

Sección realizada por residentes de Dermatología, pasantes y diplomados en Micología.

**Tuan-Chun Hua, Pei-I Chung, Yi-ju Chen, et al. Cardiovascular comorbidities in patients with rosacea: A nationwide case-control study from Taiwan (Comorbilidades cardiovasculares en pacientes con rosácea: estudio de casos y controles a escala nacional de Taiwán). J Am Acad Dermatol 2015;73(2):249-54.**

**Introducción:** la naturaleza inflamatoria crónica de la rosácea es similar a la de otras enfermedades de la piel, como la psoriasis, y la inflamación juega un papel muy importante en la aparición de aterosclerosis.

**Métodos:** se analizaron los datos publicados en la base de datos de investigación del seguro de salud nacional de Taiwán (NHIRD por sus siglas en inglés) que cubre 99.6% de la población de ese país. Se identificaron los pacientes con diagnóstico de rosácea de 1997 a 2010 y se excluyeron los sujetos con diagnóstico, además de rosácea, de acné, dermatitis seborreica y lupus eritematoso cutáneo debido a que frecuentemente se confunden con el diagnóstico de rosácea. Se utilizó un grupo de comparación compuesto por dos sujetos seleccionados al azar, emparejados por edad y género sin rosácea para cada caso del estudio. Se analizaron los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes y dislipidemia) y las enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria, enfermedad arterial oclusiva periférica e infarto cerebral).

**Resultados:** se identificaron 33,553 pacientes con rosácea con edad media al diagnóstico de 44 años (74.4% mujeres y 25.6% hombres). La prevalencia de hipertensión, dislipidemia, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica e infarto cerebral fue más alta en el grupo de estudio ( $p < 0.5$ ). La prevalencia de diabetes me-

llitus no tuvo significación estadística entre los dos grupos ( $p = 0.555$ ). Cuando se estratificaron por edad, los pacientes con edad al diagnóstico de rosácea de 41 años sólo tuvieron asociación con dislipidemia; en los de diagnóstico a la edad de 41 a 55 años se observó mayor riesgo de dislipidemia y enfermedad coronaria y los mayores de 55 años al momento del diagnóstico tuvieron asociaciones significativas con hipertensión, dislipidemia, enfermedad coronaria y enfermedad arterial periférica.

**Conclusiones:** los pacientes con rosácea son más propensos a tener dislipidemia e hipertensión. Además, tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria. La naturaleza inflamatoria de la rosácea puede ser la razón de estas asociaciones. Los clínicos deben estar atentos a las comorbilidades cardiovasculares en los pacientes con rosácea.

Edgardo Rodríguez-Reséndiz

**Holmes A, Spoenlin J, Chien A, et al. Evidence-based update on rosacea comorbidities and their common physiologic pathways (Actualización basada en evidencia de comorbilidades de rosácea y sus vías fisiopatológicas comunes). J Am Acad Dermatol 2018;78:156-166.**

La rosácea es una enfermedad crónica cutánea caracterizada por eritema, telangiectasias, pápulas o pústulas en la región central de la cara. Los síntomas oculares y fimatosos también son comunes. La bibliografía sugiere que la fisiopatología está mediada por procesos inflamatorios y neurovasculares anormales. La prevalencia de ésta varía de 2 a 22% en Estados Unidos y Europa, respectivamente. Para hacer una revisión crítica de los datos publicados se hizo una

investigación en PubMed usando las palabras clave "rosácea", "epidemiología", "comorbilidad", "caso-control", "cohorte", "riesgo". En este artículo se resumen los hallazgos usando tablas descriptivas y discusión narrativa, se excluyeron los reportes de caso.

#### Comorbilidades gastrointestinales

La evidencia más fuerte de estudios observacionales recientes sugiere la relación con enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha sugerido la contribución de la microbiota intestinal en la patogénesis de la rosácea. *H. pylori* puede predisponer a los individuos o actuar como desencadenante de la enfermedad.

#### Comorbilidades neurológicas

La relación más fuerte ha sido entre rosácea y depresión. Las tasas de incidencia de ansiedad y depresión en un estudio de cohorte fueron de más del doble comparadas con la población general. Sin embargo, el efecto subyacente de la apariencia física alterada requiere investigación adicional. Los datos de un estudio de casos y controles sugieren que los individuos con depresión preexistente no tienen mayor riesgo de rosácea. Múltiples reportes también la relacionan con migraña. En estudios de cohorte se han encontrado asociaciones positivas con enfermedad de Parkinson y demencia (particularmente Alzheimer). Un estudio de casos y controles encontró relación con esclerosis múltiple, particularmente en mujeres.

#### Comorbilidades metabólicas-endocrinas

En un estudio de casos y controles se encontró que los pacientes con rosácea tienen concentraciones más altas de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y proteína C reactiva respecto a los controles. Otros estudios han reportado tasas mayores de hipertensión y dislipidemia

en pacientes con rosácea, con asociaciones de mayor riesgo en hombres. Se ha demostrado relación significativa con diabetes tipo 1, particularmente en mujeres. También se ha reportado la coincidencia de rosácea con cáncer de tiroides y trastornos hormonales en mujeres.

#### Otras comorbilidades

Se ha vinculado con carcinoma basocelular y afecciones urogenitales, respiratorias y relacionadas con alergias.

#### Factores de riesgo genéticos y alelos de susceptibilidad

El antecedente familiar de rosácea es común, lo que sugiere una base hereditaria. Se ha encontrado evidencia genética molecular que muestra relación de la rosácea con alelos de antígenos leucocitarios humanos (HLA): HLA-DRB1\*03:01, HLA-DQB1\*02:01 y HLA-DQA1\*05:01. De manera interesante, estos alelos se han relacionado con otras enfermedades autoinmunitarias. HLA-DQB1\*02:01 y HLA-DQA1\*05:01 se asocian con enfermedad celíaca y los tres alelos descritos en rosácea se vinculan con diabetes mellitus 1. HLA-DRB1\*03:01 se ha reportado con mayor frecuencia en esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson.

#### Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)

El SNP rs763035 es una región intergénica entre el HLA-DRA y el gen de la butirofilina-like 2 (BTNL2), que funciona probablemente en la activación de la célula T. Otros estudios han identificado polimorfismos en o cerca del HLA-DRA asociados con esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson. BTNL2 se ha implicado en la enfermedad inflamatoria intestinal. La influencia de este SNP en la expresión del gen de HLA-DRA y BTNL2 y su asociación con las comorbilidades de rosácea se está evaluando actualmente en estudios prospectivos.

El SNP rs3733631, localizado dentro del gen del receptor de neurocinina B (NKB) y del receptor 3 de taquicinina (TACR3), se ha evaluado en pacientes con rosácea por la asociación que tiene la neurocinina B con enfermedad de Parkinson e inflamación neurogénica. En un estudio de casos y controles este polimorfismo se asoció con el tipo papulopustular de rosácea en hombres.

En un estudio de casos y controles se encontraron mutaciones en genes de la glutatión-S-transferasa (GSTM1 y GSTT1) en una proporción significativa de pacientes con rosácea. También se han documentado polimorfismos en GSTM1 y GSTT1 en algunas comorbilidades de rosácea, como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Parkinson y algunos tipos de cáncer.

#### Factores de riesgo ambientales

De las comorbilidades reportadas, sólo el carcinoma basocelular muestra la exposición a luz ultravioleta como factor de riesgo común. El estrés también parece tener efecto en la rosácea y en la mayor parte de sus comorbilidades. La infección por *H. pylori* se ha reportado en pacientes con migraña.

#### Fisiopatología en común de la rosácea y sus comorbilidades

La respuesta inmunitaria adaptativa e innata se han relacionado con la rosácea. Las comorbilidades de la rosácea comparten elementos inflamatorios innatos, por ejemplo, los macrófagos y sus mediadores derivados contribuyen a la rosácea y a casi todas sus comorbilidades. Las catelicidinas, un mediador central de la rosácea, se han relacionado con lesiones ateroscleróticas, pero no con otras comorbilidades. En cuanto a la inmunidad adaptativa, los linfocitos Th1, Th17 y B son células patológicas en la rosácea, enfermedades cardiovasculares, enfermedad inflamatoria

intestinal y enfermedades autoinmunitarias. La migraña es actualmente la única comorbilidad conocida que comparte vías clásicas de inflamación neurogénica con rosácea, aunque la vasodilatación y los neuropéptidos se observan también en enfermedad inflamatoria intestinal.

#### ¿Es la rosácea un factor predisponente o un marcador de enfermedad sistémica?

La evidencia sugiere que la rosácea, además de ser una enfermedad de la piel, puede tener un origen sistémico o ser marcador de mayor riesgo de enfermedad sistémica. Mientras una misma causa basada en factores de riesgo genéticos y ambientales en común puede incrementar la incidencia de rosácea y de sus comorbilidades, se necesita más investigación para determinar si la rosácea lleva a las comorbilidades o viceversa. Aunque la rosácea no es una condición que amenace la vida, la conciencia de una posible asociación con comorbilidades sistémicas y su identificación temprana pueden extender la vida.

*Edgardo Rodríguez-Reséndiz*

**Segger E, Wechter T, Strowd L, Feldman S. Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis (*Eficacia relativa de tratamientos sistémicos contra la dermatitis atópica*). J Am Acad Dermatol 2019;80(2):411-416.e4. Doi: 10.1016/j.jaad.2018.09.053**

**Antecedentes:** las terapias tópicas con corticoesteroides siguen siendo el pilar del tratamiento de la dermatitis atópica leve. Los inhibidores tópicos de la calcineurina y la fototerapia a veces son eficaces cuando los corticoesteroides no logran controlar adecuadamente la enfermedad. Se han prescrito cursos cortos de corticoesteroides orales en casos severos donde se desean respuestas inmediatas; sin embargo, los corticoesteroides orales a largo plazo no son adecuados para tratar una enfermedad crónica. Hace poco se desarro-

llaron medicamentos biológicos dirigidos a las vías celulares de la dermatitis atópica.

**Objetivo:** identificar las terapias sistémicas que se han prescrito o se están desarrollando para el tratamiento de la dermatitis atópica y determinar cuáles parecen ser las más eficaces para disminuir la gravedad de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.

**Material y métodos:** se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de estudios clínicos con Medline (PubMed), Ovid y Embase para identificar los tratamientos sistémicos prescritos en el tratamiento de la dermatitis atópica y el prurito utilizando revisiones sistemáticas y pautas de metanálisis. Se realizaron búsquedas en todos los estudios publicados entre enero de 1990 y julio de 2018. Se identificaron 4781 estudios. Dos autores obtuvieron y leyeron de forma independiente los resúmenes de todos los estudios para evaluar la elegibilidad de los artículos utilizando los siguientes criterios de inclusión: informes de texto completos, ensayos controlados con distribución al azar, estudios con pacientes con criterios clínicos de dermatitis atópica moderada a severa diagnosticados según lo descrito por Hanifin y Rajka, estudios que incluyeron la administración de tratamientos sistémicos, estudios que incluyeron información de la eficacia del tratamiento con medidas validadas como medida de resultado. Se excluyeron los estudios publicados en idiomas distintos al inglés y cuyo resultado no informó la gravedad o la calidad de vida. Se identificaron 102 resúmenes y se leyeron en su totalidad las versiones de texto completo de cada uno. Inicialmente, se identificaron 45 estudios que cumplían los criterios. Las medidas de resultado se calcularon como la diferencia entre la gravedad de la enfermedad antes y después del tratamiento y la calidad de vida.

**Resultados:** se incluyeron 41 estudios controlados con distribución al azar en el análisis final,

que informaron 4938 pacientes y 17 medicamentos diferentes. El tratamiento más frecuente fue la ciclosporina (15 estudios), seguido de montelukast (4 estudios), azatioprina (3 estudios) y metotrexato (3 estudios). Dos estudios informaron del interferón I y la timopentina y un solo estudio informó de flunisolida, pimecrolimus, prednisolona y psoraleno oral más luz ultravioleta A. Los productos biológicos se probaron en 12 estudios. Todos los pacientes tenían antecedentes de dermatitis atópica crónica resistente a los tratamientos tópicos. En adultos, las mayores reducciones en la gravedad clínica se observaron con la ciclosporina y el dupilumab. Ocho semanas de ciclosporina mejoraron las puntuaciones del índice Dermatitis Atópica Seis Áreas, Seis Signos (SASSAD) en 68-69% con el tratamiento de dosis altas (4-4.5 mg/kg 2x/día) y en 44% con el tratamiento de dosis bajas (2.5 mg/kg/día). Asimismo, 5 mg/kg/día de ciclosporina mejoraron las puntuaciones del índice Dermatitis Atópica (SCORAD) en 56% a la semana. En los ensayos de fase 3, el antagonista del receptor de interleucina (IL) 4 dupilumab mejoró las puntuaciones del Índice de Eccema y Área de Eccema (EASI) en la semana 16. Un año de tratamiento con dupilumab redujo el SCORAD 66%. Además de disminuir la gravedad de la enfermedad, dupilumab mejoró la calidad de vida.

**Conclusiones:** para el tratamiento de la dermatitis atópica grave, actualmente existen pruebas más sólidas de que dupilumab y la ciclosporina reducen la gravedad de la enfermedad clínica. Se requieren investigaciones adicionales para determinar la seguridad y eficacia a largo plazo de los medicamentos biológicos.

*Dapne Martínez-Cortés*

**Berenguer MA, Lafaurie A, Tormo V, Cardenal R, Andreu FJ. Síndrome de SAPHO como diagnóstico diferencial de metástasis. Reumatol Clínica 2016;12(5):288-291.**

**Introducción:** el síndrome de SAPHO (sinovitis, acné grave, pustulosis palmoplantar, hiperostosis, osteoartropatía seronegativa) de causa desconocida agrupa diversas manifestaciones osteoarticulares con hallazgos radiológicos, como la hiperostosis de la pared anterior del tórax y puede asociar trastornos dermatológicos como acné conglobata, pustulosis palmoplantar o psoriasis. Las lesiones óseas pueden manifestarse sin relación con la aparición de las lesiones cutáneas. El diagnóstico es clínico, según los criterios de inclusión y exclusión de Benhamou. Además, en la gammagrafía puede encontrarse la imagen característica “asta de toro” de la articulación esternoclavicular. Su pronóstico es, en general, benigno y el tratamiento sintomático.

**Caso clínico:** paciente femenina de 64 años, con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama derecha estadio T1cN0Mx, tratada mediante cuadrantectomía de la mama derecha y biopsia selectiva de ganglio centinela, enviada para realización de radioterapia coadyuvante. Exploración física sin alteraciones. Estudios de extensión: gammagrafía que mostró una lesión blástica difusa en el manubrio esternal, sospechosa de enfermedad de Paget o de lesión metastásica. La tomografía computada de tórax evidenció esclerosis en el manubrio esternal, sugerente de metástasis. Laboratorio: PCR aumentada, los demás parámetros eran normales. Se estableció el diagnóstico definitivo de síndrome de SAPHO porque la paciente tenía uno de los criterios de inclusión de Benhamou, la hiperostosis de la pared anterior del tórax con o sin afectación dérmica y ningún criterio de exclusión. Por tanto, se decidió no realizar biopsia de la lesión, sino únicamente seguimiento radiográfico.

**Discusión:** se exponen seis casos en los que se ha llegado a este diagnóstico a partir de una imagen sospechosa de metástasis y sólo uno de ellos tenía junto a la afectación esternoclavicular

alteraciones dermatológicas que podían ayudar a pensar en el diagnóstico. En ninguno de los casos la biopsia ayudó a completar el diagnóstico definitivo. Por esta razón, a pesar de ser una afección rara y de baja incidencia, resulta importante conocerla para evitar la realización de estudios invasivos, diagnósticos falsos o tratamientos inadecuados. En este caso, según las características encontradas en los estudios de extensión se pensó en posible metástasis, pese al estadio tumoral que había tenido el paciente.

**Conclusión:** es importante reconocer el síndrome de SAPHO junto con sus posibles diagnósticos diferenciales, teniendo en cuenta que en un paciente con una enfermedad de base como una neoplasia debe tenerse más cuidado porque no existe ninguna prueba diagnóstica que defina con certeza la existencia de metástasis; por lo que debe considerarse el estadio tumoral, el pronóstico, etc., con el fin de evitar diagnósticos erróneos que obliguen a pautar tratamientos agresivos en una enfermedad que suele evolucionar de forma benigna.

*Paola García-Mendoza*

**Khaled E, Laetitia V, Brixi H, et al. Ustekinumab for skin reactions associated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents in patients with inflammatory bowel diseases: A single-center retrospective study (Ustekinumab para tratar las reacciones cutáneas asociadas con agentes anti-TNF- $\alpha$  en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: estudio retrospectivo de un solo centro). J Dermatol 2019;46(4).**

**Introducción:** el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  es una opción clave para tratar muchas enfermedades inflamatorias. Uno de los efectos adversos más comunes de estas terapias son manifestaciones cutáneas paradójicas. Estos efectos secundarios cutáneos pueden ser lo suficientemente preocupantes como para contraindicar

el tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$ . Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano IL-12 e IL-23 aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave y la artritis psoriásica activa. Hay algunos informes respecto a la administración de ustekinumab para el tratamiento de las reacciones adversas cutáneas anti-TNF- $\alpha$  con buenos resultados; sin embargo, hasta la fecha, la mayor parte de ellos sólo son series de casos pequeñas.

**Objetivo:** informar nuestra experiencia personal con la administración de ustekinumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con reacciones adversas cutáneas inducidas por terapias anti-TNF- $\alpha$ .

**Material y métodos:** se incluyeron pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que enfrentan problemas terapéuticos debido a reacciones cutáneas o problemas de tolerancia, por tanto, tratados con ustekinumab en nuestro departamento. Se realizó una revisión retrospectiva de los registros de casos y fotografías clínicas. Se incluyeron 26 pacientes; 23 fueron tratados por la enfermedad de Crohn y 3 por colitis ulcerosa. Se prescribió el siguiente esquema: una primera inyección de 90 mg, seguida de una segunda inyección cuatro semanas después, luego mantenimiento con 90 mg cada ocho semanas.

**Resultados:** 14 pacientes tuvieron lesiones psoriasiformes, nueve reacciones eccematiformes, cuatro reacciones anafilactoides, dos lesiones similares a la alopecia areata, un paciente tuvo reacción en el lugar de la inyección, uno poliarteritis nodosa cutánea y hubo otras cinco reacciones cutáneas. La mayor parte de las reacciones se aliviaron con ustekinumab. Las reacciones eccematiformes se curaron completamente en todos los casos, las lesiones psoriasiformes se aliviaron completamente en 12 casos (85.7%) y tuvieron respuesta parcial en dos casos (14.3%). Dos casos de alopecia areata

mostraron respuesta completa (recrecimiento completo del cabello). Catorce pacientes mostraron respuesta digestiva completa, 10 pacientes tuvieron respuesta digestiva parcial (siete de los cuales necesitaron optimización del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal) y sólo dos fracasaron.

**Limitantes:** es un estudio monocéntrico retrospectivo.

**Conclusión:** el ustekinumab es el fármaco de elección en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que no pueden tolerar los bloqueadores del TNF.

*Diana Valeria Guerrero-Hernández*

**Fortún J, Muriel A, Martín-Dávila P, Montejo M, et al. Caspofungin versus fluconazole as prophylaxis of invasive fungal infection in high-risk liver transplantation recipients: A propensity score analysis (Caspofungina versus fluconazol como profilaxis en pacientes con trasplante de hígado con alto riesgo de infección fúngica invasiva: análisis de puntaje de propensión). Liver Transplantation 2016; 22 (4) 427-435.**

**Antecedentes:** las infecciones fúngicas invasivas se asocian con alta mortalidad en pacientes con trasplante de hígado. La mayor parte se debe a *Candida* spp, pero también existe el riesgo de aspergilosis invasiva. Sin profilaxis antifúngica la micosis invasiva afecta a 36-50% y según prácticas de guías clínicas, el tratamiento indicado es fluconazol.

**Objetivo:** comparar la efectividad y seguridad de caspofungina versus fluconazol en pacientes con trasplante renal y alto riesgo de micosis invasiva.

**Métodos:** se realizó un estudio de cohorte, retrospectivo y observacional en pacientes con trasplante de hígado y con criterios de riesgo alto

de infecciones fúngicas invasivas que se llevó a cabo en nueve centros de España de enero de 2005 a diciembre de 2012.

**Resultados:** se analizaron 195 casos, 97 pacientes recibieron caspofungina y 98 fluconazol. No se encontraron diferencias entre fluconazol y caspofungina en la prevención global de infección fúngica invasiva en estos pacientes. La caspofungina se asoció con reducción sig-

nificativa de micosis invasivas en pacientes que requirieron diálisis ( $p = 0.03$ ) y baja tasa de aspergilosis invasiva ( $p = 0.044$ ).

**Conclusiones:** la caspofungina se considera un fármaco seguro en estos pacientes, aunque las concentraciones de bilirrubina pueden incrementarse.

Verónica Aguilera-Martínez

