

11
2ej

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S. S.

ERITEMA NUDOSO NO HANSENIANO. ESTUDIO COMPARATIVO. INDOMETACINA/ACIDO ACETIL SALICILICO

TESIS CON
FALLA EN COPIA

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DRA. IMELDA IZETA GUTIERREZ

JEFE DE SERVICIO Y ASESOR DE TESIS:
DR. AMADO SAUL CANO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN

I	INTRODUCCION	1
A	ANTECEDENTES	1
	DEFINICION	2
	SINONIMIA	2
	HISTORIA	2-3
	EPIDEMIOLOGIA	3-4
	ETIOLOGIA	4-5
	<u>Herencia</u>	5
	<u>Micobacterias</u>	
	Tuberculosis	5-6
	Lepra	6-8
	<u>Bacterias</u>	
	Estreptococcias	8-9
	Salmonelosis	9-10
	Yersinia enterocolitica	10
	Campilobacter yeyuni	11
	Brucelosis	11
	<u>Trepanomatosis</u>	
	Sifilis	11-12
	<u>Micosis superficiales</u>	
	Dermatofitos	12-13
	<u>Micosis profundas</u>	
	Histoplasmosis	13-15
	Coccidioidioidomicosis	15
	Aspergilosis pulmonar	15
	<u>Clamidas</u>	
	Linfogranuloma venéreo	15-17

<u>Virales</u>		
Mononucleosis infecciosa	17	
Hepatitis viral	18	
<u>Riquetsiosis</u>		
Fiebre Q	18	
<u>Inmunológicas</u>		
Sarcoidosis	19-20	
Enfermedad de Behcet	20-21	
<u>Enfermedades malignas</u>		
Linfomas	22	
Leucemia	23	
<u>Enfermedad inflamatoria del intestino</u>	23	
<u>Medicamentos</u>	24-26	
<u>Otras causas</u>	26-29	
PATOGENIA	29	
CUADRO CLINICO	30-31	
DIAGNOSTICO	31-32	
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	32-35	
HISTOPATOLOGIA	35-37	
TRATAMIENTO		
Antinflamatorios no esteroideos	37-40	
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos, su uso en dermatología	40-48	
Indometacina	48-51	
Acido Acetil Salicílico	51-54	
FASE EXPERIMENTAL	55	
B	SITUACION ACTUAL	56
C	OBJETIVOS	56
D	HIPOTESIS	56
E	JUSTIFICACION	56

II	MATERIAL Y METODOS	56
III	RESULTADOS	57-60
IV	DISCUSION	60-62
V	CONCLUSIONES	62-63
VI	ANEXO GRAFICO	64-69
VI	REFERENCIAS	70-74

RESUMEN

El Eritema nudoso es un síndrome caracterizado por nudosidades eritematosas, dolorosas, acompañadas de síntomas generales, que afectan principalmente las caras de extensión de las extremidades inferiores, teniendo una evolución de 3 a 6 semanas, con la desaparición de las nudosidades sin dejar cicatriz o atrofia residual.

El objetivo de este estudio fué comparar dos antiinflamatorios no esteroides, Indometacina y ácido acetilsalicílico en el tratamiento sintomático de eritema nudoso no hanseniano. Para ello, se hicieron dos grupos de 15 pacientes con características similares, dándosele a un grupo Indometacina con una dosis total de 75 mgrs. al día dividida en 3 tomas, empleándose en el otro grupo ácido acetilsalicílico a dosis de 2 gramos al día dividido en 4 dosis. Estos medicamentos se empelaron durante 3 semanas, evaluándose a los pacientes al inicio, al finalizar la 1^o, 2^o y 3^{er} semana de tratamiento, teniendo como parámetros el número de lesiones, la presencia de dolor, artralgias, mialgias y edema en los períodos ya establecidos.

Mediante este estudio pudimos concluir que los 2 medicamentos son útiles en el tratamiento sintomático de Eritema nudoso no hanseniano, sin que pudiera observarse una diferencia significativa estadísticamente entre ellos, de acuerdo con los parámetros establecidos.

INTRODUCCION

A. ANTECEDENTES.

El Eritema nudoso es un síndrome caracterizado por nudosidades eritematosas, dolorosas, acompañadas de síntomas generales, que afectan principalmente las caras de extensión de las extremidades inferiores, teniendo una evolución de 3 a 6 semanas, con la desaparición de las nudosidades sin dejar cicatriz o atrofia residual (1,2,3).

Las causas de dicho padecimiento son múltiples, se incluyen diversos tipos de bacterias, hongos, virus, medicamentos, por citar sólo algunos ejemplos.

Los estudios epidemiológicos varían mucho de un lugar a otro y hasta se ha dicho que "a cada lugar su propio alérgeno" (1).

En cuanto a su patogenia el consenso general es que se deba a una reacción de hipersensibilidad tipo 3, esto es, complejos antígeno anticuerpo que se depositan alrededor de vénulas dérmicas, lo que produce intensa reacción inflamatoria con liberación de prostaglandinas, necrosis del tejido celular subcutáneo con liberación de ácidos grasos precursores de prostaglandinas (1,2,3).

En lo que se refiere a sus manifestaciones clínicas además del cuadro clásico ya citado se reportan artralgias en el 50% de los casos principalmente en rodillas, poliartralgias migratorias y en ocasiones rigidez matutina.

El diagnóstico se basará en el cuadro clínico característico y en la histopatología de las lesiones.

El tratamiento dependerá de la etiología. Se recomiendan como medidas generales reposo en cama, vendaje elástico de compresión fuerte.

Para el tratamiento sintomático del Eritema nudoso no hanseniano se han empleado diversos fármacos entre ellos los antiinflamatorios no esteroides, los corticoesteroides, el yoduro de potasio entre otros.

DEFINICION.

El Eritema nudoso es un síndrome caracterizado por la presencia de nudosidades eritematosas, dolorosas, que afectan fundamentalmente la superficie de extensión de las extremidades inferiores, aunque puede afectar otras regiones. De curso limitado con duración aproximada de 3 a 6 semanas, la remisión se caracteriza por los cambios de coloración de las lesiones y la curación se lleva a cabo sin dejar cicatriz o atrofia.

Puede estar acompañado o precedido de síntomas generales; fiebre, febrícula, mialgias o artralgias (1,2,3,4).

SINONIMIA.

El Eritema nudoso ha sido también designado eritema contusiforme, dermatitis contusiforme, enfermedad de Irousseau. Algunos autores lo llaman dermohipodermatitis aguda nodular y otros más, lo denominan síndrome nodular de las piernas (1).

HISTORIA.

- | | |
|------|---|
| 1798 | Primera descripción por Willians. |
| 1842 | Erasmus Wilson describe características clínicas. |
| 1848 | Danielsen y Boeck comparan el Eritema nudoso hanseniano con el Eritema nudoso no hanseniano. |
| 1860 | Hebra separa el Eritema nudoso del Eritema polimorfo. |
| 1894 | Hansen Looft estudia las diferencias entre Eritema nudoso hanseniano y no hanseniano. |
| 1900 | Se considera a la Tuberculosis como secuela no como causa de Eritema nudoso en gente joven, con mal pronóstico. |
| 1905 | London considera al Eritema nudoso como enfermedad infecciosa, por presentarse en varios individuos de una misma familia. |
| 1907 | Lenduuzuy demostró la asociación entre la Tuberculosis y el Eritema nudoso. |
| 1924 | Se reconoce a la Tuberculosis como una causa frecuente de Eritema nudoso. |

- 1934 Se describe la asociación de Eritema nudoso y Sarcoidosis por Van Beek.
1938 Revisión de Estranburgo dirigida por el Dermatólogo Pautrier y el Pediatra Debre. El grupo pediátrico insistía en que la causa era la Tuberculosis, mientras que los dermatólogos insisten en que se trata de un síndrome.
1941 Paul y Ponte publican asociaciones entre Sarcoidosis y Eritema nudoso.
1946 Lofgren estudia también la asociación de Sarcoidosis y Eritema nudoso.

Posteriormente se describe la asociación de Eritema nudoso y Yersinia enterocolitica, así como la asociación entre éste y medicamentos de tipo de las sulfas y de los anticonceptivos y así mientras el tiempo avanza se descubren nuevas asociaciones (1,2,4,5).

EPIDEMIOLOGIA.

Es difícil conocer la epidemiología del Eritema nudoso debido a su gran diversidad etiológica, etiología que dependerá de la edad, sexo y localización geográfica en donde se presente dicho padecimiento. Además de que debido a los avances terapéuticos las causas han variado, así por ejemplo la Tuberculosis que en una época fue causa importante de Eritema nudoso, actualmente los casos han disminuído gracias a los antifímicos, así un estudio hecho sobre la prevalencia de esta enfermedad en un área rural de Inglaterra con duración de 2 años, reportó que el número de casos de Eritema nudoso fué de 2.4 por 10,000 habitantes en un año.

La incidencia media hospitalaria en los Departamentos de Gran Bretaña es de alrededor de 0.5% de nuevos casos . (4) (5)

Incidencia según sexo.

Se ha señalado por varios autores, que antes de la pubertad la incidencia por sexos es igual.

Probablemente las hormonas sexuales femeninas tengan un papel importante en relación a la etiopatogenia (4,5).

El 90% de los casos se reportan en mujeres en una proporción de 3-6:1.

Incidencia según edad.

La mayoría de los casos se reportan entre los 20 y los 45 años, reportándose la máxima incidencia entre los 20 y 30 años, siendo raro después de los 50. (4,5)

Incidencia estacional.

Para algunos autores la mayoría de los casos ocurren durante los primeros 6 meses del año, sin explicarse la causa de ello, y para otros, ocurren más casos durante los meses fríos, lo que podría estar en relación con el mayor número de afecciones de vías respiratorias superiores y el papel de los estreptococos. (4,5)

ETIOLOGIA.

Las causas de Eritema nudoso son muy numerosas, pudiéndose clasificar así:

- 1.- Factor hereditario.
- 2.- Enfermedades producidas por Micobacterias: *M. tuberculosis*, *M. lepre*.
- 3.- Bacterias: *Streptococo B hemolítico*, *Salmonella tify*, *Yersinia enterocolitica*, *Campilobacter*, *Brucella*, *Francicella tularensis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Bordetella pertusis*, *Staphilococcus aureus*, *Pasteurella*, *Haemophilus influenza*, *Escherichia coli*.
- 4.- Parasitosis: *Toxoplasma gondi*.
- 5.- Trepanomatosis: *Treponema pallidum*.
- 6.- Micosis superficiales: dermatofitosis, especialmente el Querion de Celso.
- 7.- Micosis profundas: Coccidioidomicosis, Histoplasmosis, Aspergilosis pulmonar, Blastomicosis.
- 8.- Clamidas: Linfogranuloma venereo, *Clamidia pneumoniae*, Enfermedad por arañazo de gato.
- 9.- Virales: Mononucleosis infecciosa, Hepatitis viral, infecciones por papovavirus, Influenza, Sarampeon, Rubeola, Parotiditis.
- 10.- Regueticosis: Fiebre Q.
- 11.- Inmunológicas: Sarcoidosis, Lupus eritematoso sistémico, Pioderma gangrenosa, Artritis reumatoide, Enfermedad de Behcet, Dermatomiostitis.
- 12.- Medicamentos: Penicilinas, sulfas, anticonceptivos orales, sales de oro, yoduros bromuros, antipirina, pentazozina, defenilhidantofna, minociclina, talidomida, linfocinas, antiinflamatorios no esteroides.

13.- Gastrointestinales: Enfermedad inflamatoria del intestino.

Otras: Colitis ulcerosa inespecífica, diverticulitis, mastitis granulomatosa, urticaria plantar traumática, arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes (1,2,3,4,5).

HERENCIA.

Both y cols., consideraron que hay una predisposición hereditaria de algunos individuos a responder a algunas infecciones presentando cuadros de Eritema nudoso.

Hasta el momento no se ha logrado identificar un tipo específico de HLA como tal, bien relacionado con fenómenos de hipersensibilidad, lo que se ha observado, es que enfermedades como la Sarcoidosis, que en algún momento de su evolución presenta Eritema nudoso y artritis, la frecuencia de HLA B8, es más alta que en aquellos que no presentan manifestaciones cutáneas y articulares.

Se ha comprobado que el HLA/DR3 es un modulador de las funciones inmunes y que esta relación se encuentra alterada en procesos en donde la capacidad inmunológica por alguna causa no funciona adecuadamente.

En pacientes en quienes se ha tipificado HLA B8/DR3, presentan defectos en los receptores de los macrófagos y la alteración en esta disposición antigénica, podría explicar la aparición de Eritema nudoso (5).

ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR MICOBACTERIAS.

TUBERCULOSIS.

A principios de siglo, la tuberculosis fué la enfermedad más frecuentemente relacionada con Eritema nudoso, se señalaba que incluso la administración de la vacuna BCG o PPD podrían precipitar las lesiones cutáneas.

En la Gran Bretaña y algunos países del norte de Europa, la tuberculosis fué la causa asociada con mayor frecuencia.

Wallgren y cols. en 1938, observaron que de 34 niños con Eritema nudoso, la prueba a la tuberculina era negativa antes de presentar las lesiones cutáneas.

En 1949 Doxiadis y cols., demostraron que de 100 niños con Eritema nudoso, 88 tenían la prueba a la tuberculina positiva. En 1955 Verney y cols. encontraron que el 60% de los pacientes pediátricos con Eritema nudoso, desarrollaron tuberculosis nodular y un paciente presentó mielitis transversa.

Es por esto que durante mucho tiempo, se sospechó tuberculosis cuando un paciente presentaba Eritema nudoso e incluso aconsejaban realizar un seguimiento de estos casos por medio de radiografías cada 6 meses durante 2 años.

Se veía que el Eritema nudoso se desarrollaba en los niños cuando sus pruebas cutáneas se hacían fuertemente positivas.

Actualmente, debido al avance de la terapéutica antifúngica ya no se considera a la tuberculosis como la causa más importante de Eritema nudoso (1,2,3,4,5).

LEPRA.

La Lepra es una enfermedad infecciosa crónica. La enfermedad presenta períodos agudos y subagudos.

Estos episodios agudos y subagudos han recibido distintos nombres. Así Souza y Lima en 1923 crea el término de reacción leprosa, haciendo hincapié en los casos lepromatosos.

También se han utilizado otros términos como: exacerbación pseudotuberculoide, lepromatización aguda, eritema nudoso leproso, reacción de reversa y en los últimos años, reacciones Tipo I y tipo II por Jopling y Kidley (6).

Las manifestaciones agudas se dividen en dos grandes grupos:

- 1.- Manifestaciones agudas por exacerbación de las lesiones preexistentes, tanto lepromatosas como tuberculoideas.

2.- Manifestaciones agudas con aparición de nuevas lesiones. Leprorreacciones que a su vez se clasifican en dos grupos:

- A) Reacciones tipo I. Mediadas por inmunidad celular:
 - a) Reacción de reversa cuando se recupera dicha inmunidad.
 - b) Reacción de degrado por deterioro de dicha inmunidad (6).
- B) Reacción tipo II. La clásica reacción leprosa que se presenta sólo en casos lepromatosos polares o subpolares, mediada por complejos inmunes (tipo 3 de Gell y Coombs).

Su frecuencia varía según distintos autores. Contreras habla de un 41%; Terencio de las Aguas de un 77%, apareciendo sobre todo, durante el tratamiento (3,6).

Esta reacción puede presentarse como consecuencia de embarazo, pubertad, cambios de temperatura, infecciones intercurrentes, empleo de medicamentos como el yodo y todas las drogas antileprosas. Pude presentarse sólo una vez o ser subintrante. Se presenta con síntomas generales y manifestaciones cutáneas. Dentro de los primeros se observa fiebre de hasta 40^o C, cefaleas, artralgias, mialgias, náusea y vómito; dentro de las cutáneas tenemos 3 síndromes: Eritema nudoso, Eritema polimorfo y Eritema necrosante o fenómeno de Lucio. En ocasiones se pueden combinar en un mismo paciente.

El Eritema nudoso en Lepra tiene la característica de ser recidivante y extenso, por lo que se dice "eritema nudoso que repite y pasa arriba de la cintura es igual a reacción leprosa, mientras no se demuestre lo contrario".

El Eritema polimorfo es menos frecuente y semeja al que se presenta por otras causas: placas eritematopapulosas o eritematovesiculosas o ampollas francas, con ardor que evolucionan en días sin dejar huella, con afección de tronco y extremidades; con poca afección de mucosas (3,6).

Eritema necrosante o fenómeno de Lucio, descrito por este autor en 1853 y estudiado y nombrado así por Latapf en 1948. Corresponde a una vasculitis leucocitoclástica con necrosis de los vasos pequeños de la dermis, el que evolucina en pocas semanas, pasando por las etapas de mancha eritematosa mal definida, manchas de tipo

purpúrico color rojo vinoso, ardorosas y figuras zoomórficas o geográficas, escaras, ulceración y cicatriz.

Se presenta en un 25 a 30% de los casos lepromatosos difusos, casi nunca en casos nodulares (3,6).

Los pacientes pueden presentar síntomas neurales y viscerales.

Como ya se mencionó anteriormente, en su patogenia se involucra a una reacción tipo 3 de la clasificación de Gell y Combs, es decir el fenómeno de Arthus. Se cree que ciertos antígenos bacilares se combinan con los anticuerpos que el caso lepromatoso es capaz de producir en exceso y forman con el complemento, complejos inmunes que se depositan en las paredes vasculares y en los tejidos de piel y órganos, atraen polimorfonucleares y liberan enzimas causantes de la inflamación. Prueba de ello, es que en estos casos se han detectado anticuerpos contra el bacilo, complejos inmunes tanto circulantes como en los tejidos, hay producción de autoanticuerpos y los ganglios están llenos de células plasmáticas (6).

Otros autores señalan que no solamente está implicado el mecanismo tipo 3, fenómeno de Arthus, en la reacción leprosa y que también interviendría la inmunidad celular, a través de linfocitos citotóxicos que se encuentran aumentados durante los episodios reaccionales, en apoyo a esta teoría Moldin y cols. en 1985 estudiaron 22 pacientes con Lepra lepromatosa, encontrando que hay un aumento en la relación linfocitos cooperadores/supresores en los tejidos de pacientes con Eritema nudoso por reacción leprosa, siendo baja en aquellos que no presentaban Eritema nudoso (5,6).

BACTERIANAS ESTREPTOCOCCIAS.

La asociación entre Eritema nudoso y estreptococcias es muy antigua, ya desde 1937 Spink reportó que el 30% de los pacientes con Eritema nudoso, tuvieron amigdalitis o faringitis aguda antes o durante las manifestaciones cutáneas. Para este autor, las infecciones estreptocócicas eran más importantes que la tuberculosis en la etiología de el Eritema nudoso (1,2,4,5).

Además, postuló que el Eritema nudoso puede estar relacionado con gingivitis o caries. En 1949, Roloff mostró que en 42 casos de tuberculosis primaria que presentaron Eritema nudoso, en el cultivo faríngeo se aisló estreptococo B hemolítico además de títulos altos de antiestreptolisinas (5).

En 1951 Dociaidis y cols., postularon que además de la relación de Eritema nudoso con tuberculosis, también se acepta la relación entre éste y las infecciones por estreptococo (5).

Both en 1953 sugiere que la infección por estreptococo puede ser factor desencadenante de Eritema nudoso, lo que después se confirma por Fry y cols. (5).

En los EUA las infecciones por estreptococo se han reportado como la causa más frecuentemente asociada a Eritema nudoso (5).

Cuando este microorganismo produce las lesiones, éstas aparecen 2 a 3 semanas después de la faringitis y los títulos de antiestreptolisina O y de anti ADN asa estreptocócica, frecuentemente están elevados (2).

Por todo lo anterior, se concluye que la infección estreptocócica parece ser un agente etiológico común para el desarrollo de Eritema nudoso, particularmente en la infancia (1,2,4,5).

SALMONELLOSIS.

Scott y cols. reportan desde 1980, que la gastroenteritis por salmonella puede producir Eritema nudoso.

En octubre de 1981, se reportó una epidemia de gastroenteritis por *Salmonella typhimurium* en la cual se afectaron 700 pacientes, reportándose Eritema nudoso en 3 casos (5).

En 1988 Lauhio A. y cols., reportan el caso de una paciente femenina de 59 años de edad la cual desarrolló Eritema nudoso y conjuntivitis después de una enteritis por *Salmonella typhimurium*, en esta paciente se encontraron complejos inmunes circulantes positivos determinados por técnicas de radioinmunoensayo (7).

Este mismo autor reporta en ese mismo año, otro caso de Eritema nudoso asociado a gastroenteritis por *Salmonella typhi* (8).

Casos similares son reportados por Steckelberg, Collington, Alexandre y Hudson (9,10,11,12).

YERSINIA ENTEROCOLITICA.

La *Yersinia* es una enterobacteria que causa enterocolitis aguda, pseudoapendicitis y sepsis. Algunos pacientes después de la infección desarrollan complicaciones inmunológicas tales como Eritema nudoso y artritis que son bien conocidas. En contraste con lo anterior, hay muy pocos reportes de enteritis por *Yersinia enterocolitica* y eritema multiforme (13).

En la literatura encontramos diversos reportes que hablan de esta asociación. Por ejemplo: en 1988 Weber relata un caso de una mujer de 20 años de edad quien presentó enterocolitis aguda, comprobándose por cultivos *Yersinia enterocolitica* en asociación con cuadro de Eritema nudoso (13).

Menge en 1987 reporta un caso de manifestaciones extraintestinales de la infección enteral por *Yersinia enterocolitica*, mencionándose: artritis, Eritema nudoso y espondilitis (14).

En Francia y Finlandia se reconoció que las infecciones por *Yersinia enterocolitica* eran una causa común de Eritema nudoso (2).

CAMPILOBACTER YEYUNI.

En junio de 1990, Frohli y cols. reportan el caso de una mujer quien presentó Eritema nudoso asociado a colitis ulcerosa por *Campilobacter yeyuni* lo cual se diagnosticó por serología, endoscopia e histología (15).

Otros autores apoyan esta asociación (1,2).

BRUCELOSIS.

Perez Arellano y cols. reportan en 1988 el caso de un hombre adulto quien presentó Brucelosis asociada a Eritema nudoso, Varela y cols. en el mismo año reportan un caso similar (16,17).

TULAREMIA.

En enero de 1988 Pippi y cols. reportan un caso de Tularemia asociado a Eritema nudoso. También se describe que desde 1980 ocurrieron algunas epidemias de Tularemia, envolviendo grandes áreas de Tuscani (Italia), sin embargo las características clínicas variaban de la forma clínica clásica reportada con anterioridad, pues la ocurrencia de Eritema nudoso nunca se había reportado hasta ese momento (18).

Se han reportado otros casos en asociación de Eritema nudoso y bacterias como *Shigella dysenteriae*, *Shigella boydii*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenza*, *Bordetella pertusis* (1,3,4,5)

TREPONEMATOSIS.

SIFILIS.

Lutembache en 1955 escribió que el Eritema nudoso se encuentra durante el secundarismo de la sífilis, aunque reporta que había duda en un paciente, ya que quizá las lesiones eran debidas a una reactivación de una tuberculosis latente (5).

En 1955, Frishman y Smetanis propusieron que las lesiones cutáneas solamente se presentaban en aquellos pacientes que tienen una sensibilización previa por otras infecciones crónicas (5).

En 1987, Silber I. y cols. reportan el caso de una adolescente quien presentó nudosidades eritematosas, dolorosas en extremidades inferiores, sugestivas de Eritema nudoso. Las causas habituales de este padecimiento se investigaron, no encontrándose ninguna. Ella era sexualmente activa, por rutina se le investigaron enfermedades de transmisión sexual. Se le hicieron reaginas en plasma, las que fueron altamente positivas. La confirmación por fluorescencia de anticuerpos contra el treponema fué positiva. Se le diagnosticó Sífilis tratándose con penicilina benzatínica, con lo que cedieron las lesiones de Eritema nudoso (19).

MICOSIS SUPERFICIALES.

Desde hace mucho tiempo se postula que el Eritema nudoso de manera excepcional, se encuentra en asociación con dermatofitosis superficiales.

Desde 1928 Bluock y cols. reportan un caso de Eritema nudoso asociado a *T. gypseum*.

En 1952, Frankd y cols. refieren un caso de parasitación por *T. sulfuream* el cual tenía múltiples lesiones de querion, presentando además Eritema nudoso (20).

El *T. mentagrophytes* se relaciona en un principio, cuando Smith y cols., reportan el primer caso de Eritema nudoso y querion de Celso. Realmente no se le había dado importancia ya que como decía Bissero en 1968, las lesiones a menudo se infectan secundariamente con *streptococcus* por lo que se duda si el dermatofito es o no el estímulo inicial (5).

Martínez Ruig y cols. en 1982, reportan 3 casos de Eritema nudoso por *T. mentagrophytes*. Las pruebas intradermicas realizadas en un paciente fueron positivas, tanto humorales como celulares (5).

Se ha visto que en infecciones superficiales, con algunas especies de *Trichophyton* se produce liberación de antígenos bajo tratamiento con griseofulvina, aunque se sabe que las infecciones por *Trichophyton* en su mayoría no producen respuesta inmunológica por parte del huésped (5).

La importancia de la hipersensibilidad en los dermatofitos, fué descrita por Bloock Labuchera en 1925.

Los factores que afectan la resistencia por parte del huésped a las infecciones por dermatofitos es desconocida (2).

Jones y Brison, sugieren que se encuentran involucrados mecanismos de inmunidad mediados por células, además de la liberación de mediadores como inhibidor sérico y transferrina (5).

En julio de 1990, De las Heras y cols. reportan un caso de querion de Celso asociado a Eritema nudoso, al parecer éste es el último informe que se tiene al respecto (20).

También el querion de Celso producido por *T. verrocosum* se ha visto asociado a Eritema nudoso, otro agente causal es el *T. sulfureans* (4).

MICOSIS PROFUNDAS.

Se han asociado con Eritema nudoso: Histoplasmosis, Blastomycosis, Coccidioidomicosis y Aspergilosis (2,4).

HISTOPLASMOSIS.

Se estima que el Eritema nudoso se presenta hasta en el 0.5% de los pacientes con Histoplasmosis y es más frecuente en aquellos que presentan manifestaciones extrapulmonares como artralgias (5).

En 1981, Ozals y cols. reportaron que el Eritema nudoso ocurre en alrededor del 4% de los casos sintomáticos. Observaron que de 231 pacientes, solamente 11 de 217 con

fase sintomática, presentaban Eritema nudoso, siendo ausente en aquellos con enfermedad diseminada (5).

El brote de lesiones cutáneas aparece en fases iniciales del padecimiento. El Eritema nudoso ha sido descrito previamente como complicación de histoplasmosis, con una mayor frecuencia durante las epidemias. La incidencia se calcula de 1 caso en 200 enfermos sintomáticos (4).

El 90% de los pacientes con lesiones cutáneas, son mujeres, comparado con el predominio de incidencia del padecimiento que es igual en ambos sexos. A ningún paciente de las series reportadas, se le ha asociado Eritema nudoso e Histoplasmosis diseminada (5).

Leznoff y cols. en 1964, postulaban que el Eritema nudoso representa una reacción de hipersensibilidad asociada con rápida eliminación del organismo, además de que las lesiones cutáneas de Eritema nudoso, pueden ser consecuencia del depósito de complejos antígeno-anticuerpo en piel (4).

Las lesiones se resuelve generalmente de manera espontánea o responden a antiinflamatorios suaves.

James y cols. en 1961, en un estudio de 105 pacientes con histoplasmosis, notaron que en el 75% de sus casos, dos semanas antes de iniciarse las lesiones cutáneas de Eritema nudoso presentaban dolor articular. Las articulaciones que más frecuentemente se afectan son pies, tobillos y manos. Las manifestaciones articulares remiten espontáneamente y la patogénesis de esta afección articular no se ha explicado al cien por ciento, aunque se presume pudiera ser por complejos inmunes circulantes.

Al estudiar el líquido sinovial únicamente se ha encontrado discreto infiltrado inflamatorio. Se ha propuesto que estas manifestaciones asociadas a Eritema nudoso en pacientes con histoplasmosis, representan una gran respuesta de hipersensibilidad e inmunidad celular (5).

En una epidemia de Histoplasmosis de 435 pacientes, en 18 de ellos, el signo de presentación fué el Eritema nudoso (4).

COCCHIDIOIDOMICOSIS.

Del 5 al 10% o hasta el 40% descrito por algunos autores, los pacientes desarrollan reacciones de hipersensibilidad, 1 a 2 semanas después de adquirir la enfermedad en forma de Eritema nudoso o multiforme (1,2).

Quando se presenta Eritema nudoso, constituye una reacción de hipersensibilidad al antígeno del hongo que traduce un pronóstico favorable para el paciente.

Se menciona que el Eritema nudoso es una manifestación característica, aunque inespecífica de la infección primaria (2).

ASPERGILOSIS PULMONAR.

En 1990 Coffernils y cols., describen el caso de un 'secuestro pulmonar, manifestado por una opacidad con múltiples cavidades, el cual fue sometido a toracotomía, demostrándose la presencia de aspergillus, posterior a este procedimiento el paciente presentó Eritema nudoso y hemotórax (21).

CLAMIDIAS.

Las Clamidas forman un grupo de parásitos intracelulares, relacionados estrechamente con bacterias gram negativas.

Se dividen en 2 grupos. *Clamydia psitaci* y *Chlamydia trachomatis*. Las clamidas poseen dos tipos de antígenos y ambos se localizan en la pared celular; estos grupos antigénicos los comparten todos los miembros de las clamidas (22).

Desde hace tiempo se le considera a la clamida como un agente importante de Eritema nudoso. En un estudio realizado por Kousa en 1980 de 177 pacientes con infección por clamida, 9 casos (7%) presentaron Eritema nudoso (22).

Al igual que en otros padecimientos las mujeres son más afectadas. En casi todos los casos, las lesiones cutáneas fueron precedidas por sintomatología de infección de vías aéreas superiores.

Como el Eritema nudoso clásico, las lesiones desaparecieron entre 1 y 5 semanas sin dejar cicatriz (22).

En 1984 Erntell y cols., reportan 2 casos de Eritema nudoso secundario a infección por la cepa Twar de Clamidia, actualmente denominada *C. pneumoniae*, se trataba de dos pacientes femeninas de 17 y 20 años quienes presentaron Eritema nudoso. La primera paciente cursó con tos no productiva y fiebre, la segunda sólo hipertermia. Los Rx de tórax revalaron bronconeumonía. La infección por la especie *C. pneumoniae* se comprobó mediante pruebas serológicas con el uso de la técnica de radioinmunofluorescencia.

La *C. pneumoniae* es una especie aparte de las especies *C. psittaci* y *C. Trachomatis* del género clamidia (22).

C. pneumoniae se considera dentro de la etiología de Eritema nudoso en infecciones del tracto respiratorio bajo y alto. No hay un cuadro clínico único asociado con las infecciones por TWAR, los síntomas son generalmente de leves a moderados, que incluyen odinofagia, fiebre y tos, los hallazgos clínicos se asemejan a los de las infecciones por Mycoplasma. Las pruebas de laboratorio generalmente revelan cuentas diferenciales y de células blancas normales y VSG aumentada.

La serología sigue siendo el principal método de diagnóstico para identificar la infección de TWAR, aunque el agente también puede aislarse de cultivo celular (22).

LINFOGRANULOMA VENEREO.

El linfogranuloma venereo es una enfermedad transmitida sexualmente, provocada por clamidas. Es contraído por contacto directo con secreciones infecciosas y casi con exclusividad a través del contacto sexual. La puerta de entrada y los síntomas iniciales están determinados por la naturaleza del acto sexual y aunque generalmente se sitúan

en la zona genital, también pueden ser rectales o faríngeos. El período de incubación varía entre 3 y 30 días. La lesión primaria consiste en una erosión de 5 a 8 mm de diámetro blanda, eritematosa e indolora que cura en forma espontánea en unos cuantos días (2,4).

Las adenopatías inguinales secundarias comienzan de 1 a 2 semanas después de la instalación de las lesiones primarias en forma de adenomegalias discretas, móviles y sensibles, que luego confluyen para formar una masa elongada e inmóvil. Todo esto puede ir acompañado de síntomas generales y viscerales (2).

En 1987, Marchar C. y cols. reportan el caso de un linfogranuloma venéreo en región anal, en una mujer lesbiana, en asociación con Eritema nudoso (23).

En 1990, Watson BJ y cols., reportan el caso de un linfogranuloma venéreo amigdalino en un homosexual, el que también presentó a la par cuadro de Eritema nudoso (24).

VIRALES.

MONONUCLEOSIS INFECCIOSA.

Otra causa de Eritema nudoso es la mononucleosis por citomegalovirus, reportándose el primer caso de esta asociación en 1988 y aunque ya previamente se habían reportado otras manifestaciones dermatológicas como erupciones maculopapulares (al parecer la manifestación más frecuente), petequias, púrpura, urticaria, lesiones ulcerativas, vesiculares, epidermolisis generalizada, no se había descrito la asociación de Eritema nudoso y mononucleosis infecciosa.

Se trataba de un paciente masculino de 37 años de edad, quien 5 días previos a su ingreso hospitalario, presentó fiebre, escalofríos, diaforesis, nudosidades eritematosas en piernas hasta llegar a la parte inferior de abdomen. Los títulos de fijación de complemento séricos para CWV fueron mayores de 1:65 536, la biopsia fue compatible con Eritema nudoso (25).

HEPATITIS VIRAL.

Domingo P. y cols. reportan en 1990 un caso de hepatitis aguda causada por HVC, que además presentaba trombocitopenia y Eritema nudoso. Se trataba de un paciente masculino quien presentó artromialgias generalizadas durante 10 días seguidas de Eritema nudoso, petequias y fiebre. Por laboratorio se detectaron enzimas hepáticas elevadas y el estudio de Médula ósea reportó hipoplástica con contenido de hierro aumentado, además de encontrarse anticuerpos HVC positivos, por lo que concluyen que la infección aguda por HVC puede causar trombocitopenia y Eritema nudoso (26).

En 1990 Fazakerley, autor inglés, reporta la asociación de Eritema nudoso a la vacuna para la hepatitis B, además de poliartritis (27). Esta asociación ya había sido reportada por Goolsby en 1989 (28). Por su parte, Rook reportó un caso de hepatitis B en asociación con Eritema nudoso (4).

También se ha reportado la asociación de Hepatitis crónica activa y Eritema nudoso, enfermedad que se caracteriza por hipergammaglobulinemia, niveles elevados de IgG y la presencia de autoanticuerpos.

Se ha dicho que la presencia de estos complejos inmunes producen una vasculitis alérgica y por consiguiente la presencia de lesiones cutáneas de Eritema nudoso, esta asociación es rara (5).

RIQUETSIOSIS.

FIEBRE Q.

En julio de 1987 se reporta el 1er caso de Eritema nudoso asociado a Fiebre Q. Se trataba de una mujer de 20 años de edad, quien 15 días previos a la aparición de nudosidades presentó fiebre, tos, adenopatías con títulos de prueba para fijación de complemento para fiebre Q 1/16 y tres semanas después 1/128.

Los autores comentan que el desarrollo de manifestaciones cutáneas es raro en la fiebre Q, aunque se han reportado en unos casos como máculas finas, discretas y eritematosas principalmente en el tronco (29).

INMUNOLOGICAS.

SARCOIDOSIS.

La Sarcoidosis es una enfermedad caracterizada por la formación en todos los órganos y tejidos afectados de tuberculos de células epitelioides, sin caseificación. Entre un 20 y 35% de los pacientes con sarcoidosis sistémica tienen lesiones cutáneas (2,4).

El estadio precoz de la Sarcoidosis se asocia con frecuencia con Eritema nudoso, especialmente en mujeres jóvenes de raza blanca. Rook reporta que de 200 pacientes con Sarcoidosis, el 31% tenían Eritema nudoso y el otro 33% formas cutáneas de la enfermedad. Otros autores reportan cifras tanto mayores como menores, dependiendo de la raza del paciente (4).

En una serie del sudeste de Inglaterra, se demostró una sarcoidosis en el 35% de los casos de Eritema nudoso en un período de 2 años. El pronóstico es bueno y la mayoría de los casos se resuelven en 2 años (4).

Se considera que el Eritema nudoso es la manifestación extratorácica más común.

La raza negra presenta menos lesiones de Eritema nudoso.

Macfalone y cols., en 1981 hacen el primer reporte de un paciente con 3 episodios separados de Eritema nudoso, linfadenopatía hiliar e infiltración pulmonar, lo que posteriormente se denominaría Síndrome de Lofgren (5).

Se sabe que alrededor de 2/3 partes de los pacientes con manifestaciones articulares de Sarcoidosis presentan Eritema nudoso. En la mayoría de los casos las manifestaciones cutáneas se presentan pocos días después de las manifestaciones articulares.

En el 40% de las lesiones de Eritema nudoso se encuentran en el tercio inferior de las piernas, aunque algunas veces las podemos ver cerca de las articulaciones afectadas. La presencia de manifestaciones articulares asociadas a lesiones de Eritema nudoso, conlleva a un buen pronóstico. Esto fue observado desde Lofgren, al estudiar pacientes con Sarcoidosis aguda y subaguda relacionados con Eritema nudoso. El notó

que estos pacientes tienen un mejor pronóstico, así como características inmunológicas diferentes, tales como alta frecuencia de complejos inmunes circulantes. Se dice que en el 85% de esos pacientes la enfermedad llega a la remisión total en 2 años. La persistencia de poliartralgias se asocia más con Eritema nudoso (5,30).

En 1987 Selroos y cols. hacen un estudio de 107 pacientes, observándose la relación de niveles séricos de enzima convertidora de angiotensina y 2B microglobulina, los resultados indican que los niveles séricos de B2 mg se incrementan en correlación a la formación de granulomas, con activación de linfocitos y que los niveles de enzima convertidora de angiotensina se incrementan tarde cuando la activación de granulomas ha terminado. Otros estudios al respecto, apoyan estos resultados (31,32,33).

En 1989 Bradina y cols., reportan un caso de una mujer de 39 años quien fué hospitalizada por presentar Eritema nudoso y cuadro pulmonar. Mostrando la Rx de tórax linfadenopatía hilar bilateral y ganglios paratraqueales e infiltrado pulmonar basal. El desorden se resolvió espontáneamente en unos meses, 5 años más tarde presenta la misma sintomatología clasificándose como Síndrome de Lofgren. La prueba de Kveim fué positiva. Toda la sintomatología mostró progresión regresiva sin tratamiento. 4 años más tarde la paciente presentó el mismo cuadro (34).

También se ha reportado la asociación de Síndrome de Lofgrens y meningitis (35).

ENFERMEDAD DE BEHCET.

El síndrome de Behcet, descrito por un profesor turco de Dermatología a quien se debe su nombre, representa una enfermedad multisistémica con cambios de vasculitis. Esta se manifiesta principalmente por úlcera orales y genitales, manifestaciones oculares que incluyen uveítis y lesiones típicas de piel. La enfermedad puede empezar en la infancia y tener un curso crónico y recurrente. El diagnóstico es clínico básicamente y se utiliza un sistema de calificación arbitrario en el cual se requieren como mínimo 14 puntos para establecer un diagnóstico confiable.

Características:

Ulceración oral	4	Cardiovasculares	2
Ulceración genital	4	Gastrointestinales	2
Inflamación ocular	4	Renales	1
Vasculitis retiniana	2	Pulmonares	1
Eritema nudoso	2	Dermografismo	1
Articulares	2	-----	
SNC	2	Diagnóstico confiable	14

Un hallazgo interesante es el saber por medio de estudios de anticuerpos monoclonales que hay un defecto en subconjuntos de células T, en la fase preactiva de la enfermedad, ésta es la fase en la cual la persona presenta dolor articular, 4 a 8 semanas antes del desarrollo de Eritema nudoso y ulceración oral-genital (36).

Se hizo un estudio histopatológico de las lesiones de Eritema nudoso en 50 pacientes con Síndrome de Behcet, reportándose el 40% de los casos como paniculitis septal, otros casos fueron clasificados como vasculitis linfocítica, paniculitis lobular y cambios inflamatorios moderados, por lo que se concluye que hay un espectro de cambios histopatológicos en las lesiones de Eritema nudoso en el Síndrome de Behcet, semejante a lo que sucede en el Eritema nudoso de otra etiología (37).

En 1987, Honma y cols. hicieron un estudio en el que revisaron 18 biopsias de pacientes con Eritema nudoso y Síndrome de Behcet con microscopía electrónica, ésta mostró cambios de vacuolización en los adipocitos con desprendimiento de la membrana celular.

Los autores piensan que la separación de los adipocitos de la lámina basal precede la invasión por linfocitos, los cuales atraen macrófagos dentro del espacio, lo que provoca lisis de las células grasas, completando el cuadro de paniculitis en las lesiones de Eritema nudoso (38).

ENFERMEDADES MALIGNAS.

LINFOMAS.

En la piel podemos encontrar manifestaciones específicas y no específicas de la enfermedad de Hodgkin, dentro de estas últimas se encuentra el Eritema nudoso junto con el Eritema multiforme, la eritrodermia, urticaria, etc.

La asociación con Eritema nudoso fué descrita inicialmente por Taylor en 1906 y posteriormente por Mueller en 1934 y desde entonces sólo se tienen algunos reportes más en la literatura (39).

En una publicación de "La Clínica", mayo de 1968, se sostiene que la enfermedad de Hodgkin puede ser un factor desencadenante de Eritema nudoso, en aproximadamente 0.8% de los casos (5).

Chalmers y cols., en 1982 proponen que cuando un paciente presenta lesiones de Eritema nudoso de causa desconocida y nódulos linfáticos palpables, hay que descartar Enfermedad de Hodgkin (5).

Linfoma No Hodgkin. En 1987 Reverter y Oca reportan un caso de nódulo pulmonar solitario, Eritema nudoso y Linfoma no Hodgkin, llamando la atención en el hecho de que este patrón de nódulo pulmonar solitario no se había descrito en linfoma no Hodgkin o Hodgkin, reportando además, que el Linfoma no Hodgkin se reconoce como causa de Eritema nudoso en sólo 5 (1%) de 18 pacientes, reportados por Sams y Winkelmann, por lo que el LNH debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de nódulo pulmonar solitario y Eritema nudoso (40,41).

En 1987, Yunda y cols. reportan un caso de Eritema nudoso asociado a Linfoma no Hodgkin (41). En 1990 Thomson Reystons y Sturbron reportan un caso similar (42).

En 1989 Parodi, Cestari y Reborá reportan el caso de una mujer de 46 años con cuadro de Eritema nudoso con malestar general acentuado y epigastralgia moderada. Los exámenes de laboratorio hicieron sospechar pérdida crónica de sangre, las radiografías mostraron curvatura mayor del estómago con pliegues grandes y rígidos con características polipoides del antro. La paciente fue sometida a gastroctomía. La

histoquímica de un fragmento de estomago correspondió a Linfoma centrofolicular indiferenciado con infiltración mucosa, submucosa y capa muscular. 10 días después de la cirugía el Eritema nudoso desapareció y un año después la paciente no presentó recaídas (43).

LEUCEMIA.

Las lesiones cutáneas de la leucemia pueden ser específicas y no específicas, dentro de las últimas se encuentra el Eritema nudoso, junto con eritrodermia, herpes simple, zoster, urticarias, etc.

Las lesiones de Eritema nudoso en Leucemia probablemente se deban a que las células neoplásicas estimulan de alguna manera a células inflamatorias ya que histológicamente, encontramos en el tejido celular subcutáneo edema y septitis, otra posibilidad es que el Eritema nudoso en estos pacientes sea una expresión de hipersensibilidad de la piel porque las células leucémicas actúan como antígeno extraño. Esta asociación es más frecuente en mujeres (5).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA DEL INTESTINO.

El Eritema nudoso fué inicialmente asociado con enfermedad de Crohn y Colitis ulcerativa por Holder en 1909, lo que fué comprobado posteriormente por otros investigadores (44,45).

La incidencia de Eritema nudoso y enfermedad de Crohn se considera de 5%, aunque hay estadísticas hasta del 20%, se dice que en general oscila entre el 0.7 y 8%.

El Eritema nudoso puede ser la complicación más frecuente en niños con colitis ulcerosa, ocasionalmente lo podemos encontrar asociado a enfermedad de Crohn. La presencia de Eritema nudoso se asocia a períodos de actividad de la enfermedad.

En 1987 Arcias y cols. hicieron un estudio de 210 casos de colitis ulcerosa, de los cuales 41 tenían lesiones mucosas y de piel: lesiones de piel en 23 (11%), manifestaciones orales en 11 (5.2%), lesiones perianales en 16 (7.6%). Las lesiones

cutáneas fueron rash maculopapular, Eritema nudoso, piodermia gangrenosa, lesiones papulopustulares, vasculitis y eritema multiforme. Las aftas fueron las manifestaciones orales y fisuras y fístulas perianales. En este estudio el Eritema nudoso ocupó el 2.9% del 11% en total de las lesiones de piel (46).

En septiembre de 1990 Ruíz-Rodríguez y cols., reportan un caso de diverticulitis asociado a Eritema nudoso en una mujer de mediana edad (47).

MEDICAMENTOS.

Entre los medicamentos asociados a Eritema nudoso podemos citar los siguientes: penicilinas, sulfas, anticonceptivos orales, sales de oro (tioglucanato y tiomato sódico de oro), yoduros, bromuros, antipirina, pentazocina, difenilhidantoina, antiinflamatorios no esteroides, talidomida y minociclina (1,2,3,4).

Desde 1960, Roloff y cols. fueron los primeros en observar la asociación de Eritema nudoso en pacientes con tuberculosis que habían sido tratados con sulfonamidas.

Ya antiguamente, estos mismos autores había reportado una lista de lesiones cutáneas que ocurrían en asociación al tratamiento con sulfatiazol en niños con tuberculosis. Quedaba duda de si las lesiones cutáneas eran debidas al medicamento o eran por el proceso fímico (5).

Los anticonceptivos orales fueron asociados inicialmente por Holcomb en 1965. El Eritema nudoso se considera una complicación por el uso de anticonceptivos orales y generalmente cede al suspender el medicamento. Es menos frecuente esta asociación ahora que en años anteriores, ya que los productos actuales contienen menor cantidad de estrógenos.

Sevel y cols. en 1970, describen no sólo la asociación de Eritema nudoso con anticonceptivos orales, sino también con eritema multiforme.

Estos mismos autores demostraron que el mestranol in vitro, es estimulador linfoblástico. A pesar de ésto, se dice que los componentes de los anticonceptivos producen la reacción mediante fenómenos de hipersensibilidad.

Por otro lado, se ha postulado que ni los estrógenos ni la progesterona producen directamente el Eritema nudoso, sino que crean un medio adecuado para que se presenten las lesiones.

Está comprobado, que el embarazo y los anticonceptivos orales interfieren con el sistema inmune. Estudios in vitro demuestran que la respuesta de linfocitos o mitógenos disminuye en el embarazo (5).

La incidencia de Eritema nudoso aumenta en mujeres después de la pubertad y disminuye después de los 40 años.

Salvatore y Linch en 1980, comentan 5 casos de Eritema nudoso relacionados a embarazo y al uso de anticonceptivos orales.

Se ha observado que el Eritema nudoso es más frecuente cuando el paciente ingiere medicamentos que producen daño hepático.

Las lesiones cutáneas de Eritema nudoso y vasculitis pueden ser causadas por el yoduro de potasio, aunque estas lesiones pueden ser tratadas con el mismo medicamento (5).

En 1990 Bridges y cols. reportan el caso de un paciente masculino quien presentó hiperpigmentación, infiltración pulmonar y Eritema nudoso tras un largo período de recibir minociclina. El lavado broncoalveolar mostró neutrofilia y alveolitis eosinofílica. Los síntomas pulmonares y demás complicaciones se resolvieron rápidamente al discontinuar el uso de minociclina (48).

En 1987 Wintein A. y cols., reportan el caso de una mujer de 25 años de edad con historia de 18 meses con carcinoma de células renales con implicación linfática y pulmonar, quien presentó Eritema nudoso acompañado de edema, temperatura de

39°C, artralgias durante 10 días. 3 semanas antes había recibido por segunda ocasión un curso de 3 semanas de IL-2/ cel LAK (células R activadas con linfocina) para su enfermedad metastásica.

La aparición de Eritema nudoso después de la segunda serie de terapia con IL-2/cel LAK, sugiere que podría haber sufrido una sensibilización inicial a algunos de los antígenos en el régimen de tratamiento y luego desarrolló síntomas clínicos en la exposición subsecuente (49).

Ya habíamos señalado previamente, la ocurrencia de Eritema nudoso después de talidomida empleada para las úlceras orogenitales en la enfermedad de Behcet (39).

OTRAS CAUSAS.

En 1988 Peret, Sabria y Fernando reportan el caso de 3 mujeres multíparas quienes desarrollaron Eritema nudoso. En todo estos casos el padre del feto difería del padre de gestaciones anteriores, lo que sugiere que los antígenos paternos podrían ser importantes en la patogenia de esta enfermedad en mujeres gestantes.

La expresión de antígenos paternos en el tejido fetal podría desencadenar la respuesta inmune. También se piensa que el fluido seminal y los espermatozoides pueden inducir hipersensibilidad en las mujeres después del contacto sexual (50).

En noviembre de 1988, Kirc W. y cols. reportan un caso de una paciente femenina de mediana edad quien presentó absceso periaipical, endocarditis bacteriana y Eritema nudoso (51). Este mismo autor un mes después reportó un caso de una paciente femenina que presentó un absceso radicular, como consecuencia de este proceso patológico desarrolló endocarditis bacteriana y cuadro de Eritema nudoso (52).

En 1964 Sweet describe un nuevo síndrome, el cual estaba caracterizado por pirexia, neutrofilia y aparición abrupta de placas eritematosas dolorosas, principalmente en extremidades, cabeza y tórax. Histológicamente las características eran de un infiltrado denso de neutrofilos en la dermis sin vasculitis significativa, con una pronta respuesta a la terapia con esteroides. Desde entonces más de 150 casos se han

publicado, considerándose actualmente que el mecanismo patogénico involucrado sea inmunológico.

En 1989 Delgado M., Inglada G. y cols., reportan un caso de un paciente quien cumple los criterios diagnósticos para Sd. de Sweet y que 3 años antes desarrolló Eritema nudoso. Este es el segundo caso reportado en la literatura norteamericana con esta característica (53).

En 1990 Schlegel, Kiesewetter y cols, reportan 2 pacientes quienes desarrollaron dermatosis neutrofilica aguda, Eritema nudoso en asociación con enfermedad de Crohn. El primer paciente mostró nudoosidades eritematosas, dolorosas simétricas en tórax después de hemicolectomía, posteriormente estas lesiones aparecieron en las extremidades. El segundo paciente desarrolló el típico síndrome de Sweet con lesiones tipo pústulas y placas eritomasos en cara, piel cabelluda y extremidades, después de presentar un cuadro de enfermedad de Crohn activa, al mismo tiempo presentó Eritema nudoso en extremidades (54).

En 1988 Francise reporta el caso de una mujer de 40 años de edad, quien presentó hematuria intermitente y artralgias, esta paciente fue estudiada por biopsia renal, encontrándose depósitos de IgA en el mesangio. Se concluyó que se trataba de Nefropatía por IgA. Los brotes de Eritema nudoso eran recurrentes.

El primer caso de esta asociación ya había sido reportado por Dux en 1988. Estos autores hacen hincapié en que la implicación del riñon no es frecuente en el Eritema nudoso, por lo que se sugiere realizar un buen monitoreo de la función renal en todo paciente con Eritema nudoso (55).

En Julio de 1987 Adams y cols, reportan un caso de mastitis granulomatosa asociada a Eritema nudoso. La mastitis granulomatosa se ha descrito recientemente, es una rara enfermedad de etiología desconocida. Esta ocurre en jóvenes particularmente en mujeres, generalmente en la periferia de la areola y hay que hacer diagnóstico diferencial con cáncer de mama. Histológicamente se observan discretos granulomas en los lóbulos y porque su morfología recuerda una tiroiditis granulomatosa, se ha sugerido que el mecanismo etiopatogénico sea inmunológico.

Este es el primer caso que se describe de esta entidad en asociación con Eritema nudoso y periarteritis (56). También se ha descrito la asociación de urticaria plantar traumática y Eritema nudoso en esta localización (57).

En febrero de 1990 Calabrese publica un caso de Eritema nudoso asociado a Pioderma gangrenoso y llama la atención en el hecho de que las dos entidades sean padecimientos inmunológicos, lo que sugiere que en su fisiopatología haya algo en común (58).

En 1990 Ortiz Frutos, Borrego y cols, publican 3 casos de paniculitis con deficiencia de alfa 1 antitripsina. Dos de estos casos correspondieron clínica e histopatológicamente a Eritema nudoso, el 3º se clasificó como Paniculitis lobulillar. Esta deficiencia de alfa 1 antitripsina da diferentes cuadros clínicos e histológicos, solo se han descrito 21 casos en la literatura y se describe que dentro de las características clínicas más frecuentemente informadas es la ulceración de las lesiones que drenan material seropurulento de forma espontánea, lo que se ha informado en 16 de 21 casos. 5 tuvieron derrame pleural y 3 embolismo pulmonar. En ninguno de estos 3 casos estudiados se presentó fiebre u otras formas de afección sistémica posibles. Se han reportado 7 casos con antecedente de traumatismo.

Histológicamente, Headigton hace hincapié en las lesiones de colagenolisis e infiltrados neutrofilicos dérmicos. Su y cols describen las lesiones como grandes zonas de pánsculo normal junto con otras de severas necrosis; con masas de neutrófilos en las áreas necróticas y una inflamación mononuclear con hemorragia en los casos más evolucionados; describen vasculitis leucocitoclástica en la zona de necrosis y vasculitis linfocítica en las de inflamación crónica severa, llegando a aparecer flebotrombosis. En estos 3 casos, los 2 reportados como Eritema nudoso, su imagen era de una paniculitis septal y lobulillar. En el último sin la afección mixta típicamente descrita.

Las proteasas actúan produciendo necrosis tisular e inflamación, circunstancias que se ven favorecidas por el déficit de su principal inhibidor.

Los autores concluyen diciendo que se requiere mayor número de pacientes con estas características y una profundización en los conocimientos de la etiopatogenia de las

paniculitis, para poder deslindar totalmente el cuadro de este padecimiento asociado al defecto de alfa 1 antitripsina o para aceptar que dicho defecto sea un mero factor más en el origen de otros tipos de paniculitis (59,60,61).

PATOGENIA.

La patogenia de el Eritema nudoso es desconocida, el consenso general es que se debe a una reacción de hipersensibilidad tipo Arthus, con depósito de complejos antígeno-anticuerpo y activación de complemento ante una amplia variedad de estímulos antigénicos (23,28,51,62, 63,64).

Este depósito de complejos inmunes provoca una intensa reacción inflamatoria con liberación de prostaglandinas en forma importante, lo que a su vez conduce a necrosis grasa con liberación de ácidos grasos, que a su vez, proporciona un precursor adicional para la producción de prostaglandinas (65).

Al parecer estos inmunocomplejos son tan pequeños que se difunden a través de las paredes vasculares, producen una lesión aguda y contribuyen a la aparición del aspecto contusiforme característico.

Cuando el estímulo antigénico disminuye, los inmunocomplejos son fagocitados por los macrófagos y eliminados, observándose una resolución completa sin lesión permanente (1,65).

Hallazgos que apoyan esta teoría es la presencia de inmunoglobulinas de tipo IgG, IgM y fracción C3 del complemento en las paredes de vasos sanguíneos de biopsias profundas y tempranas de pacientes con Eritema nudoso (22).

Se ha reportado que en las lesiones de Eritema nudoso, en el Síndrome de Behçet, hay una correlación significativa con la presencia de complejos inmunes circulantes, el depósito de inmunoglobulinas y C3 en las paredes de vénulas y capilares (38).

Por microscopía electrónica se han reportado depósitos de material amorfo en la lámina basal adyacente de los vasos sanguíneos lesionados, dicho material amorfo podría ser considerado como precipitado de inmunoglobulinas y C3 (38).

Otros autores, postulan que el mecanismo implicado es una hipersensibilidad celular o tipo IV, que afecta básicamente el tejido celular subcutáneo con actividad de linfocinas como son el MIF (factor inhibidor de los macrófagos), quimiotoxina (substancia quimiotáctica para los leucocitos) y citotoxina. Como consecuencia de la liberación de estas sustancias, se produce daño a las células blanco, con acumulación de macrófagos en los sitios de respuesta y la transformación blástica de los linfocitos no sensibilizados, con acumulación importante de infiltrado celular.

Diversos estudios serológicos indican que en Eritema nudoso se encuentra un aumento en la producción de mediadores de la inmunidad.

CUADRO CLINICO.

Las lesiones del Eritema nudoso aparecen característicamente como nudosidades eritematosas, cálidas y sensibles. Se encuentran más comunmente en las superficies extensoras de las extremidades inferiores, pero pueden encontrarse en caras laterales de las piernas, en muslos, brazos, cara, cuello o cualquier otra área del cuerpo con grasa subcutánea (22).

Las nudosidades eritematosas con frecuencia adquieren un color violáceo azulado; en la segunda semana de la erupción; finalmente, son de color amarillento verdoso, como una contusión (2). Estas nudosidades se resuelven habitualmente en forma espontánea entre 3 y 6 semanas, sin dejar huellas (2,4).

En raros casos 2 o 3 lesiones confluyen y forman una lesión anular que crece en forma progresiva durante días para después involucionar.

Puesto que en la literatura, frecuentemente se usan los términos de nudosidad y nódulo como sinónimo para designar a las lesiones características de Eritema nudoso, anotaremos las definiciones de cada uno de estos términos, aclarando que son nudosidades y no nódulos, las lesiones que corresponden a Eritema nudoso.

El nódulo corresponde al antiguo tubérculo. Es un levantamiento duro, sólido, firme, bien limitado; evoluciona en meses o años y al desaparecer dejará siempre huella: atrofia si no se lesiona, o cicatriz si se ulcera. El infiltrado es derivado de histiocitos, es decir, células situadas en la dermis y que de acuerdo a la respuesta del individuo se transformarán en epitelioides y gigantes (granuloma tuberculoide) o histiocitos vacuolados que contienen habitualmente gérmenes (células de Virchow de la lepra lepromatosa). Los nódulos se presentan en lepra, tuberculosis, leishmaniasis y micosis profundas (3).

La nudosidad es una lesión siempre profunda, se palpa más que se ve, es dolorosa. Dura apenas unas semanas. Al desaparecer no deja huella superficial, aunque si histológica y es originada por un ataque vascular y depósito de polimorfonucleares y linfocitos alrededor del vaso afectado en la hipodermis (3).

El cuadro de Eritema nudoso puede acompañarse o ser precedido por síntomas generales como fiebre, escalofríos, astenia y pérdida de peso (2,4).

Puede que no se encuentren alteraciones de laboratorio asociadas a Eritema nudoso pero es común el aumento de la velocidad de sedimentación globular, en algunos casos en la Biometría hemática se reporta leucocitosis y pueden encontrarse otras alteraciones dependiendo de la etiología de dicho cuadro (2,4).

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de Eritema nudoso es básicamente clínico y se apoya en la presencia de nudosidades eritematosas, con aumento de temperatura y dolorosas a la palpación. Generalmente se observan en caras anteriores de piernas, aunque pueden situarse en su totalidad y extenderse a muslos, brazos, antebrazos e inclusive a cara. Estas nudosidades tienen una duración de 3 a 6 semanas, sin dejar huella.

No hay exámenes de laboratorio patognomónicos, estos irán encaminadas a tratar de dilucidar la etiología subyacente. En todos los pacientes estará indicado realizar una radiografía de tórax y recuentos hematológicos.

Según la localización geográfica, la edad del paciente, la historia clínica y los hallazgos físicos, puede estar indicado un exudado faríngeo, títulos de antistreptolisinas, títulos virológicos, etc.

Siempre deberá realizarse una biopsia cutánea, de preferencia en huso profunda, que incluya tejido celular subcutáneo, a fin de detectar datos de una paniculitis septal (1,2,3,4,5).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Eritema indurado de Bazin.

Clínicamente, se aprecian nódulos profundos, generalmente bilaterales y simétricos, con un curso recidivante y en diferente estadio. Topográficamente se encuentran con más frecuencia en cara posterior de piernas y en menor proporción en muslos y brazos. Cuando las lesiones se ulceran producen la variedad Hutchinsonson.

En general es fácil distinguir el Eritema indurado del nudoso, aún cuando ambos muestran cambios vasculares y células gigantes. En el Eritema nudoso el infiltrado es menos masivo, no se observa caseificación y las estructuras tuberculoideas son excepcionales. Además, las alteraciones vasculares son menos pronunciadas (61,63).

Vasculitis nodular.

Witfield, a principios de siglo separó aquellos casos de Eritema indurado de etiología no tuberculosa a los cuales se les denominó "vasculitis nodular". La causa de este síndrome es desconocida. Clínicamente son lesiones nodulares en piernas, sobre todo en mujeres jóvenes. Estas lesiones van coalesciendo formando placas. Se afectan principalmente las pantorrillas, las lesiones son dolorosas, duran más tiempo que en el Eritema nudoso, no muestran los cambios contusiformes de éste y la distribución en otros sitios no existe.

Histológicamente se encuentran cambios similares a los de el Eritema nudoso (63).

Enfermedad de Weber Christian.

También denominada Paniculitis no supurativa, nodular, febril y recidivante. Se caracteriza por lesiones nodulares, que pueden confluir para formar placas sensibles, en brotes de tamaño variable, inflamatorias subcutáneas, principalmente sobre muslos y región glútea. Las lesiones no se ulceran, aunque dejan zonas de depresión.

Se observa con mayor frecuencia en mujeres obesas entre los 20 y 40 años, pero puede presentarse en ambos sexos y en todas las edades, incluyendo el período neonatal.

Las lesiones se pueden acompañar de síntomas generales al igual que en el Eritema nudoso.

Histológicamente, se presentan 3 estadios. El primero es de corta duración, por lo que casi nunca se puede observar histológicamente. Cuando se ha llegado a detectar tempranamente, se reporta como degeneración de células grasas, acompañada de infiltrado linfohistiocitario y presencia de neutrófilos. El segundo estudio es macrofágico y el tercero, fibrótico (63).

Síndrome de Sweet.

Se observa en mujeres en el 80% de los casos, entre los 30 y 60 años. Las lesiones aparecen como placas eritematosas, elevadas, de tamaño variable (de 0.5 hasta 12 cm de diámetro). Al curar dejan zonas hiperpigmentadas.

Los pacientes pueden presentar además artralgias, artritis, conjuntivitis, alteraciones renales y hematológicas. La evolución de este padecimiento es de 6 a 8 semanas.

La diferencia con el Eritema nudoso es básicamente por la presencia de paniculitis y la ausencia de neutrófilos. Cuando el Eritema nudoso es unilateral y afecta la cara o los brazos se debe pensar en dermatosis neutrofilica (61,63).

Necrosis grasa subcutánea asociada a enfermedad pancreática.

Descrita por Hansemann desde 1889. Se postula que el páncreas inflamado libera tripsina que altera a su vez las paredes de los vasos. Además por otro lado, la lipasa liberada produce necrosis grasa y las lesiones clínicas. Las lesiones cutáneas pueden simular Eritema nudoso o vasculitis alérgica. Los nódulos son más comunes en la región pretibial pero también aparecen en abdomen, tórax, nalgas y brazos; son rojos, sensibles y pueden ser fluctuantes, con liberación de material oleoso por fistulización.

Histológicamente encontramos focos de necrosis en tejido celular subcutáneo, depósitos de calcio e infiltrado inflamatorio y áreas de hemorragia.

Lipogranulomatosis de Rothmann-Makai.

Se considera una paniculitis idiopática con formación de lipogranuloma y tendencia a la involución espontánea.

Es más frecuente en niños y las lesiones se acompañan de síntomas sistémicos.

Se caracteriza por la presencia de nódulos subcutáneos que al coalescer forman placas principalmente en extremidades inferiores. Pocas lesiones se presentan en brazos y en cara. Estos nódulos persisten de 6 a 12 meses.

Histológicamente se observa necrosis del tejido adiposo y granulomas no caseificados.

Otras entidades con las que se puede hacer diagnóstico diferencial es la paniculitis traumática y la necrobiosis lipofídica.

La paniculitis traumática es la presencia de nódulos eritematosos después de un trauma mínimo; el mecanismo por el cual se presentan estas lesiones es desconocido. Lo que se ha observado es la respuesta del tejido celular subcutáneo a traumas mecánicos que causan cambios inmediatos. Histológicamente se encuentra una paniculitis aguda.

La necrobiosis lipofídica se presenta en mujeres entre 30 y 50 años de edad y topográficamente se sitúa en la región pretibial, pudiendo ser una o varias lesiones

unilaterales o bilaterales. El proceso se inicia en forma de un nódulo pequeño, sobrelevado y de color rojo oscuro con un borde bien definido. La lesión aumenta de tamaño con lentitud y adquiere un contorno irregular, se aplana y eventualmente muestra un aspecto deprimido en la medida en que la dermis se atrofia. Con el tiempo las lesiones coalescen pudiendo abarcar toda la zona tibial anterior. Las lesiones pueden mostrar eritema, escama o ulcerarse. Las alteraciones histológicas primarias muestran áreas de colágeno con necrobiosis (14,63).

El Eritema nudoso en Lepra se presenta como parte de la reacción leprosa (tipo 2) de los casos lepromatosos.

Clínicamente se caracteriza por ser recidivante, afecta la cara y los miembros superiores e inferiores, pueden existir manifestaciones de afección neurológica como anestesia de zonas lesionadas en la piel, anhidrosis, etc.

Histológicamente se encuentra una vasculitis necrosante con infiltrado inflamatorio a base de histiocitos, que pueden estar cargados de bacilos, también están afectando los anexos de la piel. La reacción de Mitsuda es negativa. Pueden existir anticuerpos antitiroglobulina, antinúcleo y factor reumatoide positivo (1,3,6).

HISTOPATOLOGIA.

Los cambios iniciales del Eritema nudoso ocurren en las vénulas y capilares de hipodermis y del tejido conjuntivo septal entre los lóbulos de grasa.

La dermis muestra de moderado a importante infiltrado crónico. Existe inflamación vascular y perivascular septal con inflamación de la grasa adyacente. La reacción aguda puede mostrar hemorragia septal, con polimorfonucleares abundantes o infiltrado linfocitario con pocos neutrófilos, edema y degeneración fibrinoide se observan en la colágena septal. El papel de la fibrina es desconocido, con frecuencia se observa en los sitios de reacción antígeno-anticuerpo.

Están involucradas generalmente las venas de mediano calibre. Estas venas solo raramente muestran tromboflebitis con hemorragia, más comúnmente hay

proliferación endotelial de la íntima y separación de la lámina muscular de la pared de los vasos por edema e infiltrado inflamatorio. El infiltrado inflamatorio daña a los lóbulos de grasa principalmente en su periferia, las partes centrales carecen de alteraciones. Los lóbulos de grasa pueden estar completamente reemplazados por el proceso inflamatorio produciéndose lo que conocemos como paniculitis aguda. No ocurre necrosis grasa.

En la fase tardía del Eritema nudoso agudo generalmente los neutrófilos están ausentes. Predominan los linfocitos y los histiocitos y se presentan las células gigantes, frecuentemente en número significativo. Algunas veces se observan pequeños nódulos, los cuales están formados por histiocitos, los que se disponen en forma radial en palizada. Esto es lo que se conoce como granuloma de Miescher que se encuentra básicamente en el septo, en la periferia del lóbulo graso. Según Pinkus, estos pequeños focos granulomatosos son considerados patognomónicos, pero frecuentemente no se encuentran presentes.

Las células gigantes muestran usualmente una disposición irregular en sus núcleos, ellas pueden estar solas o en asociación con unos pocos histiocitos. El verdadero granuloma con células epitelioides, tal vez puede encontrarse pero no es frecuente. En el estadio tardío el infiltrado inflamatorio puede que no se extienda mucho y muestre una distribución septal.

En el Eritema nudoso crónico, los hallazgos son similares generalmente a los de la etapa aguda del Eritema nudoso no crónico, sin embargo, la formación de granuloma es más frecuente y los cambios vasculares son menores. Los granulomas están compuestos por células gigantes y epitelioides desprovistos de caseificación.

Los estudios con inmunofluorescencia directa en las lesiones tempranas, muestran depósitos de inmunoglobulinas del tipo IgG e IgM en las paredes de los vasos afectados. También se han encontrado fracciones del complemento, fundamentalmente la fracción C3, depositada junto con las inmunoglobulinas. No existen reportes sobre la identificación de los antígenos en los sitios lesionados.

El Eritema nudoso de la lepra muestra infiltrados focales compuestos principalmente de células redondas, predominantemente monocitos con proporciones variables de neutrofilos, los cuales son escasos. Siempre se encuentran células espumosas (células de Virchow), aunque en ocasiones en escasa cantidad. Existen cambios inflamatorios en las paredes de los vasos y no siempre se aprecian bacilos, este hallazgo asegura el diagnóstico de Eritema nudoso por Lepra (1,5,25,43,61,62,63).

TRATAMIENTO.

El tratamiento deberá estar encaminado hacia la etiología.

En todos los casos incluso en los más leves, deberá aconsejarse reposo absoluto en cama, cuando esto no sea posible deben utilizarse vendajes o medias elásticas de compresión fuerte (2,4,5).

Para el tratamiento sintomático del Eritema nudoso no hanseniano, se han empleado diversos fármacos, entre ellos los antiinflamatorios no esteroideos, el yoduro de potasio, esteroides sistémicos, colchicina, entre otros (64).

Antiinflamatorios no esteroideos.

En un gran número de pacientes se ha obtenido una respuesta favorable con el empleo de ácido acetilsalicílico con dosis que van de 1,500 mg hasta 2,000 mg por día. En aquellos casos con escasa respuesta al ácido acetilsalicílico, se han comunicado buenos resultados con otros antiinflamatorios no esteroideos por vía oral como la indometacina, 25-75 mg tres o hasta cuatro veces al día; naproxeno 250 mg cada 8 a 12 hrs.; ibuprofeno 400 a 800 mg tres o cuatro veces al día; sulindac, 200-400 mg al día; o fenilbutazona, 100 mg tres o cuatro veces al día (64).

El ibuprofeno es en general menos activo que la indometacina, pero tiene la ventaja de que los efectos secundarios gastrointestinales son menos frecuentes que con los otros antiinflamatorios no esteroideos. La fenilbutazona, por su alta toxicidad, sólo debe utilizarse cuando ha fracasado el empleo de otros antiinflamatorios no esteroideos; es aconsejable suspender la dosis a la semana de su inicio si no se ha obtenido una respuesta favorable y además es preciso, si la evolución es satisfactoria instaurar con

rapidez una dosis inferior de mantenimiento para evitar fenómenos de toxicidad acumulativa (64,65).

El Eritema nudoso representa una reacción de hipersensibilidad retardada, a varios estímulos antigénicos que resulta en la inflamación de los vasos septales de los lóbulos de grasa. Se ha implicado al depósito de complejos inmunes en su patogenia lo que provoca una intensa reacción inflamatoria con liberación de prostaglandinas en forma importante, lo que a su vez produce necrosis grasa con liberación de ácidos grasos, lo que proporciona un precursor adicional para la síntesis de prostaglandinas. Así la Indometacina como potente inhibidor de prostaglandinas es útil en el tratamiento de Eritema nudoso y en menor grado otros antiinflamatorios no esteroideos en la medida en que pueden inhibir a las prostaglandinas (64,65,66).

Yoduro de potasio.

En los inicios de este siglo, el yoduro de potasio (YP), fué uno de los medicamentos prescritos para el Eritema nudoso, aunque su uso no fué aceptado de manera general.

El YP fué descubierto bajo la influencia de la guerra en el siglo XIX. En 1919, 8 años después de su descubrimiento, se encontró su efecto terapéutico en el bocio. Después se utilizó en sífilis, lupus vulgar y psoriasis. También en enfermedades micóticas como esporotricosis, blastomicosis y actinomicosis. Actualmente su uso se encuentra limitado y es el tratamiento de elección en la esporotricosis (5).

Fine y cols (1969), señalan que el YP no es eficaz en pacientes con Eritema nudoso crónico y recalcan que el efecto del medicamento puede variar dependiendo de la enfermedad subyacente (5).

Whiting en 1975, encontró que el YP es muy efectivo en el tratamiento sintomático tanto en las formas crónicas como en las clásicas. Los efectos no endócrinos de los yoduros habfan sido señalados por Stone en 1971, quien habfa hecho hincapié en que estos medicamentos tenfan efecto sobre los leucocitos en su acción fagocítica y bactericida (64).

El YP se utilizó en Noruega desde los tiempos de Danielseen como agente terapéutico en pacientes con Lepra. Sin embargo, su empleo se consideró peligroso ya que provocaba reacciones severas por lo que se contraindicó en estos pacientes (65).

La respuesta al tratamiento es variable, reportándose buenos resultados desde las 2 primeras semanas de su inicio hasta 4 u 8 semanas después. Las dosis empleadas de 360-900 mg/día por vía oral (66).

El mecanismo de acción del YP es desconocido en esta enfermedad. Se sabe que en el Eritema nudoso existe un aumento en la producción de los mediadores de la inmunidad celular y que el YP se concentra en los mastocitos induciendo la liberación de heparina. Dado que la heparina suprime las reacciones de hipersensibilidad tardía, el efecto antiinflamatorio del YP podría ser debido a un efecto inmunosupresor mediado por heparina. Este mecanismo se reafirma además por la respuesta favorable obtenida con pomada heparinoide en cura oclusiva (66).

Klebanoff y cols. concluyen que los yoduros son bactericidas cuando actúan en unión a la mieloperoxidasa de los granulocitos. Intensifican la respuesta aguda antiinflamatoria en animales experimentales e inhiben la formación de granulomas por disminución de la fibrosis (65,66).

Miyachi y Niwa (1982) encontraron que el YP y Dapsona suprimen la generación de intermediarios de oxígeno excepto de anión superóxido (65).

Esteroides sistémicos.

En cuanto a estos medicamentos las opiniones están divididas, hay quienes opinan que su efecto es muy pobre y otros dicen que son efectivos, pero sólo deben emplearse en casos severos y rebeldes a otras terapéuticas. Ellos dicen que antes de iniciarse el tratamiento, a dosis de 30 a 60 mg/día de prednisona, deberá descartarse la existencia de cualquier enfermedad infecciosa subyacente y que es preciso, además, reducir de forma gradual la dosis, ya que no es infrecuente que los pacientes presenten una exacerbación de las lesiones al suprimir bruscamente dicho medicamento. En los

brotos muy recurrentes, las lesiones pueden tratarse, a su parecer, con corticoides intralesionales (64,65,66).

Colchicina.

Se han descrito también respuestas favorables con colchicina a dosis de 2 mg/día durante los 3 primeros días y a continuación 1 mg/día durante 15-30 días. Su acción antiinflamatoria se debe al efecto inhibitorio sobre el quimiotactismo de los leucocitos polimorfonucleares. Asimismo, se han obtenido resultados satisfactorios, tanto con colchicina como con talidomida 100-200 mg/día en las lesiones tipo Eritema nudoso que aparecen en el síndrome de Behcet.

El uso crónico de la colchicina se asocia a miopatía y agranulocitosis (5,61,64,66).

Talidomida.

Este medicamento se ha utilizado en muchas entidades caracterizadas por infiltración de leucocitos PMN como EN leproso, pioderma gangrenoso, etc.

Se atribuye su acción a disminución de quimiotaxis de PMN, así como la fagocitosis. La eficacia de este medicamento en EN leproso está bien establecida. Posibles mecanismos de acción incluyen influencia en las funciones de neutrófilos, inmunidad mediada por células, inmunidad humoral y antagonistas de la inflamación. En resumen, una disminución de la fagocitosis con disminución de la liberación de enzimas proteolíticas (5,61,65,66).

FARMACOS ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES

SU USO EN DERMATOLOGIA.

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (FAINES), están indicados para trastornos reumatológicos pero se están usando cada vez más para una variedad de otras condiciones inflamatorias. Puesto que la inflamación es un componente principal de muchas enfermedades de la piel, los FAINES tienen el potencial de convertirse en importantes agentes terapéuticos en dermatología (65).

Mecanismos de acción.

La actividad anti-inflamatoria de los FAINES parece estar relacionada con su capacidad para inhibir la síntesis de los mediadores de la inflamación derivados de las prostaglandinas. La formación de prostaglandinas empieza con la liberación de ácido araquidónico por la fosfolipasa A2 de los fosfolípidos de membrana. Esta reacción podría ser iniciada por una variedad de estímulos, incluyendo reacciones de complejo inmune, irradiación ultravioleta B, lesión mecánica, prostaglandinas e histamina. Se cree, que es este paso el que bloquean los corticoesteroides con la inducción de la proteína antifosfolipasa, macrocortina (65). Así pues, los esteroides tópicos actúan temprano en la vía inflamatoria al impedir la liberación inicial del ácido araquidónico.

En la piel, el ácido araquidónico podría ser metabolizado a través de por lo menos tres vías diferentes. La vía de la ciclo-oxigenasa (inhibida por los FAINES) conduce a la formación de prostaglandinas E2 (PGE2), prostaglandina F2 (PGF2), prostaglandina D2 (PGD2), prostaciclina (PGI2) y tromboxano (TxA2). En este paso se liberan radicales libres derivados del oxígeno y podrían ser responsables de algo del daño tisular durante la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado que estos aniones superóxidos son inhibidos por muchos FAINES a dosis terapéuticas. Las propiedades inflamatorias de PGE2, PGF2 y PGI2 se deben a su capacidad de aumentar la permeabilidad vascular y de inducir vasodilatación y se sabe que potencian los efectos inflamatorios de la histamina y la bradicina. El TxA2 induce la agregación de plaquetas, causa vasoconstricción y es la prostaglandina principal que se encuentra en las plaquetas (65,66,67).

La vía de la 5-lipoxigenasa conduce a la formación de leucotrienos, los cuales podrían ser factores importantes en la respuesta inflamatoria. Los leucotrienos son potentes agentes quimiotácticos para los neutrófilos; se ha demostrado que el leucotrieno B4 (LTB4) es una de las sustancias quimiotácticas más potentes identificadas para los leucocitos polimorfonucleares. el LTB4 también actúa sinérgicamente con la prostaglandina para causar vasodilatación. Otros leucotrienos, LTC4 LTD4 y LTE4, componentes principales de las sustancias de reacción lenta de la anafilaxia (SRL-A), causan broncoconstricción, vasodilatación y permeabilidad vascular aumentada (65).

Otras lipooxigenasas actúan sobre el ácido araquidónico y producen leucotrienos, incluyendo los ácidos 12-hidroxicosotetranoico (12HETE) y 15-hidroxicosotetranoico (15HETE). El 12-HETE también es quimiotáctico para los neutrófilos, aunque no tan potente como el LTB4 (65).

Todos los FAINES actualmente disponibles bloquean la actividad de la ciclooxigenasa, lo que resulta en una disminución en las prostaglandinas. Los efectos de los FAINES sobre la vía de la lipoxigenasa no están bien comprendidos, con la excepción de el benoxaprofen, cuya acción principal es a través de la inhibición de la 5-lipoxigenasa, mientras que inhibe sólo débilmente a la ciclo-oxigenasa. Esta droga se retiró del mercado desde 1982 porque causaba hepatitis colestática fatal, particularmente en los ancianos (65).

Otros mecanismos recientemente propuestos para la acción de los FAINES incluyen la inhibición de ciertas funciones de los leucocitos tales como la agregación de neutrófilos, la generación de superóxido y la liberación de la enzima lisosómica, alteración de la función inmunológica; y el aumento de los niveles intercelulares de AMP cíclico. Se sabe que el AMP cíclico estabiliza las membranas lisosomales, impidiendo así, la liberación de enzimas y disminuyendo la liberación de aniones superóxido por los fagocitos. Se ha descubierto que la indometacina y otros FAINES, aumentan los niveles de AMP cíclico in vitro al inhibir la fosfodiesterasa, lo cual impide la liberación de enzimas lisosómicas y la formación de radicales libres de oxígeno (63,66,67).

Clasificación y Farmacología.

Aunque los FAINES comparten un modo de acción común, hay variaciones individuales entre pacientes en relación con la eficacia y la toxicidad. También, la amplia variedad de agentes disponibles hace que la elección sea difícil (65).

Salicilatos.

Son los agentes anti-inflamatorios más antiguos y usados más ampliamente, los cuales incluyen a la aspirina, así como a los salicilatos no acetilados. Las ventajas de este

grupo son la eficacia y el bajo costo. Las desventajas incluyen las altas dosis requeridas para su actividad anti-inflamatoria (por lo menos 3.6 gramos diariamente) y la ocurrencia frecuente de efectos colaterales, que incluyen síntomas gastrointestinales superiores, tinnitus, sordera y reacciones de hipersensibilidad. Además, la aspirina inhibe irreversiblemente a la ciclo-oxigenasa, a diferencia de los agentes más recientes, los cuales se unen reversiblemente. Todos los FAINES, incluyendo la aspirina, se absorben bien oralmente y se fijan altamente a proteínas (63,66,67).

Ácidos acéticos.

Este grupo incluye la indometacina, el sulindac, la tolmetina y el zomepirac. Debido a su rápido inicio de acción y a su breve vida media en el plasma, la indometacina es usada frecuentemente para lesiones musculoesqueléticas agudas, gota o pseudogota, tendinitis o bursitis, y las artropatías seronegativas (tales como la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la enfermedad de Reiter y la artritis asociada a la enfermedad inflamatoria del intestino). Los efectos colaterales principales de la indometacina están relacionados con el tracto gastrointestinal.

El sulindac tiene menos efectos secundarios que la indometacina pero también parece tener menos actividad anti-inflamatoria. Puede administrarse en dosis de 150-200 mg dos veces al día, debido a su prolongada vida media (alrededor de 18 horas) y es efectivo en el tratamiento de varios trastornos reumatológicos, incluyendo la artritis reumatoide y la osteoartritis.

El zomepirac fue retirado del mercado debido a varios informes de anafilaxia, algunos de ellos fatales.

La tolmetina es el único FAINE actualmente aprobado para su uso en el grupo de edad pediátrica (65).

Ácidos propiónicos.

Los derivados del ácido propiónico incluyen al prototipo ibuprofeno, al naproxeno, fenoprofeno y benoxaprofeno. El ibuprofeno tiene una vida media corta con una dosis recomendada de 400-600 mg cuatro veces al día. El naproxeno, por otra parte, tiene

una vida media larga (12-15 horas) y por lo tanto puede administrarse dos veces al día. Los ácidos propiónicos parecen ser menos irritantes para la mucosa gástrica que la aspirina y la indometacina. La tolmetina es un derivado del ácido acético que tiene propiedades similares a las de los propionatos. El benoxaprofeno tiene una vida media de 30-35 horas, por lo que se requiere una dosis de sólo una vez al día (65).

Otros agentes.

Los fenamatos incluyen al ácido mefenámico y al meclofenamato sódico. La diarrea es un efecto colateral frecuente del ácido mefenámico, pero lo es menos con otros fenamatos. Actualmente el piroxicam es el único derivado del oxicam disponible en los EUA. Debido a su vida media prolongada (45 horas) generalmente se usa una vez al día (20 mg). Los pirazoles, los cuales incluyen a la fenilbutazona y la oxifenilbutazona, no se usan ampliamente debido a las raras complicaciones de agranulocitosis y anemia aplásica (65,66,67).

Efectos colaterales.

Reacciones cutáneas.

Se reportan los siguientes hallazgos: urticaria aguda, agravación de la urticaria crónica y púrpura, que pueden verse con la aspirina pero pueden ocurrir con cualquiera de los FAINES. La indometacina raramente causa reacciones cutáneas, pero la reacción observada más comunmente es el exantema (61).

El sulindac se ha asociado con las reacciones cutáneas más serias, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Asimismo, la indometacina, el benoxaprofeno y la fenilbutazona pueden causar necrólisis epidérmica tóxica.

Los ácidos propiónicos, con la excepción del benoxaprofeno, raramente causan reacciones cutáneas adversas. Sin embargo, ha habido reportes de pseudoporfiria (fotodermatitis, ampollas y mayor fragilidad de la piel) con el naproxeno. Los efectos colaterales adversos del benoxaprofeno incluyen reacciones de fotosensibilidad, onicolisis, milia, hipertricosis y eritema multiforme (65).

Puede ocurrir prurito con el uso de ácidos propiónicos. Los ácidos fenámicos raramente causan reacciones cutáneas. El piroxicam podría causar una reacción fototóxica, y los pirazoles son el único grupo que comúnmente causan una erupción de fármaco fijo (65,66,67).

Asma y reacciones de hipersensibilidad.

Todos los FAINES pueden causar reacciones de hipersensibilidad. La exacerbación de la rinitis alérgica o del asma ocurre en individuos susceptibles y parece ser no mediada por IgE. Se ha sugerido que la inhibición de la ciclooxigenasa con la transformación aumentada del ácido araquidónico a productos de lipoxigenasa (i.e. leucotrienos que incluyen a SRL-A) conduciría a la broncoconstricción. Además la PGE2 ayuda a estabilizar a los mastocitos y causa broncodilatación. Así pues, la inhibición de la PGE2 con subsecuente liberación de histamina podría causar broncoconstricción y empeoramiento del asma (65,66,67).

Reacciones gastrointestinales.

Los síntomas gastrointestinales incluyen dispepsia, náusea, vómito, úlceras pépticas, sangrado gástrico y diarrea. La PGE2 ayuda a proteger la mucosa gástrica al causar una mayor producción de moco y una menor secreción de ácido gástrico. Así pues, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas podría conducir a gastritis, úlceras pépticas y hemorragia en todos los FAINES, pero en menor grado con algunos de los agentes más recientes, tales como el naproxeno, el sulindac y el piroxicam (65).

Efectos renales.

Las prostaglandinas ayudan a mantener el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la excreción de sodio y agua. Así pues, los FAINES pueden causar edema, creatina elevada e insuficiencia renal aguda, especialmente en pacientes con enfermedad renal, lupus eritematoso sistémico (LES), cirrosis, insuficiencia cardíaca y uso de diuréticos. Además podría verse nefritis intersticial con todos los FAINES, excepto la aspirina, pero pudiera ocurrir más comúnmente en aquellos pacientes que toman fenoprofeno (65).

Efectos hepáticos.

Es posible que ocurran elevaciones pasajeras de las enzimas hepáticas con el uso de salicilatos. Reportes anteriores indicaron un riesgo aumentado de hepatotoxicidad en los pacientes con LES y artritis reumatoide juvenil.

También se han reportado colestasis y necrosis hepática aguda.

Hay tres patrones de anormalidades hepáticas asociadas con los FAINES. Estos incluyen: (1) reacciones de hipersensibilidad, las cuales pueden tener un cuadro colestático o necrosis hepatocelular; (2) "transaminitis", elevaciones menores en las enzimas hepáticas que no requieren la suspensión del FAINE; y (3) toxicidad hepática asociada con el benoxaprofeno y la fenilbutazona (65).

Efectos hematológicos.

Las discrasias sanguíneas son raras pero se encuentran entre las causas principales de muerte por estos agentes. Todos los FAINES interfieren con la función de las plaquetas y deberán usarse con sumo cuidado en los pacientes que toman anticoagulantes o aquellos con trastornos hemorrágicos. La aspirina causa una inhibición irreversible de la ciclooxigenasa. Puesto que la aspirina interfiere con los factores de coagulación de la vitamina K, desplaza a la cumarina de las proteínas del plasma e interfiere irreversiblemente con la agregación de las plaquetas, su uso concomitante con cumarina está contraindicado. La fenilbutazona podría causar agranulocitosis y anemia aplásica con una frecuencia de 1/66,000 (65).

Efecto sobre el SNC.

La cefalea, la confusión y el mareo podrían asociarse con el uso de FAINES, pero ocurre más frecuentemente con la indometacina y generalmente están relacionados con la dosis. Otros síntomas del SNC, incluyendo depresión, somnolencia, alucinaciones, síncope y ataques, podrían ocurrir con cualquiera de los FAINES.

El tinitus y la sordera, relacionados con los niveles séricos, ocurren con los salicilatos, excepto el diflunisal (65).

Interacciones de fármacos.

Como se discutió previamente, la aspirina puede aumentar la toxicidad de la warfarina, al interferir con la fijación de protefna y podría aumentar independientemente el tiempo de protrombina. Cuando un FAINE se combina con aspirina, la eficacia del FAINE disminuye debido a su desplazamiento de las protefnas del plasma (por la unión de la aspirina), lo que resulta en un metabolismo aumentado de la última. Además los FAINES pueden aumentar la actividad de los agentes hipoglicémicos de sulfonilurea. Es posible que los FAINES inhiban la acción uricosúrica de la probenecida (65).

Aplicaciones para uso en Dermatología.

La inflamación de la piel está mediada en gran parte por los productos del desdoblamiento de ácido araquidónico. La PGE2 inyectada intradérmicamente en humanos induce Eritema y aumenta la síntesis de DNA epidérmico. Además la PGE2, la PGD2 y la PG12 inducen Eritema, vasodilatación y aumentan la permeabilidad vascular cuando se inyectan, según se sabe. Hay evidencia para sugerir que los productos de la lipoxigenasa (leucotrienos) y los productos de la ciclo-oxigenasa (prostaglandinas) son importantes en la proliferación epidérmica. Se sabe que los metabolitos del ácido araquidónico son potentes agentes quimiotácticos para los neutrófilos. Como un agente quimiotáctico, el 12-HETE es aproximadamente 20 veces menos potente que el LTB4, el cual se ha comparado con el componente C5a del complemento en su actividad. Además, el LTB4 causa una permeabilidad vascular aumentada; y el LTC4 y el LTD4 inyectados intradérmicamente inducen hinchazón y Eritema asociados con la vasodilatación. Por lo tanto, la conversión del ácido araquidónico a sus metabolitos, causada por una variedad de estímulos, conduce a la inflamación de la piel con Eritema, acumulación de neutrófilos y permeabilidad vascular aumentada (65).

La inflamación puede ocurrir primaria o secundariamente en muchos trastornos dermatológicos. En muchas enfermedades de la piel se han encontrado niveles elevados de mediadores de la inflamación (ejem: prostaglandinas y leucotrienos) y/o cambios inflamatorios, enfermedades que incluyen psoriasis, inflamación por luz ultravioleta B, vasculitis leucocitoclástica, vasculitis urticarial, Eritema nudoso, acné quístico y prurigo solar. Así pues, parece que la inhibición de la inflamación con los

FAINES podría resultar benéfica en el tratamiento de estos trastornos, particularmente en aquellos casos en donde han fracasado formas de terapia más convencionales (65).

En cuanto a Eritema nudoso, hay varios informes de pacientes con Eritema nudoso severo o crónico que han mejorado con FAINES. Un observador reporta tres casos en los cuales los pacientes con Eritema nudoso severo secundario a faringitis estreptocócica mejoraron rápidamente con indometacina, 25-50 mg tres veces al día después de haber fallado la aspirina.

Se ha sugerido que la liberación de prostaglandinas podría ser responsable de la intensa reacción inflamatoria en la grasa subcutánea, desencadenada, probablemente, por el depósito de complejos inmunes. La necrosis resultante de la grasa conduciría, entonces, a la liberación de ácidos grasos, lo que proporciona un precursor para la síntesis adicional de prostaglandina. Un inhibidor potente de las prostaglandinas, como la indometacina, serviría para romper este ciclo, y la aspirina, un inhibidor débil de las prostaglandinas, sería incapaz de ejercer tal efecto (65,66,67).

INDOMETACINA.

Clasificación: Analgésico, antiinflamatorio, antipirético.

Nombre químico: Ácido 1-(p-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metilindol-3-acético.

Propiedades farmacológicas: La indometacina es un fármaco sintético derivado del indol, con notable actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Se presenta como un polvo cristalino de color blanco insoluble en agua y soluble en alcohol, éter y en acetona. La mayoría de sus efectos se atribuyen a la capacidad que tiene de inhibir la síntesis de prostaglandinas (PG) a nivel de la prostaglandín sintetasa (Ciclooxigenasa); también inhibe la biosíntesis de mucopolisacáridos. En términos de peso, la indometacina es aproximadamente 20 veces más potente que el ácido acético salicílico para inhibir la síntesis de PG, potencia que es proporcional a su actividad como analgésico y antiinflamatorio. Al igual que la aspirina, desacopla la fosforilación oxidativa, estabiliza la membrana de los lisosomas, inhibe la agregación plaquetaria y prolonga el tiempo de sangrado. Como la colchicina, inhibe la movilidad de los leucocitos polimorfonucleares. Se absorbe rápida y casi completamente después de su

administración oral, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 3 horas, en condiciones de ayuno y retardándose si el medicamento se ingiere después de los alimentos. Los efectos terapéuticos se logran a concentraciones plasmáticas mayores de 6mcg/ml. Se fija ampliamente a las proteínas plasmáticas (90%) y a otros tejidos; la concentración en líquido cefalorraquídeo es baja; su tiempo de vida media es de 2-3 horas y el 80% del medicamento se metaboliza por O-desmetilación, N-desacilación (no microsómica) y glucurónidoconjugación (microsomal hepática) a metabolitos inactivos, excretándose en la bilis y en la orina. Un 20% se elimina sin cambios por filtración glomerular y por secreción tubular. Existe una circulación enterohepática del fármaco conjugado (65,66,67).

Indicaciones.

No se justifica el empleo de la indometacina como analgésico o antipirético general. Tiene utilidad en la artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, pseudogota y artritis gotosa aguda; alivia el dolor, reduce la tumefacción e hipersensibilidad de las articulaciones y disminuye la duración de la rigidez matutina. También es útil en el tratamiento de lesiones de tejidos blandos (tendinitis, bursitis); en el manejo del dolor y la inflamación consecutivos a cirugía oftálmica y para evitar el parto prematuro; se reporta que es más efectiva que la aspirina para el alivio del dolor de la dismenorrea (65,66,67).

Usos en Dermatología.

Se ha descubierto que la indometacina exacerba la psoriasis, presumiblemente al aumentar la desviación del ácido araquidónico de la vía de la ciclo-oxigenasa inhibida a las vías de la lipoxigenasa.

Se ha demostrado que la irradiación de UVB causa concentraciones elevadas de PGE en la piel, esta inflamación inducida por UVB disminuye con la indometacina cuando se administra intradérmica, sistémica o tópicamente. Puesto que estos agentes son más efectivos cuando se usan inmediatamente después de la exposición a UVB y el alivio de la quemadura solar dura sólo hasta 24 horas después de la exposición, no se piensa que los FAINES sean agentes terapéuticos satisfactorios para las quemaduras solares. Se ha sugerido que las prostaglandinas más probablemente son responsables de los primeros efectos de la inflamación inducida por UVB y que los leucocitos son los

mediadores importantes de la inflamación después de 24 hrs. De tal manera que se cree que la combinación de esteroides tópicos y FAINES, también tópicos, podrían ser una buena alternativa para el tratamiento de quemaduras solares (65,66,67).

Hay unos cuantos informes de mejoría con la indometacina en el tratamiento de vasculitis leucocitoclastica. Millns et al. reportaron alivio total de 6 a 10 pacientes con vasculitis urticarial y mejoría parcial en 3 cuando fueron tratados con 25-50 mg de indometacina cuatro veces al día (65).

Ya anteriormente se mencionó que por su gran poder como inhibidor de prostaglandinas la indometacina es útil en el tratamiento sintomático de Eritema nudoso.

Contraindicaciones.

La indometacina está contraindicada en pacientes sensibles, incluyendo aquellos que lo son a la aspirina; asimismo, en aquellos con alteraciones de la coagulación; en pacientes embarazadas y durante la lactancia; en niños menores de 10 años y en ancianos; en pacientes con trastornos psiquiátricos, epilepsia o parkinsonismo; y en individuos con lesión gastrointestinal activa o con lesión renal.

La indometacina reduce la natriuresis y el efecto antihipertensivo de la furosemide. Aumenta el efecto de los anticoagulantes por inhibir la agregación plaquetaria. El probenecid inhibe la secreción tubular de indometacina y la aspirina reduce los niveles plasmáticos del fármaco (65).

Reacciones adversas.

Las más comunes (35 a 50% de los pacientes) se manifiestan a nivel gastrointestinal (GI), y en menor grado sobre SNC y hematopoyético. La severidad de éstas es tiempo y dosis dependiente.

Las complicaciones GI incluyen; náuseas, vómitos, anorexia, indigestión, ardor epigástrico y diarrea; efectos menos frecuentes pero significativos son úlceras únicas o múltiples en todo el tracto GI y, en ocasiones, perforación y hemorragia. Se han reportado casos de pancreatitis, hepatitis e ictericia. A nivel de SNC ocurre: dolor de

cabeza, (más severo por las mañanas), vértigo, mareo, confusión mental, somnolencia y visión borrosa, depósitos corneales y trastornos retinianos. Las formas más graves comprenden: convulsiones, neuropatía periférica, tinnitus, ototoxicidad y perturbaciones conductuales. Las reacciones hematopoyéticas son poco frecuentes, éstas incluyen: neutropenia, trombocitopenia, anemia aplásica y hemolítica. Puede haber reacciones de hipersensibilidad como erupciones cutáneas, alopecia, prurito, urticaria y ataque agudo de asma. Ocasionalmente ocurre hemorragia vaginal, hiperglicemia y glucosuria (65).

Dosis y vía de administración.

La dosis inicial es de 25 mg dos veces al día, con incremento de 25 mg a intervalos semanales hasta 200 mg diarios. Hay respuesta favorable en 4 a 6 días de tratamiento. Se aconseja la toma del medicamento con los alimentos o inmediatamente después de éstos para reducir los trastornos gastrointestinales (65,66,67).

ACIDO ACETILSALICILICO

Clasificación: Analgésico antiinflamatorio-antipirético.

Nombre químico: Acido 2-acetoxibenzoico

Propiedades farmacológicas: El ácido acetilsalicílico (AAS) es un fármaco sintético prototipo de los analgésicos no narcóticos, derivado del ácido salicílico (AS). Es un polvo blanco cristalino poco soluble en agua y muy soluble en medio alcalino; posee actividad analgésica antiinflamatoria, antipirética y constituye el fármaco de referencia para la evaluación de otros agentes que comparten sus efectos. Es un eficaz inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (PG); inhibe la agregación plaquetaria e incrementa el tiempo de sangrado; estabiliza los lisosomas y reduce la permeabilidad capilar. Desacopla la fosforilación oxidativa y produce alteraciones en el equilibrio ácido-base.

A dosis altas posee efecto uricosúrico e hipoglicémico. Es irritante para la mucosa gástrica. Varios de los efectos de AAS se atribuyen a la capacidad que tiene para inhibir la biosíntesis de PG (63). Los efectos analgésico y antipirético de la aspirina entrañan mecanismos periféricos y centrales, probablemente a nivel hipotálmico. Como analgésico alivia el dolor leve o moderado y su uso crónico no induce tolerancia ni dependencia (a diferencia de los analgésicos narcóticos). El efecto antipirético se logra rápida y eficazmente. El AAS se absorbe bien por vía oral,

parcialmente en estómago y principalmente a nivel intestinal; las concentraciones plasmáticas son detectables a los 30 minutos y son máximas a las 2 hrs. posteriores a la administración bucal. Se distribuye ampliamente en el organismo, incluso en el líquido sinovial, espinal y peritoneal, en la saliva y en la leche materna. Penetra lentamente la barrera hematoencefálica y atraviesa rápidamente la placenta (66,67).

Se fija en un 50% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza rápidamente (vida media plasmática de 15 minutos) en plasma e hígado a AS (metabolito activo), el cual se une en un 90% a las proteínas plasmáticas; este metabolito se conjuga con glicina (ácido salicílico) y una pequeña fracción se oxida a ácido gentísico. Se excreta por la orina principalmente como ácido salicílico (75%) y en menor grado como AS (10%) y ácido gentísico (1%). El AS presenta una cinética dependiente de la dosis de AAS, así, el tiempo de vida media del AS es de 3 hrs. con dosis de 300 mg de AAS, se incrementa a 6 hrs. con dosis de 1g y 20 hrs. con dosis de 10 g. de aspirina. La excreción de AS y de sus metabolitos es dependiente del pH; en la orina alcalina se elimina hasta un 85% como salicilato libre, en tanto que en la orina ácida es de sólo 5% (63,66,67).

Indicaciones.

Su uso principal es como analgésico-antiinflamatorio-antipirético; los efectos analgésico y antipirético se logran a concentraciones plasmáticas de 20-100 mg/ml y el antiinflamatorio a concentraciones más altas (150-300 mg/m.). Como analgésico es de utilidad en el dolor leve o moderado como en la cefalea, neuralgia, migraña, atralgia, dismenorrea y otros que surgen de estructuras tegumentarias y no viscerales.

Como antipirético disminuye la temperatura corporal elevada, pero el alivio del cuadro febril puede enmarcar el curso normal de la enfermedad.

Es un eficaz antiinflamatorio por lo que ha sido de utilidad en el tratamiento de la fiebre reumática aguda y en la artritis reumatoide; hay importante alivio del dolor, la inflamación, la inmovilidad y el enrojecimiento de las articulaciones afectadas, así como del estado febril. Se ha sugerido de utilidad en la profilaxia del infarto al miocardio y en la trombosis postoperatoria de las venas profundas (65).

Contraindicaciones.

Hipersensibilidad al AAS. No debe usarse en pacientes con antecedentes de ulcera péptica, hemorragia gastrointestinal o en aquellos con trastornos de la coagulación (hemofilia). En pacientes que serán operados debe suspenderse el medicamento una semana antes para evitar hemorragia postoperatoria. Se debe tener precaución durante el embarazo y evitarse en el último trimestre. La ingestión de alcohol concomitante con AAS incrementa el riesgo de producir hemorragias gastrointestinales.

El AAS potencia el efecto anticoagulante de la warfarina y el efecto hipoglucemiante de la insulina y de los hipoglucemiantes orales. El AS compite por los sitios de unión a proteínas plasmáticas con: naproxén, tiroxina, triyodotironina, penicilina, tiopental, fenitoína, sulfipirazona, bilirrubina, triptofano, ácido úrico y metrotexate.

La administración simultánea de AAS y antiácidos disminuye la biodisponibilidad sistémica de salicilatos. La aspirina interfiere con la acción uricosúrica del probenecid y otros uricosúricos.

Reacciones adversas.

Son poco frecuentes a dosis bajas; las más comunes son alteraciones gastrointestinales (náusea, vómitos, ulceración gástrica o intestinal). Otras reacciones que dependen de la inhibición de la síntesis de PG, son: inhibición de la agregación plaquetaria y prolongación de la gestación o del trabajo de parto, así como prolongación del tiempo de sangrado antes y después del parto y en otras maniobras quirúrgicas. La toxicidad a dosis altas y repetidas de salicilatos (salicilismo) se manifiesta como cefalea, mareos, visión borrosa, cansancio, somnolencia, temblor, inquietud, sudoración, sed, zumbido de oídos y vértigo (a niveles plasmáticos de 200 mg/ml); hiperventilación (350 g/ml); alcalosis respiratoria, acidosis metabólica (500 g/ml), anemia, hepatotoxicidad reversible (200/400 g/ml), hipoprotrombinemia, fiebre, coma, colapso cardiovascular e insuficiencia renal (400-900 g/ml). Las reacciones de hipersensibilidad incluyen: urticaria, rinitis, sinusitis, polipos nasales y asma (65,66,67).

Dosis y vía de administración.

Como analgésico y antipirético, la dosis del adulto es de 650 mg administrado cada 4 horas (hasta un máximo de 3.9 g al día). La dosis para niño varía según la edad: 2 a 4

años, 160 mg; de 4 a 6 años, 240 mg; de 6 a 9, 320 mg; de 9 a 11 años, 400 mg y de 11 a 12 años 480 mg. Estas dosis se repiten cada 4 hrs. si es necesario. Como antiinflamatorio, para la artritis reumatoide o la fiebre reumática en adultos la dosis es de 5 a 8 grs al día, dividida en 4 a 6 tomas. En niños: 100 a 125 mg/kg al día dividida en 4 a 6 dosis durante una semana, luego la dosis se reduce semanalmente hasta 60 mg/kg/día dividida en 4 a 6 tomas al día, hasta la desaparición de los signos inflamatorios. Si reaparecen los signos y síntomas el tratamiento con AAS se reanuda (65,66,67).

FASE EXPERIMENTAL

B. SITUACION ACTUAL.

Hasta nuestros días no existe un criterio común en cuanto al tratamiento sintomático de Eritema nudoso no hanseniano, se emplean múltiples medicamentos, entre ellos, el yoduro de potasio, colchicina, esteroides sistémicos, talidomida y antiinflamatorios no esteroideos.

C. OBJETIVOS.

Evaluar la eficacia de dos antiinflamatorios no esteroideos, en forma comparativa: indometacina y ácido acetil salicílico, para el tratamiento sintomático de Eritema nudoso no hanseniano.

D. HIPOTESIS.

Debido a que la indometacina es un inhibidor más potente de prostaglandinas comparada con el ácido acetil salicílico, es más efectiva en el tratamiento sintomático de Eritema nudoso no hanseniano.

E. JUSTIFICACION.

Actualmente no hay un consenso general en cuanto al tratamiento sintomático de Eritema nudoso no hanseniano, patología común en nuestro medio que suele acompañarse de dolor en sitio de las lesiones, artralgias, mialgias y en ocasiones febrícula o fiebre, por lo que es importante la valoración del tratamiento sintomático para el mismo. En nuestra población no se reporta ningún estudio previo utilizando antiinflamatorios no esteroideos, aunque si hay reportes en la literatura mundial que basan su efectividad, principalmente de la indometacina, en su capacidad de inhibición de síntesis de prostaglandinas.

II. MATERIAL Y METODOS.

Se incluyeron 30 pacientes en este estudio, en quienes clínica e histológicamente se hizo el diagnóstico de Eritema nudoso no hanseniano. 15 de estos pacientes recibieron indometacina con una dosis total diaria de 75 mgs. al día, dividida en 3 tomas; los otros 15 pacientes recibieron ácido acetil salicílico con una dosis de 2 gramos al día. El tratamiento fue indicado por 3 semanas, con evaluación semanal, tomando como parámetros el número de nudosidades y la presencia de dolor, artralgias, mialgias y edema. Se evaluó esta sintomatología y signología de la siguiente manera:

Severo +++, moderado ++, leve + y nulo 0.

Se incluyeron en este estudio pacientes tanto del sexo femenino como masculino, no menores de 10 años, de edad, en quienes el tiempo de evolución no fuera mayor de 1 semana y que no hubieran tenido tratamiento previo. Los pacientes fueron seleccionados de la Consulta Externa del Hospital General de México.

Los pacientes que no podían incluirse en este estudio eran aquellos con hipersensibilidad a los antiinflamatorios no esteroideos, pacientes con alteraciones de la coagulación, embarazadas o en período de lactancia, con lesión gastrointestinal o renal o con trastornos psiquiátricos, o que fueran a ser intervenidos quirúrgicamente o aquellos que estuvieran bajo tratamiento con anticoagulantes o hipoglucemiantes orales.

Resultados.

Para el grupo de indometacina los 15 pacientes correspondieron al sexo femenino y para el grupo AAS tuvimos 13 pacientes femeninas y 2 masculinos (Fig. 1).

El promedio de edad para el grupo de indometacina fué de 29.3 ± 15.2 , siendo el paciente de mayor edad una mujer de 72 años y la de menor edad una de 15 años.

Para el grupo de AAS el promedio de edad fué de 27.2 ± 7.2 años, con un rango entre 47 y 15 años de edad (Fig. 2).

En cuanto a la topografía de las lesiones tuvimos el 100% localizadas en piernas para ambos grupos, en piernas y muslos sólo en 2 pacientes para el grupo de indometacina, lo que corresponde a un 6.66% y en 5 pacientes para el grupo de AAS (que representa el 16.66%). En cada uno de los grupos sólo un paciente presentó lesiones en piernas, muslos y brazos que equivale al 3.33% (Diag. 1).

Para el estudio de ambos medicamentos, en cuanto a efectividad en el tratamiento sintomático de Eritema nudoso no hanseniiano, se tomaron en cuenta los siguientes parámetros: número de lesiones al inicio de tratamiento, en la 1ª, 2ª y 3er semanas. Se les dió tratamiento etiológico hasta después de 2 semanas de estar con tratamiento sintomático; los otros parámetros que se analizaron fueron la presencia de dolor, mialgias, edema y artralgias, catalogándose en forma de cruces, así se consideró

+++ (severo), ++ (moderado), + (leve) y 0 (nulo, si ya no se presentaba sintomatología).

En cuanto a la remisión de las lesiones se hizo un estudio de análisis de varianza para muestras repetidas, obteniéndose los siguientes resultados: en donde X es igual al promedio del número de lesiones observadas al inicio, la 1ª, 2ª y 3er semana de tratamiento, tanto para el grupo de indometacina como para el grupo de AAS:

Evolución (días)	AAS		INDOMETACINA	
	Promedio	SD	Promedio	SD
0	20.0	±7.0	23.0	±9.0
7	14.0	±6.0	12.0	±3.9
14	8.4	±5.5	6.0	±3.0
21	3.9	±1.0	1.0	±1.0
	p 0.001		p 0.01	

SD = Desviación Estándar.

Se observa que con la administración de indometacina o AAS, disminuye el número de lesiones, siendo esto estadísticamente significativo.

Posteriormente se hizo una comparación entre ambos tratamientos, con respecto al promedio de lesiones obtenidas al inicio, la 1ª, 2ª y 3er semanas de tratamiento, sin encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre indometacina y AAS..

En cuanto a la sintomatología tuvimos que los dos grupos presentaron dolor en un 100% al iniciar el tratamiento y que para el grupo de indometacina éste no se resolvió en un 26.66% al finalizar la 3er semana. Para el grupo de AAS permaneció en un 33.33%, siendo la diferencia entre los dos medicamentos de un 6.67%.

En cuanto a edema, éste estuvo presente al iniciar el estudio en el 100% de los pacientes, teniendo una disminución del 53.33% para el grupo de indometacina y del 60% para AAS, con una diferencia del 6.67%.

Las atralgias se presentaron en el grupo tratado con indometacina en un 66.66% con una disminución del 33.33%. En el grupo de AAS, inicialmente se presentaron en el 60%, quedándose en un 46.66%. En cuanto a las mialgias, se presentaron sólo 8 casos (53.33%) en cada grupo, cediendo esta sintomatología en 3 pacientes dentro del grupo de indometacina (37.5%) y 6 pacientes (75%) para AAS (Figs. 3 y 4).

Las diferencias entre los dos grupos en cuanto a sintomatología no fueron estadísticamente significativas por prueba de Chi cuadrada.

En la Tabla 1 se señalan las causas de Eritema nudoso encontradas en el presente estudio. Se registraron 12 casos de faringoamigdalitis, lo que corresponde al 40% del total de los pacientes, aislándose los siguientes microorganismos:

Streptococo α -hemolítico, en combinación con *Branhanella catarralis*, *Edwarsiella sp.* y *Staphilococo aureus*, *Streptococo B hemolítico*, *Kebsiella pneumoiae* y *E. coli*.

En cuanto al uso de medicamentos se registraron 6 casos (20%) con este antecedente, en 5 de ellos se mencionó el uso de anticonceptivos orales y la 6ª correspondió a una paciente femenina con enfermedad articular degenerativa que estaba bajo control con indarizona, medicamento que contiene una combinación de indometacina y dexametasona.

Se observaron 4 casos en los que se documentó infección de vías urinarias (13%), aislándose en todos estos casos *Escherichia coli* + de 100,000 colonias.

En 3 casos la única sospecha diagnóstica fué la presencia de dermatofitos, con afección ungueal y plantar, realizándose a todos ellos exámen directo que reportó filamentos.

En 2 casos (6%), se documentó infección enteral por *Giardia lamblia*, aislada mediante coprocultivo.

Se comprobó un caso de tuberculosis pulmonar mediante baciloscopias en expectoración, mostrándo la Rx de tórax nódulo en pulmón izquierdo en la parte basal, además de PPD positivo.

Se presentó una paciente femenina de 40 años de edad con cuadro de vulvovaginitis crónica de 2 años de evolución y presencia de Eritema nudoso. Se le realizó exudado vaginal aislándose de éste *Klebsiella pneumoniae*, recibiendo tratamiento específico con buenos resultados. Se tuvo la sospecha de enfermedad de Behcet en un paciente masculino de 20 años de edad quien acudió con cuadro de Eritema nudoso de 2 semanas de evolución, quien además presentaba úlceras orales, artralgias de muñecas y rodillas y tenía como antecedente el haber presentado úlceras en región genital, desafortunadamente ya no acudió a consulta para completar su estudio.

Discusión.

De acuerdo con lo reportado en la literatura de nuestro estudio de 30 pacientes de Eritema nudoso no hanseniiano, 28 correspondieron al sexo femenino, esto es el 93.33% y sólo 2 al sexo masculino, esto es el 6.66% (1,2,4,5).

El promedio de edad fué de 28 años. En cuanto a la topografía de las lesiones en el 100% de los casos se presentaron en piernas, algunos casos en muslos y sólo en 2 hubo extensión a brazos. Hablando de la morfología, todos los pacientes presentaron nudosidades y no se observó la presentación de placas eritematosas.

En cuanto a la sintomatología que acompaña a este padecimiento, el dolor se presentó en el 100% de los casos, de acuerdo con los reportes de la literatura. En cuanto al edema en la mayoría de los estudios no se habla de este signo, sólo hay una referencia en un estudio realizado por la Dra. Coello en 17 pacientes. Reportó este signo en un 76.4% (5). En nuestro estudio, este signo se presentó en el 100% de los pacientes, aunque en diferente grado.

En lo que se refiere a las artralgias, para el grupo de indometacina se presentaron inicialmente en el 66.66% y para el grupo de AAS en el 66%. La literatura mundial reporta este signo con una frecuencia de presentación entre el 63 y 70%. En el estudio ya citado anteriormente en población mexicana, se presentó en un 59% y en otro estudio realizado en el Centro Dermatológico Pascua, en un grupo de 15 pacientes se reporta en un 50% (1).

La presencia de mialgias no se reporta en porcentajes por los diferentes autores. En nuestro estudio se encontró en el 53.33% de los pacientes para ambos grupos.

En cuanto a la etiología, para el grupo de indometacina encontramos casos de faringoamigdalitis en el 53.33% de los casos, esto es en 8 pacientes, no aislándose en ninguno de éstos al *Streptococo hemolltico* y para el grupo de AAS hubo 4 casos de faringoamigdalitis correspondiendo al 26.7%, aislándose en 2 casos *Streptococo B hemolltico*. Esto hace un total de 12 de los 30 pacientes estudiados. En el reporte ya citado de 15 pacientes, 7 de ellos con cuadro de faringoamigdalitis se pudo aislar *Streptococo B hemolltico*, siendo esta alteración la causa de Eritema nudoso no hanseniano más frecuente en dicho estudio, y en el estudio de la Dra. Coello, de 17 pacientes en 8 se encontraron alteraciones en el exudado faríngeo, aislándose sólo en 2 casos *Streptococo B hemolltico* y en los otros 6 *Streptococo hemolltico* con otras combinaciones, como en nuestro estudio (5).

En EUA se reporta que la faringoamigdalitis por *Streptococo* es la causa más frecuente de Eritema nudoso no hanseniano, con lo que también concuerda nuestro estudio (22,23,24).

El segundo lugar en nuestro estudio lo ocuparon los medicamentos, encontrándose el antecedente de toma de anticonceptivos orales en 4 pacientes y en una el uso de indarizona.

El uso de anticonceptivos orales es un factor bien conocido como productor de Eritema nudoso. En cuanto a la indarizona es una combinación de indometacina y dexametasona y se conoce que la indometacina puede producir Eritema nudoso.

Otro factor que ya había sido reportado en población mexicana, y que se encontró ocupando el tercer lugar entre nuestros pacientes, es la onicomiosis y la tiña de pies, reportándose en un estudio previo como agente al *T. rubrum* (5). Aunque el Querion de Celso es el cuadro más relacionado con la producción de Eritema nudoso, según lo reportado por diferentes autores (22).

El hallazgo en los coprocultivos de *G.lambli*a como posible factor etiológico de esta patología ya había sido reportado previamente por la Dra. Coello, quien en su grupo de 17 pacientes, aisló en 4 casos *G. lambli*a. En nuestro estudio se aisló en 2 casos.

La enfermedad de Behcet es una causa bien conocida de Eritema nudoso, desafortunadamente nuestro paciente sospechoso abandonó el estudio.

En una paciente con cuadro de vulvovaginitis crónica se aisló del exudado vaginal *Klebsiella pneumoniae*, respondiendo muy bien al tratamiento etiológico y sintomático, siendo el Eritema nudoso un síndrome tan diverso, habría que tomar también este factor en consideración.

La tuberculosis pulmonar, de la cual tuvimos un caso, es desde hace mucho tiempo bien conocida como factor causal de Eritema nudoso.

En cuanto al uso de los 2 medicamentos para tratamiento sintomático de Eritema nudoso no hanseniano, se esperaba obtener mejores resultados con el uso de indometacina, considerando que este medicamento es más potente como inhibidor de prostaglandinas en comparación con AAS, dado que en la patogenia del Eritema nudoso está implicado el depósito de complejos inmunes en las septos de grasa, lo que produce una intensa reacción inflamatoria con liberación de prostaglandinas, lo que a su vez, produce necrosis grasa con liberación de ácidos grasos, lo que proporciona un precursor adicional para la síntesis de prostaglandinas, por lo que podemos concluir que éstas juegan un papel muy importante en la patogenia de Eritema nudoso. Sin embargo, pudimos observar que con los 2 medicamentos se obtuvo una reducción importante del número de lesiones, considerando, para indometacina un número inicial de lesiones en promedio de 23 9, llegándose a 1 1, y para AAS inicialmente 20 7 y finalmente 3.9 3.9, sin que hubiera diferencia estadísticamente significativa entre los 2 medicamentos.

El dolor para el grupo de indometacina se resolvió en el 73.34% y para el de AAS en el 66.6%. En cuanto al edema, se observó que en más del 50% de los pacientes se resolvió. Las atralgias se resolvieron en el 50% con los dos medicamentos y las mialgias cedieron en un 40% para el grupo de indometacina y en un 75% para el grupo de AAS.

Conclusiones.

- Para el tratamiento sintomático de Eritema nudoso no hanseniano, tanto la indometacina como el AAS, son medicamentos útiles, sin que se encontrara una

diferencia estadística significativa entre los 2 para los parámetros establecidos (número de lesiones, dolor, artralgiyas y mialgias). Sin olvidar la evolución natural del padecimiento y que los pacientes recibieron tratamiento etiológico después de 2 semanas de haber recibido dichos medicamentos.

- El hecho de que la indometacina no haya resultado más eficaz que el AAS en el tratamiento sintomático de dicho padecimiento, indica que además del mecanismo de hipersensibilidad tipo 3 y la liberación de prostaglandinas involucrado en su patogenia debe haber otros factores aún desconocidos.
- También concluimos, que la Giardia lamblia, los dermatofitos, la infección de vías urinarias y la vulvovaginitis, deben ser considerados como posibles agentes etiológicos de Eritema nudoso no hanseniano, apoyando los dos primeros factores, estudios previos.

ETIOLOGIA

	INDOMETACIN	AAS	TOT.
1. FARINGOAMIGDALITIS	8	4	12
Streptococo ~ hemolítico	7	1	8
Streptococo <i>B</i> hemolítico	0	3	3
Staphilococo aureus	1	0	1
2. MEDICAMENTOS	1	5	6
Anticonceptivos	1	4	5
Indarzona	0	1	1
3. INFECCION DE VIAS URINARIAS	2	2	4
E.coli + 100,000 cols.	2	2	4
4. DERMATOFITOIA	3	0	3
Filamentos	3	0	3
5. INFECCION ENTERAL	0	2	2
Giardia lamblia	0	2	2
6. TB. PULMONAR	0	1	1
M. tuberculosis	0	1	1
7. VULVOVAGINITIS	1	0	1
Klebsiella pneumoniae	1	0	1
8. ENF. BEHCET (sospecha)	0	1	1

DISTRIBUCION POR SEXO

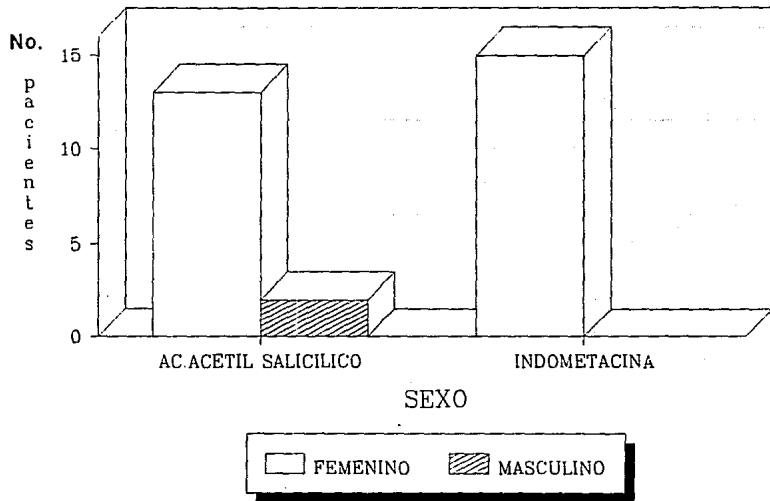


Figura 1.

DISTRIBUCION POR EDADES

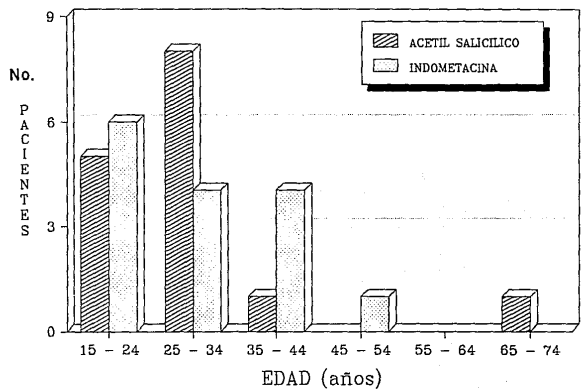
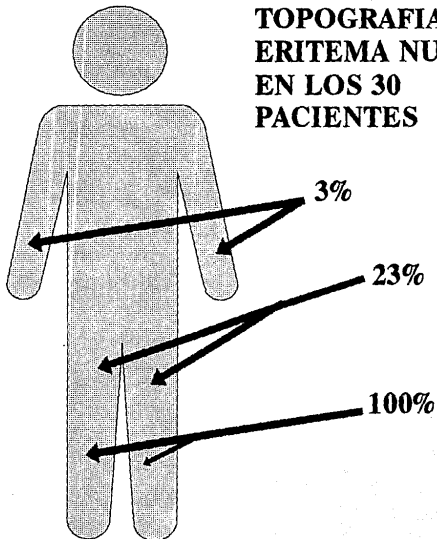


Figura 2.

**TOPOGRAFIA DEL
ERITEMA NUDOSO
EN LOS 30
PACIENTES**



DIAG 1

SINTOMATOLOGIA EN EL GRUPO CON INDOMETACINA

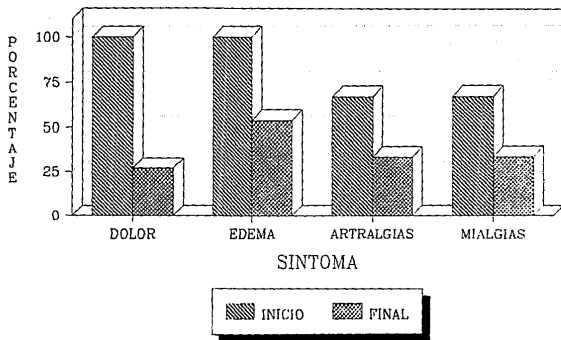


Figura 3.

SINTOMATOLOGIA EN EL GRUPO CON AC. ACETIL SALICILICO

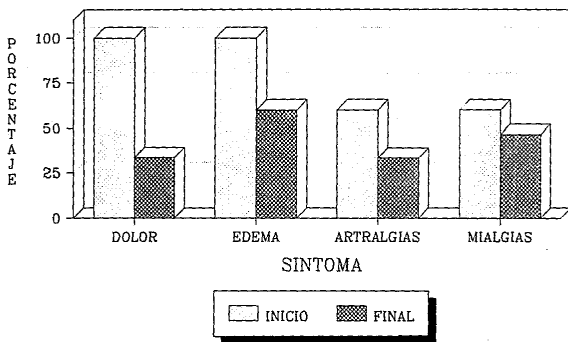


Figura 4.

Referencias.

- 1.- Rodríguez V. Eritema nudoso no hanseniano, a propósito de 15 casos. Tesis. México, D.F. 1983: 1-120
- 2.- Fitzpatrick T, Eisen A, Wolf K. y cols. Dermatología en Medicina General. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1988: 1290-3
- 3.- Saul A. Lecciones de Dermatología. 10ª Ed: Méndez Cervantes, 1983:62
- 4.- Rook A. Wilkinson DS, Ebling FJG et al. Tratado de Dermatología. Barcelona: Doyma, 1989: 1265-73
- 5.- Coello M.B. Estudio comparativo del efecto terapéutico entre yoduro de potasio y placebo en el Eritema nudoso. Tesis. México, D.F. 1987: 1-98
- 6.- Saul A. Manifestaciones agudas de la Lepra. Dermatología Rev. Mex. 1989; 4:256-261
- 7.- Lauhio A, Repo H, Nyberg M, et al. Erythema nodosum and conjunctivitis triggered by enteritis due to Salmonella typhimurium. Sc and J Infect Dis. 1988;2:221-3
- 8.- Steckelberg JM, Terrell CI, Edson RS. Laboratory acquired Salmonella typhimurium enteritis: association with erythema nodosum and reactive arthritis. Am J Med 1988;5:705-7
- 9.- Lauhiop A. Repo H Nyberg M, et al. Erythema nudoso. Duodecim 1988;7:540-3
- 10.- Collingnon P, Jenkins B, Weingarten I. Salmonella typhimurium enteritis and Erythema nudosum. Am J Med 1989;6:642
- 11.- Aleixandre FA, Carrera González V. Erythema nudosum associated with Salmonella enteritidis gastroenteritis in little girl. An Esp pediatr 1987;3:213-4
- 12.- Hudson M, Smith C. Erythema nodosum after two separate infective stimuli. Is the host more important than the stimulus, J Infect 1989;2:185-6
- 13.- Weber L. Yersinia exanthema. Hautarzt 1988;12:773-8
- 14.- Menge H. Extraintestinal manifestations of Yersinia enterocolitica enteritis. Dtsch Med Wochenschr 1987;7:266-7
- 15.- Prohli P, Hanselmann R, Koelz HR. Erythema nodosum in Campylobacter jejuni colitis. Schweiz Med Wochenschr 1990;25:946-7
- 16.- Pérez JL, Martínez LU, Fernández E, et al. Erythema nodosum and brucellosis. Med Clin 1988;4:181
- 17.- Varela AC, Santilla LT, et al. Erythema nodosum in brucellosis. Med Clin 1988;11:437

- 18.- Pippi L, Toti M, Marchi B, et al. A case of erythema nodosum in tularemia. *Quad Selavo Diagn* 1988;1;4:165-70
- 19.- Silber TJ, Kestrinakis M, Taube O. Pustular red nodules and syphilis. *Sex Transm Dis* 1987;1:52-3
- 20.- Heras C, Borbujo J, Pizarro A, et al. Erythema nodosum caused by kerion of the scalp. *Clin Exp Dermatol* 1990;4:317-8
- 21.- Coffernils M, Ravez P, Riviere A, et al. Aspergillus colonized with erythema nodosum. *Rev Mal Respir* 1990;2:173-4
- 22.- Erntell M, Ljunggren K, Gadd T, et al. Erythema nodosum a manifestations of Chlamydia pneumoniae infection. *Scand J Infect Dis* 1989;6:693-6
- 23.- Marchand C, Ganier F, Cetre JC, et al. Anal Lymphogranuloma venereum with erythema nodosa. Apropos of a case. *Ann Dermatol Venereol*; 1987;65-9
- 24.- Watson DJ, Parker AJ, Macleod T, et al. Lymphogranuloma venereum of tonsil. *J Laryngol Otol* 1990;4:331-2
- 25.- Spera JB, Kessler HA, Dworin A, et al. Erythema nodosum associated with acute cytomegalovirus mononucleosis in an adult. *Arch Intern Med* 1988;2:323-4
- 26.- Domingo P, Ris J, Martínez E, et al. Erythema nodosum and hepatitis c. *Lancet* 1990;336:1377
- 27.- Rogerson SJ, Nye FJ. Hepatitis vaccine associated with erythema nodosum and polyarthritis. *BMJ* 1990;6747:345
- 28.- Goolsby PL. Erythema nodosum after recombinant HB hepatitis B vaccine. *N Engl J Med* 1989;17:1198-9
- 29.- Conget K, Mallolar J, Mensa J, et al. Erythema nodosum and Q fever. *Arch Dermatol* 1987;7:867
- 30.- Veale D, Fitzgerald O. Acute sarcoid arthropathy an infective cause. *Br J Rheumatol* 1990;2:158-9
- 31.- Selroos O, Klokars M. Relation between clinical stage of sarcoidosis and serum values of angiotensin converting enzyme and beta 2 microglobulin. *Sarcoidosis* 1987;4:13-7
- 32.- Andresenm, Fardella C, Prat G, et al. Erythema nodosum as initial manifestation of sarcoidosis. *Rev Med Chil* 1987;5:452-5
- 33.- Terrein AS, Krumholts S, et al. Assessment of serum angiotensin converting enzyme as a marker of activity in sarcoidosis: a study of 31 patients with erythema nodosum. *Mt Sinai J Med* 1987;2:144-6

- 34.- Bradinas F, Mana J, Fernández F. Recurrent sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1989;1:63-4
- 35.- Thielemans P, Jann E. Chronic meningitis associated with limp node sarcoidosis. *Acta Clin Belg* 1988;5:339-44
- 36.- Hafner R. Behcet syndrome in childhood. *Rheumatol* 1987;4:174-8
- 37.- Chun S, Su W, Lee S, et al. Erythema nodosum like lesion in Behcets syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol*;1989;5:259-65
- 38.- Honma T, Bang D, Saito t, et al. Ultrastructure of lymphocyte, media ted fat cell lysis an erythema nodosum like lesions of Behcets syndrome. *Arch Dermatol* 1987;12:1 650-4
- 39.- Wiraben r, Dopre A. Erythema nodosum following thalidomide therapy for Behcet disease. *Dermatológica* 1988;2:107
- 40.- Reverter JC, Coca A, Font J, et al. Erythema nodosum and pulmonary solitary nodule as the first manifestations of a non Hodgkins lymphoma. *Br. J. Dis. Chest* 1987;4:397-9
- 41.- Junca P, Flores L, Ojanguren I, et al. Lennert Lymphoma and erythema nodosum. *Med Clin bare* 1987;2:82
- 42.- Thomson GT, Koystons EC, Sturbeon JP, et al. Erythema nodosum and non Hodgkins. *J Rheumatol* 1990;3:383-5
- 43.- Poradi A, Cestari R, Rebora A. Erythema nodosum as the presentig symptom of gastric centrofillicular lymphoma. *Int J Dermatol* 1989;5:336-7
- 44.- Rankin GB. Extraintestinal and systemic manifestation of inflamatore bowel disease. *Med Clin North Am.* 1990;1:39-50
- 45.- Schorr Lesnik B, Brondt L, et al. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1988;3:216-23
- 46.- Arcias E, García S. Cutaneous manifestations of ulcerative colitis. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 1987;3:185-97
- 47.- Ruiz R, Winkelman RK. Erythema nodosum and diverticulitis. *Arch Dermatol* 1990;9:1242-3
- 48.- Bridges J, Graziano FM, Calhoun W, et al. Hyperpigmentations neutrophilic alveolitis, and erythema nodosum resultin from minocycline. *J Am Acad Dermatol* 1990;5:959-62

- 49.- Wintein A, Bujak D, Mittelma A, et al. Erythema nodosum in a patient with renal cell carcinoma treated with interleukin 2 and lymphokine-activated killer cells. *Jama* 1987;3120-21
- 50.- Peret A, Sabrina M, Fernando J, et al. Erythema nodosum and pregnancy. *Rev Clin Esp* 1988;4:236-7
- 51.- Kircha W, Kasperk EM, Proppe D, et al. Various clinical manifestations with a dentogenic causes. *Med Clin* 1988;23:790-4
- 52.- Kirch W, Kasperk EM, Proppe D, et al. Different clinical manifestations with dental causes. *Zahnärztl Mitt* 1988;78:2700-3
- 53.- Delgado M, Inglada G, Sánchez H, et al. Sweet syndrome: presentation of an atypical case and review of the literature. *Rev Cin Esp* 1989;5:246-9
- 54.- Schlegel G, Kicswetter P, et al Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) and erythema nodosum in Crohn disease. *Hautarzt* 1990;7:398-401
- 55.- Fancienc G. Erythema nodosum and Bergers disease. *Dermatologico* 1988;177:132-8
- 56.- Adams OH, Hubscher SG, Scott DG. Granulomatous mastitis a rare cause of erythema nodosum. *Postgrad Med J* 1987;63:581-2
- 57.- Berger TG, Tappero J. Traumatic plantar erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 1989;20:701-2
- 58.- Calabrese LH. Cutaneous vasculitis, hypersensitivity vaculitis, erythema nodosum, and pyoderma gangrenosum. *Curr Opin Rheumatol* 1990;2:66-9
- 59.- Otriz F, borrego H y cols. Paniculitis y defecto de alfa 1 antitripsina. Presentación de 3 casos. *Actas Dermo SI* 1990;495-500
- 60.- Dabski K, Winklermann RK. Histopathology of erythema nodosum in patients with coexistin lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:131-2
- 61.- Almeida P, Winkermann RK. Septal granulomatosis panniculitis: comparison of the pathology of erythema nodosum migrans (migratory panniculitis) and chronic erythema nodosum. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:477-83
- 62.- Sánchez E, Sanz V, de Diego V. Miescheris radial granuloma. A characteristic marder of erythema nodosum. *Am J Dermatopathol* 1989;11:434-42
- 63.- Lever WF, Lever SG. Histopatología de la piel. Argentina: Inter-Médica, 1988:231-33
- 64.- Fernández L. Tratamiento de la paniculitis. *Piel* 1991;6:290-295
- 65.- Lichtenstein J, Flowers F, et al. Nosteroidal Antinflammatory Drugs. Their use in Dermatology. *International Journal of Dermatology*;1987;26:80-87

- 66.- Rodríguez C. Vademecum académico de medicamentos. México:UNAM, 1984:449-450
- 67.- Goodman GA, Goodman LS, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México:Médica Panamericana, 1981:678-715