 10 a 13 ug/mL en 2 a 3 horas después de la administración. Tiene una biodisponibilidad oral de 76 a 93%; la unión a las proteínas es del 50 al 60%; buena distribución



tisular, atraviesa la barrera hematoencefálica, la placenta y pasa a la leche materna. Alcanza niveles eficaces en líquidos pleural, sinovial, peritoneal y prostático; alcanza el humor vítreo y acuoso.

La principal vía de eliminación es el metabolismo hepático (90%) con formación de glucurónido inactivo. Se excreta por la orina por filtración y secreción.

Espectro antibacteriano

Posee amplio espectro de actividad antimicrobiana contra gérmenes grampositivos, gramnegativos, anaerobios, clamidias, rickettsias, micoplasma y espiroquetas.

Usos dermatológicos

No se usa en dermatología. Se ha reportado efectos benéficos en la gonococia, linfogranuloma venéreo y tripanosomiasis.

Usos no dermatológicos

El cloranfenicol está indicado en la fiebre tifoidea, meningitis bacteriana en pacientes alérgicos a los betalactámicos, infecciones mixtas aerobios-anaerobios, gangrena gaseosa e infecciones oculares.

Efectos adversos

El principal efecto adverso del cloranfenicol se manifiesta en la médula ósea, sea por acción tóxica manifestada por anemia, trombocitopenia, reticulopenia y leucopenia reversible dosis dependiente y otra por una respuesta idiosincrática caracterizada por anemia aplásica y en muchos casos pancitopenia irreversible y letal.

El síndrome gris descrito por el empleo de cloranfenicol se produce por una excesiva dosificación o niveles plasmáticos mayores a 40 µg/mL que inhiben el transporte mitocondrial de electrones en el hígado, miocardio y músculo esquelético. Este se manifiesta entre los dos a nueve días después del tratamiento y se caracteriza por vómitos, taquipnea, distensión abdominal y cianosis.

Otros efectos adversos son anemia hemolítica por deficiencia de la G6PDH; las neurológicas: neuropatía óptica y periférica; las gastrointestinales: náuseas, vómitos, sabor desagradable e irritación perineal; y las reacciones de hipersensibilidad.

Interacciones

Inhibe de modo reversible a las enzimas del citocromo p450 cromosómico en el hígado y con ello prolonga la vida media de los medicamentos que son metabolizados por dicho sistema, como el dicumarol, fenilhidantoína, clorpromacina y tolbutamida.

ÁCIDO FUSÍDICO

La sal sódica del ácido fusídico es un antibiótico de estructura esteroidea, relacionado desde el punto de vista químico con la cefalosporina P. Su espectro antimicrobiano está restringido a gérmenes grampositivos. Se encuentra en el mercado desde 1963, pero recientemente ha sido modificada su forma farmacéutica, debido a la eficacia demostrada por la forma tópica⁽¹⁵⁾.

Mecanismo de acción

Es un antibiótico bactericida *in vitro* que interfiere la síntesis proteica bacteriana provocando la ruptura de su pared celular.

Farmacocinética

Puede ser utilizado por vía oral en la forma de sal de sodio. Absorción intestinal rápida, se distribuye bien por todo el organismo alcanzando concentraciones elevadas incluso en tejidos poco vascularizados: macrófagos, líquido sinovial, humor acuoso, abscesos y próstata. Su metabolismo es fundamentalmente hepático, por lo que debe ajustarse la dosis en casos de insuficiencia hepática grave.

Espectro de actividad

Tiene un espectro de actividad limitado, abarcando agentes infecciosos que habitualmente afectan la piel: estafilococos, estreptococos, propionibacterium, corynebacterium y clostridium.

Aplicaciones dermatológicas

Es una buena alternativa para el tratamiento de las infecciones cutáneas causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina y *S. epidermidis*. Ofrece la ventaja sobre otros antibióticos (penicilina, ampicilina y cefalosporinas) de conservar su actividad antimicrobiana en presencia de pus, escaras y costras. Ha mostrado eficacia en la foliculitis decalvante del cuero cabelludo. Las indicaciones terapéuticas son las infecciones de la piel y los tejidos blandos. Tabla 10.

La posología es de 250 mg, cada 12 horas, en infecciones leves y de 500 mg, cada 12 horas, en las graves. En caso de infecciones generalizadas por gérmenes sensibles puede utilizarse a la dosis de 500 mg, cada 6 horas, sin que se presente toxicidad.

Debido a su actividad antibacteriana frente a los estafilococos, incluidos los meticillinorresistentes, es una buena alternativa frente a la cloxacilina y la dicloxaciclina con una posología más cómoda⁽¹⁵⁾.

Efectos adversos

Es un fármaco seguro con escasos efectos secundario. Debe evitarse su uso durante el embarazo y lactancia.



METRONIDAZOL

El metronidazol es un compuesto 5-nitroimidazol introducido en el año 1959 como un agente antiparasitario para el tratamiento de tricomonas, giardia y entamoeba. Además de ser útil en algunas infecciones parasitarias, es un antibiótico con gran actividad bactericida frente a un gran número de bacterias anaerobias y algunas microaerófilas^(1,78-80).

Clasificación

Además del metronidazol se han desarrollado otros 5-nitroimidazólicos de características farmacocinéticas y antimicrobianas similares. El tinidazol y el ornidazol son los más conocidos aunque existen otros menos usados como el nimorazol, carnidazol o el secnidazol, y algunos de uso veterinario como dimetridazol, ipronidazol y ronidazol. Todos son derivados heterocíclicos con un núcleo de cinco átomos y un radical NO₂⁽¹⁾.

Mecanismo de acción

El metronidazol ejerce su acción antibacteriana y antiparasitaria por desestructuración del ADN. Al ingresar a la célula mediante difusión pasiva es químicamente reducido por proteínas del metabolismo anaerobio, exclusivas de algunos parásitos y de bacterias anaerobias y algunas microaerófilas. El metronidazol reducido produce pérdida de la estructura helicoidal del ADN, ruptura de la cadena e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte celular, generando compuestos tóxicos para la célula⁽¹⁾.

El principal mecanismo de resistencia es por alteración de las enzimas implicadas en la activación intracelular del fármaco, necesaria para la producción de sus metabolitos activos^(81,82).

Farmacocinética

Metronidazol, ornidazol y tinidazol tienen propiedades farmacocinéticas similares. Se absorben rápidamente y muy bien por vía oral, su biodisponibilidad es superior al 90%, con excelente penetración a los tejidos. Las concentraciones máximas se observan entre 1 y 2 horas después de su administración. Los alimentos pueden retrasar su absorción, pero no la disminuyen. La vida media es de 6 a 12 horas^(1,79).

El metronidazol se distribuye ampliamente y alcanza todos los tejidos y líquidos por vía oral e intravenosa: saliva, bilis, huesos, hígado, pulmón, líquido peritoneal, semen y secreciones vaginales. Se une escasamente a las proteínas, menos del 20%. Atraviesa la placenta, la barrera hematoencefálica y se excreta en la leche materna. No se recomienda en madres gestantes. El metabolismo ocurre en el hígado con metabolitos activos principalmente el 2-hidroximetil metronidazol, que tiene cierta actividad antibacteriana y antiparasitaria. La eliminación es 60-80% a través de la vía renal y 6-15% por las heces^(1,79).

Tabla 10. Aplicaciones dermatológicas del ácido fusídico (fusidato sódico)

- Impétigo
- Infecciones estafilocócicas meticilinoresistentes:
 - Foliculitis
 - Furunculosis
 - Ántrax
- Foliculitis decalvante
- Paroniquia aguda (estafilococo aureus)
- Infecciones de tejidos blandos
- Abscesos
- Infecciones de heridas quirúrgicas

Espectro de actividad

Su espectro de actividad está limitado a protozoarios, bacterias anaerobias y algunas microaerófilas. Entre los anaerobios incluye: *Bacteroides* entre ellos, el *B. fragilis*, *Fusobacterium sp.*, *Veillonella sp.*, *Clostridium sp.* (*C. difficile* y *C. perfringens*). Entre las microaerófilas es muy activa frente a *Gardnerella vaginalis* y *H. pylori*. Los parásitos incluye: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *T. vaginalis* y *Balantidium coli*^(1,79,83).

Indicaciones

El metronidazol es eficaz en el tratamiento de la mayoría de infecciones por anaerobios. Es útil en combinación con aminoglucósidos en el tratamiento de las infecciones polimicrobianas de tejidos blandos e infecciones mixtas aerobias-anaerobias intraabdominales y pélvicas, en el tratamiento de abscesos cerebrales y endocarditis. Es de elección en el tratamiento de la colitis postantibiótica por *C. difficile*. Es uno de los antibióticos más activos en infecciones por *H. pylori*. Es de elección en la vaginosis por *G. vaginalis* y en la tricomoniasis. Está indicado en la giardiasis, amebiasis invasiva e intestinal.

En dermatología y venereología su uso está restringido a: infecciones polimicrobianas de tejidos blandos o abscesos por anaerobios estrictos, acné, rosácea, dermatitis perioral, vaginosis bacteriana y vaginitis por tricomonas

La dosis habitual de metronidazol es de 500 mg, cada 12 horas, sea vía oral o intravenosa. En niños, la dosis va de 15 a 50 mg/kg/día, oral o intravenosa, sin superar los 750 mg/día^(1,15,42).

Efectos adversos

El metronidazol es generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son las náuseas y diarrea. Algunos menos frecuentes son los mareos, dolor de cabeza, pérdida de apetito, vómitos, dolor abdominal o calambres, cam-



bios en la sensación del gusto, estreñimiento, sequedad bucal, glositis, estomatitis, pigmentación oscura de la orina. Puede producir reacciones tipo disulfirán cuando se administra a pacientes que ingieren alcohol.

Interacciones

El metronidazol inhibe el metabolismo y aumenta los niveles de la warfarina, fenitoína, carbamazepina y ciclosporina. Aumenta la toxicidad de litio, fluoruracilo y cloroquina. Puede reducir la eficacia de los anticonceptivos.

Se ha reportado mutagenicidad, tumorigenicidad y carcinogénesis potencial en animales; aunque no en humanos. No se debe usar en el primer trimestre del embarazo, ni a altas dosis y tiempo prolongado.

NUEVOS ANTIBIÓTICOS

Existe un alarmante incremento en la incidencia de infecciones por grampositivos, incluyendo aquellas causadas por bacterias resistentes tales como *S. aureus* meticilinorresistente y neumococo drogorresistente. Se ha reportado que la vancomicina, utilizada como última arma de defensa contra bacterias grampositivas multidrogorresistentes, presenta ahora cierto grado de resistencia; incluyendo además al enterococo vancomicinorresistente. Recientemente se han aislado cepas de estafilococo aureus y estreptococo piogenes resistentes a la vancomicina, que son a menudo las causantes de las infecciones de la piel y tejidos blandos, que van desde las piodermias no complicadas (abscesos simples, lesiones impetiginosas, furúnculo y celulitis) a infecciones complicadas que toman tejidos profundos o que requieren tratamiento quirúrgico (úlceras infectadas, quemaduras, abscesos mayores y estados mórbidos subyacentes que complican la respuesta del tratamiento^(84,85).

No obstante, en estos últimos tiempos están apareciendo nuevas familias de antimicrobianos y nuevas moléculas de otras ya existentes, los cuales constituyen nuevas opciones en el tratamiento de las infecciones bacterianas multirresistentes. Dentro de ellas se incluyen:

LINEZOLIDA

La linezolida es una oxazolidona que no presenta resistencia cruzada con otros antimicrobianos, efectiva en neumonías nosocomiales, infecciones por *Enterococcus faecium* vancomicinorresistente e infecciones de la piel debidas a estafilococos y estreptococos^(84,85).

Mecanismo de acción

Actúa inhibiendo la síntesis proteica en la fase inicial de traslación. Se une a la porción 23s de la subunidad ribosomal 50s, previniendo la formación del complejo de iniciación. Inhibe la monoaminoxidasa.

Farmacocinética

Tiene buena absorción por vía oral, la biodisponibilidad oral es del 100%, los alimentos disminuyen ligeramente el tiempo de absorción, pero no la cantidad absorbida. Unión a las proteínas: 31%. Tiempo de vida media: 5 a 7 horas. No es afectado por el citocromo p450. Se elimina por vía renal.

Espectro de actividad

Es efectiva frente a muchos microorganismos grampositivos resistentes (estafilococo, estreptococo y enterococo resistentes). Es bacteriostático frente a la mayoría de gérmenes susceptibles y bactericida contra *C. perfringens*, *B. fragilis* y algunas cepas de *S. pneumoniae*. Tiene cobertura antibiótica contra grampositivos, anaerobios gramnegativos y algunas micobacterias. Moderada actividad contra *H. influenzae* y *Moraxella catharralis*⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

Indicaciones clínicas

Aprobado por la FDA en el manejo de las infecciones por grampositivos; neumonías nosocomiales o adquiridas en la comunidad; infecciones complicadas y no complicadas de la piel. Tan efectiva como la vancomicina en las infecciones por estafilococo meticilinorresistente.

La dosis en infecciones no complicadas es de 400 mg, cada 12 horas, por 10 a 14 días, VO, y en las infecciones complicadas, 600 mg, cada 24 horas, en infusión IV.

Efectos adversos

Generalmente bien tolerado. Los efectos adversos más frecuentes son: diarreas, cefalea y náuseas. Puede dar colitis pseudomembranosa por *C. difficile*. Como es un inhibidor reversible, no selectivo de la aminoxidasa, puede interactuar con agentes serotoninérgicos y adrenérgicos. Aproximadamente 2% desarrollan trombocitopenia dependiendo del tiempo de duración del tratamiento.

QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

La quinupristina-dalfopristina es una estreptogramina, una combinación de dos derivados pristinamicínicos semisintéticos que actúan sinérgicamente.

Mecanismo de acción

Ingresa a la célula por difusión y se une a diferentes sitios de la subunidad ribosomal 50s, provocando la inhibición irreversible de la síntesis proteica bacteriana.

Farmacocinética

Se distribuye ampliamente en el organismo, es rápidamente depurado de la sangre. Se elimina por la bilis a las heces. La depuración está ligeramente disminuida en la IRC. Quinupristina tiene una vida media de una hora y dalfopristina, de 30 minutos.



Espectro de actividad

Tiene amplio espectro para bacterias grampositivas, incluyendo meticilinorresistentes, vancomicina resistentes o multidrogorresistentes. Es bactericida contra estafilococo meticilinorresistente y *S. pneumoniae* y bacteriostático contra *E. faecalis*. Tiene sinergismo con la rifampicina contra estafilococo meticilinorresistente y con la doxiciclina contra *E. faecalis* vancomycinorresistente^(89,90).

Indicaciones clínicas⁽⁸⁴⁾

Aprobado por la FDA para infecciones serias asociadas a bacteriemia por VREF; infecciones complicadas de la piel por MRSA. Efecto similar a vancomicina, oxacilina o cefazolina. Efectiva como la vancomicina en la neumonía nosocomial.

Dosis

- Infecciones complicadas de la piel: 7,5 mg/kg/d, IV, no menos de 7 días.
- Pacientes bacteriémicos: Administrar hasta cada 8 horas
- Ajustar en la insuficiencia hepática a 5 mg/kg/día.
- No se requiere ajusta la dosis en la insuficiencia renal.

Efectos adversos

Los efectos adversos venosos de la administración intravenosa de la droga son los más frecuentes: inflamación y dolor durante la administración. Edema, hemorragia, hipersensibilidad y tromboflebitis.

Además, se pueden presentar mialgias o artralgiás moderadas. Incremento de las transaminasas hepáticas y de la bilirrubina son los hallazgos de laboratorio más comunes⁽⁸⁴⁾.

Interacciones

No administrar conjuntamente con drogas que se metabolizan a través del sistema CYP 3A4: algunos anti-VIH, benzodiazepinas, inmunosupresores, corticoides y bloqueadores del canal del calcio. Tener precaución con drogas que aumenta el intervalo Q-T.

DAPTOMICINA

La daptomicina es un antibiótico lipopéptido, con espectro similar a la vancomicina, activa contra bacterias grampositivas MRSA y VRE^(84,91).

Mecanismo de acción

Inhibe la síntesis de la pared bacteriana, pero actúa en un lugar diferente a la vancomicina. Interfiere con el transporte de la membrana celular y tiene una actividad bactericida más rápida. Otro mecanismo propuesto es la inhibición de la síntesis del ácido lipoteicoico.

Farmacocinética

Su vida media es aproximadamente de 8 horas; se une a las proteínas en el 94%. su eliminación es renal y no requiere ajustar la dosis en la insuficiencia renal.

Actividad in vitro

Es bactericida para microorganismos grampositivos. La daptomicina más vancomicina eliminan el 99,9% de MRSA en 8 horas, igual VRE.

Tiene interacciones sinérgicas con: aminoglucósidos contra enterococo.

Indicaciones clínicas

Manejo de infecciones de la piel complicadas por grampositivos, incluyendo MRSA y estafilococo aureus meticilinosensible. Su uso requiere tratamientos más cortos que la terapia clásica. Ha sido aprobada por la FDA.

La dosis es de 4 mg/kg, IV, 1 vez por día, por 7 a 14 días. Si la depuración de creatinina es menor de 30 mL/min se administrará 4 mg/kg, cada 48 horas.

Efectos adversos

Es bien tolerada. Causa cefalea y constipación en el 4%; debilidad y mialgias transitorias. Monitorizar.

NUEVOS GLICOPÉPTIDOS

Son glicopéptidos semisintéticos de la clase de la vancomicina que inhiben la formación de la pared celular; más específicamente inhiben la biosíntesis del peptidoglicano de la pared celular bacteriana⁽⁸⁴⁾.

La oritavamicina es bactericida a diferencia de la vancomicina. Tiene actividad sobre enterococos, estafilococo MRSA y *Streptococcus pneumoniae*. Aún no ha sido aprobado por la FDA. Es usada en infecciones complicadas de la piel, a dosis de 1,5 a 3,0 mg/kg, IV, cada 24 horas, por 3 a 7 días.

La dalbavancina es bactericida *in vitro* contra patógenos grampositivos. Tiene actividad bactericida contra el estafilococo porque inhibe el peptidoglicano de la pared celular. Es usada en infecciones complicadas de la piel, a dosis de 500 a 1000 mg, IV, cada semana. No tiene aprobación de la FDA.

CETÓLIDOS: TELITROMICINA

Derivado semisintético del macrólido eritromicina A, que actúa inhibiendo la síntesis proteica a nivel ribosomal, específicamente bloqueando la elongación proteica por inhibición de la peptidiltransferasa. Utilizados por vía oral con buena biodisponibilidad y con excelente efectividad frente a neumococos incluyendo penicilinorresistentes, macrólido-resistentes y multiresistente, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, clamidias, legionelas, micoplasma y anaerobios, excepto *B. fragilis*.



Recientemente aprobado por la FDA para uso en la neumonía de la comunidad, enfermedad obstructiva crónica y en sinusitis.

Por su excelente penetración intracelular son efectivos en la sepsis causadas por germen intracelulares (clamidias, legionarias y micoplasmas). Dosis recomendada: 800 mg, en monodosis diaria, de 5 a 10 días⁽⁸⁵⁾.

EVERNINOMICINAS: ZIRACINA

Antibiótico oligosacárido parenteral obtenido de la *Micromonospora carbonacea*, de mecanismo de acción desconocida. Presenta excelente actividad frente a cocos grampositivos, incluyendo cepas de neumococo penicilinorresistentes, estafilococo meticilinorresistentes y enterococo vancomycinorresistentes. Por su buena penetración intracelular, muestra una potente acción contra legionelas, clamidias y micoplasma. Su fase de investigación está suspendida⁽⁸⁵⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez-Trallero L, Iglesias L. Tetraciclinas, sulfamidias y metronidazol. *Enf. Infecc Microbiol Clin* 2003;21:520-9.
2. Cué M, Morejón M. Antibióticos de acción sistémica. Parte III. Sulfonamidas y tetraciclinas. *Rev Cub Med Gen Integr* 1999;15:156-67.
3. Franfe EL, Neu HC. Tetracyclines. *Med Clin N Am* 1987;3:1221-36.
4. Klein NC, Cunha BA. Tetracyclines. *Med Clin N Am* 1995;79:780-801
5. Smilack JD. The tetracyclines. *Mayo Clin Proc* 1999;74:727-9
6. Smilack JD, Wilson VVR, Cockerill III FR. Tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin, clindamycin and metronidazole. *Mayo Clin Proc* 1991;66:1270-80.
7. Rodríguez MA, Gonzales-Piñera JG, Barreto J, et al. Tetraciclinas. *Acta Med* 1998;8:75-9.
8. Tsankov N, Broshtilova V, Kazandjieva J. Tetracyclines in dermatology. *Clin Dermatol* 2003;21:33-9.
9. Epstein ME, Amodio-Groton M, Sadick NS. Antimicrobial agents for the dermatologist. II. Macrolides, fluoroquinolones, rifamicicins, tetracyclines, trimethoprim-sulfamethoxazole, and clindamycin. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:365-81
10. Neuvonen PJ, Gothoni G, Hackman R, et al. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man. *B Med J* 1970;4:532-4.
11. Ericsson CD, Feldman S, Pickering LK, et al. Influence of subsalicylate bismuth on absorption of doxycycline. *JAMA* 1982;247:2266-7.
12. Morejón M, Salup R, Cué M. Actualización en tetraciclinas. *Rev Cub Farm* 2003;37(3):1-1
13. Chopra I. Glycylcyclines: third generation antibiotic. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1(5):464-9.
14. Cunha BA. Antibiotic resistant. *Clin Med N Am* 2000;86:351-60.
15. Rivera M. Antibioterapia sistémica en dermatología. *Piel* 1999;14:428-35.
16. Cohen E, Cordero A. Acné: nuevas tendencias. *Arch Argent Dermatol* 2003;53: 107-17.
17. Harrison PV: A comparison of doxycycline and minocycline in the treatment of acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:242-4
18. Cunliffe WJ, Grosshans E, Belaich S, et al: a comparison of the efficacy and safety of lymeciclina and minocycline in patients with moderately severe acne vulgaris. *B J Dermatol* 1998;8:161-6.
19. Sneddon IB: A clinical trial of tetracycline in rosácea. *B J Dermatol* 1966;78:649-52.
20. Saihan EM, Burton JL. A double-blind trial of metronidazole versus oxytetracycline therapy for rosácea. *B J Dermatol* 1980;102:443-5.
21. Stone DU, Chadosh J. Tetraciclina oral para tratar la rosácea ocular. *Córnea* 2004;23:106-9.
22. Frucht-Pery J, Chayet AS, Feldman St, et al. The effect of doxycycline on ocular rosácea. *Am J Ophthalmol* 1989;107:434-5.
23. Wilkin JK, De Witt S. Treatment of rosácea topical clindamycin versus oral tetracycline. *Int J Dermatol* 1993;32:65-7.
24. Reborá A. The red face rosácea. *Clin Dermatol* 1993;11:225-34.
25. Martin RR, Warr GA, Couch RB, et al. Effect of tetracycline on leukotaxis. *J Infect dis* 1974;129:110-16.
26. Thomas I, Khorenians, Arbetsfeld DM. Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracycline. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:74-7.
27. Chaffins ML, Collison D, Fiveson DP. Treatment of penphigus and linear IgA dermatosis with nicotinamide and tetracycline review of 13 cases. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:98-100.
28. Berk MA, Lorniez AL. The treatment of bullous penphigoid with tetracycline and nicotinamide: a preliminary report. *Arch Dermatol* 1986;122:670-4.
29. Zemsav A, Neldner KH. Successfull treatment of dermatitis herpetiformis with tetracycline and nicotinamide in a patient unable to tolerate dapson. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:505-6.
30. Lynch WS, Bergfekld WF. Pyoderma gangrenosum responsive to minocycline hydrochloride. *Cutis* 1978;21:535-8.
31. Piampongsant T. Tetracycline for the treatment of pityriasis lichenoides. *B J Dermatol* 1974;91:319-22.
32. Puvis JJ, Edwards MS. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Ped Infect Dis J* 2000;19:871-4.
33. Buckingham SC. Rocky Mountain spotted fever: a review for the pediatrician. *Ped Ann* 2002;31:163-8.
34. Pradines B, Spiegel A, Rogier C, et al. Antibiotics for prophylaxis of *Plasmodium falciparum* infections. In vitro activity of doxycycline against Senegalense isolates *Am J Trop Med Hyg* 2000;62:82-5.
35. Passier A, Smits-Van Herwaarden A, Puijtenbroek E. Photo-onycholysis associated with the use of doxycycline. *BMJ* 2004; 329: 265.
36. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin N Am* 2001; 85:149-85.
37. Arista HA. 'Uso y abuso de antibióticos'. Hospital General de México S.S. Unidad de Pediatría. <http://www.perinat.or-ar/ATB.html>.
38. Lincomicina (clindamicina y lincomicina). <http://www.javeriana.edu.co/fisiologia/fw/c741.htm>.
39. Lincomicina hidroclicloridrato. <http://hsmq.cl/farmacia/farm023.htm>.
40. Cué M, Morejón M. Antibacterianos de acción sistémica. Parte II. Otros grupos de antibióticos. *Rev Cub Med Gen Integr* 1998;14:362-73.
41. Burns JL. Mecanismos de resistencia bacteriana. *Ped Clin N Am* 1995;5:463-72.
42. Ramos JM, Belinchón I. Avances de la Antibiototerapia en Dermatología. *Piel* 1995;10:489-99.
43. Alvarado JC. Quinolonas. En *Antibióticos y Quimioterápicos*. Ed. AMP. Lima. 1999:240-69.
44. Morejón M, Salup R. Actualización en Quinolonas. *Rev Electrón Biomed/ Electrón J Biomed* 2003;1:170-8.
45. Azparren A. Fluoroquinolonas. En: *Boletín de información Farmacoterapéutica de Navarra*. 1997;5:1-13.
46. Cordiés L, Machado LA, Hamilton ML. Quinolonas y terapia antimicrobiana. *Act Med* 1998;8:58-65.
47. King DE. New clasificaciones and update on the quinolone antibiotics. *Am Farm Physician* 2000;61:2741-8.
48. Oliphant CM. Quinolonas: An comprehensive review. *Am Farm Physician* 2002;65:455-4.
49. O'Donell JA. Fluoroquinolonas. *Infect Dis Clin N Am* 2000;14:489-513.
50. Alos JL. Quinolonas. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2003;21:261-8.
51. Neu HC. Quinolonas: Nuevos antimicrobianos con amplias posibilidades de uso. *Clin Med N Am* 1988; 3:663- 78.
52. Appelbaum PC. Quinolone activity against anaerobios. *Drug* 1999;58 Suppl 2: 60-64.
53. Giamorellou-Bourboulis EJ. Sitaflouxacin and trovafloxacin postantibiotic effect and in vitro interactions with rifampin or methicillin.resistant staphylococcus aureus. *Diagn Microbiol Infec* 1999;34:301-7.
54. Klein NC. New uses of older antibiotics. *Med Clin N Am* 2001;85:125-32.
55. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:384-94.



56. Hooper DC. New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clin Infect Dis* 2000;30:243-54.
57. Sáenz EMA, Chávez M, Sánchez LA. Antibióticos en Dermatología. En Sociedad Peruana de Dermatología: Infectología y Piel. 1ª ed. Lima, MAD Corp editores e impresos. 2000:41-52.
58. Ji B, Perani E, Petinom C, et al. Clinical trial of Ofloxacin alone and combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:662-7.
59. FDA. Trovan. <http://www.fda.gov/cder/news/trovan/default.htm>.
60. e-farmacos.trovafloxacin. http://www.essentialdrugs.org/efarmacos/archive/200106/msg_00034.php.
61. Langtry HD. Levofloxacin and sparfloxacin. New quinolone antibiotics. *Ann Pharmacother* 1998;32:320-36.
62. AventisPharma. Levofloxacin. <http://www.farmaciasahumada.cl/stores/fasa/html/MFT/PRODUCTO/P3841.HTM>.
63. AventisPharma Ecuador. TAVANIC. <http://aventispharma.com.ec/tavanic.htm>.
64. Boletín terapéutico Andaluz. Nuevas fluoroquinolonas. 1999;15 (2).
65. National Prescribing Centre. Levofloxacin - two new quinolone antibiotics. *MeReC Bulletin* 1998;9:29-32.
66. Chodosh S. Clinical efficacy and tolerability of grepafloxacin in lower respiratory tract infection. *Clin Microbiol Infect* 1998;4:S25-S31.
67. Perry CM, Balfour JAB, Lamb HM. Gatifloxacin. *Drug* 1999;58:683-96.
68. Alcalá L, Cercenado E, García-Garrote T, et al. In vitro activity of the new quinolone moxifloxacin (Bay 12-8039) against resistant Gram-positive clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;33:27-31.
69. Barman Balfour JA, Wiserman LR. Moxifloxacin. *Drugs* 1999;57:363-73.
70. Parra-Salgado J, Torres-Martínez MB. Desarrollo histórico y estado actual de las sulfonamidas. *Laborat-acta* 2002;14:85-92.
71. Torres ME. Rifampicina. <http://www.infecto.edu.uy/terapeutica/atbfa/rifa/rifa.html>.
72. Vademécum. Rifampicina. <http://www.iqb.es/cbasicas/farma04/r016.htm>.
73. Diccionario de especialidades médicas. Rimactan. México Ed. 49. 2003.
74. AIDSinfo. Rifabutina. <http://aidsinfo.nih.gov>.2004
75. Enciclopedia de medicamentos. Rifabutina(oral). http://www.salud.com/s/medicamentos_interna_idc_2383_id_cat_108_1_R.html.
76. <http://www.infeto.edu.uy/terapeutica/atbfa/rifa/11.html>.
77. Diccionario de especialidades farmacéuticas. Flenorm (Rifaximina). México. Ed. 49. 2003.
78. Kasten MJ. Clindamycin, metronidazole and chloramphenicol. *Mayo Clin Proc* 1999;74:825.
79. Black MJ, Ellsworth A. Practical overview of antibiotics for family physicians. *Clin Farm Pract* 2004;6:265-289
80. Morejón M, Salup R, Cue M. Nuevos antimicrobianos. *Rev Cub Farm* 2003;37(2):0-0
81. Land KM, Jonson PJ. Molecular basis of metronidazole resistance in pathogenic bacteria and protozoa. *Drug resist. Update*. 1999;289-94.
82. Upcroft P, Upcroft JA. Drugs targets and mechanisms of resistance in the anaerobic protozoa. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:150-64.
83. Reborá A. The management of rosacea. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:489.
84. Schweiger ES, Weinberg JM. Novel antibacterial agents for skin and skin structure infections. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:331-40.
85. Morejón M, Salup R, Cué M. Nuevos antimicrobianos. *Rev Cub Farm* 2003;37(2): 0-0
86. Awnt PW. Linezolid: Its role in the treatment of gram positive drug resistant bacterial infection. *Am Farm Physician* 2002;65:663-70.
87. Clemett D. Linezolid. *Drugs* 2002;59:815-27.
88. Hoelman DB, Lim G, et al. Antipneumococcal and antistaphylococcal activities of ranbezolid (RBX 7644), a new oxisolidinone, compared to those of other agents. *Antimicrob Agent Chem* 2002;47:1148-50.
89. Bryson HM, Spencer CM. Quinupristin-dalfopristin: antibacterial activity, pharmacokinetic profile, therapeutic trials, tolerability and current status-*Drugs* 1996;52:406-15.
90. Lamb HM, Figgitt DP, Faulds D. Quinupristin/dalfopristin: A review of its use in the management of serious gram-positive infections. *Drugs* 1999;59:1061-97.
91. Wesson KM, Lerner DS, Silverberg NB, et al. Linezolid, quinupristin/dalfopristin, and daptomicin in dermatology. *Clin Dermatol* 2003;21:64-70

INFECCIÓN CUTÁNEA POR CITOMEGALOVIRUS EN RELACIÓN CON EL MECANISMO PATOGENICO DEL VITÍLIGO GENERALIZADO DE INICIO RECIENTE

Cytomegalovirus skin infection in relation with the initial pathogenic mechanism of early generalized Vitiligo

Carlos Galarza¹, Gerardo Ronceros¹, Willy Ramos¹, Alex Ortega¹, Raquel Oré², Jack Ávila¹, Humberto Chía¹, Rosa Meléndez³, Ernesto Ráez³, Jorge Hurtado¹, María Escalante³, Inés León³, Gisella Lindo¹, Jorge Hanco¹, Deny Gámez¹

RESUMEN

OBJETIVO: Demostrar la asociación de la infección cutánea por citomegalovirus en pacientes con vitiligo generalizado de inicio reciente. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio de casos y controles realizado de marzo a diciembre del 2003. Se conformaron dos grupos para la investigación: un grupo de 30 pacientes con diagnóstico de vitiligo generalizado de inicio reciente y otro grupo control conformado por 30 sujetos sanos. De todos los pacientes se obtuvo muestras de piel a las que se realizó Reacción en Cadena de la Polimerasa para genoma de citomegalovirus y exámenes histopatológicos con tinciones hematoxilina-eosina. **RESULTADOS:** Se encontró que 23 pacientes con vitiligo (76.6 %) fueron positivos para genoma de citomegalovirus en Reacción de cadena de polimerasa, mientras que sólo siete controles (23.3%) resultaron positivos. Se encontró diferencia estadística significativa para infección por citomegalovirus en los pacientes con vitiligo versus los controles con un OR = 10,7 (95 %: IC 3,47 - 33,1) (p < 0,001). El examen histopatológico para citomegalovirus fue negativo en el grupo de pacientes con vitiligo reciente y los controles. **CONCLUSIONES:** Existe asociación entre infección cutánea por citomegalovirus y vitiligo de inicio reciente en un grupo selecto de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Vitiligo, Citomegalovirus.

Dermatol Perú 2004; 14: 181-184

SUMMARY

Objective: To demonstrate the association between skin infection by cytomegalovirus in patients with early generalized vitiligo. **SUBJECTS AND METHODS:** case and control study, implemented since March until December 2003. We adapted two groups: case group conformed by 30 patients with the recently diagnosis of vitiligo and a group formed by 30 healthy controls. From all patients we got skin samples, which were assessed by Polymerase Chain Reaction for cytomegalovirus genome and histopathologic test with hematoxylin-eosin stain. **RESULTS:** we found out that 23 patients with vitiligo (76.6%) were positive for cytomegalovirus genome by polymerase chain reaction test, while only 7 controls (23.3%) were positive for it. We found significant statistically difference

for cytomegalovirus infection in patients with vitiligo versus controls with OR = 10.7 (95 %: IC 3.47 - 33.1) (p < 0,001). The histopathologic evaluation was negative for the vitiligo and control patients groups. **CONCLUSIONS:** There is an association between skin infection by cytomegalovirus and early generalized vitiligo in a selected patients group.

Key words: Vitiligo, Cytomegalovirus.

INTRODUCCIÓN

El vitiligo es un desorden pigmentario cutáneo idiopático adquirido caracterizado por la destrucción de los melanocitos. Se asocia comúnmente a varias enfermedades autoinmunes (enfermedad autoinmune de la tiroides, anemia pernicioso, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, etc). Se manifiesta por la aparición progresiva de máculas acrómicas con distribución característica (de gran repercusión estética) debido a múltiples factores causales que ocasionan destrucción del melanocito⁽¹⁻⁴⁾.

1 Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

2 Centro de Investigaciones de Bioquímica y Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

3 Instituto de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

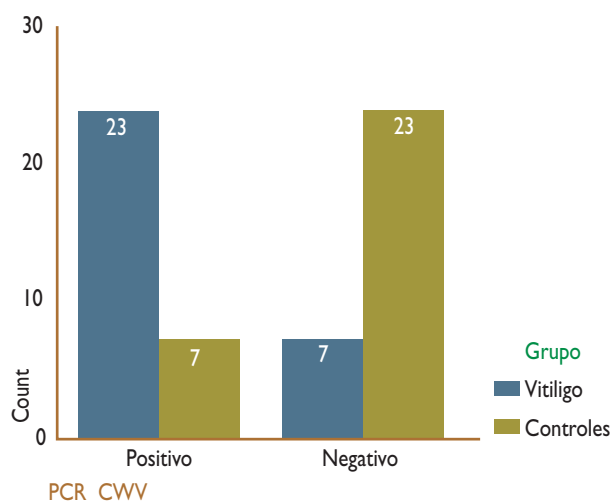


Figura 1.

La etiología del vitiligo es aún desconocida y los estudios sugieren que intervienen factores predisponentes (genéticos) y factores precipitantes (ambientales), por lo que se han propuesto algunas hipótesis como la autoinmune, citotóxica, neural y bioquímica. A pesar de que la patogenia del vitiligo es desconocida, en los últimos años se han realizado considerables avances, sin embargo, ninguna de estas teorías puede explicar por sí sola la etiología y patogenia de la enfermedad⁽⁵⁻¹²⁾.

Recientemente la infección viral ha sido implicada en la patogénesis de una variedad de enfermedades autoinmunes por lo que se ha planteado la posibilidad de que esto también ocurra en el vitiligo. Se ha buscado determinar la presencia de genomas virales mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los virus de herpes simple, varicela-zoster, citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr y HTLV-1 en la piel de estos pacientes. Los estudios han mostrado controversial asociación con CMV.

Grimes y col. en 1996 realizaron un estudio en 29 pacientes con vitiligo y 22 controles. En el grupo de pacientes con vitiligo, 11 (38 %) fueron positivos para genoma viral de CMV, mientras que todos los controles resultaron negativos, concluyendo que la infección por CMV podría actuar como posible desencadenante de vitiligo⁽¹³⁾.

En el 2001 Sanad y col. publicaron un estudio⁽¹⁴⁾ en el cual habían estudiado 18 pacientes con vitiligo, 11 de ellos con enfermedad activa menor de un año y 7 pacientes con enfermedad estable y de larga duración (3.2 años en promedio); DNA de citomegalovirus fue demostrado en 6 pacientes con enfermedad activa (6/11) (54.5%). Ninguno de los

casos de vitiligo estable ni controles fueron positivos para DNA viral. Akar y col. (2002)⁽¹⁵⁾ por otro lado, luego de evaluar 34 pacientes (12 con enfermedad progresiva y 22 con enfermedad estable) no encontraron infección por CMV en muestras de piel obtenidas por biopsia en ninguno de ellos. Los resultados de estos estudios no son categóricos pero sugieren que la infección viral podría actuar como factor desencadenante en un grupo selecto de pacientes^(13,14).

Existen pocos estudios acerca de infección viral en piel de pacientes con vitiligo y sus resultados no han sido concluyentes. Son necesarios mayores estudios para determinar el verdadero papel de ésta en el mecanismo patogénico inicial del vitiligo. Por ello se planteó el siguiente objetivo: demostrar la asociación de infección cutánea por CMV en pacientes con diagnóstico de vitiligo generalizado de inicio reciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño corresponde a un estudio de casos y controles realizado en el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de marzo a diciembre del 2003. Los pacientes fueron captados en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima – Perú).

Pacientes y controles

Se seleccionaron 30 pacientes con lesiones activas de inicio reciente (3 a 12 meses) de vitiligo generalizado sin enfermedades autoinmunes concomitantes, quienes otorgaron consentimiento informado por escrito. Los controles fueron 30 voluntarios sanos pareados por edad y sexo.

Métodos

Se obtuvo muestras de piel mediante biopsia (con punch de 2 mm) a las que se les realizó Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para detectar genoma de CMV.

Reacción en cadena de la polimerasa

Las muestras para PCR se procesaron en el Laboratorio de Patología del Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen y el Instituto de Patología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos; el estudio histopatológico (hematoxilina-eosina e Inmunoperoxidasa) se realizó en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Nacional EsSalud Guillermo Almenara Irigoyen.

Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados se empleó el programa estadístico SPSS versión 11.0. Todos los cálculos se realizaron con un intervalo de confianza del 95 %, y los resultados fueron expresados en valores medios y desviaciones



Figura 2. Mano de paciente con diagnóstico de vitiligo generalizado

estándar respectivas. Para el análisis de variables se empleó las pruebas estadísticas U de Mann-Withney y chi cuadrado. Para evaluar el riesgo se empleó el odds ratio y se calcularon los intervalos de confianza respectivos.

RESULTADOS

De los pacientes con vitiligo, 23 (76.6 %) fueron positivos para genoma de CMV mediante PCR mientras que sólo 7 controles (23.3 %) resultaron positivos (Figura 1). Se encontró diferencia estadística significativa para infección por CMV en los pacientes con vitiligo versus los controles ($p < 0.001$).

Se calculó el odds ratio (OR) de los pacientes positivos para CMV en los grupos de pacientes con vitiligo y controles encontrándose un OR de 10,7 (95% IC 3,47 – 33,1).

La evaluación histopatológica para citomegalovirus fue negativa para pacientes con vitiligo y para los controles.

DISCUSIÓN

El CMV es un miembro de la familia herpesviridae cuya prevalencia de anticuerpos indica infección del 40 – 100 % de adultos a nivel mundial⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. A menudo la primoinfección en niños y adultos sanos se manifiesta mediante un síndrome de mononucleosis infecciosa, la infección en la mayoría de casos se mantiene subclínica, seguida por un largo período de latencia. Las manifestaciones cutáneas de la infección por CMV son poco comunes e inespecíficas⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Nuestro estudio encontró asociación entre infección cutánea por CMV y vitiligo, lo cual corrobora los resultados encontrados por Grimes y col. y Sanad y col., mostrando

que el CMV puede actuar como factor desencadenante de vitiligo en individuos probablemente con predisposición genética.

La frecuencia de infección por CMV es más alta en ambos grupos de investigación (72.7% en pacientes con vitiligo y 22.8% en los controles) que la reportada en países del primer mundo como las reportadas por Sanad y col. (54.5%), Grimes y col. (38%) en pacientes con vitiligo y 0% en controles y el reporte de Akar y col. que no encuentra infección en 34 pacientes con vitiligo.

Nosotros atribuimos esta diferencia a que la prevalencia de enfermedades infecciosas (incluyendo las virales) es mayor en países del tercer mundo, lo cual mostraría la importancia de estos resultados en este último grupo de países.

La detección de CMV en nuestro estudio fue realizada mediante PCR, la cual es una prueba de alta sensibilidad y especificidad capaz de detectar CMV aún cuando éste no sea detectado por otras técnicas⁽¹⁸⁻²²⁾.

Se han involucrado múltiples teorías en el mecanismo patogénico que involucra la muerte del melanocito en el vitiligo siendo la más aceptada la autoinmune⁽²³⁾, sin embargo, nuestros resultados mostrarían que al menos en el vitiligo de reciente inicio sería importante la infección viral por Citomegalovirus.

En conclusión, nuestros hallazgos sugieren que la infección viral de la piel por CMV puede tener un rol importante en la patogénesis del vitiligo generalizado de reciente inicio. La infección cutánea por CMV puede actuar como desencadenante de vitiligo en una fracción de pacientes, probablemente en los genéticamente predispuestos⁽²⁴⁾.

Agradecimientos

Al Dr. César Gutiérrez, Magíster del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), por la revisión crítica del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kovacs SO. Vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:647-66.
2. Margasin SM. Vitiligo. *Piel* 2000; 15:436-41.
3. Burton JL, Champion RH, Breathnach SM, Burn DA. Vitiligo in: *Rook Textbook of Dermatology*. R.H. Champion, J.L. Burton & F.J.G. Ebling. Eds. 6th ed. London Blackwell Science Inc; 1998.p. 1802-05.
4. Nordlund JJ, Ortonne JP: Vitiligo vulgaris. In: King R, Nordlund J, Boissy R, Hearing V, eds. *The Pigmentary System: Physiology & Pathophysiology*. New York: Oxford University Press Inc; 1998: 513-40.
5. Schwart RA, Janninger Z. Vitiligo. *Cutis* 1997; 60:239-43.
6. Hann SK, Lee HJ. Segmental Vitiligo: Clinical findings in 208 patients. *J Am Acad Dermatol* 1996, 35: 6712-4.
7. Van den Wijngaard R, Wuankowicz-Kalinska A, Pals S, Weening H, Das P. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo. *Lab Invest* 2001; 81:161-8.
8. Das SK, Majunber PP, Majundar TK, Halder B. Studies on vitiligo II. Familial aggregation and genetics. *Genet Epidemiol* 1985; 2:255-62.
9. Park S, Albert DM, Bologna JL. Ocular manifestations of pigmentary



- disorders. *Dermatol Clin* 1992; 10:602-22.
10. Fishman P, Merinski O, Bahsrav E, Shoenfeld Y. Antibodies to tyrosinase: the bridge between melanoma and vitiligo. *Cancer* 1997; 79:1461-4.
 11. Buckley WR. Vitiligo with raised inflammatory border. *Arch Dermatol Syph* 1953;67:316-20.
 12. Ghoniun M, Grines PE, Gil G, Kell P. Natural cell-mediated cytotoxicity in vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:600-5.
 13. Grimes PE, Sevall JS, Vojdani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients of vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:21-6
 14. Sanad E, Mourab B, Nassar S, Talaat S, El Fanash M. Role of human cytomegalovirus in vitiligo: Effects on macrophages, interleukin 2 (IL-2) receptors, interferon gamma and Tenascin. *Pigm cell Res* 2001;14:385.
 15. Akar A, Yapar M, Aksakal A. Vitiligo: cytomegalovirus associated? *Pigm Cell Res* 2002; 15:134.
 16. Lee JY. Cytomegalovirus involving the skin in immunocompromised hosts. *Am J Clin Pathol* 1989; 92:96-100.
 17. Boers KE. Cytomegalovirus infection. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1999: 2450-57.
 18. Toyoda M, Carlos JB, Galera OA, et al. Correlation of cytomegalovirus DNA levels with response to antiviral therapy in cardiac and renal allograft recipients. *Transplantation* 1997; 63:957-63.
 19. Rabella N, Drew WL. Comparison of conventional and shell vial cultures for detecting cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol* 1990; 28:806-7.
 20. Einsele H, Ehninger G, Hebart H, et al. Polymerase chain reaction monitoring reduces the incidence of cytomegalovirus diseases and the duration and side effects of antiviral therapy after bone marrow transplantation. *Blood* 1995; 8:2815-20.
 21. The TH, van der Ploeg M, van der Berg AP, et al. Direct detection of cytomegalovirus in peripheral blood leukocytes: a review of the antigenemia assay and polymerase chain reaction. *Transplantation* 1992; 54:193.
 22. Boeckh M, Woogard PM, Stevens-Ayers T, Ray CG, Bowden RA. Factors influencing detection of quantitative cytomegalovirus antigenemia. *J Clin Microbiol* 1994;32:832.
 23. Skreekumar GP, Smith JR, Sakathikumar A, Ponce de León F. Analysis of the effect of endogenous viral genes in the Smith Line Chicken model for autoimmune vitiligo. *Am J Pathol* 2000; 156:1099-107
 24. Zhang X, Liu JB, Li M, Xiong Q, et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic model for vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:383-90

TRATAMIENTO DEL MOLUSCO CONTAGIOSO CON HIDRÓXIDO DE POTASIO AL 15% EN SOLUCIÓN ACUOSA

Treatment of molluscum contagiosum with 15% potassium hydroxide (KOH) aqueous solution

Daniel Hinostroza-Da-Conceicao¹, Angélica Beirana-Palencia²

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la eficacia del hidróxido de potasio (KOH) al 15% en solución acuosa en el tratamiento tópico del molusco contagioso. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio clínico comparativo, prospectivo y longitudinal. Se incluyeron 24 pacientes quienes integraron 2 grupos (KOH vs placebo), con diagnóstico clínico de molusco contagioso en la consulta externa del Centro Dermatológico 'Ladislao de la Pascua' (México) desde el 1 de abril al 30 de junio del 2001. **RESULTADOS:** La incidencia de molusco contagioso en el primer semestre del 2001 fue de 4,3 x 1000; en el grupo con medicamento la relación mujer/varón fue de 3,6 y en el grupo placebo 1; en ambos el grupo etario más afectado fue el de 0 a 5 años; el promedio de lesiones en el grupo con medicamento fue de 18,5 y en el de placebo fue 14,7; en los dos grupos el tronco fue la zona más afectada (83,3%); el tiempo de evolución con la enfermedad en ambos grupos fue 14,9 meses; se asoció dermatitis atópica en 28,57% del primer grupo y en 10% del segundo; la hiperpigmentación residual se presentó en más del 70% en ambos grupos. Al final del tratamiento en el grupo con KOH: 57% curaron, 37,7% tuvieron mejoría moderada y 7,14% mejoría leve; en el grupo con placebo 30% curaron, 30% mejoría moderada, 20% mejoría leve, 10% sin cambios y 10% empeoró. **CONCLUSIÓN:** El 21,4% que recibió KOH al 15% se curó antes de los 30 días y aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa es un tratamiento efectivo, seguro y de fácil aplicación.

PALABRAS CLAVE: Hidróxido de potasio, Molusco contagioso.

Dermatol Perú 2004; 14: 185-191

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of 15% potassium hydroxide (KOH) aqueous solution in molluscum contagiosum (MC) topic treatment. **MATERIAL AND METHODS:** prospective, longitudinal, clinic comparative study. Twenty four patients were included in two groups (KOH vs placebo) with MC clinically diagnose at external consulting room of 'Ladislao de la Pascua' Dermatology Institute (Mexico) between April first to June 30, 2001. **RESULTS:** Incidence of MC in the first semester 2001 was 4,3 x 1000; Female/male ratio in KOH group was 3,6 and one in placebo group; the age group most common affected was 0 to 5 years old, average number lesions was 18,5 in KOH group and 14,7 in placebo group; the trunk was most involved (83,3%) and 4,9 months was the average time with lesions in both groups. Atopic dermatitis was associated in 28,57% and 10%

in KOH and placebo group respectively; residual hyperpigmentation was the most frequent adverse event in both groups. At the end of treatment with KOH 57% healed, 35,7% had moderately improvement, 7,14% mild improvement and with placebo 30% healed, 30% had moderately improvement, 20% mild improvement, 10% no change and 10% get worsed. **CONCLUSIONS:** Of the total of patients 21,4% healed before 30 days of treatment with 15% KOH. Although wasn't statistical difference with placebo it is a safe, effective and easy treatment.

KEY WORDS: Potassium hydroxide, Molluscum contagiosum.

INTRODUCCIÓN

El molusco contagioso (MC) es una infección viral que afecta la piel y ocasionalmente las mucosas y se manifiesta como un tumor benigno⁽¹⁻⁴⁾. Es una lesión frecuente, contagiosa y autolimitada, aunque puede permanecer sin cambios por meses o años^(1,5). Al MC se le conoce también con

¹ Médico asistente del Servicio de Dermatología del Centro Médico Naval, Lima, Perú

² Jefa del Servicio de Dermatología Pediátrica del Centro Dermatológico 'Ladislao de la Pascua', México.



el nombre de Molusco sebáceo de Hebra⁽⁶⁾. Esta dermatosis es causada por el virus del molusco contagioso (VMC) que pertenece a la familia Poxviridae⁽⁷⁻¹⁰⁾ y al género *Molluscipoxvirus*^(1,5).

Su distribución es mundial^(7,8,11), la prevalencia global es de 2 al 5%⁽⁵⁾, en Nueva Guinea es de 3,3% y en Alaska del 3,5%⁽¹²⁾.

Se ha comprobado que las personas adultas son resistentes a la infección⁽³⁾, aunque puede desarrollarse en sujetos con déficits inmunitarios⁽⁶⁾, en este grupo de edad la incidencia más alta ocurre en personas entre los 20 y 29 años⁽⁵⁾. En pacientes con sida la prevalencia está entre 15 y 18%, principalmente en homosexuales.

El 35% de los familiares puede contagiarse⁽⁵⁾. En un estudio realizado en Australia el riesgo de adquirir la infección es tres veces mayor en personas que comparten un baño con esponja⁽¹³⁾ y menor en quienes comparten toallas o nadan en el mismo sitio⁽³⁾.

Aunque la enfermedad es estrictamente humana, existen reportes que describen lesiones clínicas e histopatológicas en chimpancés⁽⁵⁾, canguros en cautiverio⁽³⁾ y en caballos⁽¹⁴⁾.

Se contagia por contacto directo, por fómites y por vía sexual^(3,8). El período de incubación varía de 14 a 180 días^(1,3,6).

No existe terapia específica, el objetivo es eliminar las lesiones de forma local o sistémica para prevenir la autoinoculación o el contagio a otras personas. Puede usarse curetaje, extracción con aguja, electrodesecación, crioterapia, parche con cinta adhesiva, medicamentos tópicos diversos^(11,12), griseofulvina, cimetidina, metisazona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico comparativo, prospectivo, longitudinal.

La población estudiada estuvo conformada por pacientes de cualquier edad y sexo que acudieron a la consulta externa del Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua (CDP) con diagnóstico clínico de MC, con consentimiento informado y firmado, en el lapso del 1° de abril al 30 de junio del 2001.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico de MC de cualquier edad y sexo. Y, firma de carta de consentimiento para el tratamiento

Criterios de exclusión

Pacientes con inmunosupresión (cáncer, tratamiento con esteroides sistémicos o inmunosupresores, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida, diabetes mellitus, inmunodeficiencia congénita o adquirida). Pacientes que hayan recibido tratamiento un mes previo al día de consulta.

Criterios de eliminación

Pacientes que no acudan a dos citas de control; pacientes que no toleren el medicamento; pacientes que soliciten cambio de medicamento.

Se incluyeron 46 pacientes que acudieron a la consulta externa del CDP con el diagnóstico clínico de MC. Se formaron dos grupos referidos de la consulta externa del CDP y se registraron en la cédula de recolección de datos; en forma alterna se proporcionó al primer paciente (número impar) KOH al 15% en solución acuosa (medicamento en estudio) y al siguiente paciente (número par) se le dio agua destilada (placebo); éstos se proporcionaron en un frasco de vidrio ámbar que contenía la cantidad de 30 mL de cada sustancia, ambos del mismo tamaño. Se indicó la aplicación del medicamento una vez por la noche estrictamente sobre cada lesión suspendiéndose cuando el paciente o el responsable en aplicar el tratamiento considerara que la lesión (es) desapareciera o cuando acudió a una consulta de control y el médico investigador lo juzgó necesario.

Evaluación clínica terapéutica

Cada paciente tuvo consulta de seguimiento a los 15, 30, 60 y 90 días para valorar evolución y tolerabilidad del tratamiento. Para la valoración global al final del tratamiento se contó el número de lesiones en cada paciente y se establecieron cuatro escalas: sin cambio (ninguna modificación de la lesión), mejoría leve (desaparición hasta el 49% del total de lesiones), mejoría moderada (desaparición del 50% al 99% del total de lesiones) y curación (desaparición total de lesiones).

El control fotográfico se llevó a cabo con todos los pacientes al inicio y al final del tratamiento.

Descripción de variables y métodos de evaluación.

Independiente: tratamiento con KOH al 15% en solución acuosa o placebo; dependientes: número de lesiones, omplificaciones al final del tratamiento; eventos adversos durante el tratamiento; evaluación clínica al final del tratamiento.

En los pacientes se evaluó sexo (masculino, femenino), edad en años y topografía de las lesiones (cara, cuello, tronco, extremidades superiores e inferiores).

Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de tendencia central y frecuencia para las variables clínicas y epidemiológicas. Para evaluar la eficacia del método se tomaron en cuenta cuatro parámetros: sin cambio (ninguna modificación de la lesión), mejoría leve (desaparición menores al 50% de lesiones), mejoría moderada (desaparición del 50% al 99% del total de lesiones) y curación (desaparición total de lesiones).



La tolerabilidad del medicamento en relación al dolor y ardor se realizó con una escala subjetiva de cero a tres; donde la ausencia de sintomatología se calificó con cero, la leve con uno, la moderada con dos y la severa con tres.

La validación de la frecuencias observadas se realizó con la χ^2 de Pearson, una tabla de contingencia de 2 x 5 para muestras independientes y mediciones en escala nominal con una probabilidad menor o igual a 0,05 (confiabilidad de 95%).

RESULTADOS

Se revisó el archivo clínico del CDP desde el año 1996 al primer semestre del 2001. Respecto a la incidencia se observa una tendencia que va en aumento desde 1996 donde se registraron 2,62 x 1000 casos y hasta el primer semestre del 2001 que se calculó en 4,3 x 1000 casos. Figura 1.

Se incluyeron en el estudio 46 pacientes y se eliminaron 22. Terminaron el estudio 24 pacientes (16 mujeres y ocho varones), los cuales quedaron incluidos en dos grupos: el primero recibió KOH al 15% y lo conformaron 14 pacientes, y el segundo recibió placebo y se formó con 10 pacientes. Su distribución por sexo y edad es mostrada en la Figura 2.

En el grupo de KOH los pacientes presentaron un rango que fluctuó desde 1 a 51 lesiones al inicio del estudio. En contraste, el grupo placebo tuvo un menor rango, desde 3 a 21 lesiones como se muestra en la Figura 3.

En ambos grupos la localización más frecuente fue el tronco (83,3%), seguido por las extremidades inferiores (29,1%), cabeza (25%), extremidades superiores (20,8%) y el cuello (12,5%). En general hubo distribución homogénea de las lesiones. Figura 4.

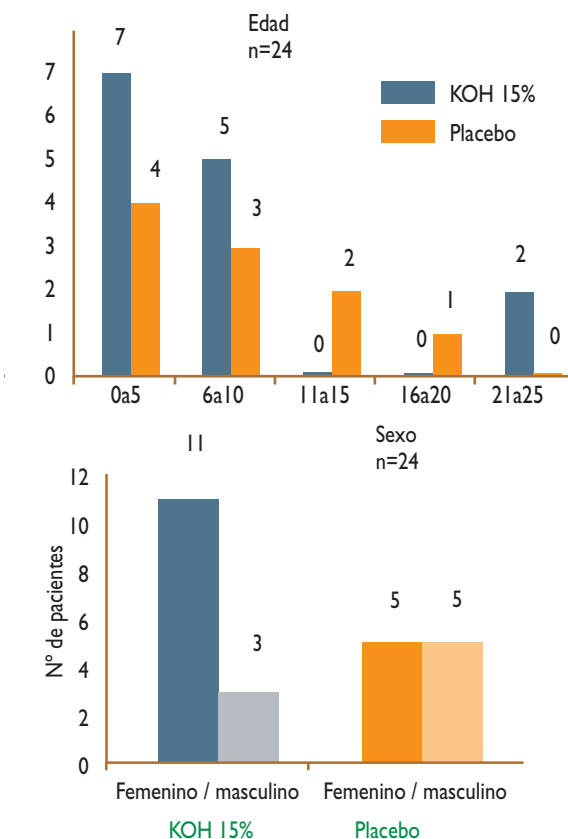


Figura 2. Características epidemiológicas

En el grupo con KOH al 15%, cuatro pacientes (28,57%) tenían, además, dermatitis atópica y uno (7,14%), verrugas planas.

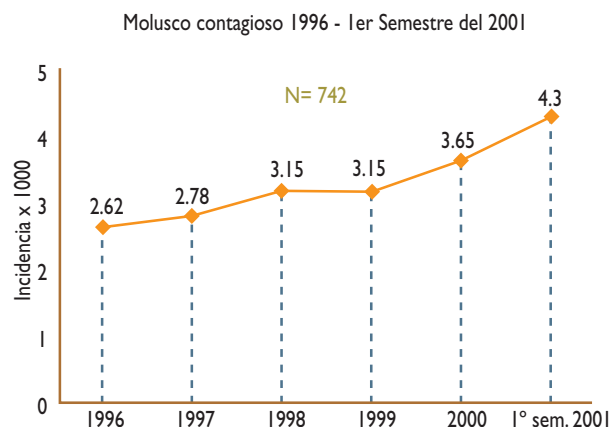


Figura 1.

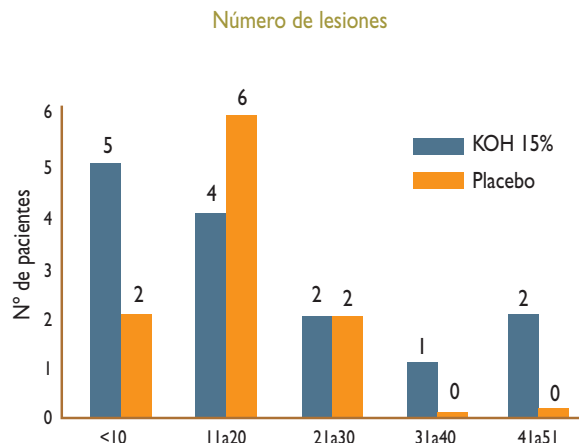


Figura 3.

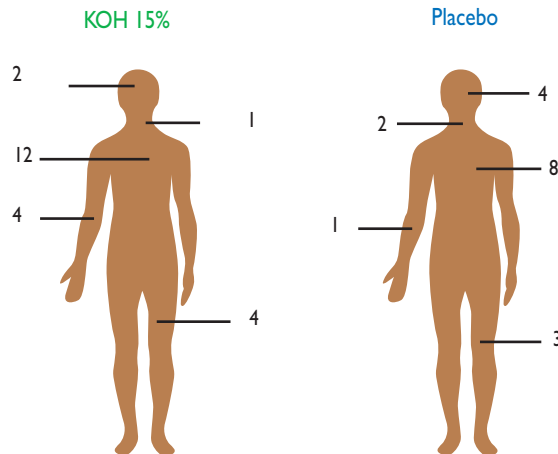


Figura 4.

En el grupo con placebo; un paciente (10%) tenía dermatitis atópica y otro (10%) dermatitis solar hipocromiante. Figura 5.

En el grupo KOH se presentó con mayor frecuencia sensación de ardor en el 92,85% de pacientes, seguido de hiperpigmentación residual en el 71,42%, hipopigmentación en el 50%, ulceración en 28,57%, cicatrices en 14,25% y dolor en un paciente (7,14%). En el grupo con placebo se registró con mayor frecuencia en orden decreciente: hiperpigmentación (70%), sensación de dolor en 20%, ardor en 20%, cicatrices en un paciente (10%) y ulceración en un paciente (10%). El número de pacientes con efectos adversos es mostrado en la Figura 6.

En el grupo con KOH, a los 30 días de tratamiento 3 pacientes (21,4%) curaron y 6 (42,8%) tuvieron mejoría moderada. Al final del tratamiento 8 pacientes (57%) curaron, 5 (35,7%) tuvieron mejoría moderada y 1 (7,14%), mejoría leve.

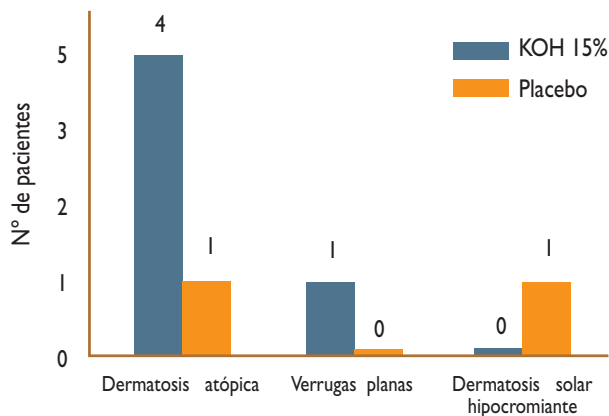


Figura 5.

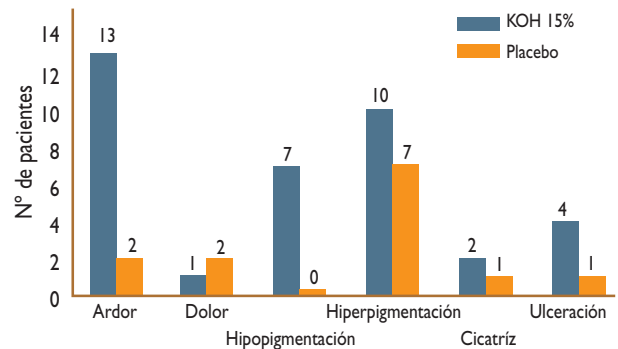


Figura 6.

En el grupo placebo a los 30 días ninguno había curado, cinco (50%) tuvieron mejoría moderada, dos (20%) mejoría leve, uno (10%) sin cambios y uno (10%) empeoró. Al término del tratamiento tres (30%) curaron, tres (30%) tuvieron mejoría moderada, dos (20%) mejoría leve, uno (10%) sin cambios y uno (10%) empeoró.

El KOH al 15% en solución acuosa mejoró al 43% de los pacientes y curó al 57% al final del estudio; en el grupo placebo el 50% mejoró, el 30% curó y el 20% no tuvo evolución satisfactoria.

Significancia estadística

Como las observaciones corresponden a muestras independientes y las mediciones se tienen en escala nominal, la prueba para contrastar las hipótesis establecidas es la χ^2 de Pearson que determina un índice probabilístico a partir de las frecuencias observadas con un intervalo de confianza de 95% y con un nivel de significancia igual o menor a 0,05 de probabilidad.

El valor crítico de chi cuadrado con 4 grados de libertad más cercano al calculado es 4,88, con una probabilidad igual a 0,30.

DISCUSIÓN

Por medio de la microscopía electrónica se ha podido determinar que el VMC es de tipo ADN, de gran tamaño (150–350 nm)^(5,6,8), tiene forma de ladrillo y es virtualmente imposible cultivarlo *in vitro* o en animales de experimentación^(1,5).

En los cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos en los queratinocitos, las partículas virales están en distintos estadios de maduración⁽¹⁵⁾, y por microscopía electrónica se han clasificado en: esférica (forma inmadura), forma de ladrillo (madura), elipsoidal (cercana a la forma madura) y formas incompletas (estado en el desarrollo de la envoltura viral)⁽¹²⁾.



El virus codifica varios genes para evadir la respuesta del huésped⁽¹⁶⁾ y sintetiza proteínas que intervienen con la respuesta inmune celular y humoral normal⁽¹⁷⁾. Por ejemplo, la secuencia del genoma del VCM tipo 1 contienen una región que semeja la quimiocina humana^(17,18) la cual bloquea la respuesta quimiotáctica de la proteína inflamatoria del macrófago 1-alfa, por consiguiente se altera el mecanismo de inmunidad celular. En otro estudio⁽¹⁹⁾ se demostró que el VMC tiene una selenoproteína homóloga a la glutatión peroxidasa, la selenoproteína protege a los queratinocitos humanos contra efectos citotóxicos de la radiación ultravioleta y del peróxido de hidrógeno, por lo tanto el virus se defiende también contra agentes ambientales. Por otro lado expresa una proteína (MC159) que lo protege contra la apoptosis inducida por el Factor de Necrosis Tumoral R1 y por el ligando de Fas⁽²⁰⁾. Otra estructura que limita la respuesta celular inmune es la membrana que protege a los viriones⁽²¹⁾.

El material lipídico expuesto del saco viral, que es una membrana delgada que rodea a los viriones dentro de las células infectadas y que provee una barrera efectiva a la vigilancia inmunológica del huésped⁽²¹⁾, puede contribuir al proceso inflamatorio⁽²⁰⁾ ya que se supone que el trauma o manipulación de las lesiones permite la exposición de los antígenos virales al sistema inmune resultando en la amplificación de la respuesta inflamatoria con la subsecuente desaparición de las lesiones⁽²²⁻²⁴⁾. Es posible que las alteraciones de los queratinocitos afecten la migración de las células de Langerhans a la epidermis⁽²⁵⁾.

Desde el año 1996, la tendencia de los pacientes afectados por primera vez con esta enfermedad en el CDP ha ido en aumento, probablemente porque los pacientes se han concientizado más por problemas de piel y por lo tanto acuden con mayor frecuencia a consulta y/o porque se ha mejorado en el diagnóstico.

El grupo etario más afectado fue el escolar; esto coincide con lo reportado en la literatura^(3,6) debido a que tienen contacto estrecho entre ellos al participar de juegos y practicar deportes en equipo.

El sexo femenino predominó en el grupo con KOH (3:1) y no hubo diferencia en el grupo con placebo (1:1). Lo primero es opuesto a lo mencionado por otros autores donde predominan los varones^(3,6). La explicación en este trabajo puede radicar en que las mujeres consultan más por cuestiones estéticas o por interés personal. En relación a la cantidad de lesiones, el promedio en ambos grupos fue 16.6.

Las lesiones se inician como neoformaciones que miden generalmente de 2 a 6 mm, aunque pueden llegar a medir 3 cm^(3,6), son hemisféricas, cupuliformes, lisas, del color de la piel o perladas, algunas (20%) tienen una umbilicación

central⁽²⁶⁾; la base es levemente eritematosa y son de consistencia firme^(3,6). Se localizan en cualquier parte del cuerpo e incluso pueden afectar mucosas, generalmente se agrupan en un área específica, pero pueden estar diseminadas en personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida, siendo un marcador de enfermedad avanzada⁽²⁷⁾. En nuestro estudio la localización predominante fue el tronco, lo cual es compatible con lo reportado en el trabajo de Boschert en 1999⁽²⁶⁾.

Las lesiones son asintomáticas en la mayoría de los pacientes^(3,25), aunque en el 10% de los casos puede haber prurito y desarrollarse una reacción eccematosa⁽⁶⁾.

El diagnóstico se hace clínicamente y en algunos casos dudosos puede efectuarse biopsia con tinción H-E donde se encuentran los cuerpos de molusco o de Henderson-Paterson; el 90% de los pacientes posee Ac tipo Ig G. Puede realizarse microscopía electrónica, PCR, Elisa, e inmunohistoquímica.

El diagnóstico diferencial incluye verrugas virales, fibromas, queratoacantoma, histiocitoma, xantogranuloma, siringomas.

La literatura médica en general trata brevemente el manejo del MC; en los últimos años se le ha dado más importancia debido al aumento de la incidencia especialmente en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

A pesar de las numerosas opciones terapéuticas, hasta el momento no existe una terapia específica antiviral para esta infección debido a la imposibilidad de cultivar el virus y/o transmitirlo a modelos animales.

Se sugiere iniciar el tratamiento con sustancias que no produzcan dolor y/o cicatriz. En las personas inmunocompetentes las lesiones desaparecen en un período de meses o años; sin embargo se recomienda el tratamiento para disminuir el riesgo de autoinoculación en otras partes del cuerpo o el contagiar a otras personas.

Existen pocos estudios controlados relacionados al tratamiento del MC y la mayoría de ellos ha sido publicada como 'anécdotas'⁽¹²⁾. Se piensa que algunos tratamientos actúan estimulando una respuesta inmunológica posterior a lesionar la epidermis; éste sería el mecanismo de acción del KOH en solución acuosa de acuerdo a los resultados de un estudio realizado hasta la fecha en Brasil por Romiti y col., concluyendo que es efectivo y seguro en niños⁽²³⁾.

El tiempo de evolución del padecimiento fue de 4,9 meses en ambos grupos y esto es importante al momento de explicar que las lesiones realmente se eliminaron por la terapéutica y no porque involucionaron espontáneamente.



La enfermedad dermatológica más frecuentemente asociada fue la dermatitis atópica; coincidiendo con lo mencionado por López⁽⁵⁾.

Antes de asistir a la consulta médica el 37,5% de los pacientes había utilizado otros tratamientos sin obtener mejoría. En ambos grupos el evento adverso más frecuente fue la hiperpigmentación; en el grupo con KOH se presentó ardor temporal posterior a su aplicación en el 92,85% de pacientes, esto es común a otros preparados tópicos utilizados para MC. Durante la evaluación clínica, parte del grupo que recibió KOH (21,4%) obtuvo curación a los 30 días de tratamiento, esto no ocurrió en el grupo con placebo.

Analizando los resultados obtenidos hemos llegado a la conclusión que a pesar de que no se pudo comprobar diferencia estadísticamente significativa entre la aplicación de KOH y placebo, lo que probablemente se explica porque el tamaño de la muestra fue insuficiente, el KOH al 15% en solución acuosa es un tratamiento tópico efectivo y seguro para MC; además es de fácil aplicación y resulta económico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lewis E, Lam M, Crutchfield CE. An update on molluscum contagiosum. *Cutis* 1997; 60:29-34
- Bugert JJ, Melquist NV, Darai G. Mapping of mRNA transcripts in the genome of molluscum virus: transcriptional analysis of the viral slam gene family. *Vir Gen* 2000; 21:189-92
- Lowy D. Molluscum contagiosum. En: Fitzpatrick T. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill 1997; 2478-81
- Ghura HS, Camp DR. Scarring molluscum contagiosum in patients with severe atopic dermatitis: report of two cases. *Br J Dermatol* 2001; 144:1094-5
- López JL. Epidemiología y estructura molecular del virus Molluscum contagiosum. *Piel* 1998; 3:6-8
- Arenas R. *Dermatología, atlas, diagnóstico y tratamiento*. Mexico: McGraw-Hill Interamericana 1997; 548-9
- Smith KJ, Yeager J, Skelton HG. Molluscum contagiosum: its clinical, histopathologic, and immunohistochemical spectrum. *Int J Dermatol* 1999; 38: 664-72
- Epstein W. Molluscum contagiosum. *Sem Dermatol* 1992; 11:184-9
- Yamashita H, Uemura T, Kawashima M. Molecular epidemiologic analysis of Japanese patients with molluscum contagiosum. *Int J Dermatol* 1996; 35: 99-105
- Gottlieb S, Myskowski P. Molluscum contagiosum. *Int J Dermatol* 1994; 33:453-61
- Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, Skelton H. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg* 2000; 4:76-82
- Gonzales Márquez G. Estudio comparativo del uso de criocirugía vs. ácido tricloroacético a saturación en pacientes con sida de la Clínica de Enfermedades de Transmisión Sexual del Centro Dermatológico Pascua 1998. (Tesis)
- Choong KY, Roberts LJ. Molluscum contagiosum, swimming and bathing: a clinical analysis. *Australas J Dermatol* 1999; 40:89-92
- Thompson CH, Yager JA, Van Rensburg IB. Close relationship between equine and human molluscum contagiosum virus demonstrated by in situ hybridization. *Res Vet Sci* 1998; 64:157-61
- Garcla J, Vicente, et al. Molluscum contagiosum. Estudio clinicopatológico y ultraestructural. *Med Cut ILA* 1988; 16:503-6.
- Payne D, Yen A, Tyring S. Coinfection of molluscum contagiosum with human papillomavirus. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:641-4
- Krathwohl MD, Hromas R, Brown DR, et al. Functional characterization of the C-C chemokine-like molecules encoded by molluscum contagiosum virus types 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:9875-80
- Smith KJ, Yeager J, Skelton HG. Molluscum contagiosum: the clinical, histopathologic and immunohistochemical spectrum of disease. *Am J Dermatopathol* 1999; 21:90
- Shisler JL, Senkevich TG, Berry MJ, Moss B. Ultraviolet-induced cell death blocked by a selenoprotein from a human dermatotropic poxvirus. *Science* 1998; 279:102-5
- Bertin J, Armstrong RC, Otilie S, Martin DA, et al. Death effectors domain-containing herpes virus and poxvirus proteins inhibit both fas and TNFR1-induced apoptosis. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94:1172-6
- Guitar J, Hurt M. Pleomorphic T-cell infiltrate associated with molluscum contagiosum. *Am J Dermatopathol* 1999; 21:178-80
- Ha SJ, Park YM, Cho SH, Cho BK, Song KY. Solitary giant molluscum contagiosum of the sole. *Pediatr Dermatol* 1998; 15:222-4
- Romiti R, Ribeiro A, Grinblat B, Rivitti E, Romiti N. Treatment of molluscum contagiosum with potassium hydroxide: a clinical approach in 35 children. *Ped Dermatol* 1999; 16:228-31
- Romiti R, Ribeiro A, Grinblat B, Rivitti E, Romiti N. Evaluation of the effectiveness of 5% potassium hydroxide for the treatment of molluscum contagiosum. *Ped Dermatol* 2000; 17:495
- Viac J, Chardonnet Y. Immunocompetent cells and epithelial cell modifications in molluscum contagiosum. *J Cutan Pathol* 1990; 17:202-5
- Boschert S. Avoid scarring therapy in molluscum patients. *Skin Allerg News* 1999; 30:37
- Zoltan T. Tratamiento antiviral en enfermedades en Dermatología pediátrica. *Clín Dermatol* 1998; 16:563-76

ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO DE LA SÍFILIS

Syphilis diagnosis update

Ana Cecilia Sanguinetti-Díaz¹, Juan Rodríguez-Tafur-Dávila²

RESUMEN

El diagnóstico de la sífilis depende del cuadro clínico, la evaluación de las lesiones y de las pruebas serológicas. Las pruebas serológicas son treponémicas y no treponémicas. Las pruebas no treponémicas son empleadas como tamizaje y las pruebas treponémicas, como confirmatorias. Se consideraba hasta hace pocos años tres pruebas treponémicas estándar, FTA-ABS (*fluorescent treponemal antibody absorption test*), FTA-ABS de doble coloración y MHA-TP (microhemaglutinación), las que usan al *T. pallidum* como antígeno y se basan en la detección de anticuerpos contra componentes treponémicos. Las pruebas treponémicas se usan para verificar la reactividad de las pruebas no treponémicas, pueden ser usadas para confirmar una sospecha con evidencia clínica de sífilis, como ocurre en la sífilis tardía, y cuando las pruebas no treponémicas son no reactivas. Pero, las pruebas treponémicas son técnicamente más difíciles y costosas que las pruebas no treponémicas y algunas veces no se pueden usar para monitorear el tratamiento. Actualmente se realizan generalmente tres o más ensayos simultáneos, para el diagnóstico serológico de la sífilis. La tecnología de ADN recombinante ha permitido la purificación de antígenos treponémicos como el TpN15, TpN17, TpN47 y TmpA, su clonación y expresión, que han llevado al desarrollo de pruebas de anticuerpos treponémicos de nueva generación como el enzoinmunoensayos (EIA), el Western blot (WB), y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los EIA son muy apropiados para procesar grandes volúmenes de muestras, porque pueden ser automatizados, y obtenerse una lectura objetiva generando reportes electrónicamente, con lo que se reduce los errores en la transcripción de datos. El EIA específico para IgM contra treponema no detecta sífilis tardía, además no debe usarse como tamizaje. Sin embargo en la sífilis temprana, la prueba que detecta IgM específico, es la más sensible. El WB treponémico, se ha desarrollado como una alternativa a las pruebas FTA-ABS o MHA-TP para la confirmación del diagnóstico de la sífilis. WB se puede usar para detectar tanto IgG como IgM. En los últimos años, se han desarrollado nuevas pruebas basadas en la amplificación de ADN de *T. pallidum* y la PCR ha incrementado su sensibilidad para detectar *T. pallidum* a menos de 10 microorganismos, pero es aún una técnica que se realiza básicamente en laboratorios de investigación.

PALABRAS CLAVE: Diagnóstico; Sífilis; *Treponema pallidum*; Estructura; Serología.

Dermatol Perú 2004;14: 192-199

SUMMARY

The diagnosis of syphilis depends on clinical findings, examination of lesions for treponemes, and/or serologic tests. Serologic tests are divided into nontreponemal and treponemal tests. Traditionally nontreponemal tests are useful for screening, while treponemal tests are used as confirmatory tests. Three tests were considered standard treponemal tests: FTA-ABS, FTA-ABS double staining, and MHA-TP (The microhemagglutination assay for *Treponema pallidum* antibodies). These tests use *T. pallidum* as the antigen and are based on

the detection of antibodies directed against treponemal components. Treponemal tests are used primarily to verify reactivity in the nontreponemal tests. Although the treponemal tests also may be used to confirm a clinical impression of syphilis in which the nontreponemal test is no reactive but there is evidence of syphilis, such as might occur in late syphilis. Unfortunately, treponemal tests are technically more difficult and costly to perform than nontreponemal tests and sometimes cannot be used to monitor treatment. In actual practice, three or more assays are performed simultaneous for the serologic diagnosis of syphilis. Recombinant DNA technology involving the cloning, expression, and purification of treponemal antigens such as TpN15, TpN17, TpN47 and TmpA has led to the development of a new generation of treponemal antibody tests, such enzyme immunoassays (EIA), Western blot (WB), and polymerase chain reaction (PCR).

¹ Unidad de Inmunodiagnóstico, Departamento de Patología Clínica, Hospital Nacional Guillermo Almonacid C. EsSalud

² Profesor Asociado de Inmunología y Farmacología, Departamento de Ciencias Dinámicas de La Facultad de Medicina de La Universidad Nacional Mayor de San Marcos



EIAs are ideally suited for processing large numbers of specimens because they can be automated, results are read objectively and reports are generated electronically, reducing transcription errors. Unfortunately, EIA treponemal-specific IgM is not often detected in late syphilis and therefore, IgM-specific assays should not be used for screening. However, for early syphilis, tests that detect *T. pallidum*-specific IgM are the most sensitive. The treponemal WB, has been performed as an alternative to either the FTA-ABS or MHA-TP tests for the confirmation of the serological diagnosis of syphilis. The WB can be used to detect either *T. pallidum* specific IgG or IgM. In recent years, new diagnostic assays based on the amplification of *T. pallidum* DNA have been developed and PCR has increased the sensitivity of *T. pallidum* detection to less than 10 microorganisms, but it still remains a technique performed mostly in research laboratories.

KEY WORDS: Diagnosis; Syphilis; *Treponema pallidum*; Structure; Serology

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Se proponen hasta tres teorías para el origen de la sífilis: la teoría del nuevo mundo, que propone que la sífilis era endémica en la zona actualmente conocida como Haití y que fue llevada al viejo mundo por Cristóbal Colón; la teoría del viejo mundo o precolombina que afirma que la sífilis provenía del África central, y llegó a Europa mucho antes que Colón llegara a América y la teoría unitaria, que sostiene que todas las infecciones por treponema eran una sola entidad clínica, y sus manifestaciones variaban de acuerdo a condiciones del medio ambiente, como el clima. Lo que si está muy claro es que para 1495 la sífilis era epidémica en Europa, y que llegó a otros países como la India en 1498, a la China en 1505 y a Japón en 1569.

Durante el Renacimiento esta enfermedad tuvo varios nombres, como la gran maldición (en inglés: *the great pox*), enfermedad venérea, enfermedad francesa o Morbus Gallicus, enfermedad italiana, española, alemana o polaca. Lo cierto es que ningún país aceptaba ser el origen de la nueva plaga y cada cual la adjudicaba a sus enemigos, para los turcos por ejemplo, era la enfermedad de los cristianos. El término enfermedad francesa o Morbus Gallicus fue el más aceptado en esa época, hasta que en 1530 el poeta italiano, Girolamo Fracastoro (1483–1553), que además era astrónomo, botánico, matemático y filósofo, escribió un poema denominado '*Syphilis sive morbus gallicus*', que se traduce como 'Sífilis y la enfermedad francesa'; trataba de un pastor llamado Sífilis, que fue afectado por la enfermedad Morbus Gallicus. Como era de esperarse, rápidamente se aceptó el nuevo término para esta enfermedad, por que así no se afectaba el buen nombre de las naciones. Pero además Fracastoro, en 1546, escribió "*De contagione et contagiosis morbis et curatione*", donde formuló tres formas de transmisión para esta enfermedad, una forma directa entre humanos al igual que la sarna y la lepra, una forma indirecta a través de objetos como

ropa o a través de animales y la tercera en que estos gérmenes eran atraídos por los humores o por la peste.

Según John Hunter (1728-1793), la sífilis y la gonorrea eran una sola enfermedad y no fue hasta 1838, que Philippe Ricord demostró que eran entidades diferentes; además propuso clasificar la sífilis en primaria, secundaria y terciaria. Los primeros modelos animales corresponden a 1903, y fue Ilya Ilich Metchnikoff y Pierre Roux quienes transmitieron el agente causal de la sífilis a chimpancés, según ellos éste era un virus, y lograron la transmisión de la enfermedad entre primates, poco después dos investigadores italianos inocularon el germen en testículos y escroto de conejos⁽¹⁾

Fueron Fritz Schaudinn y Paul Hoffman, microbiólogos alemanes, quienes en 1905 realizaron las primeras observaciones al microscopio del *Treponema pallidum*, con coloración de Giemsa modificada y demostraron que la espiroqueta era el agente causal de la sífilis. Un año después August von Wassermann, patólogo alemán, modificó la técnica de fijación del complemento, utilizando hígados de recién nacidos fallecidos por sífilis, que luego se conoció como la reacción de Wassermann. En 1906, se le atribuye a Karl Landsteiner y a Viktor Mucha el desarrollo de la microscopía de campo oscuro. Landsteiner también demostró que en la reacción de Wassermann se podían usar otros tejidos, especialmente corazón bovino, luego se le añadió a la técnica original de Wassermann, colesterol y lecitina para incrementar la sensibilidad de los antígenos. En 1912 Nichols y Hough aislaron el *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum* del líquido cefalorraquídeo (LCR) de un paciente con neurosífilis y lo inocularon en testículos de conejos adultos, logrando mantener esta cepa viable, la que se denominó cepa Nichols. En 1922 Kahn desarrolló un test de floculación que no requería complemento y podía observarse microscópicamente en pocas horas^(2,3). Fue recién en 1941, que Mary Pangborn purificó la cardiolipina del corazón bovino, mediante repetidas precipitaciones con cloruro de bario, ésta se mezcla con colesterol y lecitina para formar un antígeno estable usado en la detección de anticuerpos contra la sífilis, lo que permitió el desarrollo de la prueba de VDRL⁽⁴⁾.

Nelson y Mayer desarrollaron en 1949, la primera prueba con anticuerpo treponémico, denominada prueba de inmovilización del treponema (TPI), que usaba como antígeno la cepa Nichols y complemento sérico para inmovilizar los treponemas vivos, luego se observa al microscopio de campo oscuro, su inconveniente es que es laboriosa, costosa, poco sensible y con una especificidad del 50%. En 1953, D'Allesandro y Dardanoni prepararon un antígeno de *Treponema phagedenis*, conocido como treponema de Reiter o cepa Reiter, un organismo no patógeno que a diferencia del *T. pallidum* subespecie *pallidum*, es fácilmente cultivable *in vitro*. Poco después en 1957, apareció la prueba de anticuer-



pos treponémicos fluorescentes (FTA), esta prueba tenía el inconveniente de alto porcentaje de reacciones inespecíficas con la flora normal humana y fue modificada por Deacon y Hunter en 1962, usando un sonicado de cultivos de espiroquetas de la cepa Reiter a los que se le removieron los antígenos comunes por absorción, lo que llevó al desarrollo del FTA-ABS, más sensible y específico. Rathlev en 1965 aplicó la prueba de hemaglutinación al estudio de la sífilis, utilizando eritrocitos de carnero sensibilizados con un ultrasonido de la cepa Nichols, luego la técnica fue modificada con el uso de un sorbente como el usado para el FTA-ABS. Inicialmente esta prueba se realizaba en tubo, luego evolucionó al uso de microvolúmenes denominándose microhemaglutinación para *T. pallidum* (MHA-TP)⁽³⁾.

Tanto FTA-ABS, como MHA-TP tienen gran utilidad en la actualidad, y el FTA-ABS se consideró por muchos años la prueba confirmatoria para el diagnóstico de la sífilis. Fue en 1998 que se identificó el genoma completo del *T. pallidum*, esto ha permitido el desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas altamente sensibles y específicas para la detección de anticuerpos o de componentes de la estructura de este microorganismo, mediante la producción de péptidos producidos por técnicas de ARN o ADN recombinante⁽⁵⁾.

CLASIFICACIÓN Y ESTRUCTURA

T. pallidum es una bacteria miembro de la familia Spirochaetaceae, género Treponema, conformada por cuatro especies patógenas y seis no patógenas; las especies patógenas son: *T. pallidum* subespecie *pallidum* que causa la sífilis venérea; *T. pallidum* subespecie *endemicum*, que causa la sífilis endémica o bejel; *T. pallidum* subespecie *pertenue* que produce el pian. Antes pertenecía a este grupo el *T. carateum*, que produce la pinta, pero fue separado por carecer de información genética. Las especies no patógenas se encuentran en la flora normal del tracto digestivo, tracto genital y cavidad oral.

El *T. pallidum* tiene una estructura helicoidal sumamente fina, de 6 a 15 μm de largo y 0,1 a 0,2 μm de ancho. Su composición es 70% proteínas, 20% lípidos, y 5% carbohidratos. La porción lipídica está formada por varios fosfolípidos, dentro de los que destaca la cardiolipina. El *T. pallidum* se caracteriza por tener una pared celular flexible, rodeando la pared se encuentran unas pequeñas microfibrillas, que presenta flagelos denominados endoflagelos o flagelos periplásmicos. Tapizando a la pared celular y a los endoflagelos, se encuentra una bicapa externa, similar a la estructura de las bacterias gramnegativas. La membrana externa que rodea al flagelo periplásmico es un complejo de peptidoglicano citoplasmático y un cilindro protoplásmico. Esta membrana contiene la mayoría de las proteínas integrales y abundantes lipoproteínas, siendo la más antigénica la que tiene 47 kilodaltons (kDa); se encuentra anclada por lípidos en la

membrana citoplasmática. Se ha demostrado que la membrana externa del *T. pallidum* reacciona pobremente con los anticuerpos específicos del suero de pacientes sífilíticos, su baja antigenicidad explica la persistencia de este microorganismo por largos períodos de tiempo⁽⁶⁾. Su motilidad es característica, consiste en una rápida rotación sobre su eje longitudinal; necesita un ambiente microaerófilico, rico en carbohidratos, un pH de 7,2 a 7,4, y una temperatura de 30 a 37°C, y aún no se ha logrado su cultivo exitoso *in vitro*.

Con la finalidad de estandarizar la nomenclatura de los polipéptidos identificados en *T. pallidum* se han desarrollado varias nomenclaturas. Una de las más usadas, utiliza el prefijo TnP (de *T. pallidum* Nichols) seguido de la masa molecular que posee cada uno; el gen que codifica cada polipéptido será: *tnp* (en letras minúsculas e itálicas), por ejemplo el polipéptido TnP47 es expresado por el gen *tnp47*. Existe otra denominación para los 12 genes de *T. pallidum* identificados, a los que se le asigna una letra mayúscula correlativa después del prefijo tpr (*T. pallidum repeat*) tprA, tprB, tprC, y así sucesivamente hasta tprL. La familia tpr se divide en subfamilias I, II, y III, correspondiendo a la subfamilia I tprC, D, F, I; a la subfamilia II tprE, G, J; y a la subfamilia III tprA, B, H, K, L. Esta clasificación está en relación a la homología del ADN.

También se ha designado a los polipéptidos flagelares, así tenemos los siguientes polipéptidos flagelares: TpN37a, TpN34.5, TpN33, TpN30, TpN29, y TpN27.5, que están subdivididos en clase A y clase B en función a la secuencia N-terminal o C-terminal de sus aminoácidos. Así TpN37a es una flagelina tipo A, mientras que TpN34.5, TpN33 y TpN30 son las flagelinas FlaB1, FlaB2 y FlaB3, respectivamente y corresponden al core.

A las proteínas integrales de la membrana externa se les denominó TROMP (*Treponemal rare outer membrane proteins*), y son un grupo de unas 20 proteínas denominadas principalmente en función a su masa molecular, son las que le dan la virulencia al *T. pallidum* y funcionan como porinas, adhesinas y varias de ellas también como hemolisinas. Las principales proteínas de la membrana externa son las que tienen 17, 28, 31, 45 y 65 kDa de peso molecular. También son conocidas como Tromp1 (31 kDa.), Tromp2 (28 kDa), Tromp3 (65 kDa) y TmpA (45 kDa). De estas proteínas, son exclusivas de la membrana externa, las de 28 kDa., 31 kDa, y 65kDa, ya que las de 17 kDa y 45kDa también se encuentran en la membrana interna del cilindro protoplásmico. Las lipoproteínas identificadas son: TpN47, TpN44.5, TpN39, TpN35, TpN29-35, TpN24-28, TpN17 y TpN15. Existen otras proteínas importantes como TpN60 (GroEL o antígeno común) que representa el 6% del total de proteínas del *T. pallidum*, TpN60 presenta reacción cruzada inmunológica con proteínas similares de una gran variedad de bacterias^(7,8).



RESPUESTA INMUNE A LAS PROTEÍNAS DEL *T. PALLIDUM*

El suero humano normal contiene pequeñas cantidades de anticuerpos reactivos contra los antígenos TpN47, TpN33 y TpN30 del *T. pallidum*. En la sífilis primaria y secundaria activa se encuentran anticuerpos de tipo IgM e IgG contra *T. pallidum*, pero IgM disminuye en los estadios tardíos y después del tratamiento.

Mediante WB de antígenos reconocidos por el suero sifilítico, se ha demostrado que el grado de reactividad es proporcional a la duración de los síntomas. En un modelo en conejos de la infección por *T. pallidum*, se ha observado la presencia de linfocitos reactivos en el bazo, 3 a 6 días después de la infección. Esta alta respuesta específica al antígeno se mantiene desde el décimo día hasta los 2 años después de la infección, y correlaciona con la infiltración mononuclear progresiva en el sitio primario de la infección. En el sexto día hay respuesta celular a las proteínas de 37 y 30 kDa, en el décimo día hay respuesta a las de 35, 33 y 14 kDa, esta respuesta se mantiene hasta el séptimo mes. En humanos la aparición de células periféricas reactivas a *T. pallidum* ocurre durante la sífilis tardía. Mediante electroforesis de alta resolución SDS-PAGE (*Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis*), se ha demostrado que el *T. pallidum* posee unos 30 antígenos y mediante electroforesis bidimensional se ha demostrado la presencia de cerca de 60 antígenos, de estos de mayor importancia por su utilidad diagnóstica son las de 47, 37, 35, 33, 30, 17 y 15 kDa.

En modelos humanos in vivo, mediante inoculación intradérmica de lipoproteínas de *T. pallidum*, se analizó las células de las ampollas producidas mediante citometría de flujo, para determinar el infiltrado celular dentro de la dermis. Se observó que las células T reclutadas presentaban marcadores fenotípicos Th1. Mediante marcadores de diferenciación celular (CD83, CD1a), moléculas coestimuladoras (CD80/CD86), y receptores de quimoquinas (CXCR4 y CCR5), se determinó que el contenido de las ampollas eran células dendríticas, particularmente una población monocitoide altamente activada. En resumen, estos estudios demuestran que los lipopéptidos treponémicos tienen una gran capacidad de inducir inflamación como la que se encuentra en las lesiones de la sífilis temprana, estos agonistas reclutan un infiltrado celular que son puente entre la inmunidad innata y la adquirida.

Otros investigadores estudiaron biopsias de lesiones sifilíticas primarias y secundarias, mediante técnicas de RT-PCR (*reverse transcriptase-PCR*) e inmunohistoquímica, demostrando que el infiltrado celular es predominantemente

de macrófagos y en segundo lugar de linfocitos, estos linfocitos son principalmente CD4+ en chancros y CD8+ en lesiones de sífilis secundaria. Las células que infiltran ambos tipos de lesiones contienen ARNm para citoquinas Th1, interleuquina-2 (IL-2), interferón gama (IFN- γ), e interleuquina-12 (IL-12).

Mediante WB, se ha observado que las muestras de suero de pacientes con sífilis secundaria y latente tienen anticuerpos reactivos para la mayoría de polipéptidos: TpN47, TpN44.5a, TpN37, TpN34.5, TpN33, TpN30, TpN17 y TpN15. Esta reactividad va disminuyendo en el suero de los pacientes no tratados con sífilis latente tardía (más de 2 años); sin embargo, en sífilis tardía se mantiene alguna reactividad para anticuerpos de tipo IgG. Cuando el tratamiento de la sífilis es exitoso, se observa una disminución gradual de los anticuerpos anti-*T. pallidum*, particularmente la respuesta para anticuerpos de tipo IgM. En conejos se ha observado que la presencia de anticuerpos contra el antígeno de 45 kDa. (TnpA), correlaciona con resistencia a reinfección por *T. pallidum*⁽⁹⁾. En cuanto a la familia de genes *tpr*, su heterogeneidad y el hecho que no todas las cepas de *T. pallidum* expresen el mismo repertorio de genes se cree que contribuye a la evasión inmunológica y a la persistencia del *T. pallidum*; además se ha demostrado que las diferentes cepas de *T. pallidum*, expresan repertorios diferentes para proteínas *tpr*. En cuanto a *tprK* se ha observado que es blanco para anticuerpos opsonizantes, por lo que se sugeriría que la inmunización con *tprK* recombinante podría tener cierto efecto protectorio⁽¹⁰⁾.

NUEVAS PRUEBAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA SÍFILIS

El estudio del genoma completo del *T. pallidum* y la tecnología de ADN recombinante, que involucra la clonación, expresión y purificación de antígenos treponémicos como TpN15, TpN17, TpN47 y TnpA han llevado al desarrollo de pruebas de anticuerpos treponémicos de nueva generación, como son las tiras inmunocromatográficas, enzoinmunoensayos (EIA), Western blot (WB) y reacción en cadena a la polimerasa (PCR).

PRUEBAS RÁPIDAS: INMUNOCROMATOGRAFÍA

Muchas de las pruebas rápidas se basan en la técnica de inmunocromatografía. Son membranas de nitrocelulosa donde se colocan péptidos recombinantes de *T. pallidum* (como los de 47, 17 y 15 kDa.) en líneas separadas y antiglobulina IgG marcada con partículas de oro coloidal, mediante fuerzas capilares las partículas unidas a los analitos migran lateralmente a las denominadas zonas de captura (que es donde



estas partículas se unen a los ligandos inmovilizados en la tira). El procedimiento es sencillo, se utiliza suero del paciente según instrucciones del fabricante y el resultado se obtiene en pocos minutos. Esta prueba es del tipo de pruebas *point of care* o pruebas rápidas, aquellas que se realizan a la cabecera del paciente, y que no requieren personal con entrenamiento en laboratorio, ni equipos sofisticados, pero si deben ser realizadas por personal médico o enfermeras, siguiendo estrictamente las instrucciones para su proceso y las normas de bioseguridad. Además se debe corroborar todos los resultados positivos con pruebas confirmatorias.

En ensayos realizados con este tipo de pruebas con 353 y 291 pacientes respectivamente, se demostró que esta prueba es más sensible que RPR y que tiene sólo 1,4% de resultados falso-positivos. Más recientemente se realizó otro ensayo con 567 pacientes, que demostró sensibilidad y especificidad mayor del 95%. El inconveniente de usar este tipo de pruebas, además de elevados costos, es el incurrir en errores por no ser realizadas correctamente⁽¹¹⁻¹³⁾.

ENZIMOINMUNOENSAYOS (EIA)

La primera vez que se utilizó este tipo de pruebas para el diagnóstico de la sífilis fue en 1975. Los EIA pertenecen al grupo de las pruebas treponémicas. Actualmente existen muchas enzimoimmunoensayos comerciales para la detección de anticuerpos antitreponémicos IgG, IgM o ambos (IgG-IgM), éstos han mejorado en sensibilidad y especificidad con el uso de proteínas recombinantes, como TpN15, TpN17 y TpN47. El uso de anticuerpos treponémicos totales (IgG-IgM) es particularmente importante como tamizaje, sobre todo cuando los volúmenes de trabajo son altos, por ser susceptibles de automatización.

Se recomienda que el tamizaje para sífilis se realice con una combinación de RPR y TPHA o sólo con EIA, la decisión de qué pruebas se usarán se toma en función a costos y volúmenes de trabajo, no se recomienda realizar tamizaje con una sola prueba no treponémica por la alta posibilidad de obtener resultados falso-positivos. Una vez obtenido un resultado reactivo en las pruebas de tamizaje, éste debe confirmarse con una prueba treponémica diferente a la usada inicialmente; además de una prueba no treponémica cuantitativa o semicuantitativa (Ej. si se usó EIA como tamizaje, se usará TPHA más una prueba no treponémica, como RPR o VDRL).

Se debe considerar la realización adicional de una prueba de enzimoimmunoensayo específica para anticuerpos treponémicos de tipo IgM en función al título obtenido en la prueba no treponémica y al cuadro clínico. Los anticuerpos IgM para *T. pallidum* indican una infección reciente y/o activa, aunque un resultado negativo no excluye la necesidad de tra-

tamiento, éstos son detectables después de 2 semanas de adquirida la infección, mientras que los anticuerpos de tipo IgG son detectables después de 4 a 5 semanas. La sensibilidad para anticuerpos IgM es de 93% para sífilis temprana, 85% para sífilis secundaria y 64% para sífilis latente. Los anticuerpos antitreponémicos de tipo IgM declinan después del tratamiento, pero no rápidamente, por lo que el monitoreo para respuesta al tratamiento se realiza con RPR o VDRL, observándose una disminución del título de 4 veces en 3 a 4 meses y de 8 veces en 6 a 8 meses, volviéndose no reactivos después de un año en la sífilis primaria, y después de 2 años en la sífilis secundaria.

El seguimiento con RPR o VDRL debe hacerse hasta el año, si el paciente se mantiene asintomático y no reactivo, con controles a los 3, 6 y 12 meses. En el caso de la sífilis latente, el 95% es no reactivo después de 2 a 4 años. En unos pocos pacientes el título se vuelve estacionario, esto no indica necesariamente falla del tratamiento, pero debe hacerse seguimiento a fin de buscar compromiso neurológico. Si durante el seguimiento el título de RPR o VDRL se incrementara 4 veces o más, indicaría reinfección, en casos de reinfección la sensibilidad de los anticuerpos antitreponémicos de tipo IgM disminuye.

En sífilis congénita, la determinación de anticuerpos treponémicos de tipo IgM es de gran utilidad. Su presencia en el suero del neonato se considera diagnóstico presuntivo de sífilis congénita, aunque la prueba negativa no descarta esta posibilidad, y debe repetirse todos los meses durante los tres primeros meses de vida, así como también debe realizarse RPR o VDRL. Las causas de resultados falso-negativos son: por infección tardía durante el embarazo, por supresión de IgG en el neonato por altos niveles de IgG materna y por un sistema inmune poco desarrollado del recién nacido. Las pruebas no treponémicas deben negativizar a los 3 a 6 meses de recibido tratamiento. En casos de transferencia pasiva de anticuerpos al neonato, la prueba de anticuerpos treponémicos de tipo IgG, debe estar negativa a los 6 meses del nacimiento⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

INMUNOBLOT: WESTERN BLOT

El inmunoblot o enzimoimmunoensayo de membrana es un método que consiste en transferir proteínas (mediante aplicación directa o electrotransferencia por electroforesis), a una membrana sintética. Por razones históricas cuando la transferencia es a un gel de electroforesis de alta resolución (como el SDS-PAGE o electroforesis bidimensional), se llama WB. Las membranas sintéticas pueden ser de nitrocelulosa o nylon, éstas luego se cortan en tiras y se incuban con la muestra del paciente, en el WB se usa un segundo anti-



cuerpo marcado con una enzima y sustrato o con material luminiscente. El WB combina capacidad de resolución de las proteínas en un gel (electroforesis), con la especificidad de esta proteína con su anticuerpo (reacción antígeno-anticuerpo). Mediante WB se logra la identificación de un antígeno específico mediante anticuerpos monoclonales o policlonales, por una reacción cromogénica o luminiscente; es importante destacar que este método es altamente sensible, ya que detecta cantidades muy pequeñas de antígeno. El resultado es la detección de una o más bandas⁽¹⁸⁾. Mediante WB para *T. pallidum* mediante anticuerpos tipo IgM, IgG, o ambos se puede detectar los antígenos más relevantes como TpN15, TpN17, TpN37, TnP45, TmpA, y TpN47^(14,19). El WB de tipo IgM es de gran valor para la confirmación de sífilis congénita. Al igual que sucede con el FTA-ABS y debido a que podrían haber reacciones cruzadas con otras espiroquetas u otros microorganismos como *Borrelia* debe ser interpretado cuidadosamente en zonas donde la enfermedad de Lyme es endémica, también en casos de infección por VIH, o en casos de lupus eritematoso sistémico (LES), otras enfermedades autoinmunes, embarazo y ancianidad. Para evitar estos falso-positivos el criterio diagnóstico es considerar negativo la existencia de menos de tres bandas y positivo cuando hay tres o más bandas presentes. Con estos criterios la sensibilidad y especificidad para esta prueba es bastante mayor que FTA-ABS, llegando según diferentes estudios a 99-100%^(3, 19-21).

INMUNOENSAYO LINEAL (LIA)

Este método es un inmunoblot, muy similar al WB, la diferencia es que no se produce electrotransferencia de los péptidos recombinantes, si no que se adosan directamente a manera de líneas paralelas a una membrana de nitrocelulosa o nylon que se protege con una cubierta plástica. Los antígenos presentes son tres proteínas recombinantes (TpN47, TpN17, TpN15) expresadas mediante inserción de secuencias de ADN en *Escherichia coli*, obtenidas mediante reacción en cadena a la polimerasa (PCR), además de un péptido sintético (TmpA), que se purificó mediante HPLC reversa (cromatografía líquida reversa de alta performance). Para su interpretación, la tira posee un control negativo y tres controles positivos de IgG, que se valoran desde una cruz o débil (1+) a tres cruces o fuerte (3+), con lo cual la prueba es semicuantitativa. La prueba se considera reactiva cuando hay más de dos bandas presentes e indeterminada cuando sólo hay una banda. Como prueba confirmatoria tiene la ventaja, que no presenta reacciones falso-positivas, descritas para WB y FTA-ABS. Según diferentes estudios se reporta una sensibilidad de 99,6 a 100% y especificidad de 99,3 a 99,5% para esta prueba⁽²²⁻²⁴⁾.

INMUNOFUORESCENCIA DE SUPERFICIE (SIFA)

La inmunofluorescencia de superficie (SIFA) es una técnica compleja en la que el suero inactivado del paciente se coloca en una suspensión de treponemas. La suspensión es obtenida de testículos de conejos infectados con *T. pallidum*, a una concentración de 10^8 bacterias/mL, antes de iniciar la prueba se debe comprobar que la motilidad de los treponemas sea del 100%. Luego se incuba la suspensión a 37°C en anaerobiosis y se observa la viabilidad de los treponemas en microscopía de campo oscuro. Esta prueba se considera válida, si la motilidad se ha conservado en 99%. La suspensión luego se centrifuga y se diluye a una concentración final de 10^7 bacterias/mL. Se coloca en lámina portaobjetos, se deja secar y se fija. Luego, se le añade un conjugado de antiinmunoglobulina total de conejo con fluoresceína y se debe observar fluorescencia brillante. La SIFA fue comparada con WB y demostró una especificidad del 100%⁽²⁵⁾.

REACCIÓN EN CADENA A LA POLIMERASA (PCR)

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica muy rápida, que permite a partir de una sola copia de una molécula de ADN obtener miles de copias. Por lo tanto, resulta ser una técnica muy útil en las estrategias de clonación y también de detección, sobre todo cuando la cantidad de la muestra es escasa. Esta técnica aprovecha las características de la replicación del ADN, es decir que a partir de un pequeño cebador, la polimerasa, puede proseguir la síntesis de una cadena. Se debe contar con dos cebadores adecuados, uno para cada cadena. Por la posición de estos cebadores, al cabo de una serie de secuencias de replicación, se obtiene la amplificación de una molécula de ADN correspondiente al tramo que va desde uno de los cebadores al otro. Por lo tanto, se obtienen muchas moléculas idénticas. Los cebadores suelen ser cortos, de 15 a 20 bases y en la reacción se mezclan con la muestra de ADN a ser amplificada. Al comenzar la reacción, la muestra de ADN de doble cadena debe ser desnaturada calentándola a 95°C y luego enfriada para permitir la hibridación con los cebadores. La siguiente etapa consiste en la síntesis a partir de los cebadores de cada una de las cadenas de ADN por la polimerasa, utilizando nucleótidos agregados a la mezcla de reacción. Este ciclo de desnaturación, hibridación y síntesis se repite muchas veces y por tanto se amplifica, puesto que en cada nuevo ciclo se dispone de más cantidad de ADN molde. Como el ADN tiene que ser desnaturado por calor para iniciar cada nuevo ciclo, se emplea una polimerasa que resiste el calor (denominada Taq polimerasa, aislada de la bacteria *Thermus aquaticus*).

El PCR para *T. pallidum* utiliza cebadores diseñados a partir de fragmentos de ADN del gen TpN47. Se puede realizar a partir de muestras, como líquido amniótico, suero neonatal



y LCR neonatal, aunque también se puede usar en sangre y tejidos; permite detectar de 1 a 10 treponemas por muestra. Como método que puede detectar *T. pallidum* en pequeñas cantidades de LCR es extremadamente valioso, especialmente para determinar la efectividad del tratamiento en neurosífilis. Un inconveniente es determinar si el ADN encontrado pertenece a una pequeña cantidad de microorganismos persistentes o es ADN de organismos muertos⁽³⁾. Sin embargo, en modelos animales se ha podido determinar que después del tratamiento exitoso la eliminación de ADN de microorganismos muertos de *T. pallidum* es a los 15 a 30 días⁽²⁶⁾.

También se ha diseñado una prueba de RT-PCR (*reverse transcriptase-PCR*). RT-PCR es la prueba más sensible para detección y cuantificación de ARNm (ARN mensajero). Debido a que los ribosomas son críticos para la función celular e interaccionan con un gran número de otras moléculas, incluyendo el ARN mensajero y el ARN de transferencia (tARN), las secuencias de las moléculas de ARNr están notablemente conservadas a través de la evolución. Además, las secuencias de los genes que codifican para el ARNr se encuentran dentro de las más altamente conservadas. La comparación de las secuencias del ARNr 16S ha facilitado la identificación de bacterias, incluyendo microorganismos no cultivables, como es el caso del *T. pallidum*. En cuanto a la metodología de este análisis, el ARNr 16S es secuenciado utilizando una modifica-

ción de la técnica de dideoxinucleótidos, en la que cebadores complementarios conocidos de las regiones conservadas del ARNr 16S son elongados utilizando una transcriptasa inversa. Las pequeñas cadenas de ADN producidas pueden ser amplificadas mediante la reacción en cadena de polimerasa (PCR) o por clonación, y después secuenciadas mediante un proceso automatizado por electroforesis en geles de poliacrilamida. Esta prueba es más sensible que el PCR para ADN, ya que detecta la presencia de hasta un solo microorganismo de *T. pallidum*⁽²⁷⁾. Las pruebas de PCR, aunque costosas, son particularmente útiles en las infecciones del SNC y tienen una sensibilidad mayor al 95% y una especificidad mayor al 99%⁽²⁸⁾.

En la Figura 1, se presenta como resumen un algoritmo para pruebas de tamizaje para sífilis.

CONCLUSIONES

La falta de medios para cultivar óptimamente el *T. pallidum* ha llevado al desarrollo de nuevas pruebas muy sensibles y específicas. Las que han logrado aun mayor sensibilidad y especificidad con el desarrollo de técnicas moleculares y la identificación completa del genoma del *T. pallidum*. Muchas de ellas por su sencillez se adaptan con facilidad a la rutina de los laboratorios clínicos, otras por su laboriosidad y complejidad quedan básicamente al uso de laboratorios de investigación.

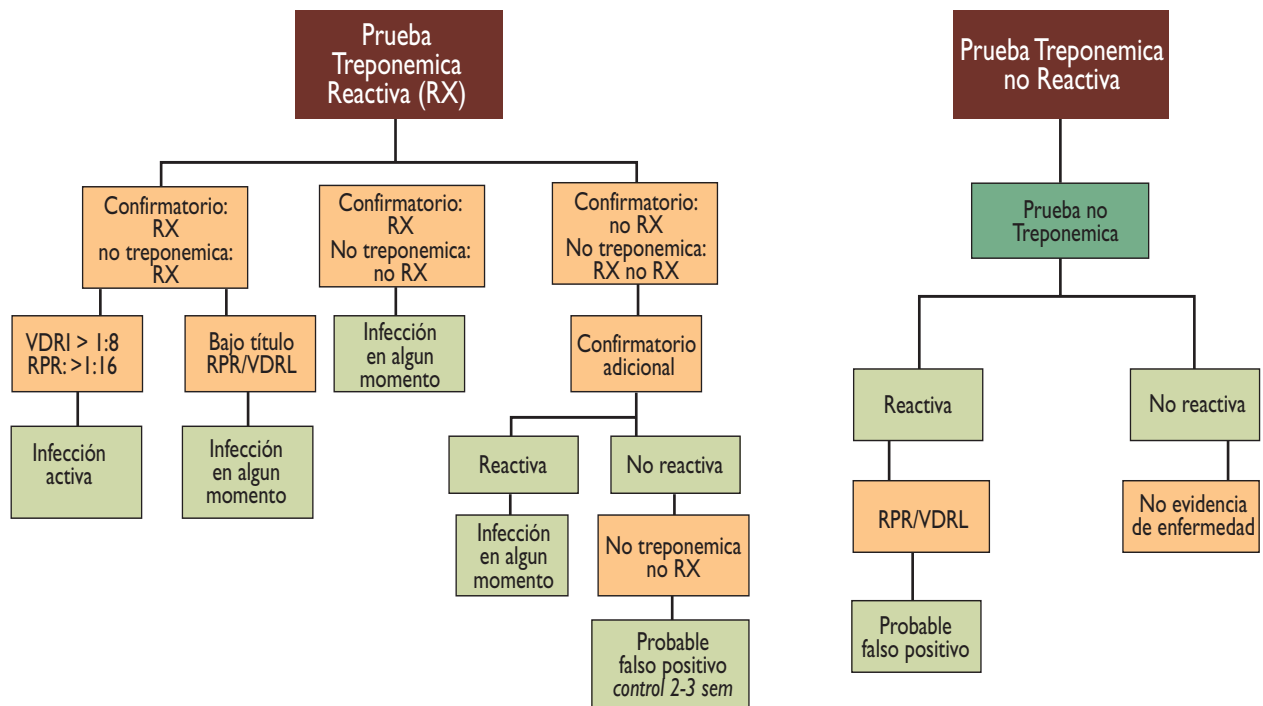


Figura 1. Pruebas de tamizaje para sífilis



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Krause RM. Metchnikoff and syphilis research during a decade of discovery, 1900-1910 Development of an animal model and a preventive treatment set the stage for progress. *ASM News* 1996; 62:307-10.
- Singh AE, Romanowski B. Syphilis: Review with emphasis on clinical, epidemiologic, and some biologic features. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:187-209.
- Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 1995; 8:1-21.
- Pangborn MC. A new serologically active phospholipid from beef heart. *Proc Soc Exper Biol Med* 1941;48:484-6.
- Fraser CM. Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete. *Science* 1998; 281:375-88.
- Cox DL, Chang P, McDowall AW, Radolf JD. The outer membrane, not a coat of host proteins, limits antigenicity of virulent *Treponema pallidum*. *Infect Immun* 1992; 60:1076-88.
- Norris SJ. The *Treponema Pallidum* Polypeptide Research Group. Polypeptides of *Treponema pallidum*: Progress toward understanding their structural, functional, and immunologic roles. *Microbiol Rev* 1993; 3:750-79.
- Blanco DR, Miller JN, Lovett MA. Surface antigens of the syphilis spirochete and their potential as virulence determinants. *Emerging Infect Dis* 1997; 3:11-20.
- Salazar JC, Hazlett KRO, Radolf JD. The immune response to infection with *Treponema pallidum*, the stealth pathogen. *Microbes Infect* 2002; 4:1133-40.
- Leader BT, Hevner K, Molini BJ, Barrett LK, et al. Antibody responses elicited against the *Treponema pallidum* repeat proteins differ during infection with different isolates of *Treponema pallidum* subsp. *pallidum*. *Infect Immun* 2003; 71:6054-7.
- Zarakolu P, Buchanan I, Tam M, et al. Preliminary evaluation of an immunochromatographic strip test for specific *Treponema pallidum* antibodies. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3064-5.
- Lien TX, Tien NT, Chanpong GF, et al. Evaluation of rapid diagnostic tests for the detection of human immunodeficiency virus types 1 and 2, hepatitis B surface antigen, and syphilis in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62:301-9.
- Díaz T, Almeida MG, Georg I, Maia SC, et al. Evaluation of the determine rapid syphilis TP assay using sera. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11:98-101.
- Young H. Guidelines for serological testing for syphilis. *Sex Transm Infect* 2000; 76:403-5.
- Nesteroff S. Serology: Syphilis. 2004; Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA) Serology Quality Assurance Program (QAP). 1-14 <http://www.rcpaqap.com.au/serology/journals/journals.html>
- Muller F, Moskophidis M. Evaluation of an enzyme immunoassay for IgM antibodies to *Treponema pallidum* in syphilis in man. *Br J Vener Dis* 1984; 60:288-92.
- Association for Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases. UK National Guidelines on the Management of Early Syphilis Clinical Effectiveness Group 2002 pp1-18.
- Gallagher S, Winston SE, Fuller SA, Hurrell JGR. Immunoblotting and Immunodetection. *Current Protocols in Molecular Biology* 2005; Unit 10.8 pp10.8.1-10.8.24 Wiley InterScience. http://www.mrw.interscience.wiley.com/cp/cpmb/cpmb_contents_fs.html
- Sambri V, Marangoni A, Eyer C, et al. Western immunoblotting with five *Treponema pallidum* recombinant antigens for serologic diagnosis of syphilis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8:534-9.
- Wichera K, Horowitzb HW, Wichera V. Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. *Microbes Infect*. 1999; 1:1035-49.
- Backhouse JL, Nesteroff SI. *Treponema pallidum* western blot: Comparison with the FTA-ABS test as a confirmatory test for syphilis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001; 39:9-14.
- Hagedorn HJ, Kraminer-Hagedorn A, De Bosschere K, et al. Evaluation of Inno-Lia™ Syphilis assay as a confirmatory test for syphilis. *J Clin Microbiol* 2002; 40:973-8.
- Ebel A, Vanneste L, Cardinaels M, Sablon E, et al. Validation of the Inno-Lia™ syphilis kit as a confirmatory assay for the detection of *Treponema pallidum* antibodies. *J Clin Microbiol* 2000; 38:215-9.
- Baetens D, Weise B, et al. Evaluation of the Inno-Lia™ Syphilis assay. Poster 10th European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Meeting. Stockholm, Sweden. 28-31 May 2000
- Marangoni A, Sambri V, D'Antuono A, et al. *Treponema pallidum* surface immunofluorescence assay for serologic diagnosis of syphilis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7:417-21.
- Wicher K, Abbruscato F, Wicher V, et al. Identification of persistent infection in experimental syphilis by PCR. *Infect Immun* 1998; 66:2509-13.
- Centurion-Lara A, Castro C, Shaffer JM, et al. Detection of *Treponema pallidum* by a sensitive reverse transcriptase PCR. *J Clin Microbiol* 1997; 35:1348-52.
- Vázquez F, Luis Otero L, Ordás J. Actualización en infecciones de transmisión sexual: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2004; 22:392-411

ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN CUTÁNEA: TRATAMIENTO CON NITRÓGENO LÍQUIDO

Gustavo Beltrán¹, Francisco Navarro², Beatriz Meza¹, Francisco Bravo³, Rina Santos¹

RESUMEN

Se reporta un caso de enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea que presentó lesiones papulopustulares confluentes en mejilla derecha que luego de aproximadamente 3 meses conformaron una lesión tumoral de 4 x 5 cm. El paciente fue tratado con nitrógeno líquido mediante el método de aplicación abierta, obteniendo resolución completa de las lesiones.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad cutánea de Rosai-Dorfman, Histiocitosis, Crioterapia

Dermatol Perú 2004; 14: 200-203

SUMMARY

It's reported a case of a Rosai-Dorfman skin disease that presented lesions papulopustular converging on the right cheek, these lesions after three months progressed to a tumor of 4 x 5 cm. The patient was treated with liquid nitrogen and the method of open application, obtaining complete remission of the lesions.

KEY WORDS: Rosai-Dorfman skin disease, Histiocytosis, Cryotherapy

INTRODUCCIÓN

En 1969, Rosai y Dorfman⁽¹⁾ describieron una enfermedad caracterizada por la hiperplasia de los ganglios cervicales hasta formar grandes masas tumorales, cuyo estudio histológico mostraba infiltración masiva de histiocitos, este cuadro fue denominado 'histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva'. Su causa es desconocida, generalmente se presenta en las primeras dos décadas de la vida. Es una enfermedad benigna, autolimitada que compromete cualquier grupo ganglionar, principalmente los cervicales. Puede observarse compromiso extraganglionar hasta en un 40% de los casos siendo la piel el lugar más frecuente⁽²⁾. Actualmente se reconoce la forma limitada a la piel, sin compromiso ganglionar, como la enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea, cuya presentación es aún más rara.

1. Servicio de Dermatología Centro Médico Naval

2. Servicio de Anatomía Patológica Centro Médico Naval

3. Profesor de Dermatología Universidad Peruana Cayetano Heredia

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 33 años de edad, inició cuadro con lesiones papulopustulares eritematosas sobre mejilla derecha, asintomáticas, de crecimiento progresivo, que confluyen hasta formar placa infiltrada, de superficie papular, de color amarillento y aspecto tumoral de aproximadamente 4 por 5 cm (Figura 1). Adenopatía cervical del grupo III, de aproximadamente 0.7 cm de diámetro. Tiene antecedente de hipertensión arterial en tratamiento con captopril.

Exámenes auxiliares

Anticuerpos para herpes simple Ig G= 1,1 e Ig M= 1,2, cultivo de tejido para leishmania y micobacterias negativos. PCR en tejido de piel negativo para micobacteria tuberculosa y leishmaniasis. Hemograma, fosfatasa alcalina y examen de orina normales. FTA, VDRL y VIH negativos. Hemoglobina 11,8 g/dL, proteínas totales 8,3 g/dL, albúmina 3,7 g/dL, globulina 4,6 g/dL, velocidad de sedimentación 15 mm/h, deshidrogenasa láctica 311 u/L. Radiografía de tórax, senos paranasales y nasofaringe normales. Tomografía computarizada de abdomen y pelvis no mostró masas ni adenomegalia.

Linfocitos T (CD3+/CD45+), 59%, (55-84%); recuento absoluto de linfocitos T (CD3+), 1501 (690-2540); linfocitos T helper (CD3+CD4+/CD45+), 42% (31-60%); recuento absoluto de linfocitos T helper (CD3+CD4+), 1067 (410-1590);



Figura 1. Tumoración de 4 x 5 cm en hemicara derecha

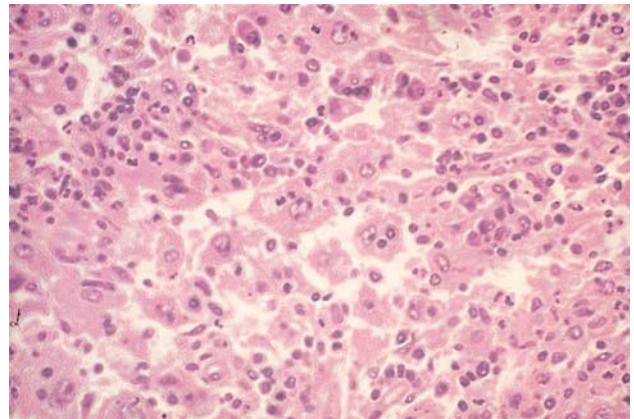


Figura 3. Histiocitos de citoplasma claro con linfocitos y neutrófilos en su interior (emperipolesis) (Hematoxilina-eosina 400X)

recuento absoluto de linfocitos (CD45+), 2551; linfocitos T supresores (CD3+CD8+/CD45+), 5% (13-41%); recuento absoluto de linfocitos T supresores (CD3+CD8+), 123 (190-1140).

El estudio histopatológico de la biopsia profunda de piel mostró un denso infiltrado polimorfo con presencia prominente de histiocitos de abundante citoplasma pálido con núcleos vesiculosos y nucleolos eosinofílicos, bordes citoplasmáticos poco definidos, algunos de ellos multinucleados, presentando el fenómeno de emperipolesis (fagocitosis de células enteras, cuya presencia se observa en el citoplasma, generalmente linfocitos, células plasmáticas y/o hematíes) que con inmunohistoquímica marca la proteína S-100 (Figuras 2, 3 y 4), se acompaña también de linfocitos T CD3+, linfocitos B CD20+ y células plasmáticas. La biopsia del único ganglio detectado mostró hiperplasia linfoide reactiva.

DISCUSIÓN

Desde la descripción inicial de la histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (SLMM) muchos otros casos fueron reportados con diversos compromisos topográficos^(3,4), así, en 1978⁽⁵⁾ fue reconocida por primera vez la enfermedad con compromiso cutáneo exclusivo o enfermedad de Rosai-Dorfman cutánea (ERDC) de presentación rara y más frecuente en mujeres. Ha sido descrita como pápulas, pústulas, nódulos, placas o como la combinación de éstas. También ha sido reportada como masas subcutáneas de consistencia firme cuyo tamaño varió de 1 a 10 cm y que se pueden ubicar sobre cualquier área del cuerpo⁽⁶⁻¹⁰⁾. Algunas veces su presentación ha sido descrita como similar a granuloma anular gigante⁽¹¹⁾, rosácea⁽¹²⁾ o acné⁽¹³⁾. Recientemente ha sido descrito un caso asociado con histiocitosis de células de Langerhans localizada en piel, cuyo significado etiológico aún no ha sido aclarado⁽¹⁴⁾. Por defini-

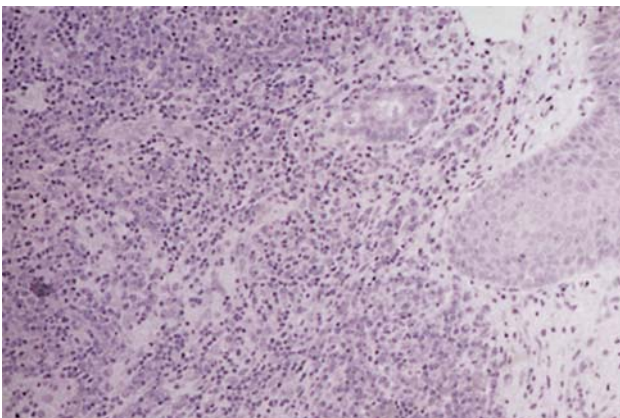


Figura 2. Denso infiltrado inflamatorio mixto superficial y profundo (Hematoxilina-eosina 100X)

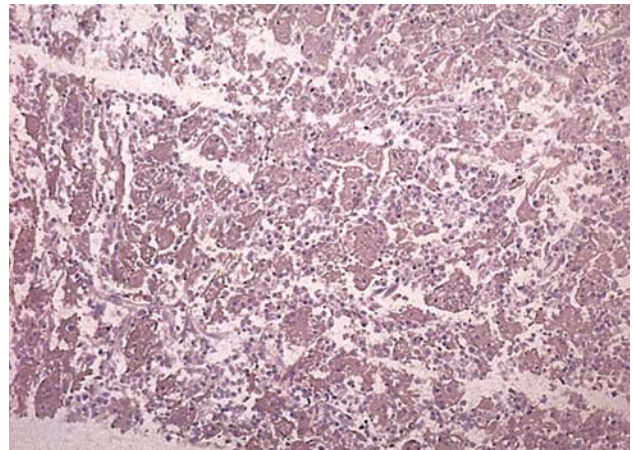


Figura 4. Histiocitos con tinción positiva para la proteína S-100 (400X)



ción, no comprende casos con grandes tumoraciones ganglionares, pero se desconoce si existe compromiso ganglionar subclínico. Así, nuestro paciente presentó un ganglio cervical de 7 mm de diámetro cuya histología correspondió a una hiperplasia linfoide reactiva.

Aunque su etiología es desconocida, algunos reportes han encontrado herpes virus 6 en tejidos comprometidos⁽¹⁵⁾ y títulos elevados de anticuerpos para el virus de Epstein-Barr y del herpes simple^(16,17), lo que hace suponer que este cuadro es originado por una respuesta inmunológica anormal a un estímulo infeccioso. Esta hipótesis correlaciona adecuadamente con la disminución en el número de linfocitos T supresores y la hipergamaglobulinemia policlonal encontrada en nuestro paciente y hallazgos similares reportados por otros autores^(13,18). Recientemente, un estudio con tres casos de ERDC sugirió que el herpes virus 8 no está relacionado con la enfermedad mientras que el herpes virus 6 estaría relacionado con una enfermedad de curso más agresivo⁽¹⁹⁾.

Histológicamente tanto las lesiones cutáneas como las ganglionares presentan un cuadro similar caracterizado por infiltrados dérmicos masivos compuestos principalmente por histiocitos, células plasmáticas y linfocitos. Es característica la presencia de histiocitos con abundante citoplasma pálido en cuyo interior se observan células plasmáticas, linfocitos y/o neutrófilos, esta fagocitosis de células normales es denominada emperipolesis^(20,21). Debe destacarse que en las zonas más superficiales de las lesiones tumorales sólo se observa un infiltrado granulomatoso mixto inespecífico, de manera que biopsias por sacabocado pueden ser muy superficiales y no contribuir a establecer el diagnóstico correcto. Los estudios de inmunohistoquímica han mostrado que los histiocitos de ERDC marcan fuertemente la proteína S-100⁽¹⁷⁾, como en nuestro caso; otras investigaciones han encontrado positividad a CD68, CD11a, CD4, CD1a y factor XIIIa^(22,23).

Aunque la ERDC es generalmente benigna y autolimitada, la remisión espontánea puede producirse luego de varios años, debiendo tratarse las lesiones cuando son desfigurantes. La crioterapia⁽²⁴⁾ con nitrógeno líquido, la radioterapia superficial y los corticoides tópicos e intralesionales⁽²⁵⁾ son opciones terapéuticas razonables que han sido ensayadas con algún éxito. Otra opción terapéutica, de eficacia aún por confirmar, es la isotretinoína por vía oral, ha sido empleada debido a sus múltiples acciones biológicas que incluyen efectos sobre el crecimiento, diferenciación celular y la morfogénesis, e inhibición del crecimiento de las células malignas y de la promoción tumoral⁽²⁶⁾. En nuestro caso empleamos la aplicación de nitrógeno líquido por rocío sobre la lesión en sesiones mensuales y luego de aproximadamente 5 meses se obtuvo la resolución completa de la lesión con muy buenos resultados cosméticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol* 1969; 87:63-70.
2. Foucar E, Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol* 1990;7:19-73.
3. Innocenzi D, Silipo V, Giombini S, y col. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai J. Dorfman disease) case report with nodal and diffuse mucocutaneous involvement. *J Cutan Pathol* 1998;25:563-7.
4. Silvestre JF, Aliaga A. Cutaneous sinus histiocytosis and chronic uveitis. *Pediatr Dermatol* 2000;17(5):377-80.
5. Thawarani H, Sanchez RL, Rosai J, Dorfman RF. The cutaneous manifestations of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Dermatol* 1978;114:191-7.
6. Kang JM, Yang WI, Kim SM, et al. Sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) clinically limited to the skin. *Acta Derm Venereol* 1999;79(5):363-5
7. Child FJ, Fuller LC, Salisbury J, et al. Cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:40-2.
8. Requena L, Kutzner H, Escalonilla P, et al. Cutaneous reactions at sites of herpes zoster scars: expanded spectrum. *Br J Dermatol* 1998; 138:161-8
9. Saenz-Santamaria MC, Reed JA, Ochs RL, et al. Asymptomatic nodules on the chest. Cutaneous sinus histiocytosis (CSH) cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Arch Dermatol* 1977;133:234-6.
10. Mac-Mouse Lai F, Lam WY, et al. Cutaneous Rosai Dorfman disease presenting as a suspicious breast mass. *J Cutan Pathol* 1994;21:377-82
11. Scheel MM, Rady PL, Tying SK, Pandya AG. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy: presentation as giant granuloma annular and detection of human herpesvirus 6. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:643-6.
12. Pitamber HV, Grayson W Five cases of cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Jan;28(1):17-21
13. Ang P, Tan SH, Ong BH. Cutaneous Rosai-Dorfman disease presenting as pustular and acneiform lesions. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(2 Pt 2):335-7
14. Wang KH, Cheng CJ, Hu CH, Lee WR Coexistence of localized Langerhans cell histiocytosis and cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Br J Dermatol* 2002;147:770-4.
15. Levine PH, Jahan N, Murari P, Manak M, Jaffe ES. Detection of human herpesvirus 6 in tissues involved by sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *J Infect Dis* 1992;166:291-5
16. Lazar AP, Esterly NB, Gonzales-Crussi F. Sinus histiocytosis clinically limited to the skin. *Ped Dermatol* 1987;4:247-53.
17. Perez A, Rodriguez M, Febrer I, Aliaga A. Sinus histiocytosis confined to the skin: case report and review of the literature. *Am J Dermatopath* 1995;17:384-8.
18. Montgomery EA, Meis JM, Frizzera G. Rosai-Dorfman disease of soft tissue. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1-9
19. Ortonne N, Fillet AM, Kosuge H, Bagot M, Frances C, Wechsler J. Cutaneous Destombes-Rosai-Dorfman disease: absence of detection of HHV-6 and HHV-8 in skin. *J Cutan Pathol* 2002; 29:113-8
20. Chu P, Leboit PE. Histological features of cutaneous sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman): study the cases both with and without systemic involvement. *J Cutan Pathol* 1992;19:201-6.
21. Perrin C, Michiels JF, Lacour JP, Chagnon A, Fuzibet JG. Sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) clinically limited to the skin. *J Cutan Pathol* 1993;20:368-74.
22. Annessi G, Giannetti A. Purely cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Br J Dermatol* 1996;134:749-53.
23. Quaglino P, Tomasini C, Novelty M, et al. Immunohistologic findings and adhesion molecule pattern in primary pure cutaneous Rosai-Dorfman disease with xanthomatous features. *Am J Dermatopathol* 1998; 20:393-8.
24. Uniyal SK, Beena KR, Ramesh V, Mukherjee A Cutaneous Rosai-Dorfman disease preceding inguinal lymphadenopathy. *Int J Dermatol* 2002;41:404-6.
25. Satter EK, Graham BS, Steger JW. Response of cutaneous Rosai-Dorfman disease to topical and intralesional steroids. *Br J Dermatol* 2003;149:672-4.
26. Chang LY, Kuo TT, Chan HL. Extranodal Rosai-Dorfman disease with cutaneous, ophthalmic and laryngeal involvement: report of a case treated with isotretinoin. *Int J Dermatol* 2002;41:888-91.

PANICULITIS FIBROSANTE POR SILICONA LIQUIDA

Facial Panniculitis

José Hermoza-Rodríguez

RESUMEN

La paniculitis fibrosante es una complicación poco frecuente de la infiltración de silicona líquida en la piel, se caracteriza por empastamiento persistente de los lugares afectados, episodios reiterados de inflamación con prurito y dolor. La enfermedad tiene curso crónico y no tiene tratamiento satisfactorio. El uso de la silicona líquida como implante para fines estéticos, tuvo mucho auge tiempo atrás, sin embargo cuando se fueron encontrando efectos indeseables se restringió su uso médico, pero a pesar de estos inconvenientes se ha estado utilizando ilegalmente, especialmente por aficionados empíricos. Presento el caso de una mujer que hace 25 años le hicieron infiltraciones de silicona líquida en las piernas y desde entonces padece serios problemas en las áreas tratadas.

PALABRAS CLAVE: Paniculitis fibrosante, silicona líquida.

Dermatol Perú 2004; 14: 204-207

SUMMARY

Facial panniculitis is an uncommon complication of liquid silicone injections into the skin, it's characterized by persistent indurated plaques over the affected places, frequent episodes with tender and pruritus. The disease has a chronic evolution and no successful treatment. The use of liquid silicone as subcutaneous implantation for cosmetic purposes was very popular sometime ago, however when some undesirable effects were founded its medical use was restricted, even though this product is used illegally by empirical people. It's presented the case of a woman that was injected with liquid silicone in her legs 25 years ago and from that time she suffers serious problems on the affected places. The purpose of this communication is remembering about undesirable effects of liquid silicone, the use of other implants less dangerous, the indication in the appropriate patient and by qualifying professionals.

KEY WORDS: Facial panniculitis, liquid silicone

INTRODUCCION

La inyección de silicona líquida dentro de la piel es una bomba de tiempo⁽¹⁾. Los tratamientos que ocasionan efectos secundarios deletéreos son eliminados del arsenal terapéutico, lo que no ha ocurrido con la silicona inyectable, pues continúa

siendo aplicada por médicos y personas empíricas. Debido a los severos efectos secundarios en 1960 la FDA de Estados Unidos desaprobó el uso de la silicona líquida inyectable e incluso el Estado de Nevada establece como acto criminal la inyección de silicona.

Entre 1950 y 1970 varios dermatólogos y cirujanos plásticos impulsaron el uso de la silicona 'Grado Médico', material sin adulteración, con una técnica de microgoteo, en cantidades pequeñas y en localizaciones apropiadas del cuerpo, con resultados aparentemente satisfactorios. Sin embargo años después se presentaron serias complicaciones como fístulas, abscesos, tejidos de granulación y marcadas deformidades.

En 1996, Marvin Rapaport⁽²⁾ reporta 54 pacientes tratados con inyecciones de silicona con complicaciones aparecidas dos a 25 años después, consistentes en celulitis crónica, formación de nódulos, reacción a cuerpo extraño y otros con reacciones impredecibles y a menudo incorregibles.

Nahum y col.⁽³⁾ describieron biopsias de voluntarios humanos, a quienes les inyectaron silicona en sus antebrazos. Las muestras fueron obtenidas de dos días hasta 14 meses después de la aplicación. Se concluyó que pequeñas dosis de silicona inyectada producían reacción inmunológica y fibroblástica en la piel.

Médico Dermatólogo Clínica Chiricha, EsSalud. Lima, Perú



Una amplia variedad de materiales se ha utilizado para aumentar los tejidos blandos⁽⁴⁾, pero la toxicidad local y sistémica ha limitado su uso en la mayoría. La silicona es un polímero de una familia de compuestos organosiliconados, químicamente relacionados y que pueden existir en estado líquido o sólido. El polimetilsiloxano es la silicona más ampliamente usada en los implantes médicos. A pesar que inicialmente la silicona líquida fue considerada como un material biológicamente inerte, ha sido implicada en una variedad de reacciones inflamatorias adversas⁽⁵⁾, a veces resultando en destrucción del tejido.

Aunque su uso está actualmente restringido, la inyección de silicona líquida con propósitos estéticos es aún usada por algunos médicos⁽⁶⁾, especialmente en países subdesarrollados, donde inclusive se utiliza la silicona industrial. Se produce asimismo reacciones severas con destrucción tisular, cicatrización y embolismo después de inyección accidental de silicona en el sistema vascular^(7,8). Complicaciones sistémicas severas han sido descritas tales como neumonitis aguda y hepatitis granulomatosa por inyección de grandes cantidades de éste material⁽⁹⁾ y las reacciones inflamatorias pueden ocurrir muchos años después de la inyección⁽¹⁰⁾.

También se ha descrito reacción tisular adversa⁽¹¹⁾ después de la inyección de 'Bioplastique' –partículas de silicona polimerizada dispersa en gel transportador. La patogenia de sus efectos secundarios no es conocida totalmente, pero el desarrollo de granulomas de silicona, cuando el material migra de un implante roto al tejido vecino, es bien conocido.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 58 años de edad, natural y procedente de Lima, profesora de ocupación, casada. Hace 25 años le realizaron implante de silicona líquida en las piernas y meses después empezó a presentar episodios de dolor, eritema y discreto au-

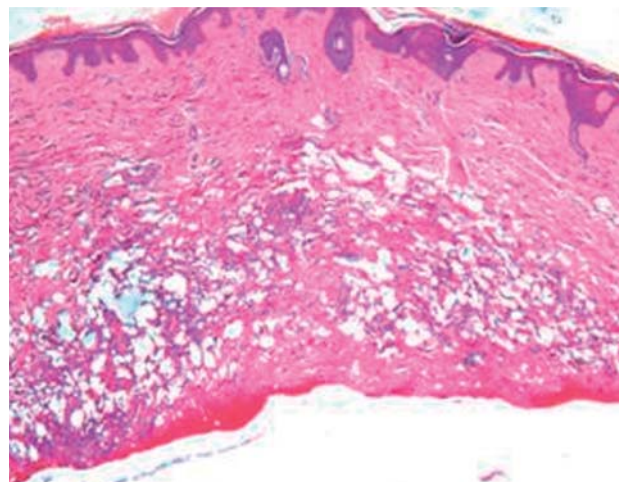


Figura 2.

mento de volumen en las zonas infiltradas, recibiendo para eso tratamiento con diversos antibióticos, corticoides tópicos, intralesionales y sistémicos, con lo cual se producía una disminución temporal y parcial de las molestias; simultáneamente, conforme se producía éstas crisis, la piel de las piernas sufrió un proceso progresivo de endurecimiento y empastamiento, con curso inexorable hasta la actualidad.

Al examen clínico se encuentra placas eritematosas amplias, localizadas en caras anteriores y laterales de las piernas, compromiso simétrico, superficie eritematosa a bruna, bordes bien delimitados, consistencia aumentada y empastada a la palpación. Resto del examen sin alteraciones. Figura 1.

En los antecedentes personales se encuentra espondiloartrosis cervical, litiasis renal y vesicular, crisis de migraña a repetición, estados de ansiedad y depresión tratada con psicofármacos.

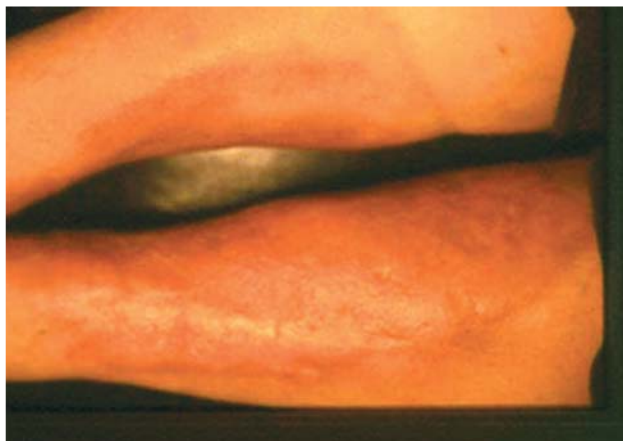


Figura 1

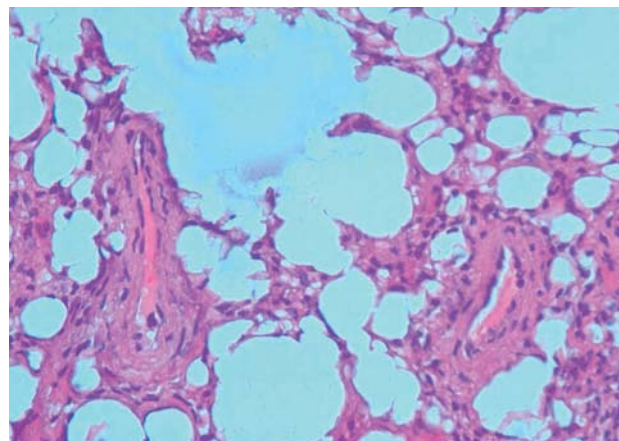


Figura 3



EXÁMENES AUXILIARES

Hemograma con 3% de eosinófilos, resto del examen normal. Hemoglobina de 13 gr. Los exámenes de glucosa, colesterol, triglicéridos, urea, creatinina, análisis completo de orina estaban dentro de límites normales. VIH negativo. PPD de 12 mm. Radiografía de tórax sin alteraciones.

Histopatología

Biopsia de piel con epidermis adelgazada, irregular, aumento de pigmento en unión dermoepidérmica. Dermis papilar y reticular con discreto infiltrado inflamatorio linfocitocitario. Distorsión de tejido celular subcutáneo con necrosis grasa y reacción a cuerpo extraño con depósito de sustancia amorfa, basófila tenue, dispersa en zona amplia, rodeada de infiltrado linfocitocitario y tejido fibroso. Figuras 2 y 3.

DISCUSIÓN

A pesar de las evidencias que se han encontrado sobre reacciones adversas a la infiltración de silicona líquida para aumentar tejidos blandos, es difícil evaluar totalmente éste hecho⁽¹²⁾ debido a que generalmente no hay total certeza si los pacientes fueron tratados apropiadamente o en forma impropia con esta sustancia, y cuantos tuvieron beneficio y otros desarrollaron serias complicaciones.

En Japón, en la década de 1950-59, se inició el uso de inyecciones mamarias de silicona líquida como método de aumento de volumen mamario⁽¹³⁾ y en otras localizaciones⁽¹⁴⁾. Sin embargo, poco tiempo después se reportaron diversas complicaciones locales como mastalgia, ulceraciones y fistulas, también migración a distancia de pequeñas cantidades de silicona con la producción de granulomas en diferentes localizaciones, por lo que esta técnica fue abandonada^(15,16). Numerosas complicaciones desastrosas han resultado por el uso de silicona adulterada o impura⁽¹⁷⁾. Reacción a cuerpo extraño tipo siliconomas pueden ocurrir hasta después de 11 años del implante, inclusive con la silicona altamente refinada y con la técnica del microgeotio⁽¹⁸⁾.

El campo del aumento de los tejidos blandos tiene una larga historia; a lo largo de muchos años, varias sustancias implantables han sido utilizadas⁽¹⁹⁾, algunas descartadas y otras preservadas, con el fin de mejorar cosméticamente los defectos y las deficiencias. Las investigaciones para obtener el material perfecto que erradique las arrugas, cicatrices y defectos traumáticos continúan, por tanto nuevos productos van apareciendo, a veces con gran expectativa y los resultados pueden ser promisorios o fallidos a corto o largo plazo.

Por muchos años se han utilizado diferentes elementos y diversas técnicas para aumentar el tejido blando. El primer intento reportado es el de Czerny, quien realizó el trasplante

de un lipoma de la región lumbar a la mama en 1895. En 1899 Gersuny utilizó parafina subcutánea y tres a ocho años después se describieron ulceraciones y fístulas⁽²⁰⁾. Otras complicaciones reportadas por la inyección de silicona líquida han sido enfermedad hepática manifestada como hepatitis granulomatosa⁽²¹⁾, hipopigmentación y muerte, así como formación de granulomas hepáticos en huéspedes susceptibles. También se ha utilizado grandes cantidades de silicona líquida como implante en transexuales, para feminización corporal⁽²²⁾, los cuales después de un periodo de latencia de hasta 17 años, presentaron complicaciones que van de la cicatrización, deformidad hasta infecciones y fístulas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rapaport M. Silicone injections revisited. *Dermatol Surg* 2002; 28:594-5
- Rapaport M. Injectable silicone: Cause of facial nodules, cellulitis, ulceration and migration. *Aesthetic Plast Surg* 1996; 20:267-76
- Rapaport M. Regarding Silicone Injections. *Dermatol Surg* 1999; 25:915-6
- Bigata X, Ribera M, Bielsa I, et al. Adverse granulomatous reactions after cosmetic dermal silicone injection. *Dermatol Surg* 2001; 27:508-16
- Clark D, Hanke C, Swanson N. Dermal implants: Safety of products injected for soft tissue augmentation. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:992-8
- Allevato M, Pastorale E, Zamboni M, et al. Complications following industrial liquid silicone injection. *Int J Dermatol* 1996; 35:193-5
- Mastruserio M, Pesqueira M, Cobb M. Severe granulomatous reaction and facial ulceration occurring after subcutaneous silicone injection. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:849-52
- Ellenbogen R, Rubin L. Injectable fluid silicone therapy: Human morbidity and mortality. *JAMA* 1975; 234:308-9
- Jhastre J, Basset F, Viau F, et al. Acute pneumonitis after subcutaneous injections of silicone in transsexual men. *N Eng J Med* 1983; 308:764-7
- Rae V, Pardo R, Blackwelder P, et al. Leg ulcers following subcutaneous injection of liquid silicone preparation. *Arch Dermatol* 1989; 125:670-3
- Hoffman C, Schuller-Petrovic S, Soyer P, et al. Adverse reactions after cosmetic lip augmentation with permanent biologically inert implant materials. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:100-2
- Duffy D. The silicone Conundrum: A Battle of Anecdotes. *Dermatol Surg* 2002; 28:590-4
- Beekman W, Hage J, Jorna L, et al. Augmentation mammoplasty: Store before the silicone Bag Protesis. *Ann Plast Surg* 1999; 43:446-51
- Rees T, Platt J, Ballantyne D. An investigation of cutaneous response to dimethylpolysiloxano (Silicone liquid) in animals and humans - a preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1965; 35:131-9
- Chai B. The complications of augmentation mammoplasty by silicone injection. *Br J Plast Surg* 1996; 22:281-5
- Brown L, Liberman B, Berg W. Rupture of silicone gel implants: Causes, sequels and diagnosis. *Lancet* 1997; 350:1531-7
- Achauer B. A serious complication following medical-grade silicone injection of the face. *Plast Reconstr Surg* 1983; 71:251-3
- Millard D, Maisels D. Silicon granuloma of the skin and subcutaneous tissues. *Am J Surg* 1966; 112:119-23
- Klein A, Elson M. The History of Substances for soft Tissue Augmentation. *Dermatol Surg* 2000; 26:1096-9
- Gutiérrez L, Montes A. Siliconomas. Caso Clínico. *Rev Med Chile* 2002; 130: 793-7
- Nahum C, Dasiou-Plakida D, Pantelidaki K, et al. A histological and immunohistochemical study of medical-grade fluid silicone. *Dermatol Surg* 1988; 24:867-70
- Hage J, Kanhai R, Oen A, et al. The devastating outcome of massive subcutaneous injection of highly viscous fluids in male-to-female transsexuals. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107:734-41

PANICULITIS PANCREÁTICA

Pancreatic panniculitis

Zélika Kumakawa¹, Patricia Chávez-De-Paz², Carlos Galarza³, Domingo Morales⁴, Alfredo Mayhua¹,
Giuliana Peching¹, Alejandro Benavides⁵, Arturo Rafael⁵, Gilberto Valladares⁵

RESUMEN

Reportamos un paciente varón de 58 años con lesiones clínicas de paniculitis pancreática. El diagnóstico fue realizado mediante la historia clínica, exámenes de laboratorio, biopsia de piel y con la necropsia se evidenció que era portador de un adenocarcinoma pancreático. La paniculitis pancreática es una entidad que debe ser identificada por el dermatólogo por las implicancias clínicas que conlleva.

PALABRAS CLAVE: Panniculitis, necrosis grasa subcutánea, carcinoma de páncreas

Dermatol Perú 2004; 14: 208-211

SUMMARY

We reported a 58-years old man patient with clinical lesions of pancreatic panniculitis. The diagnosis was done on the basis of clinical examination, laboratory data, skin biopsy and pancreatic adenocarcinoma was evidenced by autopsy. Pancreatic panniculitis is a entity that should be identified by the dermatologist because of the clinical implications that it has.

KEY WORDS: Panniculitis, subcutaneous fat necrosis, pancreatic carcinoma

INTRODUCCION

La paniculitis pancreática es un trastorno caracterizado por necrosis grasa subcutánea^(1,2). Se desarrolla fundamentalmente bajo el contexto de una alteración pancreática como pancreatitis de causa alcohólica, biliar, traumática, pseudoquistes pancreáticos⁽³⁻⁶⁾; o carcinoma de páncreas de células acinares⁽⁷⁻¹¹⁾. Los hombres son más afectados que las muje-

res. En el 40% de casos las lesiones cutáneas son el primer signo, ya que los síntomas abdominales pueden estar ausentes. Además en un 54-88% se puede presentar artritis^(4,8,12).

Se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos eritematosos, dolorosos o no, de 1 a 5 cm. Más del 90% se encuentran en la región pretibial, pero pueden estar en cualquier localización. El número de lesiones usualmente es menor de 10, y en la mayoría, la lesión involuciona a cicatriz atrófica. Si la necrosis es intensa se puede desarrollar un absceso estéril⁽²⁾. Las enzimas pancreáticas como amilasa, lipasa, o ambas, se pueden encontrar elevadas^(1,9,10); en la histopatología se encuentran áreas focales de necrosis grasa, células 'fantasma' anucleadas eosinófilas y fino punteado de material basofílico (calcificación) asociado a infiltrado inflamatorio. El diagnóstico diferencial se realiza con eritema nodoso, eritema indurado y otras paniculitis. El tratamiento se enfoca en la causa de la paniculitis⁽¹²⁾.

Nosotros presentamos a un paciente varón de 58 años con evidencia clínica, valores elevados de lipasa y biopsia de piel compatible con paniculitis pancreática. Corroborándose con hallazgos tomográficos y finalmente histopatológicos que era portador de adenocarcinoma pancreático medianamente diferenciado.

1 Médico Residente de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo (HNDM), Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM) - Sede HNDM.

2 Médico Asistente del Servicio de Dermatología del HNDM.

3 Jefe del Servicio de Dermatología del HNDM.

4 Médico asistente del Servicio de Anatomía Patológica del HNDM

5 Médico residente de Anatomía Patológica UNMSM- HNDM



HISTORIA CLÍNICA

Paciente varón de 58 años, casado, jardinero, natural de Lima, procedente de Huancavelica.

Enfermedad actual: Refiere que 5 meses antes de su ingreso presentó epigastralgia esporádica tipo ardor por lo que le indicaron medicamentos que no recuerda. Tres meses antes presenta lesiones nodulares eritematosas induradas dolorosas en cara anterior de ambas piernas y antebrazo izquierdo, siendo el motivo de la hospitalización. Además sensación de alza térmica no cuantificada y pérdida de peso de aproximadamente 15 kg en el transcurso de la enfermedad. En ocasiones presentó deposiciones acuosas sin moco ni sangre que cedieron espontáneamente. Un mes antes presentó vómitos biliosos en 10 oportunidades.

Antecedentes: Hipercolesterolemia y prostatismo desde hace un año. Colecistectomía abierta hace 10 años. Operado de pólipos nasales hace 10 años. Fractura costal derecha hace 8 años. Un hermano operado de patología gástrica no precisada.

Examen físico: Paciente en mal estado general y nutricional, regular estado de hidratación, adelgazado, sudoroso. PA, 100/60 mmHg; FC, 100/min; FR, 24/min; T°, 37,5°C. En piel se aprecian lesiones nodulares eritematosas en cara anterior y lateral de piernas, tobillos y antebrazo izquierdo, redondeadas, en número de 7 a 8, algunas de ellas drenando secreción pardo amarilla, de consistencia dura, dolorosas. Leve edema de miembros inferiores sin fovea. Ganglios linfáticos no palpables. Aumento de volumen de articulaciones de tobillo izquierdo, rodillas y muñeca izquierda. Figuras 1, 2 y 3.



Figura 2. Lesión nodular eritematoviolácea en cara externa de pierna derecha.

EXÁMENES AUXILIARES

Hemograma: Anemia leve con hemoglobina de 10.7 g/dl. Leucocitosis de 16 700 con desviación izquierda (abastados 1670) y neutrofilia; segmentados, 13 694; eosinófilos, 240; linfocitos 1050; plaquetas, 640 000. Perfil de coagulación normal. Glucosa, 101 mg/dL; urea, 27 mg/dL; creatinina, 0,9 mg/dL. Perfil hepático: Hipoproteinemia con proteínas totales de 5,3 mg/dL, hipoalbuminemia de 2,0 mg/dL; globulina, 3,3mg/dL. Relación albúmina/globulina 0;6; TGO, 64 UI/L; TGP, 53 UI/L; FA, 289 UI/L. Bilirrubinas totales y fraccionadas en límites normales; BT, 1,0 mg/dL; BD, 0,1 mg/



Figura 1. Lesiones nodulares en miembros inferiores



Figura 3. Lesión nodular cerca de rodilla derecha.

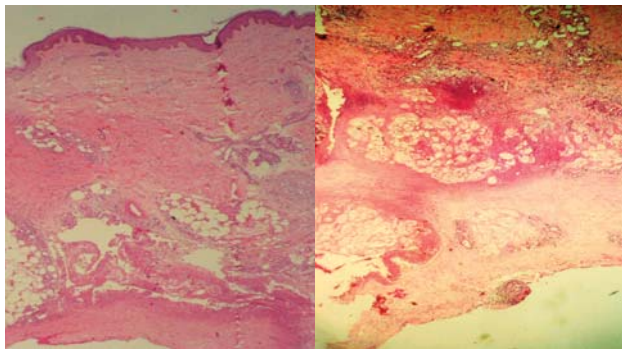


Figura 4

dL; BI, 0,9 mg/dL. Examen de orina: leucocitos, 2 a 3 por campo; hematíes 2 a 3 por campo; proteinuria, +. Antiestreptolisina normal. Aglutinaciones negativas. PCR, 120; VSG: 50 mm/h; látex negativo. Elisa para VIH y VDRL no reactivos. Marcadores de hepatitis B negativos. Cultivo de secreción: *S. aureus*. Radiografía de tórax normal. Radiografía de rodillas: osteoperiostitis en extremo distal de tibia y peroné izquierdos.

Biopsia de piel

La biopsia demuestra una paniculitis fundamentalmente lobular con áreas de necrosis focal e infiltrado inflamatorio mixto. (Figura 4) Se observa células fantasma correspondientes a adipocitos necróticos anucleados con depósito de fino material basofílico en el citoplasma, e infiltrado inflamatorio mixto, que es consistente con paniculitis pancreática (Figura 5).

La tomografía axial computarizada de abdomen demostró una imagen tumoral en relación a cáncer de cola de páncreas (Figura 6).

Posteriormente se realizan exámenes de amilasa: 59 UI/L y lipasa: 33 600 (valor normal: < 100). TAC helicoidal: imagen relacionada con tumoración de cola de páncreas; esteatosis hepática focal.

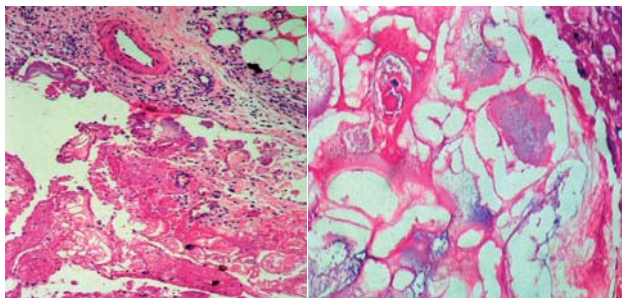


Figura 5

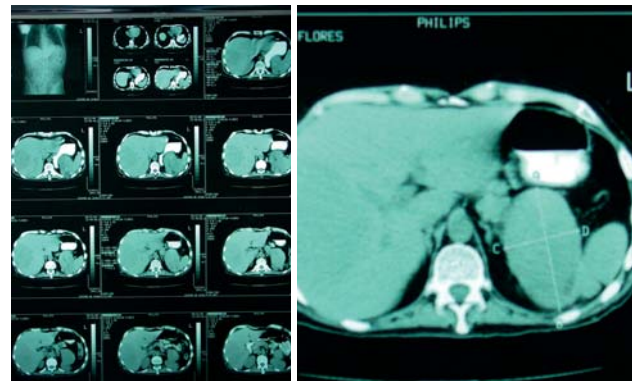


Figura 6

EVOLUCIÓN

El paciente evoluciona desfavorablemente. Durante su hospitalización las lesiones nodulares eritematosas de miembros inferiores aumentan y drenan secreción pardo amarilla espesa. Ante la evidencia topográfica de tumoración abdominal es transferido a un servicio de cirugía del hospital para la posibilidad de laparotomía exploratoria. El paciente se deteriora progresivamente, falleciendo. La necropsia evidenció neoplasia maligna de cola de páncreas con metástasis hepática. Edema pulmonar. Absceso intraabdominal. Edema cerebral. Con la microscopía se concluyó que se trataba de un adenocarcinoma de páncreas medianamente diferenciado. (Fig. 7)

DISCUSIÓN

La paniculitis pancreática o paniculitis enzimática aparece en aproximadamente en 2 a 3 % de pacientes con enfermedad pancreática. Fundamentalmente se asocia con pancreatitis aguda o crónica, pero además con carcinoma pancreático de tipo acinar, con menos frecuencia se ha descrito esta variante de paniculitis en pacientes con páncreas divisum, pseudoquistes pancreáticos y alteraciones vasculares

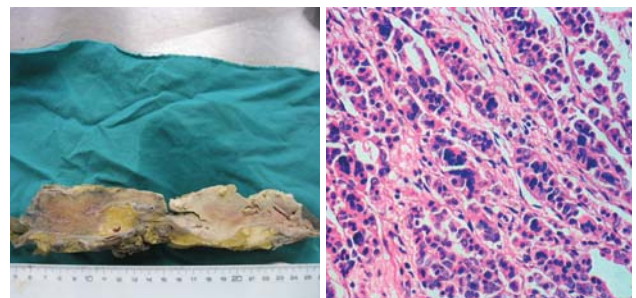


Figura 7. Hallazgos de la necropsia realizada al paciente. A la izquierda macroscopía: tumoración dependiente de cola de páncreas que compromete bazo. A la derecha: microscopía: Adenocarcinoma de páncreas medianamente diferenciado.



pancreáticas⁽¹²⁾. En pacientes con VIH se ha reportado la asociación de paniculitis pancreática y síndrome hematofagocítico⁽¹³⁾. Fisiopatológicamente se ha propuesto que las enzimas pancreáticas, amilasa y mayormente lipasa que alcanzan el flujo sanguíneo son las responsables de la necrosis grasa subcutánea^(1,2). La elevación enzimática de la lipasa se encuentra en el contexto de enfermedades pancreáticas, pero en algunos pacientes esta elevación puede ser de causa desconocida al no encontrarse patología pancreática asociada⁽²⁾.

Clínicamente, las lesiones de paniculitis pancreática son nódulos eritematosos que espontáneamente se ulceran y exudan un material oleoso amarillo, pardo o marrón, que corresponde a la licuefacción de los adipocitos. Estas lesiones se localizan con mayor frecuencia en regiones distales de extremidades inferiores, como tobillos y rodillas. Otros lugares de presentación son muslos, glúteos, brazos y abdomen. Cuando se asocian a pancreatitis tienden a resolverse después del tratamiento de la patología pancreática, pero las lesiones asociadas a carcinoma pancreático, como fue el caso de nuestro paciente, tienden a ser crónicas, recurrentes y con tendencia a ulcerarse, apareciendo en otras localizaciones^(3,8). Raramente se puede encontrar compromiso de la grasa de médula ósea, derrame pleural, trombosis mesentérica, reacción leucemoide y eosinofilia⁽²⁾.

Las lesiones cutáneas pueden ser el primer signo de presentación, y en otro porcentaje mayor asociarse a artritis aguda por la necrosis de la grasa periarticular^(4,8). Nuestro paciente presentó artralgia secundaria a la aparición de los nódulos subcutáneos.

En cuanto a los niveles de enzimas pancreáticas, en nuestro caso existió un marcado incremento de la lipasa, que es el hallazgo más frecuente según las referencias⁽¹⁻³⁾. La lipasa pancreática elevada en el tejido graso licuefacto y su medición con anticuerpos monoclonales antilipasa mediante inmunohistoquímica dentro de los adipocitos necróticos, revela el rol de esta enzima en la patogénesis de la paniculitis⁽²⁾, pero se debe tener en cuenta que la lipasa pancreática no es el único elemento en la etiología, según lo han demostrado varios estudios *in vitro*^(1,12).

La paniculitis pancreática histopatológicamente muestra hallazgos de paniculitis lobular con intensa necrosis de adipocitos, aunque algunos autores proponen que la alteración inicial se desarrolla a nivel septal, con daño a las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Esto permitiría el paso de las enzimas pancreáticas desde la sangre a los lóbulos,

conduciendo a la necrosis de los adipocitos^(8,9,12). Fundamentalmente se observa necrosis colicuvativa de la grasa subcutánea con formación de adipocitos 'fantasma', llamados así por la pérdida de su núcleo y por presentar un material granular basofílico en su citoplasma debido a calcificación. Los adipocitos fantasma se encuentran agrupados en el centro del lóbulo, rodeados por un infiltrado inflamatorio con neutrófilos^(8,9,13). Todos estos hallazgos fueron encontrados en la biopsia de nuestro paciente, como se observan en las fotografías previas.

El tratamiento de la paniculitis pancreática debe estar dirigido a la enfermedad pancreática subyacente. Lamentablemente, después de realizado el diagnóstico en nuestro paciente su estado general se deterioró rápidamente. La necropsia reveló la presencia de un adenocarcinoma pancreático.

El rol del dermatólogo en el diagnóstico de esta entidad es fundamental y ante la sospecha clínica se deben solicitar los exámenes pertinentes para descartar la presencia de una patología pancreática, que en algunos casos con tratamiento médico y quirúrgico pueden ser resueltos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berman B, Contreas C, Smith B, Leoong S, Hornbeck L. Fatal pancreatitis presenting with subcutaneous fat necrosis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:359-64.
2. Forstrom L, Winkelmann RK. Acute generalized panniculitis with amylase and lipase in skin. *Arch Dermatol* 1975;111:497-502.
3. Zellman GL. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:282-3.
4. Francombe J, Kingsnorth AN, Tunn E. Panniculitis arthritis and pancreatitis. *Br J Rheumatol* 1995;34:680-3.
5. Lee MS, Lowe PM, Nevell DF, Fryer J, Le Guay J. Subcutaneous fat necrosis following traumatic pancreatitis. *Australas J Dermatol* 1995;36:196-8.
6. Cabie A, Franck N, Gaudric M, Gorin I, Lessana-Leibowitch M, Escande JP. Panniculitis nodulaire récidivante associée à un pancreas divisum. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:299-301.
7. Herrera Sanchez M, Suarez Fernández R, Gomez Calcerrada MR. Single nodule pancreatic panniculitis. *Dermatology* 1996; 193:269.
8. Dahl PR, Su WPD, Cullimore KC, Dicken CH. Pancreatic panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:413-7.
9. Ball NJ, Adams SPA, Marx LH, Enta T. Possible origin of pancreatic fat necrosis as a septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:362-4.
10. Cox NH, Ramsay B, Dobson C, Comaish JS. Woody hands in a patient with pancreatic carcinoma: a variant of cancer-associated fasciitis-panniculitis syndrome. *Br J Dermatol* 1996;135: 995-8.
11. Fine RM. Subcutaneous fat necrosis, pancreatitis, and arthropathy. *Int J Dermatol* 1983;22: 575-6.
12. Requena L, Sanchez E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:325-61.
13. Martínez Escribano JA, Pedro F, Sabater V, Quevedo E, Navarro V, Aliaga A. Acute exanthem and pancreatic panniculitis in a patient with primary HIV infection and haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1996;134:804-7.

ENFERMEDAD DE DOWLING-DEGOS ASOCIADA CON CARCINOMA BASOCELULAR. REPORTE DE UN CASO CON HALLAZGOS CLÍNICOS INUSUALES

*Dowling-Degos disease associated to basocellular carcinoma.
Report of a case with unusual features*

Francisco Cammarata-Scalisi¹, Yohama Caraballo¹, Oscar Reyes², César Labastida¹, Pierina Petrosino¹, Asmiria Arenas¹, Milano Melisse¹, Bahsas Haisam¹, José Caraballo¹

RESUMEN

La enfermedad de Dowling-Degos es una genodermatosis infrecuente caracterizada por máculas reticuladas hiperpigmentadas que afectan las superficies flexoras del cuerpo. Se transmite de forma autosómica dominante y es de penetrancia variable. Reportamos un caso de un paciente de sexo masculino, de 64 años de edad, con carcinoma basocelular localizado en la región preauricular izquierda. Los hallazgos histológicos reportan la presencia de lesión tumoral que corresponde a carcinoma basocelular tipo sólido, con bordes de resección positivos para mejilla izquierda y trago. Tres meses después, el paciente fue reintervenido y se observó histológicamente cambios cicatriciales con leve inflamación crónica inespecífica y foco de reacción gigante celular a cuerpo extraño. No se observó evidencia de células tumorales malignas en los cortes, de intensidad y extensión variable. Se apreciaron cambios epiteliales de queratosis actínica pagetoide y la presencia de numerosas estructuras foliculares con proyecciones digitiformes radiadas con lo que se estableció el diagnóstico de enfermedad de Dowling-Degos. Este caso corresponde a la asociación de dos patologías no relacionadas en la literatura revisada. De igual manera la localización de la lesión en región preauricular no ha sido reportada anteriormente.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad Dowling-Degos, Carcinoma Basocelular.

Dermatol Perú 2004; 14: 212-214

SUMMARY

Dowling-Degos disease is a rare benign genodermatosis characterized by the presence of hyperpigmented reticulate maculas in the body flexural areas. It is an inheritable disease transmitted in autosomal dominant fashion and it shows variable penetrance. A case of a 64 years old male patient is presented here. The patient showed basal cell carcinoma in the left preauricular region. Histological findings demonstrated the presence of tumorous lesion corresponding to a basal cell carcinoma of solid type with ridges of positive resection to the left cheek and the tragus. Three months later, the patient was operated again and cicatrizing histological

changes were observed, in addition to a mild unspecific chronic inflammation and a foreign body giant cell reaction. No evidence of malignant tumorous cells was observed in slides of variable intensity and extension. Diagnosis of the Dowling-Degos disease was based on the identification of epithelial changes of pagetoid actinic keratosis and the presence of numerous follicular structures with radial digitiform projections. This case associates two pathologies that are unrelated in the literature reviewed. Similarly, there are no reports of lesions located in the preauricular region.

KEY WORDS: Dowling-Degos disease, Basal cell carcinoma

INTRODUCCION

La enfermedad de Dowling-Degos o anomalía pigmentada y reticular de las flexuras es una genodermatosis benigna poco frecuente, de patrón hereditario autosómico dominante^(1,2) y penetrancia variable⁽³⁻⁵⁾. Se presenta desde la adolescencia

¹ Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Venezuela

² Servicio de Dermatopatología, Hospital Clínico Universitario, U.C.V. Venezuela
E-mail: francocammarata@yahoo.it



temprana hasta la edad adulta^(5,6) y se caracteriza por la presencia de máculas hiperpigmentadas de color marrón oscuro, dispuestas en patrón reticular en los grandes pliegues⁽⁷⁾ de evolución progresiva⁽⁸⁾. Además, pueden aparecer lesiones foliculares cercanas a los ángulos de la boca y lesiones tipo comedones en el cuello⁽²⁾, tórax posterior⁽⁶⁾ y axilas⁽⁴⁾. Histopatológicamente se presenta como proliferaciones digitiformes hiperpigmentadas en la epidermis y en la pared de los folículos pilosebáceos⁽¹⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 64 años de edad, quien presentó lesión de 2 x 3 cm en la región preauricular izquierda de color marrón oscuro, de superficie descamativa y bordes irregulares, no pruriginosa. No habían lesiones ubicadas en otra región, ni satélites, pero llamó la atención la presencia de lesiones tipo comedones a nivel de tórax anterior y posterior; otro elemento era la presencia de aspecto distrófico en las uñas de los pies.

En el estudio histopatológico se evidenció la presencia de lesión tumoral que correspondió a carcinoma basocelular tipo sólido, con bordes positivos de malignidad en mejilla izquierda y trago, y negativo para hélix. Tres meses después, el paciente fue reintervenido y se observó histológicamente cambios cicatriciales con leve inflamación crónica inespecífica y foco de reacción gigantomorfa a cuerpo extraño. No se observó evidencia de células tumorales malignas en los cortes, de intensidad y extensión variable. Se apreciaron cambios epiteliales de queratosis actínica pagetoide y la presencia de numerosas estructuras foliculares con proyecciones digitiformes radiadas con lo que se estableció el diagnóstico de enfermedad de Dowling-Degos (Figuras 1 y 2).

DISCUSIÓN

En 1938, Geoffrey B. Dowling, fue acreditado por reconocer la anomalía pigmentada reticular de las áreas de flexión como una entidad distinta de la acantosis nigricans. En 1954, Degos y Ossipowski, emplearon el nombre descriptivo de '*dermatose pigmentaire réticulée des plis*' adaptada al español como anomalía pigmentada y reticular de las flexuras, de igual modo realizaron el diagnóstico diferencial con la acantosis nigricans. Posteriormente, Piñol Aguadé y Fernández, propusieron la designación de enfermedad de puntos pardos. Wilson Jones y Grice en su artículo publicado en 1978, proponen usar la abreviación en inglés de (DDD) Dowling-Degos Disease como históricamente adecuada⁽⁹⁾.

Kim y col. reportan en 1999 un estudio clínico e histopatológico de 6 casos que fueron evaluados en la Clínica Mayo en un período de quince años (1982-1997), en donde cinco pacientes eran mujeres y uno hombre. Todos los pacientes presentaron lesiones maculares reticuladas en las áreas de flexura, como las axilas, región inframamaria, ingles, fosa antecubital y poplítea. Similares lesiones también fueron observadas en región proximal de las extremidades y cuello. Una paciente presentó estas lesiones en dorso de las manos y en pliegues de las uñas acompañadas con distrofia de éstas. Las máculas fueron pruriginosas en tres pacientes y cuatro de ellos presentaban historia familiar de la enfermedad. El promedio de edad de aparición de la enfermedad fue de 24.5 años. Las lesiones tipo comedones se presentaron en cuello, tórax posterior y axilas en todos los pacientes y las lesiones foliculares periorales en tres pacientes. Entre los hallazgos histopatológicos se menciona hiperqueratosis moderada en cuatro pacientes. Todos los pacientes presentaron adelgazamiento del epitelio suprapapilar, elongación de la red espi-

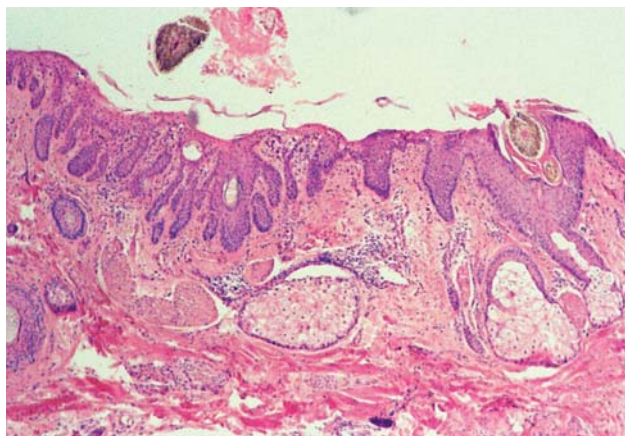


Figura 1.

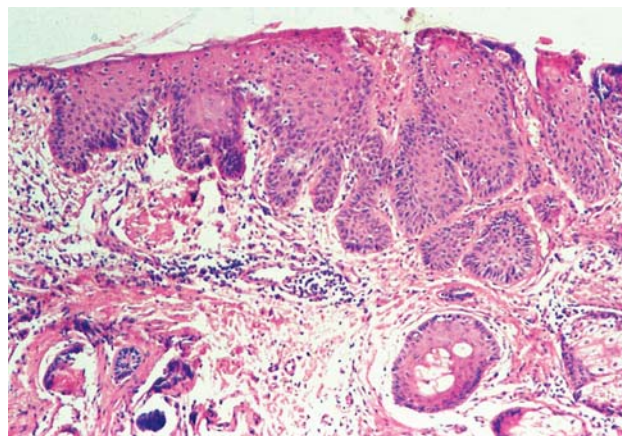


Figura 2.



nal con hiperpigmentación basilar y melanosis dermal. El crecimiento epidermal hacia abajo es característico y de patrón filiforme que usualmente envuelve el infundíbulo y tapón folicular. La fibrosis dermal a lo largo de la red espinal se evidenció en cinco pacientes y variable infiltrado linfocítico perivasculoso fue observado en dermis papilar en todas las muestras estudiadas⁽⁶⁾.

Se han descrito diferentes asociaciones de la enfermedad de Dowling-Degos con otras patologías, como: carcinoma espinocelular^(2,10,11), hidradenitis suppurativa⁽¹⁰⁻¹³⁾, queratosis seborreica múltiple⁽¹⁴⁾, queratodermia plantar, psoriasis⁽¹⁾, queratoacantomas múltiples⁽¹²⁾ y discromatosis universal hereditaria⁽¹⁵⁾. Hasta la fecha no se ha relacionado esta enfermedad con afectación sistémica interna^(1,16).

En el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Dowling-Degos deben incluirse la acantosis nigricans, la acropigmentación reticulada de Kitamura, el síndrome de Naegli-Franceschetti-Jadassohn y la acropigmentación reticulada de Dohi. La acantosis nigricans se caracteriza por la presencia de lesiones hiperpigmentadas y papilomatosas localizadas en las flexuras; en la enfermedad de Dowling-Degos las lesiones pigmentadas nunca originan placas verrucosas como sucede en la acantosis nigricans. La acropigmentación reticulada de Kitamura se diferencia por la localización acral de las máculas, leve depresión de las máculas, la presencia de hoyuelos palmares y la atrofia epidérmica⁽¹⁾. Sin embargo, se han descrito casos que comparten características clinicopatológicas de la acropigmentación reticulada de Kitamura y enfermedad de Dowling-Degos, que han suscitado la posibilidad de que se trate del mismo trastorno con diferentes expresiones fenotípicas⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Rebera y col. sugieren que el término de enfermedad de Dowling-Degos debería extenderse a un grupo de genodermatosis autosómicas dominantes que abarcan a la acropigmentación reticulada de Kitamura y el síndrome de Haber⁽¹⁾.

El síndrome de Naegli-Franceschetti-Jadassohn se caracteriza por la pigmentación reticulada marrón oscuro del tronco y las extremidades, junto a hiperqueratosis palmoplantar, hipohidrosis, intolerancia al calor y defectos dentales⁽²⁰⁾. La acropigmentación reticulada de Dohi consiste en máculas hipo e hiperpigmentadas localizadas en el dorso de las manos y pies, levemente deprimidas⁽¹⁾.

El tratamiento de esta enfermedad ha sido variado, incluyendo corticosteroides tópicos, hidroquinona y retinoides tópicos y sistémicos, pero todos ellos con resultados desalentadores⁽¹⁾. No obstante, recientemente se han publicado casos con respuestas satisfactorias mediante el uso de nuevos retinoides tópicos (adapaleno)⁽⁵⁾ y laserterapia (Er: YAG laser)⁽²¹⁾.

El caso reportado contiene varios elementos que lo hacen único: primero, la relación de enfermedad de Dowling-Degos con

carcinoma basocelular, dos patologías asociadas y no descritas en la literatura revisada; segundo, la localización de la lesión en región preauricular no reportada anteriormente; tercero, las características morfológicas de la lesión son muy atípicas lo que contrasta con los casos reportados anteriormente los cuales se manifiestan macroscópicamente como hiperpigmentación reticular en las grandes áreas de flexura. Por lo antes mencionado el diagnóstico de esta entidad se realizó en segunda intención y fue principalmente anatomopatológico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdés F, Peteiro C, Toribio J. Enfermedad Dowling-Degos. *Act Dermosifiliogr* 2003;94:409-11.
2. Ujihara M, Kamakura T, Ikeda M, et al. Dowling-Degos disease associated with squamous cell carcinomas on the dappled pigmentation. *Br J Dermatol* 2002; 147:568-71.
3. Kleeman D, Trueb RM, Schmid-Gredelmeier P. Reticular pigmented anomaly of the flexures. Dowling-Degos disease of the intertrigo type in association with acne inverse. *Hautarzt* 2001;52:642-5.
4. Braud-Falco M, Volgger W, Borelli S. Galli-Galli disease: An unrecognized entity or an acantholytic variant of Dowling-Degos disease? *J Am Acad Dermatol* 2001;45:760-3.
5. Altomare G, Capella GL, Fracciolla C, et al. Effectiveness of topical Adapalene in Dowling-Degos disease. *Dermatology* 1999;198:176-7.
6. Kim YC, Davis MDP, Schanbacher CF, et al. Dowling-Degos disease (reticulate pigmented anomaly of the flexures): A clinical and histopathologic study of 6 cases. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:462-7.
7. Lestringant GG, Masouyé I, Frossard PM, et al. Coexistence of leukoderma with features of Dowling-Degos disease: Reticulate acropigmentation of Kitamura spectrum in five unrelated patients. *Dermatology* 1997;195:337-43.
8. Amichai MH, Grunwald R, Bergman. Dowling-Degos disease (reticulate pigmented anomaly of the flexures). *Eur J Dermatol* 1997;7:465-6.
9. Wilson J, Grike K. Reticulate pigmented anomaly of the flexures. Dowling-Degos disease, a new genodermatosis. *Arch Dermatol* 1978;114:1150-7.
10. Weber LA, Kantor GR, Bergfeld WF. Reticulate pigmented anomaly of the flexures (Dowling-Degos disease): A case report associated with hidradenitis suppurative and squamous cell carcinoma. *Cutis* 1990; 45:446-50.
11. Li M, Hunt MJ, Commens CA. Hidradenitis suppurative, Dowling-Degos disease and perianal squamous cell carcinoma. *Australas J Dermatol* 1997; 38:209-11.
12. Fenske NA, et al. Dowling-Degos disease, hidradenitis suppurative, and multiple keratoacanthomas. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:888-92.
13. Bedlow AJ, Mortimer PS. Dowling-Degos disease associated with hidradenitis suppurative. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21:305-6.
14. Cliff S, Otter M, Cook MG, et al. Dowling-Degos disease in association with multiple seborrheic warts. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22:34-6.
15. Sandhu K, Saraswat A, Kanwar AJ. Dowling-Degos disease with dyschromatosis universalis hereditaria-like pigmentation in a family. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:702-4.
16. Ruíz I, Rodríguez MA, Manchado P. Anomalia pigmentada y reticular de las flexuras (enfermedad de Dowling-Degos). *Act Dermosifiliogr* 1994; 85:497-500.
17. Berth-Jones J, Graham-Brown RAC. A family with Dowling-Degos disease showing features of Kitamura's reticulate acropigmentation. *Br J Dermatol* 1989;120:463-6.
18. Crovato F, Desirello G, Rebera A. Is Dowling-Degos disease the same disease as Kitamura's reticulate acropigmentation? *Br J Dermatol* 1983;109:105-10.
19. Santos R, Beltrán G, Meza B, y col. Presentación inusual de un caso de acropigmentación reticulada de Kitamura. *Dermatol Peru* 2003;13:233-5.
20. Itin PH, Lautenschlager S, Meyer R, et al. Natural history of the Naegli-Franceschetti-Jadassohn syndrome and further delineation of its clinical manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:942-50.
21. Wenzel J, Tappe K, Gerdson R, et al. Successful treatment of Dowling-Degos disease with Er:YAG laser. *Dermatol Surg* 2002;28:748-50.

PLACAS INDURADAS DEPRIMIDAS EN MIEMBROS SUPERIORES

Depressed indurated plaques in upper limbs

Laura Masías*, Florencio Cortez*, Sandra García*

RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA

Paciente mujer de 30 años de edad, natural y procedente del Callao, ama de casa. Refiere que hace aproximadamente 2 años luego de sufrir una contusión, nota la aparición de áreas induradas, eritematosas, no dolorosas a nivel de ambos brazos. Las lesiones se mantienen estables hasta hace aproximadamente 5 meses cuando van incrementando de tamaño y dejando zonas deprimidas. Además refiere desde hace 6 meses la aparición de un nódulo a nivel de glúteo derecho posterior a inyección intramuscular en dicha zona.

Antecedentes: Episodios recurrentes de aftas orales y faringitis crónica. Tía materna con diabetes mellitus tipo II y cáncer de mama.

Examen físico

Paciente en buen estado general que presenta múltiples placas eritematosas con depresión central, induradas, con aumento de temperatura local, de 14 x 9 cm en brazo derecho (Figuras 1 y 2), de 6,5 x 4 y de 3 x 2 cm en brazo izquierdo (Figura 3). A la palpación profunda nódulo de 1,5 cm en glúteo derecho. Resto del examen clínico dentro de límites normales.

Exámenes auxiliares

En los exámenes de laboratorio se evidencia anemia leve (hemoglobina, 11,2 g/dL), leucopenia (3 340 cel/mL), VSG incrementada (22 mm/h), anticuerpos antinucleares 1/160 patrón homogéneo. En la ecografía de partes blandas del brazo derecho se observa aumento de ecogenicidad de 59 x 44 x 19 mm. Los estudios de glucosa, urea, creatinina, examen completo de orina, proteinuria de 24 horas y radiografía de tórax estaban dentro de límites normales.

Informe anatomopatológico

Se realiza una biopsia de piel de lesión del brazo derecho. Los cortes histológicos coloreados con hematoxilina-eosina muestran una epidermis adelgazada, con hiperpigmentación de la basal y focos de degeneración vacuolar (Figura 4). Infiltrado linfocitario perivascular, algunas células plasmáticas, depósitos de mucina en dermis profunda y áreas lobares del pániculo adiposo, sin compromiso de paredes vasculares y presencia de zonas de fibrosis (Figura 5). Con la coloración de azul Alcian se aprecia con claridad la presencia de mucina (Figura 6) y con la coloración de Masson el incremento de fibras colágenas (Figura 7).

Evolución

Luego de confirmado el diagnóstico clínica e histopatológicamente y dado el compromiso cutáneo y las alteraciones hematológicas, se inicia tratamiento con deflazacort 60 mg/día (equivalente a 50 mg/día de prednisona) por 3 semanas con lo que se estabiliza el cuadro, se observa involución progresiva de las lesiones que dejan áreas de hiperpigmentación y normalización del recuento leucocitario, iniciándose luego la reducción progresiva del corticoide sistémico. La paciente presentó un episodio de herpes simple a nivel de pared abdominal durante el tratamiento.

DISCUSIÓN CLÍNICA

La presencia crónica de múltiples placas eritematosas induradas a nivel de extremidades superiores, asociadas a traumatismo y que evolucionan dejando áreas de depresión central nos lleva a considerar las siguientes posibilidades diagnósticas:

*Servicio Dermatología Hospital Nacional Daniel A. Carrión, Callao



Paniculitis traumática

Las lesiones se presentan en relación con traumatismo en alguna zona de la piel, el cual, en ocasiones, puede pasar desapercibido. El tronco y las mamas son los más frecuentemente comprometidos, pero las lesiones pueden presentarse en cualquier localización como una masa subcutánea móvil variablemente dolorosa^(1,2). En el caso presentado la paciente refiere antecedente de traumatismos en las zonas comprometidas, pero el tipo de lesión y su carácter evolutivo alejan esta posibilidad diagnóstica.

Esclerodermia tipo morfea profunda

En la esclerodermia y sus variantes cutáneas localizadas la afectación puede extenderse desde la dermis hasta la grasa subcutánea o comprometer únicamente la hipodermis. Clínicamente se caracteriza por nódulos o placas induradas de curso estacionario o crecimiento progresivo, que evolucionan dejando zonas de atrofia e hiperpigmentación residual.

La historia de traumatismo previo no es un antecedente de importancia en el desarrollo de las lesiones, siendo hombros, brazos y tronco las localizaciones más frecuentemente comprometidas⁽²⁻⁴⁾. En este tipo de casos el estudio histopatológico proporciona una gran ayuda diagnóstica.

Paniculitis facticia

Se desarrolla por autoinoculación de diferentes sustancias en la piel o implantación de diversos materiales con fines cosméticos y/o terapéuticos. La lesión suele presentarse como un área indurada dolorosa y eritematosa dependiendo las manifestaciones clínicas de la naturaleza de la sustancia y el lugar de aplicación.

Se han descrito casos asociados a procaína, povidona, petidina, parafina, aceites y siliconas^(1,2). La característica no dolorosa de las lesiones y la ausencia de antecedentes contributorios luego de un interrogatorio minucioso alejan esta posibilidad.

Paniculitis lúpica (lupus profundo)

Puede presentarse en forma aislada o asociada a lupus discoide y/o sistémico. Se caracteriza por placas o nódulos con o sin presencia de lesiones de lupus discoide en su superficie, que van dejando zonas de depresión, edema e hiperpigmentación durante su evolución. Las localizaciones más frecuentes son brazos, hombros, cara y glúteos. Los traumatismos están considerados como un factor desencadenante^(1,2,5,6). En relación a las características clínicas, la evolución y los hallazgos de laboratorio el diagnóstico de paniculitis lúpica es bastante probable.



Figura 1



Figura 2



Figura 3

DISCUSION HISTOPATOLÓGICA

El cuadro histológico corresponde a una paniculitis lobar sin vasculitis. En este grupo se incluyen varias de las patologías planteadas previamente, pero hay ciertas características que nos ayudan a descartar algunas de ellas.

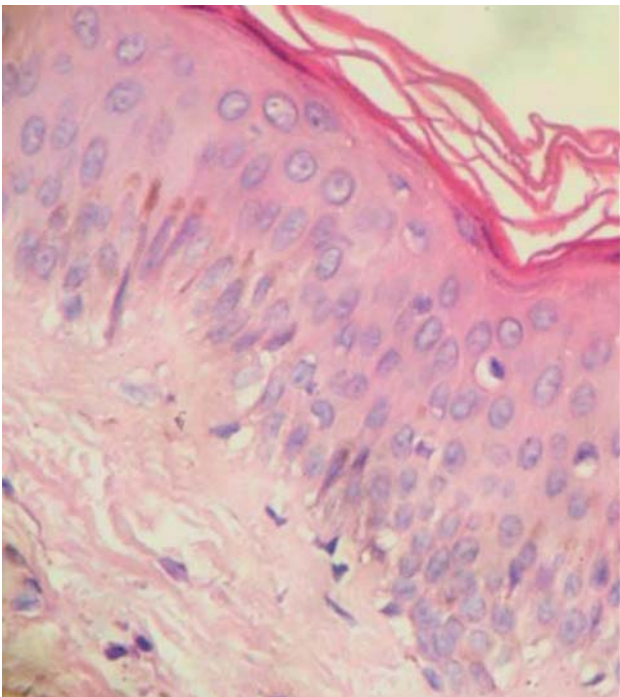


Figura 4

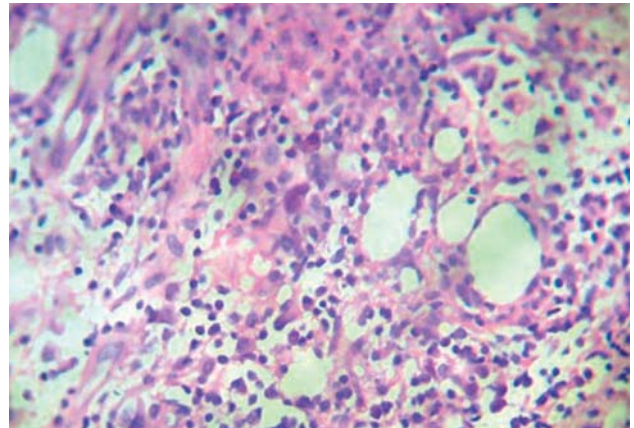


Figura 5

La paniculitis traumática se caracteriza por la presencia de espacios quísticos de tamaño variable entre los lóbulos de la hipodermis, como consecuencia de una necrosis confluyente de adipocitos, rodeados de fibrosis y hemorragia, observándose en la periferia histiocitos espumosos e infiltrado linfocitario^(1,7).

Las características histopatológicas en la paniculitis facticia están en relación al tipo de sustancia involucrada, observándose células gigantes a cuerpo extraño y siendo necesario en ocasiones utilizar luz polarizada para determinar la naturaleza del material exógeno^(1,7).

La morfea profunda corresponde a una paniculitis del tipo septal sin vasculitis, con marcada fibrosis de los septos, atrofia de anexos e infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y células plasmáticas^(3,4,7).

La paniculitis lúpica corresponde a un cuadro de paniculitis lobar sin vasculitis que puede presentar características de lupus discoide a nivel dermoepidérmico.

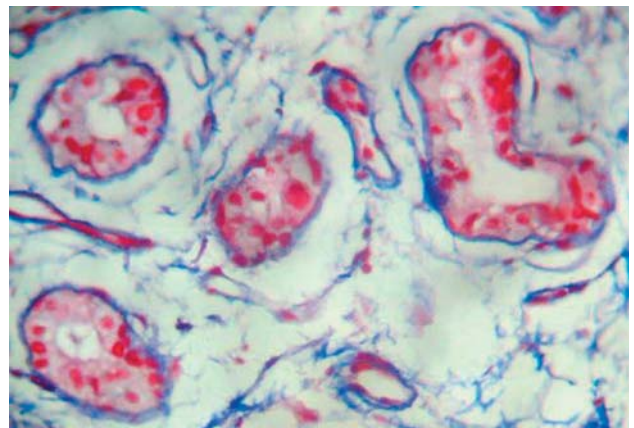


Figura 6

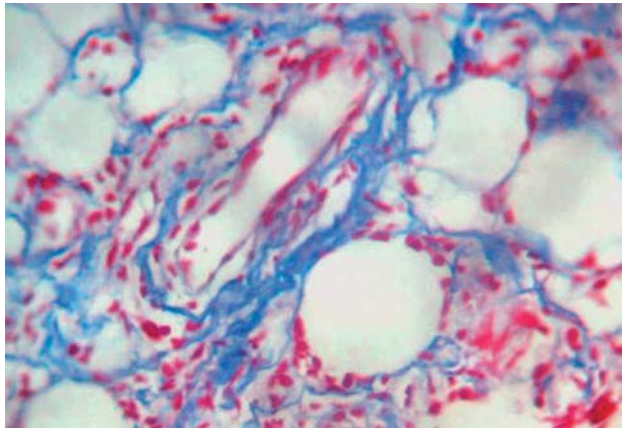


Figura 7

DIAGNÓSTICO

De acuerdo a la presentación clínica y a los hallazgos histopatológicos el caso presentado corresponde a una paniculitis lúpica.

COMENTARIO

La paniculitis lúpica o lupus profundo es una paniculitis crónica recurrente que representa del 1 al 3% de los lupus cutáneos. En el 33% de los casos esta asociada a lupus discoide y en el 10% forma parte de un lupus sistémico^(1,5,6).

Es más frecuente en mujeres jóvenes y las lesiones tienen predilección por localizaciones como brazos, cara y glúteos, siendo estas áreas infrecuentemente afectadas en otros tipos de paniculitis. El antecedente de traumatismo se ha descrito como un factor precipitante. Algunos pacientes desarrollan las lesiones posteriormente a una inyección en la zona y se puede observar empeoramiento en el área biopsiada o reactivación en zonas de cicatrices previas⁽¹⁾.

Clínicamente se caracteriza por placas y/o nódulos en cuya superficie se puede observar eritema, piel normal o placas eritematosas con áreas de atrofia características de lupus discoide. Durante su evolución las lesiones van dejando zonas de depresión, edema e hiperpigmentación. Las áreas más frecuentemente afectadas son brazos, hombros, cara y glúteos. Las lesiones de paniculitis lúpica pueden preceder, aparecer simultáneamente o desarrollarse después de otras manifestaciones extracutáneas de lupus eritematoso sistémico, pero usualmente se asocian con curso leve de la enfermedad^(1,2,5,6).

Serológicamente los anticuerpos antinucleares suelen encontrarse en títulos bajos o ausentes y algunos autores sugieren que su presencia estaría en relación con un alta probabilidad de compromiso sistémico actual o durante su evolución⁽⁵⁾.

Los hallazgos histopatológicos son bastante característicos. En más del 50% de los casos se observan cambios correspondientes a lupus discoide como atrofia epidérmica, vacuolización de la basal, engrosamiento de la membrana basal, depósitos de mucina entre los haces de colágeno y un infiltrado linfocitario perivascular superficial y profundo. A nivel hipodérmico corresponde a una paniculitis lobular sin presencia de vasculitis, caracterizada por un infiltrado linfocitario que en más de la mitad de los casos se distribuye formando folículos linfocitarios, lo cual se considera un hallazgo característico. Se observa necrosis hialina de adipocitos y el depósito de mucina tanto en dermis como en el pánículo graso se ha descrito hasta en 75% de los casos. En los haces de colágeno a nivel de los septos se aprecia hialinización y fibrosis. Otros hallazgos menos frecuentes en paniculitis lúpica incluyen vasculitis linfocítica de pequeños vasos, necrosis hialina de las paredes vasculares, calcificación y presencia de eosinófilos^(1,5-7).

En la mayoría de los casos el estudio con inmunofluorescencia de las lesiones de lupus profundo muestra depósitos lineales de IgM y C3 en la unión dermoepidérmica, y los depósitos de inmunocomplejos a nivel del pánículo adiposo son inconsistentes^(1,5,6).

En el tratamiento de la paniculitis lúpica se incluye el uso de corticoides tópicos oclusivos de alta potencia, pero usualmente el tratamiento sistémico con corticoides o antipalúdicos es necesario. Se ha descrito también casos con buena respuesta a dapsona y micofenolato mofetil^(1,8).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Requena L, Sanchez E. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:325-61
2. Odom R, James W, Berger T. *Andrews' Dermatología Clínica*. Madrid, España. Marban Libros SL 2004: 616-27
3. Requena L, Sanchez E. Panniculitis. Part I. Mostly septal panniculitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:163-83
4. Virendra N, Sehgal, Govind Srivastava, et al. Localized scleroderma/morphea. *Int J Dermatol* 2002; 41:467-75
5. Pei-Lin P, Hoon Tan S, Tan T. Lupus erythematosus panniculitis: a clinicopathologic study. *Int J Dermatol* 2002; 41:488-90
6. Watanabe T, Tsuchida T. Lupus erythematosus profundus: a cutaneous marker for a distinct clinical subset? *Br J Dermatol* 1996; 134:123-5
7. Weedon D. *Piel Patología*. Madrid, España. Marban Libros 2002: 441-56
8. Callen J. Update on the management of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2004; 151:731-36upus



VISITA NUESTRA REVISTA

DERMATOLOGÍA PERUANA

REVISTA OFICIAL DE LA SOCIEDAD PERUANA DE DERMATOLOGÍA

INGRESA A:

www.dermatologiaperuana.pe

NÚMERO ACTUAL | NÚMEROS ANTERIORES | INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES | ENVÍO DE MANUSCRITOS | ENLACES DE INTERÉS | EDUCACIÓN MÉDICA CONTÍNUA