

Terapéutica sistémica

V. García-Patos Briones,
G. Aparicio Español

El tratamiento sistémico es uno de los pilares de la terapéutica dermatológica en la infancia. Al igual que ocurre con todos los tratamientos, las indicaciones deben estar bien definidas y, hay que prestar atención a las contraindicaciones absolutas y relativas siendo imprescindible ponderar los beneficios esperados frente a los posibles efectos adversos.

Las principales ventajas de los tratamientos sistémicos respecto a los tópicos son su acción generalmente más intensa y rápida, su administración más cómoda, que favorece el cumplimiento de la pauta prescrita, y la disponibilidad de formas galénicas con dosis más estandarizadas. Por el contrario, la mayor desventaja es que aparezcan efectos adversos, potencialmente muy graves e imprevisibles.

Con fines didácticos y sin pretender una revisión exhaustiva del tema, en la Tabla 1 se enumeran los principales grupos de medicamentos sistémicos que se utilizan para el tratamiento de las enfermedades dermatológicas.

Corticoides

Los corticoides tienen una acción antiinflamatoria debida en parte a la inhibición de la fosfolipasa A2. Este enzima es responsable de la transformación de los fosfolípidos de la membrana celular en una variedad de lípidos proinflamatorios, entre los que se incluyen las prostaglandinas, los leucotrienos y el factor

Tabla 1. Principales grupos de medicamentos sistémicos utilizados en dermatología pediátrica

1. Corticoides
2. Antihistamínicos
3. Antibióticos
4. Antivirales
5. Antifúngicos
6. Inmunosupresores
7. Retinoides
8. Miscelánea: colchicina, sulfona, antimaláricos, tratamientos biológicos

activador de las plaquetas. Otros posibles mecanismos de actuación son su efecto citotático, la estabilización de la membrana de los lisosomas y la supresión de la expresión de citocinas.

A la hora de prescribir corticoides sistémicos es necesario conocer las dosis equivalentes de las diferentes moléculas disponibles (Tabla 2). Las principales normas a tener en cuenta a la hora de prescribir un corticoide en un niño son: utilizarlos lo menos posible, durante el mínimo tiempo necesario, teniendo siempre la precaución de disminuir paulatinamente la dosis hasta su suspensión, a la dosis más baja eficaz y después de estar convencidos de que no existe contraindicaciones (úlceras digestivas, hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, psico-

Tabla 2. Equivalencias entre los diferentes corticoides sistémicos

Sustancia	mg
Cortisona	25
Hidrocortisona	20
Deflazacort	7,5
Prednisona	5
Prednisolona	5
Metilprednisolona	4
Triamcinolona	4
Dexametasona	0,75
Betametasona	0,75

patía o infección aguda). Las indicaciones más habituales en dermatología pediátrica están resumidas en la Tabla 3 (Fig. 1). Vale la pena señalar que si bien su uso es muy extendido en las toxicodermias, sobre todo en las graves, su indicación es cuanto menos controvertida. De hecho, en algunos estudios se señala que los paciente afectados de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica tienen una mayor tasa de mortalidad si se tratan con dosis altas de corticoides durante periodos de tiempo prolongados. Por tanto, si nos decidimos a emplearlos, debe ser durante periodos cortos y de forma temprana en el curso de la enfermedad. En las urticarias graves pueden administrarse tandas de corticoides, evitando su uso en forma de monodosis e indiscriminadamente en los servicios de urgencias. Las dosis y vía a emplear dependen de qué dermatosis queramos tratar. La más utilizada es la vía oral y los corticoides más empleados son la prednisona y la prednisolona, a razón de 1-2 mg/Kg/d, en una única toma diaria matinal o en dos tomas. Cuando sean necesarios tratamientos largos son menos iatrogénicas las pautas a días alternos. La vía endovenosa se utiliza en casos de reacciones anafilácticas y en forma de pulsos, administrando entre 0,5 y 1 g de metilprednisolona en una sola inyección, que permite mejores resultados en menos tiempo, pero no está exenta de riesgos (trastornos hidroelectrolíticos, alteraciones car-

Tabla 3. Indicaciones más frecuentes de los corticoides sistémicos

1. Eczemas agudos graves (dermatitis atópica, dermatitis de contacto)
2. Reacciones anafilácticas (urticaria y angioedema)
3. Enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis)
4. Vasculitis sistémicas (púrpura de Schönlein-Henoch con afectación renal, panarteritis nodosa cutánea grave o sistémica)
5. Enfermedades ampollares autoinmunes
6. Toxicodermias
7. Hemangiomas con riesgo vital, gigantes, ulcerados o en localizaciones comprometidas, bien desde el punto de vista funcional o desde el punto de vista estético
8. Liquen plano cutáneo y/o mucoso grave



Fig. 1. En casos de dermatitis atópica grave es muy útil la administración de una tanda de corticoides orales asociada a antibióticos antiestafilocócicos sistémicos. Los corticoides orales no son el tratamiento de mantenimiento de la dermatitis atópica.

días, psicosis e infartos cerebrales). En todos los casos se debe realizar concomitantemente protección gástrica. Los principales efectos secundarios de los corticoides sistémicos se exponen en la Tabla 4 (Fig. 2).

Antihistamínicos

Los antihistamínicos actúan por inhibición competitiva y selectiva de los receptores H1 o H2. Hasta hace unos años se disponía de

Tabla 4. Efectos secundarios más comunes de los corticoides sistémicos

1. Síndrome de supresión glucocorticoideo
2. Osteoporosis
3. Diabetes corticoidea
4. Cushing iatrógeno
5. Retraso del crecimiento
6. Cataratas y glaucoma
7. Hipertensión arterial
8. Insuficiencia cardíaca
9. Miopatía

numerosos antihistamínicos H1, actualmente denominados clásicos o de primera generación, entre los que se incluye en la difenhidramina, la prometazina, la ciproheptadina, la clemastina, la dexclorfeniramina y la hidroxicina. Sus efectos secundarios, especialmente la sedación y en ocasiones la acción anticolinérgica, motivaron la investigación de nuevas moléculas que los obviasen. Los antihistamínicos denominados no sedantes o de segunda generación tienen una mayor afinidad por los receptores H1 periféricos que por los cerebrales y los colinérgicos y su capacidad de penetración a través de la barrera hematoencefálica es mínima. Entre ellos se encuentran la mizolastina con un efecto antiinflamatorio añadido, la cetirizina, la loratadina, la ebastina, la fexofenadina, la desloratadina, la levocetirizina y la rupatadina. Entre los antihistamínicos H2 se encuentran la cimetidina, la ranitidina y la doxepina (antidepresivo tricíclico con efecto antagonista H1 y H2, aunque no está aprobado su uso en menores de 12 años).

Son activos por vía oral, pero se dispone de preparados intramusculares e intravenosos para su empleo en situaciones de emergencia. El riesgo de provocar dermatitis de contacto al exponerse al sol hace desaconsejable su uso tópico.

Son indicaciones de los antihistamínicos las dermatosis pruriginosas y alérgicas, en especial la dermatitis atópica, la dermatitis de contacto, la urticaria-angioedema, las picaduras de artrópodos y las mastocitosis. Se utilizan como



Fig. 2. Estrías irreversibles secundarias al tratamiento sistémico con corticoides.

coadyuvantes de otros tratamientos. Debido a su efecto sedante, buscado en el tratamiento de muchos de estos procesos, los más eficaces en la práctica diaria son los anti-H1 de primera generación. La dosis habitual de la hidroxicina es 1-2 mg/kg/d, repartida en 3 ó 4 tomas, teniendo presente que los preparados comercializados en forma de jarabe tienen un excipiente alcohólico. Los anti-H2 (cimetidina) se han utilizado como inmunomoduladores en casos de moluscos contagiosos y verrugas intratables con otros tratamientos convencionales.

Antibióticos

Los antibióticos constituyen un pilar terapéutico fundamental en dermatología pediátrica. Sus principales indicaciones son: el impétigo con tres o más lesiones (Fig. 3) o cuando afecta a pacientes inmunodeprimidos, las celulitis y las linfangitis, las fasciitis (siendo imprescindible el desbridamiento quirúrgico amplio concomitante), los panadizos, la escarlatina, la enfermedad perianal estreptocócica que no responde al tratamiento tópico, la dactilitis ampollar distal, el síndrome de la escaldadura estafilocócica, el síndrome del shock tóxico y todas las dermatosis que secundariamente se sobreinfectan, teniendo especialmente en cuenta el eczema atópico.

Los gérmenes implicados habitualmente son las bacterias piógenas, v.g. estafilococos y estreptococos.



Fig. 3. Los impétigos con más de 3 lesiones cutáneas y el síndrome de la escaldadura estafilocócica requieren tratamiento con antibióticos antiestafilocócicos y antiestreptocócicos sistémicos (endovenosos en casos graves).

tococos, por lo que los antibióticos tienen que ser activos frente a ambos cuando el tratamiento sea empírico. En la celulitis en niños menores de 3 años el principal responsable es *Haemophilus influenzae*.

Los antibióticos sistémicos activos frente a estafilococos son: amoxicilina-ácido clavulánico, cloxacilina, ácido fusídico o cefalosporinas de primera generación. Cuando se trate de infecciones estreptocócicas se pueden emplear penicilinas o cefalosporinas de primera generación.

Las cefalosporinas son betalactámicos bactericidas muy utilizados en pediatría por su cómoda dosificación (dos tomas diarias). Las más empleadas son las de segunda generación, incluyendo cefaclor y cefuroxima-axetilo.

La eritromicina, la josamicina, la claritromicina y la azitromicina son efectivos en infecciones por estafilococos y estreptococos, aunque la eritromicina no es recomendable en infecciones estafilocócicas porque desarrolla resistencias con gran facilidad. Los nuevos macrólidos se absorben mejor, se toleran mejor y tienen una posología más cómoda que la eritromicina. Al igual que la clindamicina, pueden utilizarse en alérgicos a penicilinas.

Las tetraciclinas y sus derivados son uno de los tratamientos más eficaces contra el acné, por su efecto antibacteriano (frente a *Propionibacterium acnes*) y antiinflamatorio y su difusión en medios lipídicos. No deben administrarse en menores de 12 años, por el riesgo de ocasionar

hiperpigmentación dental permanente. Los más utilizados son la minociclina y la doxiciclina, a razón de 100 mg/día en una sola toma, por la noche y con abundante ingesta de agua, en tandas de 6 a 8 semanas.

Antivirales

El uso de antivirales sistémicos en dermatología pediátrica se limita a las infecciones por los virus del herpes simple y varicela zóster. En el caso del herpes simple, las principales indicaciones son las primoinfecciones graves (sobre todo en forma de gingivoestomatitis o de herpes genital) o en pacientes inmunodeprimidos, las infecciones herpéticas neonatales y la erupción variceliforme de Kaposi (Fig. 4), propia de pacientes con dermatitis atópica. En la mayoría de estas circunstancias es de elección la vía endovenosa (250 mg/m²/8 horas durante 7-10 días). El único antiviral autorizado para los niños hasta la fecha es el aciclovir, aunque es posible que la utilización de valaciclovir y famciclovir sea segura y eficaz y tenga una posología más cómoda.

El tratamiento específico o no de la varicela en los niños es motivo de controversia, aunque algunos estudios sugieren que la gravedad, la duración y las secuelas de las lesiones cutáneas son menores si se administran antivirales sistémicos. Entre las razones que pretenden



Fig. 4. La erupción variceliforme de Kaposi en niños con dermatitis atópica requiere ingreso y tratamiento endovenoso con aciclovir.

Tabla 5. Antifúngicos sistémicos

Antifúngico	Dermatófitos	Levaduras	Dosis
Griseofulvina	Fungistático	Inactiva	Ultramicronizada 5-10 mg/kg/d (máximo 750 mg) No micronizada 15-20 mg/kg/d
Itraconazol	Fungistática	Fungistático	5 mg/kg/d o 8 mg/kg un día cada 7 días
Fluconazol	Fungistático	Fungistático	3-6 mg/kg/d
Terbinafina	Fungicida	Fungistático	62,5 mg/d (10-20 kg) 125 mg/d (20-40 kg) 250 mg/d (>40 kg)

justificar su uso es que el coste del tratamiento es menor que el derivado de las implicaciones socio-laborales que supone tener al niño en casa hasta que se resuelvan las costras. La pauta de aciclovir es 200 mg x 5 veces al día en niños de 0 a 2 años; dosis de 400 mg x 5 veces al día en niños de 2 a 6 años; y dosis de 800 mg x 5 veces al día en mayores de 12 años. Por supuesto, es una indicación de tratamiento antiviral endovenoso el herpes zóster en niños inmunodeprimidos, a razón de 7,5-10 mg/Kg/8 horas, vigilando siempre la función renal.

Antifúngicos

En la actualidad disponemos de tres grupos de antifúngicos sistémicos: los polienos (anfotericina B); los azoles, que incluyen los imidazoles (ketoconazol y miconazol) y los triazoles (fluconazol e itraconazol); y las alilaminas. Otros antifúngicos sistémicos son la griseofulvina, el tolnaftato y la flucitosina. Los antifúngicos más utilizados en pediatría se resumen en la Tabla 5.

La mayoría de antifúngicos actúan por lesión directa e inhibición de la síntesis de la membrana celular fúngica, a excepción de flucitosina, que es un análogo de pirimidina y actúa por alteración de la síntesis del ADN y del ARN.

Los principales efectos secundarios de cada

uno de ellos son: cefalea y náuseas con la griseofulvina; alteraciones gastrointestinales y hepatitis con los azoles (mucho más frecuente con el ketoconazol que con los más modernos); alteraciones gastrointestinales y disgeusia con la terbinafina; y nefrotoxicidad con la anfotericina B. Hay que tener presente que la mayoría de antifúngicos interactúan con un gran número de medicamentos, entre los que destacan la ciclosporina, los barbitúricos, la cimetidina y la warfarina.



Fig. 5. Las tiñas del cuero cabelludo deben tratarse siempre con antifúngicos orales, pudiéndose añadir corticoides orales los primeros días a fin de evitar las reacciones eczematosas generalizadas (míquides) y reducir el riesgo de alopecia cicatrizal. Es recomendable realizar también un cultivo bacteriológico y si existe fiebre asociar empíricamente un antiestafilocócico.

En las tiñas del cuero cabelludo y siempre que se afecten zonas pilosas, es necesario administrar antifúngicos sistémicos (Fig. 5). El estándar continúa siendo la griseofulvina, que con los preparados disponibles en nuestro medio (formas no ultramicronizadas) debe administrarse a razón de 15 a 20 mg/kg/día en una o dos tomas, hasta un mínimo de 2 ó 3 semanas después de la curación clínica. La única forma galénica son los comprimidos, con un sabor muy amargo que dificulta su administración en niños pequeños. La absorción intestinal se ve favorecida con la ingesta concomitante de grasas (leche o chocolate). La terbinafina y el itraconazol también son buenas opciones. En las fases iniciales o si se trata de lesiones muy inflamatorias es conveniente administrar simultáneamente una tanda de corticoides orales (0,5 mg/kg/día) durante los primeros 7-10 días para evitar, en la medida de lo posible, la alopecia cicatrizal y las reacciones eczematosas generalizadas (míquides). Las tiñas del cuerpo extensas (> 3 lesiones), muy inflamatorias o que afectan zonas hiperqueratósicas, como las palmas y las plantas, también requieren antifúngicos sistémicos. La onicomycosis, infrecuente en niños, es preferible tratarla con los nuevos antifúngicos, tales como la terbinafina y el itraconazol. Existen pautas continuas y pulsátiles (1 día de tratamiento a la semana o 1 semana de tratamiento al mes), con resultados similares.

Las candidiasis cutaneomucosas se tratan tópicamente. Sólo en las formas diseminadas (neonatos, adolescentes adictos a drogas por vía parenteral o inmunodeprimidos) realizaremos tratamiento sistémico, preferentemente con anfotericina B o fluconazol.

Inmunosupresores

Ciclosporina

La ciclosporina A se utiliza para prevenir el rechazo en pacientes con órganos transplantados y en diversas enfermedades inflamatorias cuya patogenia parece estar relacionada con la activación de los linfocitos T. Sus principales indicaciones en dermatología pediátrica, aunque muy res-

tringidas, son la dermatitis atópica y las psoriasis graves que no responden a otros tratamientos, algunas conectivopatías (sobre todo la dermatomiositis, con el objetivo de ahorrar corticoides), el pioderma gangrenoso y la enfermedad del injerto contra el huésped que aparece como complicación de los alotransplantes de médula ósea. Se utiliza a dosis de 3 a 5 mg/kg/día, fraccionada en dos o tres tomas, por vía oral. Deben vigilarse periódicamente la tensión arterial y los niveles de creatinina, utilizando las dosis menores posibles durante el mínimo tiempo necesario. No es infrecuente observar recaídas al suspender el tratamiento en casos de psoriasis o de dermatitis atópica. Sus riesgos más destacables a largo plazo son el desarrollo de linfomas y de cáncer cutáneo no melanoma.

Metotrexato

Es un antagonista del ácido fólico muy eficaz para el tratamiento de la artropatía psoriásica. También puede utilizarse en psoriasis graves infantiles a dosis de 1 mg/kg en monodosis semanal, sin sobrepasar los 15 mg semanales, por vía oral o intramuscular. Su empleo en niños debe estar muy restringido, dado el gran número de efectos secundarios: mucositis, alteraciones gastrointestinales, pancitopenia y fibrosis hepática. Se puede utilizar como ahorrador de corticoides en la dermatomiositis infantil con afectación cutánea intensa. A las 24-48 horas de su administración es conveniente dar suplementos de ácido fólico.

Retinoides

Son derivados de la vitamina A que se pueden administrar por vía tópica u oral. Entre estos últimos están el ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína) y el acitretino.

La isotretinoína está indicada para el tratamiento del acné moderado o grave (nódulo-quístico, pápulo-pustuloso extenso, cicatrizal, con dismorfofobia...) y su tasa de éxitos supera el 95%, sin recaídas posteriores en más de dos



Fig. 6. El tratamiento de elección del acné nódulo-quístico en adolescentes es la isotretinoína oral, remarcando siempre su potencial teratogénico hasta un mes después de finalizarlo.

tercios de los pacientes (Fig. 6). Sus efectos secundarios más conocidos son: en primer lugar la teratogenicidad, que persiste hasta 1 mes después de haber finalizado el tratamiento, la sequedad de piel y mucosas (queilitis exfoliativa), la dislipemia (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia), la elevación de las transaminasas, la fotosensibilidad y, con especial trascendencia en niños y adolescentes, las alteraciones musculoesqueléticas (hiperostosis y calcificación de las epífisis que impiden el crecimiento si se administran tratamientos prolongados). Es imprescindible realizar controles bioquímicos antes de iniciar el tratamiento, al cabo de 5-6 semanas y al finalizar el mismo. Las dosis oscilan entre 0,5 y 1 mg/kg/día, divididas en dos o tres tomas, y se recomienda alcanzar una dosis acumulada de 120 mg/kg, lo que implica unos 5 meses de tratamiento.

El acitretino es el metabolito activo del etretinato. Se utiliza como tratamiento de casos seleccionados de psoriasis pustulosa, eritrodermia psoriásica y psoriasis en placas extensa y recalcitrante. Ocasionalmente también se puede utilizar en los trastornos de la queratinización, incluyendo las ictiosis graves (Fig. 7), las queratodermias hereditarias y la pitiriasis *rubra* pilar. Se administra en forma de tandas cortas con el fin de lograr una mejoría transitoria de todas estas enfermedades. Debe recordarse que su efecto teratogénico persiste hasta dos años después de haber finalizado el tratamiento, por



Fig. 7. La ictiosis lamelar mejora con acitretino oral; su uso a largo plazo en la infancia está limitado por el retraso del crecimiento que puede ocasionar.

lo que debe evitarse su uso en preadolescentes y adolescentes, que no vamos a poder controlar durante todo ese tiempo. El riesgo de que produzca una calcificación prematura de las epífisis es superior al de la isotretinoína.

Miscelánea

Sulfonas

Es un tratamiento clásico de la lepra, pero dado que inhibe la síntesis del ácido fólico y tiene acción antiinflamatoria también es útil en algunas dermatosis en las que están implicados los neutrófilos y los eosinófilos. Entre ellas destaca la dermatitis herpetiforme (junto a la dieta exenta de gluten), la dermatosis ampollar crónica de la infancia (permitiendo el ahorro de corticoides orales) y en una forma peculiar de vasculitis crónica, denominada eritema *elevatum diutinum*. Los efectos secundarios más conocidos son la metahemoglobinemia, la hemólisis, la agranulocitosis y la neuropatía periférica. Antes de su administración debe descartarse que exista un déficit de glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa y periódicamente se realizará un hemograma, incluyendo cifras de reticulocitos y de haptoglobina. Para reducir su efecto hemolítico se recomienda administrar simultáneamente vitamina E o cimetidina orales durante el primer mes del tratamiento. Las dosis iniciales son de 25 a 50 mg/d, pudiendo

aumentar hasta 100-200 mg/día según la respuesta y la tolerancia.

Colchicina

Tiene una acción antimitótica, pero sus efectos en algunas dermatosis dependen más de su capacidad para inhibir la quimiotaxis de los neutrófilos. Se emplea con resultados dispares para el tratamiento de las aftosis orales (formas simples graves y asociadas a aftas genitales o enfermedad de Behçet), en la dermatosis ampollar crónica de la infancia, en la psoriasis pustulosa, en la policondritis recidivante, en las vasculitis, en la epidermólisis ampollar adquirida y en el síndrome de Sweet. La dosis recomendada es de 0,5-1 mg/d vía oral y su efecto secundario más común son las alteraciones gastrointestinales (diarrea).

Antimaláricos

Clásicos en el arsenal terapéutico del dermatólogo, el mecanismo de acción de los antipalúdicos es complejo y poco conocido, interfiriendo con varios procesos biológicos: se unen al ADN, estabilizan las membranas celulares, inhiben enzimas hidrolíticas, interfieren con la síntesis de prostaglandinas y bloquean la quimiotaxis de linfocitos y neutrófilos. Sus indicaciones más destacadas en pediatría son el lupus eritematoso cutáneo,

la erupción polimorfa lumínica y la urticaria solar. La hidroxiclороquina (hasta 400 mg/d) tiene menor toxicidad ocular que la cloroquina (4 mg/kg/día), siendo imprescindibles los controles oftalmológicos semestrales. Esta toxicidad depende de la dosis total acumulada.

Tratamientos biológicos

Las inmunoglobulinas intravenosas se emplean en el síndrome de Kawasaki y en casos seleccionados de dermatitis atópica grave, dermatomiositis y necrólisis epidérmica tóxica. El interferón- α 2a y 2b por vía subcutánea o intralesional es una alternativa terapéutica en angiomas gigantes o con riesgo vital que no responden a corticoides y vincristina, debiendo tener en cuenta el riesgo de paraparesia espástica que implica su uso. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (infliximab, etanercept y adalimumab) aprobados para la artritis reumatoide juvenil, son tratamientos promedores para la psoriasis grave o moderada infantil, sobretodo cuando se acompaña de artropatía.

Bibliografía

1. Arndt KA. Manual of Dermatologic Therapeutics. 5ª ed. Boston: Little, Brown and Company Inc., 1995.
2. Di Giovanna JJ. Systemic retinoid therapy. *Dermatol Clin* 2001; 19:161-178.
3. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Jatz SI, Fitzpatrick TB. Dermatología en Medicina General. 5ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2001.
4. Gupta AK, Adam P, Dlova N et al. Therapeutic options for the treatment of tinea capitis caused by Trichophyton species: griseofulvin versus the new oral antifungal agents, terbinafine, itraconazole, and fluconazole. *Pediatric Dermatol* 2001; 18:433-438.
5. Hurwitz S. Clinical Pediatric Dermatology. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1993.
6. Maddin S, Dodd WA. Current Dermatologic Therapy. 2ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991.
7. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, Champion RH, Burton JL. Textbook of Dermatology. London: Blackwell Science, 1998.
8. West DP, Julka K, Musumeci ML et al. Principles of paediatric dermatological therapy. En: Harper J, Oranje A, Prose N. Textbook of pediatric dermatology. 2ª ed. Turín: Blackwell Publishing Ltd., 2006 (vol II, pgs. 2113-2130).