

ANTIBACTERIANOS EN DERMATOLOGIA: NUEVOS USOS

*Dra. Carmen Obregón**

Obregón, C. **Antibacterianos en Dermatología: Nuevos usos.** Derm Venez 1996; 34: 43-52

RESUMEN

Los efectos de los antibióticos sobre el proceso de la inflamación, bien sea a nivel de la quimiotaxis, migración, adherencia y producción de intermediarios oxigenados por parte de los polimorfonucleares neutrófilos, así como su influencia sobre diversas enzimas como las colagenasas, han llevado a que se les utilice cada vez con más frecuencia, en ciertas patologías dermatológicas en las que el proceso inflamatorio juega un papel patogénico fundamental tales como el acné vulgar, el acné rosácea, las dermatosis neutrofilicas, algunas enfermedades ampollares como el pénfigo, el penfigoide, y otras entidades, cuyo tratamiento convencional es a base de drogas esteroideas o inmunosupresoras, que provocan gran número de efectos colaterales indeseables, en las que la asociación del antibiótico permita poder usarlas a dosis menores. En el presente trabajo, se revisan la farmacología e indicaciones de los antibióticos más comúnmente usados con este fin en el campo dermatológico.

ABSTRACT

The effects of antibacterials upon the inflammatory process in diseases such as acne, rosacea, neutrophilic dermatoses and some blistering diseases like pemphigus and pemphigoid, have led to their use more frequently in the treatment of these diseases and also in other entities on which conventional treatment is based on esterooids or immunosuppressive drugs which have many serious untoward effects. In this paper we review the pharmacology and indications currently used in such diseases.

INTRODUCCION

Desde hace algunos años se han venido describiendo nuevos efectos de tipo inmunomodulador, ejercidos por drogas que clásicamente se han utilizado por su propiedad de ser antibióticos, abriendo nuevos horizontes, tanto para la investigación de laboratorio, con el fin de determinar el basamento de tales hallazgos, como para el clínico, quien cuenta ahora con una batería de medicamentos ampliamente conocidos, y probados en

seres humanos, para la terapéutica de patologías de etiología inflamatoria hasta ahora sólo tratadas con drogas esteroideas e inmunosupresoras. En el presente trabajo, se revisarán los antibióticos actualmente más usados en el área dermatológica por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio, y se acotan cuáles son sus indicaciones más comunes.

TETRACICLINA

Es un antibiótico derivado de *Streptomyces aureofaciens*, aunque puede ser obtenido en forma semisintética a partir de la oxitetraciclina (como p., ej. la meclociclina).

Debe ser almacenada en envases resistentes a la luz y a la humedad.

Farmacocinética:

Absorción: vo: 75-80% alcanzando niveles séricos de 1,5-2,2 mg/ml en 2-4 horas (con dosis de 250 mg). Los alimentos reducen su absorción intestinal (en un 50% ó más), al igual que los antiácidos que contienen cationes (Zn», Al'», Ca», Mg»), susceptibles de ser quelados por el antibiótico²⁷.

Tópica: La droga penetra en el folículo pilosebáceo cuando se halla suspendida en un vehículo con n-decilmethylsulfóxido, llegando a obtenerse nive-

* Médico Dermatólogo, Servicio de Dermatología HUC.

les séricos menores de 0,1 mg/ml. Con vehículos hidroalcohólicos no se le ha visto absorción, ni siquiera a nivel del estrato córneo^(15, 27).

Eliminación: v1 /2: 6-12 horas (en casos de insuficiencia renal puede llegar a 57-120 horas).

Se excreta por vía renal, por filtración glomerular (48-60% como droga activa en la orina a las 72 horas), y por vía intestinal, por quelación en el intestino y excreción biliar.

Mecanismo de acción:

1. Antibacteriano. Inhibe la síntesis de proteínas, al unirse en forma reversible a la subunidad 30s del ribosoma, impidiendo la fijación del RNA transferasa transportador de aminoácidos. Actualmente hay indicios de que puede afectar la membrana citoplasmática. Usualmente es bacteriostática aunque puede ser bactericida a altas dosis.

2. Antiinflamatorio:

a) Disminuye la capacidad de migración y la quimiotaxis de los neutrófilos a dosis terapéuticas (0,1 a 10 mg/ml de suero)^(8, 26), lo cual ha sido demostrado tanto in vitro, usando cámaras de Boyden^(18, 19), como in vivo, usando cámaras fijadas con adhesivo a la pie 1(18). En un ensayo in vivo, usando tetraciclina tanto tópica como vía oral se observó que reducía la inflamación producida por el iodato de potasio al 40%, hasta en un 80%⁽³⁴⁾. El mecanismo por el cual se produce este efecto no está bien dilucidado aún pero se han propuesto varias explicaciones⁽³⁰⁾

i. Alteración de la glicólisis aerobia del neutrófilo, necesaria para la producción de energía que sustente el movimiento de la célula (pero en ciertos estudios no se ha visto que el con

sumo de glucosa se vea afectado en forma mensurable por la presencia de la tetraciclina).

ii. Disminución de la síntesis de citocromo-oxidasa; y
iii. Alteración de la membrana del leucocito.

b) Disminuye la capacidad de fagocitosis del leucocito polimorfonuclear. Este efecto se ha atribuido a que el antibiótico se une formando un complejo con los cationes divalentes de la membrana, necesarios para la función fagocítica, y la generación de metabolitos oxigenados reactivos durante la misma^(18, 26).

c) Inhibición del sistema del complemento: la tetraciclina puede inhibir la conversión de C3 en sus derivados activos cuando se activa la vía alterna del complemento^(9, 26).

d) Inhibición de la lipasa del P acnes en forma no competitiva, mediante su débil enlace a la molécula de la enzima. También se ha visto en algunos experimentos que puede ligarse a la lipasa pancreática⁽²⁶⁾.

e) Inhibición de la actividad de las colagenasas: las colagenasas son metaloproteinasas que degradan el colágeno, por lo cual tienen un importante papel en enfermedades periodontales, artritis reumatoidea y melanoma. La tetraciclina se une a los cationes metálicos de la enzima (Ca²⁺, Zn²⁺), provocando que ésta pierda su conformación, y su capacidad de hidrólisis. Además, tal parece que la minociclina también inhibe la síntesis de prostaglandinas, que son estimulantes de las colagenasas^(26, 42).

f) Ligan al anión superóxido, que se genera durante la cadena respiratoria, y además previenen el metabolismo oxidativo de los lípidos⁽²⁶⁾.

g) Inhibición de la producción de anticuerpos por los linfocitos B (in vitro). Hay un estudio en el que reportan, que el descenso observado en los títulos de anticuerpos en la sustancia intercelular, posterior al tratamiento de enfermedades ampollares con tetraciclina más nicotinamida apoya la teoría de la supresión de los linfocitos B⁽¹²⁾.

h) En trabajos sobre el tratamiento del pénfigo y penfigoide ampollar también proponen que la tetraciclina ejerce cierto efecto inhibitorio sobre la migración de los eosinófilos.

i) A la tetraciclina también se le ha descrito un efecto modulador de los niveles de IL-1 a nivel de los comedones, lo cual puede ayudar en el control del proceso inflamatorio, y en la cicatrización más efectiva del epitelio folicular dañado⁽¹⁶⁾.

3. Otros efectos:

a. Como agente esclerosante en derrames pleurales, pericárdicos, e hidroceles de etiología maligna. También en el tratamiento de quistes tiroideos recurrentes y fístulas cutáneo-biliares⁽²⁶⁾.

b. Estimulación de la fijación de las células de la mucosa gingival a las raíces dentales⁽²⁶⁾.

Espectro:

- Gram positivos: Bacillus anthracis, Actynomices israelii, C. perfringens y tetani. Listeria. Nocardia y P acnes.

- Gram negativos: Bordetella pertussis, Brucella, H. influenzae y ducreyia, N. gonorrhoeae y meningitides, Pasteurella, Shigella, V. cholerae.

- Microorganismos misceláneos. Rickettsia, Clamydia trachomatis y psytaci, Mycoplasma pneumoniae y Ureaplasma urealiticum.

- Espiroquetas: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Treponema pallidum* y *peritenuae*.
- *Mycobacterium fortuitum* y *marinum*.
- *Ballantidium coli*.

Usos en Dermatología

A) Como antibiótico^(15,27)

1. Infección por *Clamidia* y *Ureaplasma*.
2. Gonorrea y LUES (como alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina mayores de 8 años de edad).
3. Granuloma inguinal.
4. Enfermedad de Lyme.
5. Actinomicosis (como alternativa).
6. Profilaxis en víctimas de abuso sexual.

B) Como inmunomodulador⁽²⁶⁾

1. Acné^(16,26,35). Además de su acción antibacteriana sobre el *P. acnes*, también produce:
 - a. Disminución de la concentración de ácidos grasos libres en el sebo, sin afectar la producción del mismo.
 - b. Inhibición de las lipasas del *P. acnes*.
 - c. Disminución de la producción de factores quimiotácticos por el *P. acnes* y sus derivados.
 - d. Inhibe la quimiotaxis de los neutrófilos, disminuyendo así la formación de pústulas e infiltrados inflamatorios. En estos casos se recomienda el uso de doxiciclina o minociclina, a dosis de 50-100 mg diarios.
2. Rosácea: es efectivo en el control de esta enfermedad en el 80-87% de los pacientes^(14,26), reportándose también su uso exitoso en la dermatitis perioral^(29, 59). Puede usarse tanto tópica como vía oral^(14,58,59)
3. Pioderma gangrenoso: se le ha visto efecto beneficioso en varios ensayos, planteándose que pue-

da ser debido a la alteración de la función de los neutrófilos⁽²⁶⁾.

4. Prurigo pigmentosa: enfermedad inflamatoria caracterizada por pápulas eritematosas pruriginosas con pigmentación reticular en pecho, espalda y cuello. Se ha usado como terapia alternativa cuando no se puede usar dapsona, con resultados satisfactorios⁽²⁶⁾.
5. Telangiectasias: se halló el reporte de 2 casos de telangiectasia progresiva esencial en los que se ha logrado buena respuesta⁽²⁶⁾.
6. PLEVA: se ha probado en dos ensayos con pacientes que no han respondido a la prednisona, observándose remisión sin recidivas en un gran porcentaje de pacientes seguidos durante 6 meses⁽²⁶⁾.
7. Paniculitis: sobre todo en aquellos pacientes con déficit de alfa1-antitripsina, dado su propiedad de anticologenasa⁽²⁶⁾.
8. Pustulosis palmaris et plantaris⁽²⁶⁾.
9. Papiomatosis confluyente y reticulada: dos casos reportados en Francia con completa remisión de las lesiones^(26,41).
10. Penfigoide ampollar, es una enfermedad ampollar de mayor incidencia en la sexta y séptima décadas de la vida, que usualmente amerita tratamiento con esteroides, y drogas inmunosupresoras, problemáticas para personas de edad avanzada, quienes con frecuencia presentan patologías de base tales como la diabetes, hipertensión, osteoporosis e insuficiencia cardíaca congestiva. Dado sus propiedades antiinflamatorias, se ha utilizado la tetraciclina en combinación con Nicotinamida con resultados satisfactorios, y disminución de los efectos colaterales. Su mecanismo de acción ha planteado la inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos, y eosinófilos, que usualmente se acu-

mulan en las ampollas subepidérmicas, además de la inhibición de la liberación de la histamina por la acción de la nicotinamida^(4, 12, 20, 26, 42, 48).

11. Pénfigo: enfermedad ampollar que generalmente requiere tratamiento con esteroides sistémicos y drogas inmunosupresoras, con alta nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y mielotoxicidad, motivo por el cual se está intentando hallar alternativas terapéuticas menos tóxicas. Dado su efecto beneficioso reportado para el penfigoide ampollar, se ha probado la combinación tetraciclina-nicotinamida en estos pacientes, hallando que puede servir como alternativa al esteroide, en casos de pénfigo foliáceo o eritematoso (superficiales), y como coadyuvante, para disminuir las dosis de esteroide en el pénfigo vulgar. El mecanismo de acción en estos casos se cree es por la migración de neutrófilos y eosinófilos, impidiendo así la formación de infiltrado inflamatorio en la piel, y por la inhibición de la transformación blástica de los linfocitos B (efecto visto in vitro)⁽¹²⁾.
12. Dermatitis lineal por Ig A: Se ha usado la combinación de tetraciclina más nicotinamida, con resultados esperanzadores. Se cree que actúan mediante la inhibición de los polimorfonucleares neutrófilos⁽¹²⁾.
13. Micosis fungoide: se han reportado dos casos de regresión de los tumores con el uso coadyuvante de tetraciclina; la erradicación de cierto antígeno bacteriano con el uso del antibiótico se ha propuesto pueda ser la explicación⁽²⁶⁾.
14. Epidermolisis ampollar distrófica: en estos pacientes, se ha hallado cantidad excesiva de colagenasas, por lo que el efecto anti-

colagenasa de la tetraciclina es beneficioso para suprimir la formación de ampollas en estos pacientes⁽²⁶⁾.

Efectos colaterales^(15, 20, 26, 27):

1. Gastrointestinales: náuseas, vómitos, epigastalgia, colitis pseudomembranosa.
2. Reacción de hipersensibilidad: rash, eritema multiforme, urticaria, eosinofilia, asma, anafilaxia, eritema fijo medicamentoso.
3. Dermatológicos: fotosensibilidad, onicolisis y decoloración de las uñas, dermatitis exfoliativa.
4. Renal: Síndrome de Fanconi, reversible (proteinuria, poliuria, aminoaciduria, hipokalemia), por el uso de preparados vencidos o mal conservados.
5. Hepatotoxicidad: infiltración grasa.
6. Hematológicos: leucopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica.
7. Reacción de Jarisch-Herxheimer: cefalea, fiebre, escalofrío, mialgias, leucocitosis. Causada por el pirógeno o endotoxina de los microorganismos fagocitados.
8. Sistema nervioso: fotofobia, vértigo, ataxia.
9. Local (tópico): ardor, sobreinfección (foliculitis a bacterias gram negativas, candidiasis).
10. Niños: retardo del desarrollo óseo, coloración de los dientes.

ERITROMICINA

Antibiótico macrólido producido por el *Streptomyces erythreus*. Azitromicina y Claritromicina son macrólidos semisintéticos que poseen penetración celular y mayor resistencia a los ácidos orgánicos.

Farmacocinética:

Su estabilidad es buena a pH 6-8; pero a pH menores de 5.5 pierde su actividad.

Absorción: Su absorción vía oral es principalmente en el duodeno. La biodisponibilidad depende del tipo de preparado administrado (el Estolato es más estable y mejor absorbido que el Etil succinato, y éste más que el Estearato), la presencia de alimentos, y la velocidad del vaciado gástrico (mayor o menor exposición a los ácidos gástricos). Niveles séricos terapéuticos: 0,1-2 mg/ml^(15, 27)

Distribución: en todos los tejidos y fluidos, excepto el sistema nervioso central. Alcanza buenos niveles en bilis, secreciones del oído medio, semen, y líquido prostático, y se ha visto puede atravesar la placenta y pasar a leche materna.

Eliminación: V1 /2: 1,5-2 horas, es metabolizada en el hígado, por desmetilación a compuestos inactivos, y su excreción es principalmente biliar, aunque puede excretarse en orina en pequeñas cantidades⁽²⁷⁾

Mecanismo de Acción:

1. Como antibacteriano: Inhibe la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50s del ribosoma, impidiendo así la colocación del RNA de transferencia que transporta los aminoácidos y los concatena para formar la cadena peptídica. Es esencialmente bacteriostático, aunque puede ser bactericida a altas dosis.
2. Como antiinflamatorio: No bien dilucidado, pero se cree tiene efecto supresor en la producción de factores quimiotácticos de neutrófilos por parte de las bacterias^(19, 22, 24, 39)
Espectro: Gram-positivos: Cocos (*Stafilococos*, *Streptococos*), Bacilos (*B. anthracis*, *Corynebacterium*, *Clostridium*, *Listeria*); Gram-negativos: Cocos (*Neisseria*), Bacilos (*H. Influenzae*, *Legionella*, *Pasteurella*,

Brucella). Microorganismos misceláneos: *Clamidia*, *Actinomyces*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Rickettsia*, *Treponema*, *Borrelia*, *Mycobacterium kansasii*.

Usos en Dermatología

- A) Como antibiótico:
 1. Infecciones leves a moderadas de piel y tejidos blandos por *Streptococcus pyogenes*.
 2. Infección por *H. ducreyi* (chancroide).
 3. LUES primaria, secundaria o latente de menos de un año de evolución, en pacientes alérgicos a la Penicilina que no pueden recibir Tetraciclina.
 4. Enfermedad de Lyme: alternativa a la tetraciclina.
 5. Pacientes con Gonorrea asociada con infecciones a *Clamidia*. Como alternativa en pacientes embarazadas o menores de 8 años, o alérgicos a la tetraciclina.
- B. Como antiinflamatorio:
 1. Acné: ejerce efecto supresor en la producción de factores quimiotácticos que atraen neutrófilos por parte de la bacteria del comedón
 2. Penfigoide ampollar: hay un trabajo en el cual reportan 2 casos tratados circunstancialmente con Eritromicina por infecciones sobre agregadas, con remisión de la enfermedad ampollar al usarla, y recaída al suspender el tratamiento con nueva mejoría al reiniciarlo. Sugieren los autores, que tal observación podría deberse a la inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y/o eosinófilos, o bien a que mediante la eliminación del *Stafilococo* o el *Streptococo*, se impida la formación de inmunocomplejos tipo IgE, planteándola como posible alternativa terapéutica en

aquellos pacientes en los que el uso de esteroides sistémicos se halle limitado. Estos casos fueron tratados con Eritromicina V.O. 250 mgs. QID más esteroides tópicos⁽²¹⁾.

Efectos colaterales:

1. Gastrointestinales: aumento de la peristalsis, dolor abdominal, náusea, vómito.
2. Disfunción hepática ante un tratamiento prolongado.
3. Local (aplicación tópica): enrojecimiento, ardor, sensación de quemadura, descamación, resequeidad, sensación de piel grasosa, irritación ocular.
4. Otros: alergia, sordera transitoria, arritmia ventricular.
5. Interacción con otras drogas: aumenta los niveles séricos de Carbamazepina, Ciclosporina, Teofilina, Astemizol, Terfenadina y Warfarina.

CLINDAMICINA

Antibiótico derivado de la Lincomicina (producida por el *Streptomyces lincolnensis*).

Farmacocinética⁽¹⁷⁾:

Absorción: buena tanto V.O. como I.M. como E.V. La presencia de alimentos en el estómago no la afecta.

Tópica: no bien documentada.

Distribución: amplia, siendo especialmente buena en el tejido óseo. No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero sí la placentaria.

Excreción: vl /2: 2,5 horas. Es metabolizada en el hígado y su excreción es renal o biliar.

Mecanismo de acción:

1. Antibiótico: Se une a la subunidad 50s del ribosoma, suprimiendo así la síntesis de proteínas.

2. Antiinflamatorio: Aunque aún no está bien establecido, se ha visto que in vitro inhibe la motilidad de los neutrófilos(19, 43)

Espectro: Cocos Gram-positivos: (pero su uso no se justifica dado que hay otras opciones con menos efectos colaterales). Gram-negativos: Bacteroides, Fusobacterium, Actinomyces israeli.

Usos en Dermatología:

1. Como antibiótico, en úlceras de los miembros inferiores, sobre todo si hay complicación con osteomielitis.
2. Acné: ejerce tanto un efecto antibiótico como antiinflamatorio^(9, 35, 43).

Efectos colaterales:

1. Gastrointestinales: Diarrea, colitis pseudomembranosa.
2. Cutáneas: rash, eritema multiforme.
3. Elevación transitoria de las enzimas hepáticas.
4. Hematológicos: agranulocitopenia, trombocitopenia.
5. Tromboflebitis local (aplicación E.V.).
6. Local (preparado tópico): Enrojecimiento, irritación, descamación, resequeidad, irritación ocular.

RIFAMPICINA

Derivado semisintético de la Rifamicina B, el cual es un antibiótico derivado del *Streptomyces mediterranei*.

Debe protegerse del aire, la luz y el calor excesivo.

Farmacocinética⁽²⁷⁾:

Absorción: buena absorción V.O., y E.V. La presencia de alimentos puede interferirla.

Distribución: amplia siendo especialmente buena en pulmones, hígado,

próstata, bilis, líquido pleural y líquido seminal, saliva, lágrimas y tejido óseo. Atraviesa la barrera hematoencefálica.

Metabolismo: Hepático, produciendo derivados desacetilados que también poseen efecto antibacteriano.

Eliminación: V1 /2: 3 horas. Su excreción es predominantemente hepática, pudiéndose presentar circulación enterohepática de la droga aún no metabolizada. En un pequeño porcentaje se excreta por filtración glomerular tanto la droga como su metabolito.

Mecanismo de acción:

- A. Antibacteriano: Forma un complejo estable con la enzima polimerasa de RNA dependiente de DNA al interactuar con su subunidad Beta en el citoplasma. Impide por tanto la síntesis proteica. Es bacteriostático o bactericida según la concentración utilizada, y la susceptibilidad que exhiba el germen ejerciendo su mayor acción en las células en división^(5, 27, 50)
- B. Antiinflamatorio: Se ha planteado que puede suprimir la inmunidad humoral y celular (in vitro). Algunos autores asoman la posibilidad de que la Rifampicina impida la síntesis de cadenas pesadas Ig, lo cual explicaría la proteinuria de cadenas ligeras que puede verse con esta droga⁽⁵⁰⁾

Espectro: Micobacterias: *M. tuberculosis*, *M. leprae*, *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*. Gram-positivos. *Stafilococo*. Gram-negativos. *N meningitidis*, *H influenzae*(15, n, 50)

Usos en Dermatología

- A) Como antibiótico:
 1. TBC cutánea: en terapia combinada con el fin de prevenir el desarrollo de resistencia.

2. Lepra: en terapia combinada.
3. Pioderma (sólo en casos resistentes a otros antibióticos).
4. Leishmaniasis cutánea (Botón de oriente).
5. Rinoescleroma.
6. Local: infecciones localizadas y heridas operatorias, mejorando además la cicatrización de las mismas.

B. Otros usos:

1. Prurito: La alta concentración de sales biliares acumuladas por colestasis en el tejido hepático, causa daño al hepatocito liberándose una sustancia pruritógena diferente a la sal biliar. Gheut y col⁽²⁵⁾ propusieron que las drogas que disminuyesen la incorporación de sales biliares por el hepatocito, podrían mejorar el prurito sin importar la concentración sérica de sales, realizando entonces un ensayo con la rifampicina logrando dramática disminución del prurito a los 45 días del tratamiento, efecto que permanece hasta una semana después de suspenderlo. Hay reportes posteriores que demuestran su efectividad incluso en casos resistentes a la colestiramina^(2,3,50).

Se cree que además de inhibir la incorporación de sales biliares al hepatocito, contribuye a detoxificar los ácidos biliares mediante la estimulación de las oxidasas hepáticas^(25, 40)

2. Psoriasis: Se probó en algunos casos asociados a infecciones estreptocóccicas, bien sola o bien combinada con penicilina o eritromicina, con buenos resultados, observándose que algunos casos no asociados a infecciones, también presentaron buena respuesta, planteándose entonces que la rifampicina podría poseer algún efecto supresor de la inmunidad celular y/o humoral.

Aún no hay suficientes estudios al respecto

Efectos colaterales:

1. Cutáneos: erupción por drogas, Síndrome de Steven-Johnson, vasculitis cutánea, pénfigo inducido por drogas.
2. Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, colitis pseudomembranosa.
3. Hepatotoxicidad: generalmente ocurre dentro de las primeras 5 semanas del tratamiento. Al realizar la biopsia hepática se encuentran hallazgos compatibles con hepatitis, generalmente leve (cuando se usa combinada con isoniacida y ácido aminosalicílico puede darse Hepatitis fulminante). Se cree que el riesgo de presentar este efecto está asociado a la infección por virus de Hepatitis A o B. No se ha visto relación con el consumo de alcohol.
4. Renal: puede producir nefritis aguda intersticial, necrosis tubular aguda, glomerulonefritis proliferativa, hemoglobinuria por hemolisis.
5. Cardiovascular: trombosis venosa profunda (cuando se usa en asociación con otras drogas para el tratamiento de TBC).
6. Hematológicas: trombocitopenia (se ha visto en casos que recibieron la droga en forma intermitente)^(15, 27).
7. Fibrosis pulmonar (en tratamiento anti TBC).
8. Producción de anticuerpos anti-rifampicina: ocasiona trombocitopenia, anemia hemolítica aguda, insuficiencia renal aguda, y "flu-like Syndrome" (cuadro similar a síndrome vira) o influenza con malestar general, fiebre, cefalea y mialgias)^(27, 36). El riesgo de "inmunización" es mayor cuando se aplican altas dosis (más de 1.200 mg/día), o cuando el antibiótico es administrado

en forma intermitente pudiendo prevenirse dando dosis adecuadas a intervalos regulares. Siempre es indicación de omitir la droga⁽³⁶⁾

9. Interacción con otras drogas: presenta sinergismo con la lincomicina y antagonismo con los antibióticos betalactémicos.

Como es inductor del sistema microsomal hepático a dosis mayores o iguales a 10 mg/kg/día, puede disminuir el efecto terapéutico de las siguientes drogas: anticoagulantes, betabloqueantes, barbitúricos, cimetidina, cloramfenicol, cortisona, ciclosporina, digoxina, ketoconazol, A:C:O., fenitoína, verapamil^(27,so)

METRONIDAZOL

Agente antimicrobiano y anti-protozoario; es un derivado sintético del nitroimidazol.

Farmacocinética⁽²⁷⁾

Absorción: V.O.: 80%, la presencia de alimentos disminuye la velocidad de absorción, pero no la cantidad total de droga absorbida. Por las vías tópica e intravaginal: prácticamente no se absorbe, aunque en ciertos casos se han reportado niveles séricos de hasta 40ng/ml⁽¹⁵⁾Distribución: en todos los tejidos y fluidos incluyendo hueso, bilis, saliva, líquidos pleural y peritoneal, secreción vaginal, líquido seminal, L.C.R. Abscesos hepático y cerebral, y eritocitos. Cruza la placenta y puede detectarse en la leche materna. Su distribución durante la administración tópica no está aún bien determinada.

Metabolismo: hepático por hidroxilación, oxidación y conjugación con glucoronidos.

Eliminación: V1 /2: 6-8 horas. Excreción renal o hepática. Puede provocar coloración marrón-rojiza de las orinas.

Espectro: Bacterias anaerobias estrictas: Gram-positivas (Clostridium, Peptococos, Peptoestreptococos) y Gramnegativas (Bacteroides, Fusobacterium, Veillonella). Gardnerella vaginalis, Campilobacter fetus. Protozoarios: Entamoeba histolytica, Trichomona vaginalis, Giardia lamblia.

Mecanismo de acción:

1. Antimicrobiano: Al entrar en el microorganismo susceptible, es reducido por proteínas transportadoras de electrones de bajo poder redox (nitroreductasas como la ferredoxina), produciendo derivados polares no bien identificados, que pierden el grupo nitrogenado. Estos derivados reducidos, se cree son los responsables de la disrupción del DNA y la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, actuando entonces como citotóxico y bactericida. Su efecto es igual tanto en células en división como en células en reposo.

2. Antiinflamatorio: tiene tanto efecto antiinflamatorio directo como efecto sobre la migración de los neutrófilos, la transformación linfocítica y otros aspectos de la inmunidad celular.

En estudios en ratas se describe:

- Efecto dosis-dependiente inhibitorio sobre la generación de peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo, oxidantes que ocasionan daño celular en los sitios de inflamación. Esto es un efecto directo sobre el neutrófilo (efecto antiinflamatorio directo)^(27,49).

- A dosis de 20-200 mg/kg/día, suprime la formación de granulomas alrededor de huevos de Schistosoma mansoni inyectados en el pulmón de ratas de laboratorio. Además se ha visto que en ratas sensibilizadas a estos huevos inhibe la respuesta de hipersensibilidad retardada⁽²⁷⁾

- En enfermedad de Chron mejora la motilidad inducida o espontánea de los leucocitos (que en estos pacientes presentan migración reducida). Sin embargo, este efecto no se observó en pacientes sanos y se desconoce su etiología^(15,27).

Usos en Dermatología

1. Rosácea: Su aplicación tópica disminuye las lesiones inflamatorias y el eritema. Se cree que este efecto se debe a su acción antiinflamatoria e inmunosupresora, ya que no se le ha visto actividad antibacteriana contra la flora de la piel (Stafilococos, Streptococos, P. acnes), ni tampoco contra el Demodex folliculorum⁽⁵⁾. No tiene efecto sobre las telangectasias, la rinofima, ni las manifestaciones oculares. Se ha usado V.O., con buenos resultados, pero presenta muchos efectos colaterales e intolerancia gástrica.
2. Ulcera de decúbito y miembros inferiores: Se usa en solución acuosa al 1 %, observándose desaparición del mal olor, aclaramiento de la celulitis circundante, y formación del tejido de granulación en un período de 48 a 72 horas. No se sabe bien cual es el mecanismo por el cual actúa en este caso.
3. Dermatitis perioral: induce desaparición de las lesiones inflamatorias, pudiendo usarse tópico en gel al 0,75% inclusive en niños⁽²⁹⁻³²⁾. El mecanismo de acción en este caso es igual que en el caso de la rosácea⁽⁵⁴⁾
4. Odontología: tratamiento de la osteítis alveolar luego de la extracción dental. Se usa en gelatina al 10%⁽¹⁵⁾.

Efectos colaterales

1. Locales: (Aplicación tópica) resequeidad, ardor, prurito, epifora. No se han reportado dermatitis por

contacto, alteraciones de la microflora de la piel, náuseas, ni sabor metálico.

2. Gastrointestinal: náuseas, vómito, diarrea, epigastralgia, sabor metálico, resequeidad de la boca.
3. Sistema nervioso: neuropatía periférica, vértigo, ataxia.
4. Hematológicos: discreta leucopenia y trombocitopenia.
5. Genitourinario: disuria, cistitis, orinas oscuras.
6. Reacciones de hipersensibilidad: urticaria, prurito, rash.
7. Carcinogénesis: se ha visto cierta actividad mutagénica en algunos estudios in vitro con microbios, además de causar aberraciones cromosómicas en células de mamíferos cultivadas con la droga en condiciones anaerobias. En ratas su uso crónico resultó carcinogénico; pero al repetir el experimento con hámsters no se observó el mismo resultado⁽¹⁾.
8. Embarazo: no se ha reportado hasta el momento alteración de la fertilidad, ni teratogénesis comprobada en ratas, sin embargo, se recomienda extrema precaución en estos casos
9. Interacción con drogas: aumenta la concentración sérica de anticoagulantes orales, terfenadina, astemizol y litio. Su administración conjunta con alcohol puede producir efecto disulfirán. El fenobarbital aumenta el metabolismo hepático de metronidazol disminuyendo su V 1/2.

DAPSONA

Es una sulfona sintética con poder antimicrobiano. Debe ser protegida de la luz.

Farmacocinética^(15, 27)

Absorción: V.O. casi en un 100%, puede detectarse en el suero sanguíneo hasta 8-10 días después de su administración.

Distribución: En la mayoría de los tejidos y fluidos: piel, músculo, riñón, hígado, sudor, saliva, esputo, lágrimas, bilis. No penetra bien en el tejido ocular. Atraviesa la placenta y puede hallarse también en la leche materna.

Metabolismo: hepático, por acetilación e hidroxilación.

Eliminación: V1 /2: 20-30 horas (pero puede variar en un rango de 10-83 horas). Excreción renal en un 70-85% en forma de metabolitos solubles y un 20% como droga sin cambios. Una muy pequeña cantidad se excreta en heces.

Mecanismo de acción:

1. Antibacteriano: inhibe la síntesis de ácido fólico, actuando como antimetabolito contra el ácido paraminobenzoico en la síntesis de folatos. Es bacteriostática⁽¹¹⁾.

2. Antiinflamatorio:

a) Interfiere con el sistema citotóxico de los neutrófilos, mediado por la mieloperoxidasa, metaloenzima ligada a la activación de la NADPH oxidasa, quien induce la producción de anión superóxido de nitrógeno que se une a la mieloperoxidasa, formando un complejo de altísimo poder oxidante responsable del daño tisular y de la destrucción de los microorganismos fagocitados. La dapsona suprime la formación de derivados oxidados, o bien se liga a ellos para inactivarlos. Mediante este mecanismo también impide la inactivación del inhibidor de la Alfa-1-antitripsina (con lo cual disminuye el daño tisular)^(11, 33, 34, 46)

b) Inhibe la síntesis de PGE 2 en los neutrófilos, y es moduladora de la 5-lipooxigenasa, que produce factores quimiotácticos y proinflamatorios^(11,60).

c) Inhibición de las enzimas lisosomales, mediante la oxidación del glutatión el cual se necesita en su forma reducida para actuar como catalizador de las proteasas^(31,46)

d) Inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos ante cierto tipo de sustancias quimiotácticas en la piel

e) Suprime la migración de neutrófilos, bloqueando los receptores de la integrina, y le permite al leucocito adherirse a la pared vascular, impidiéndole así salir a los sitios de lesión e inflamación extravascular.

f) Efectos sobre el complemento: aún no bien dilucidados. Hay trabajos que reportan no hallar efecto alguno y, citan la evidencia de que en la Dermatitis herpetiforme no se observan alteraciones en los depósitos de complemento en la piel, a pesar del tratamiento. Otros trabajos en cambio, revelan un efecto inhibitorio in vitro de la Dapsona sobre la vía alterna del complemento⁽¹¹⁾.

g) Efecto sobre la inmunidad celular y humoral: por su efecto de disminuir la producción de radicales oxigenados citotóxicos, podría impedir la disminución de la actividad supresora de los linfocitos T presentes en el LES (aún no demostrado). En algunos ensayos se ha visto que la Dapsona puede disminuir la supresión de la transformación blástica de los linfocitos de la sangre periférica a dosis terapéuticas, en tanto que en otros trabajos no se ha visto efecto alguno.

Espectro: Mycobacterium leprae y tuberculosis, Pneumocistes carinii, Plasmodium.

Usos en Dermatología: A.

Como antibacteriano.

1. Lepra: es el tratamiento de elección, combinado con rifampicina o Clofazimina.

B. Como antiinflamatorio:

1. Dermatitis herpetiforme: se controla rápidamente el prurito y las lesiones clínicas, pero no hay efectos sobre la disposición de Ig A y complemento en la piel. Al retirarla las lesiones pueden reaparecer, pero hay casos en los que se ha logrado mantener el control con dosis bajas del medicamento y dieta libre de gluten.
2. LES y LED con lesiones ampollares en la piel y mucosas resistentes a corticoesteroides y antimaláricos.
3. Enfermedades ampollares: penfigoide ampollar.
4. Dermatitis inflamatorias: Pioderma gangrenoso, Eritema elevatum diutinum, Enfermedad de Weber-Christian, Síndrome de Sweet, Poliarteritis nodosa, Granuloma facial⁽⁵³⁾
5. Dermatitis pustulosas: Herpes gestacionis, Impétigo herpetiforme, Psoriasis pustulosa, Mucinosiis folicular.
6. Vasculitis alérgica.

Efectos colaterales:

1. Hematológicos: Anemia hemolítica y metahemoglobinemia dosis-dependiente (más severos en pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa). Se debe administrar preventivamente ácido ascórbico, vitamina E, folatos e hierro oral^(11,27).
2. Fenómeno reacciona leproso.
3. Cutáneos: Dermatitis exfoliativa, Eritema multiforme, Necrosis epidérmica tóxica, Urticaria, Eritema nodoso.
4. Sistema nervioso: neuropatía periférica, insomnio, cefalea.
5. Gastrointestinal: Hepatitis tóxica, Ictericia colestásica.
6. Renal: Albuminuria, Síndrome nefrítico, Necrosis papilar renal, Hiperkalemia leve asintomática.

7. Otros: Visión borrosa, Tinnitus, fiebre, Lupus inducido por drogas.
8. Carcinogénesis: se ha visto reducción de tumores mesenquimáticos en bazo y peritoneo en ratas.
9. Infertilidad transitoria en varones.
10. Embarazo: aparentemente no teratogénico, pudiendo utilizarse en aquellos casos que lo amerite.
11. Interacción con fármacos: didanosina (disminuye absorción intestinal de la dapsona), Rifampicina (disminuye la V1 /2 de la Dapsona), Trimetopin (aumenta los niveles séricos de la Dapsona aumentando su toxicidad). Piri-metamina (al combinarlo produce agranulocitosis).
10. Cotell, S., Noski, G.: Bacillary angiomatosis. Clinical and histologic features, diagnosis and treatment. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154(5): 524-8.
11. Coleman, M.: Dapsone modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br. J. Dermatol.* 1993; 129:507-13.
12. Chaffins, M., Collison, D., Fivenson, D.: Treatment of pemphigus and linear Ig A dermatosis with nicotinamide and tetracycline: a review of 3 cases. *JAAD*, 1993; 28:998-1000.
13. Chang, A., Stegman, P., Van der Kerkhof, M.: Tetracycline does not affect the trauma and leukotriene B4 induced intraepidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes. *Act. Derm Venez. (Stock)*, 1990; 70:46-88.
14. Chu, T. Treatment of rosacea. *Practitioner.* 1993; 237-941.
15. Drug information for the health care professional. U.S.P.D.I., 1994; vol. 1. 14th edition.
16. Eady, A., et al: Modulation of comedonal levels of interleukin 1 in acne patients treated with tetracyclines. *J. Invest. Dermat.* 1983; 101(1):86-91.
17. Edelstein, H.: Mycobacterium marinum skin infections. *Arch. Intern. Med.* 1994; 154:1359-64.
18. Elewsky, B., Lamb, b., Sams, M., Gammon, R.: In vivo suppression of neutrophil chemotaxis by systemically and topically administered tetracycline. *JAAD*, 1983; 8:807-12.
19. Esterly, N., Furey, N., Flanagan, B.: The effect of antimicrobial agents on leukocyte chemotaxis. *The J of Invest. Dermat.* 1978; 70:51-5.
20. Fivenson, D., et al: Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch. Dermat.* 1994; 130:753-8.
21. Fox, B., Odom, R., Findlay, R.: Erythromycin therapy in bullous pemphigoid: Possible antiinflammatory effects. *JAAD*, 1982; 7:504-10.
22. Frank, M., et al: In vitro demonstration of transport and delivery of antibiotics by polymorphonuclear leukocytes. *Antimicrob. Ag. Chemot.* 1992; 36(129):2584-8.
23. Gabler, W., Smith, J., Tsukuda, M.: Doxycycline reduction of F-actin content of human neutrophils and fibroblasts. *Inflammation*, 1994; 18(1):107-18.
24. Gemmell, C.: Antibiotics and neutrophil-function potential immunomodulating activities. *J. antimicrob. Chemot.* 1993; 31 S13:23-33.
25. Ghent, C., Carruthers, S.: Treatment of pruritus in primary biliary cirrhosis with rifampin. Results of a double-blind, crossover, randomized trial. *Gastroenterology*, 1988; 94:488-493.
26. Humbert, P., et al: The tetracyclines in *Dermatology.* *JAAD*, 1991; 25:691-7
27. Mac Evoy, G., et al: S.A.H.F.S. Drug information. American Hospital Formulary Service. 1993.
28. Maewaka, Y., Nakamura, T., Nogami, R.: Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann's disease. *J. Dermatol.*, 1994; 21(1):46-9.
29. Manders, S., Lucky, A.: Perioral dermatitis in childhood. *JAAD*, 1992; 27:688-92.
30. Martin, R., Warr, A., Couch, R., Yeager, H., Knight, V.: Effects of tetracycline on leucotaxis. *J. Infect. Dis.* 1974; 129(2):110-115.
31. Mier, P., Van der Hurk, J.: Inhibition of lysosomal enzymes by dapsone. *Br. J. Dermat.* 1982; 107:209-14.
32. Miller, S., Shallita, A.: Topical metronidazole gel (0,75%) for the treatment of perioral dermatitis in children. *JAAD*, 1994; 31:847-8.
33. Myyachi, Y., Niwa, Y.: Effects of potassium iodide, colchicine and dapsone on the generation of polymorphonuclear leukocyte derived oxygen intermediates. *Br. J. Dermatol.* 1982; 107:209-14.
34. Niwa, Y., et al: Neutrophil generated active oxygens in linear Ig A bullous dermatosis. *Arch. Dermat.* 1985; 121:73-8.
35. Nguyen, Q., Alyssa, Y., Schwartz, R.: Management of acne vulgaris. *Am Fam Phys.* 1994; 50(1):89-96.
36. Pereira, A., Cervantes, s.: Immune hemolytic anemia and renal failure associated with rifampicin-dependent antibodies with anti-I specificity. *Ann. Hemat.* 1991; 63:56-58.
37. Peters, D., et al: Azythromycin. A review of its antimicrobial activity, Pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 1993; 44(5):750-99.
38. Peters, D., et al: Clarithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 1993; 44(1):117-64.

BIBLIOGRAFIA

1. Akamasu, H., et al: Inhibition of neutrophil chemotactic factor production in comedonal bacteria by subminimal inhibitory concentrations of erythromycin. *Dermatology*, 1992; 185:41-43.
2. Bachs, L., Pares, A., Elena, M: Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1992; 102:2077-2080.
3. Bernhard, J: Pruritus, advances in treatment. *Adv. Dermatol.* 1991; 6:57-67.
4. Berk, M., Lorincz, A.: The treatment of bullous pemphigoid with tetracycline and niacinamide. *Arch. Dermatol.* 1986; 22:670-3.
5. Bleicher, P., Charles, J., Sober, A.: Topical metronidazole therapy for rosacea. *Arch. Dermatol.* 1987; 123:609-614.
6. Booth, S., et al: Dapsone suppressed integrin-mediated neutrophil adherence function. *J. Invest. Dermatol.* 1992; 98(2):135-9.
7. Burrows, N., et al: Bullous eruption of systemic Lupus erythematosus: a clinicopathological study of four cases. *Br. J. Dermatol.* 1993; 138:332-8.
8. Burton, N., et al: Neutrophil chemotaxis in patients with acne receiving oral tetracycline therapy. *Arch. Dermatol.* 1984; 120:1308-13.
9. Clark, C.: Acne, general practice management. *The Practitioner.* 1993; 237:160-4.

39. Plewig, G., Schöpf, E.: antiinflammatory effects of antimicrobial agents: an in vivo study. *J. Invest. Dermat*, 1995; 65(6):532-6.
40. Podesta, A., López, P., Terg, R.: Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampin. *Dig. Dis. Sci*, 1991; 36:216-20.
41. Poskitt, L., Wilkinson, J.: Clearance of confluent and reticulate papillomatosis of Gougerout-Carteaud with minocycline, (letter). *Br. J. Dermat*, 1993; 129(3):351-3.
42. Sánchez, E., Núñez, M., Ledo, A.: Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracyclines (letter). *JAAD*, 1992; 30(2): 291.
43. Santos, J., Arbo, A., Pavia, N.: In vitro and in vivo effects of clindamycin on polymorphonuclear leukocyte function. *Clin. Ther*, 1992; 14(4):578-94.
44. Schröder, J., Speralzi, b., Koh, C., Christophers, E.: Ig A- associated inhibition of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in neutrophilic dermatosis. *J. Invest. Dermat*, 1981; 77:464-68.
45. Skoutelis, a., Lianou, P., Bassaris, H.: In vivo potentiation of polymorphonuclear leukocyte chemotaxis by clindamycin. *Infection*, 21(5):321-3.
46. Stendhal, O., Molin, L., Dahlgren, C.: The inhibition of polymorphonuclear leukocyte cytotoxicity by dapsone: A possible mechanism in the treatment of dermatitis herpetiformis. *J. Clin. Invest*, 1978; 42:214-18.
47. Sweren, R.: A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clidamycin formulation (letter). *JAAD*, 1991; 24(4):664-5.
48. Thornfeldt, C., Menkel, A.: Bullous pemphigoid controlled by tetracycline. *JAAD*, 1987; 16:305-10.
49. Tong, D., Peters, W., Barnetson, R.: Evaluation of 0,75% metranidazole gel in acne, a double-blind study. *Clin. Exper. Dermatol*. 1994; 19(3):221-3.
50. Tsankov, M., Kamarashev, J.: Rifampin in dermatology. *Int. J. Dermat*, 1993; 32(6):401-6.
51. Tsankov, M., Krasteva, M.: On reifampin treatment of psoriasis (letter). *JAAD*, 1993; 29(6):1057.
52. Ueyama, Y., Misaki, M., Ishihara, Y., Matsumara, T.: Effects of antibiotics on human polymorphonuclear leukocyte chemotaxis in vitro. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg*. 1994; 32(2):96
53. Van der Kerkhof, P.: On the efficacy of dapsone in granuloma faciale. *Act. Derm. Venez. (Stockh)*, 1994; 74:61-2
54. Veien, N., et al: Topical metronidazole in the treatment of perioral dermatitis. *JAAD*, 1994; 258-60.
55. Vincent, F., Ross, J., Dalton, M., Worth, A.: A therapeutic trial of the use of peniciline V or erythromycin with or without in the treatment of psoriasis. *JAAD*, 1992; 26(3 pt2):458-61.
56. Von der Driesch, P.: Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) *JAAD*, 1994; 31:353-56.
57. Webster, G., Tosso, s., Hegemann, L.: Inhibition of a model of in vitro granuloma formation by tetracyclines and ciprofloxacin. Involvement of protein kinase C. *Arch. Dermat*. 1994; 130:748-52.
58. Wilkins, J., Dewitt, S.: Treatment of rosacea: Topical clyndamycin versus oral tetracycline. *Int. J. Dermatol*, 1993; 32(1):65-7.
59. Wilson, R.: Topical tetracycline in the treatment of perioral dermatitis. (letter). *Arch. Dermat*. 1979; 115: 637.
60. Wotzel, G., Barth, J.: Currents aspects of mode of action of dapsone. *Int J. Dermat*, 1988; 27(8):547-52.
61. Yoneda, K., et al: Distribution of fodrin in the keratinocyte in vivo and in vitro. *J. Invest. Dermat*, 1990; 94(5):724-29.

Montazeri A, Kanitakis J, Basex.

Psoriasis and HIV Infection

J. Int J Dermatol 1996; 35(7):475-79.

PSORIASIS AND HIV INFECTION

La incidencia de psoriasis no está aumentada en los pacientes con infección por HIV, pero las formas atípicas y severas de la enfermedad (eritrodérmica, pustulosa y artritis) son más frecuentes en estos pacientes. La exacerbación súbita de una psoriasis preexistente o el desarrollo de psoriasis severa puede ser la primera manifestación clínica de la infección por HIV; es por lo tanto imperativo descartar infección por HIV en individuos con psoriasis antes de iniciar tratamiento inmunosupresor. La severidad de la psoriasis parece estar correlacionada con el grado de inmunodeficiencia. Los tratamientos inmunosupresores usuales son riesgosos en individuos seropositivos. La zidovudina parece ser el tratamiento de elección en pacientes HIV positivos con psoriasis, sin embargo, su aplicación requiere mayor investigación.

Dra. Elizabeth Ball