

REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS

Verónica Galarza¹

Eficacia y seguridad de tacrolimus 0.1% ungüento frente a betametasona 17-valerato 0.1% en el tratamiento de paroniquia crónica: estudio randomizado no ciego

Rigopoulos D, Gregoriou S, Belyayeva E, Larios G, Kontochristopoulos G, Katsambas A. Efficacy and safety of tacrolimus ointment 0.1% vs. bethametasone 17-valerate 0.1% in the treatment of chronic paronychia: an unblinded randomized study. *Br J Dermatol.* 2009;160(4):858-60.

La paroniquia crónica es una entidad inflamatoria multifactorial del pliegue ungueal proximal. Aunque se solía considerar a la infección micótica como causante, los estudios recientes establecen el rol de irritantes y alérgenos en su desarrollo, y los corticoides se consideran más eficaces que los antifúngicos en su tratamiento.

Se incluyeron 45 pacientes randomizados en tres grupos por computadora, el grupo A recibió betametasona 17-valerato al 0.1%, el B tacrolimus al 0.1% en ungüento y el C un emoliente placebo. A todos se les dio recomendaciones protectivas. La duración del tratamiento fue de tres semanas con un seguimiento de seis. Ocho de los pacientes del grupo con betametasona se consideraron curados, dos mejorados y dos no respondieron al tratamiento, con dos recaídas al final del seguimiento. Trece pacientes del grupo con tacrolimus fueron curados y uno mejorado, no hubo ninguna recaída. Finalmente nueve casos del grupo con emoliente se consideraron estables y seis sin respuesta.

La paroniquia crónica es multifactorial, se cree que existe una mayor sensibilización a alérgenos sugerida por la prueba de parche positivo en estos pacientes. La separación de la cutícula de la placa ungueal predispone a una mayor infección bacteriana y micótica. No existe un acuerdo respecto al rol e importancia de la candidiasis, aunque es frecuente aislar *Candida sp.* en los cultivos. Muchos estudios revelan el beneficio de los antifúngicos tópicos o sistémicos, pero se cree que su beneficio sería no sólo por su actividad antimicótica sino por sus propiedades antiinflamatorias. Además el 50% de estos pacientes presentan una hipersensibilidad de tipo inmediata a los antígenos de *Candida sp.* intradérmicos que no se observa en los controles, aunque este hallazgo en

relación a la patogénesis de la paroniquia crónica no es del todo claro.

El tacrolimus al 0.1% en ungüento parece ser más efectivo que la betametasona 17-valerato al 0.1%, para el tratamiento de la paroniquia crónica, además no hubo recurrencias al final del periodo de seguimiento, lo que sugiere un mejor efecto a largo plazo. El mecanismo de acción mediante el cual actúa el tacrolimus, en este caso, es desconocido.

Prevalencia de insuficiencia adrenal posterior al tratamiento con corticoides sistémicos en infantes con hemangiomas

Lomenick J, Reifschneider KL, Lucky AW, Adams D, Azizkhan RG, Woo JG, et al. Prevalence of adrenal insufficiency following systemic glucocorticoid therapy in infants with hemangioma. *Arch Dermatol.* 2009;145(3):262-6.

Los hemangiomas son tumores comunes del endotelio vascular y afectan aproximadamente a 10% de los infantes. Aparecen desde el nacimiento, pero más frecuentemente durante los dos primeros meses de vida. La mayoría tiene una fase proliferativa que puede durar de 6 a 12 meses. El 60% involuciona en los cinco primeros años de vida y 90 a 95% a los nueve años. Debido a que la mayoría involuciona espontáneamente no se necesita una terapia específica, sin embargo las lesiones gigantes, desfigurantes o funcionalmente debilitantes requieren de la intervención médica, generalmente con dosis altas de glucocorticoides (GC) sistémicos. Un efecto adverso conocido de los GC es la supresión del eje hipotalámico pituitario adrenal. Sin embargo el desarrollo de insuficiencia adrenal es idiosincrásico y difícil de predecir.

Se realizó un estudio prospectivo de 18 meses, en el cual se reclutaron 16 niños tratados con GC sistémicos. El grupo control estuvo conformado por diez niños saludables. Se inició tratamiento con prednisolona oral a dosis de 2-3mg/kg/día por cuatro semanas, seguido de una disminución de 10% de la dosis cada dos semanas, esta disminución se hizo en un periodo de 5-7 meses. A todos se les realizó una prueba de estimulación de corticotropina (combinación de bajas y altas dosis) al final del tratamiento para evaluar el

¹ Médico asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud. Lima-Perú

eje adrenal, la cual se realizó en un tiempo promedio de 13 días de finalizado el tratamiento con GC. Sólo uno de los 16 pacientes tuvo insuficiencia adrenal, pero sus resultados a los tres meses fueron normales.

La insuficiencia adrenal es rara después del tratamiento con GC en infantes con hemangiomas, según el esquema usado en el estudio, y el empleo de la prueba de estimulación de corticotropina de baja y alta estimulación parece ser mejor que el dosaje de cortisol sérico.

Pustulosis exantemática generalizada aguda: reporte de 12 casos y revisión de la literatura

Guevara-Gutiérrez E, Uribe-Jiménez E, Díaz-Canchola M, Tlacuilo-Pala A. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of 12 case and literatura review. *Int J Dermatol.* 2009;48(3):253-8

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) es una rara erupción cutánea asociada principalmente a fármacos, infecciones virales agudas y mercurio. Tiene un inicio abrupto y resolución espontánea poco después de iniciar los síntomas.

Se realizó un estudio retrospectivo de casos de PEGA desde el año 1993 al 2006 en el departamento de Dermatología del Hospital General de Occidente, Jalisco, México. Se encontraron 12 casos de PEGA, en su mayoría varones y con una edad promedio de 28 años. La causa más común fue medicamentosa (83%), entre estos los anticonvulsivantes y antibióticos destacaron. En todos los casos las lesiones empezaron en cara y cuello, y después se diseminaron al resto del cuerpo, igualmente todos presentaron prurito y 11 (92%) temperatura de 38°C o más. A la histopatología diez pacientes presentaron pústulas subcorneales y dos pústulas intraepidérmicas.

La PEGA es una entidad clínica e histológica definida, de inicio abrupto y repentino con eritema o exantema escarlatiniforme, que es cubierto rápidamente por numerosas pústulas pequeñas (menores de 5mm) no foliculares y superficiales, junto a fiebre y neutrofilia periférica. Los síntomas resuelven espontáneamente en dos semanas con una descamación residual. En pocas ocasiones puede ser causado por una infección viral, se han reportado adenovirus, parvovirus B19, virus Epstein Barr, citomegalovirus y hepatitis B; también infecciones bacterianas como estreptococo, parásitos como equinococcus o una reacción de hipersensibilidad al mercurio. La patogénesis parece involucrar una reacción inmune, con células T específicas jugando un rol principal, produciendo citoquinas que atraen a los neutrófilos, como la interleuquina 8. Los polimorfonucleares migran para llenar las vesículas y transformarlas en pústulas. Los queratinocitos también juegan un rol importante al producir citoquinas que atraen polimorfonucleares y eosinófilos.

Efecto del suplemento de ácido fólico o ácido folínico en la eficacia y seguridad del metotrexato en enfermedades inflamatorias: una revisión sistemática

Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2009;160(3):622-8.

El metotrexate (MTX) se usa como tratamiento estándar para varios desórdenes inflamatorios, principalmente artritis reumatoide, psoriasis y artritis crónica juvenil. Es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa y previene la multiplicación de células en rápida división. Algunos autores sugieren que su toxicidad se debe a la depleción de ácido fólico. Su principal limitación se debe a las reacciones adversas que se ven en 5 a 35% de pacientes a los cinco años de tratamiento. Las más frecuentes son mielosupresión, alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, aftas, pérdida de apetito), pérdida de cabello, malestar y aumento de enzimas hepáticas. El desarrollo del tratamiento con metotrexate ha sido empírico y se carece de estudios controlados que investiguen las dosis apropiadas y factores de riesgo. El suplemento con ácido fólico (AF) se ha usado para reducir algunos de los efectos adversos, sin embargo en dermatología el suplemento de AF no siempre se da cuando se usa metotrexate. Se ha demostrado que los pacientes con psoriasis severa tienen depleción de ácido fólico, lo cual se asocia a aumento del riesgo cardiovascular por la hiperhomocistinemia. El objetivo de este estudio fue encontrar la evidencia de la eficacia del suplemento de ácido fólico o ácido folínico para prevenir los efectos adversos del MTX, además de investigar si el suplemento de AF disminuía la eficacia del MTX.

Se empleo el sistema Cochrane y Medline para la búsqueda sistemática de estudios controlados randomizados con MTX para artritis reumatoide y psoriasis con o sin artritis. Se escogieron estudios doble ciego controlados y randomizados, en que se usó MTX mínimo a 7.5mg por semana, en que los pacientes recibieron ya sea ácido fólico o folínico o placebo por lo menos 12 semanas. Se evaluó los efectos adversos gastrointestinales, hematológicos, mucocutáneos y hepáticos. Se seleccionaron seis estudios controlados randomizados que cumplieron los criterios de inclusión, con un total de 648 pacientes, 257 en el grupo placebo, 198 tratados con ácido fólico y 193 con ácido folínico. El análisis estadístico mostró una reducción estadísticamente significativa de 35.8% de efectos adversos hepáticos con el suplemento del ácido fólico o folínico. No hubo diferencia significativa en los efectos adversos gastrointestinales y mucocutáneos. Los efectos hematológicos no se pudieron evaluar debido a la baja incidencia de estos en la población estudiada. No se pudo estudiar el efecto del suplemento de ácido fólico sobre la acción del MTX.

El suplemento con ácido fólico es una medida efectiva para reducir los efectos hepáticos adversos del tratamiento con MTX. No hay diferencia entre el ácido fólico y el folínico, pero el menor costo del primero favorece su uso.

Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones oculares en el síndrome de Steven Johnson y necrosis epidérmica tóxica

Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Arch Dermatol. 2009;145(2):157-62.

El síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrosis epidérmica tóxica (NET) son reacciones cutáneas severas y raras, generalmente secundarias al consumo de medicamentos y asociadas a destrucción masiva de la piel. La incidencia es de unas dos personas/millón/año, con una mortalidad de 20 a 25%. Las complicaciones oculares pueden ocurrir concomitantemente o después del inicio del compromiso cutáneo. Estas complicaciones pueden incluso llevar a pérdida permanente de la visión, debido a cicatrizaciones corneales o vascularización. Actualmente se conoce poco sobre los síntomas oculares y sobre todo las manifestaciones a largo plazo. Tanto el SSJ como el NET son vistos como un espectro de enfermedad sistémica, con una severidad y mortalidad en aumento. Un sistema de puntaje mide la severidad y predice la mortalidad en estas enfermedades, sin embargo no está claro si existen factores de predicción de la frecuencia y severidad del compromiso ocular, tanto agudo como a largo plazo. El objetivo de este estudio fue describir las manifestaciones y complicaciones oculares, tanto agudas como tardías, e identificar posibles predictores clínicos para el desarrollo de complicaciones oculares.

Estudio de cohorte retrospectivo en un hospital universitario de Francia desde el año 1994 al 2002. Se incluyó pacientes con SSJ, NET u sobreposición de ambos, según criterios de clasificación de Bastuji-Garin. Se obtuvieron datos demográficos, clínicos, patogénesis de la enfermedad, familia de fármaco implicada y tratamiento. Los pacientes con manifestaciones agudas tuvieron evaluación oftalmológica al ingreso a hospitalización para determinar el tipo, la severidad y extensión del compromiso ocular. A todos los pacientes que sobrevivieron se les ofreció evaluación oftalmológica por un año. A cada paciente se le evaluó oftalmológicamente y se le completó un índice de enfermedad de la superficie ocular. Se incluyeron 159 pacientes con una edad promedio de 49.9 años. Se observaron 30 muertes en el periodo agudo de la enfermedad. Las causas más frecuentes fueron los antibióticos en 26%, con el trimetropin-sulfametoxazol a la cabeza (10%), seguidos por los antiepilépticos, principalmente carbamazepina. En cuanto al compromiso

ocular (CO), el 74% de los pacientes lo presentó, el 22% no y en un 7% se desconocía. Los pacientes con NET y cuadros de superposición tenían mayor frecuencia de CO, pero no mayor severidad que los de SSJ. El síndrome de ojo seco y la cicatrización fibrosa subconjuntival fueron las complicaciones tardías más frecuentes. Cuatro pacientes perdieron la visión, tres por conjuntivalización de la córnea bilateral y uno queratoconjuntivitis sea severa con cicatrización corneal. Ninguno presentó anquilobléfaron. El único factor predictivo de manifestaciones oculares tardías fue un compromiso inicial severo, pero cinco pacientes sin compromiso inicial desarrollaron ojo seco.

Debido a la baja frecuencia de esta enfermedad existen escasos estudios sobre las secuelas oftalmológicas, y al no existir un tratamiento específico para la enfermedad tampoco hay un tratamiento específico de las complicaciones y secuelas oftalmológicas. El tratamiento actual basado en el uso de corticoides sistémicos y tópicos no parece prevenir las complicaciones oculares tardías. La inmunoglobulina endovenosa no limita el daño ocular. Mientras en este estudio se encontró que la severidad inicial en el CO fue predictor de secuelas oftalmológicas, otros estudios no pudieron demostrarlo, más si el uso de antibióticos locales. En estos estudios se sugiere el uso de productos libres de preservantes para evitar el daño de la superficie ocular, y se han descrito efectos iatrogénicos del uso de gotas con antiinflamatorios no esteroideos en estos pacientes. No se encontró que la extensión y severidad del compromiso inicial de mucosas o piel pudiera ser un indicador predictivo de las secuelas a largo plazo del CO. El compromiso tardío más frecuente fue el de ojo seco.

Todo paciente con SSJ o NET debe tener una evaluación oftalmológica inicial y de seguimiento. Se debe evitar el uso de antiinflamatorios no esteroideos y productos con preservantes.

Análisis de 12 años de casos severos de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos: una causa de falla multiorgánica impredecible

Eshki M, Allamore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume JC, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. Arch Dermatol. 2009;145(1):67-72

La reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una severa manifestación adversa a fármacos que ocurre en la mayoría de pacientes a las tres a seis semanas de la administración de la droga. Tiene manifestaciones características: fiebre alta, edema facial, eritrodermia seguida de una dermatitis exfoliativa, linfadenopatía difusa, eosinofilia, linfocitos circulantes atípicos y pruebas

de función hepática anormales. Esta reacción puede ser en ocasiones muy severa, pero no se han identificado factores pronósticos. Muchos mecanismos se han sugerido para explicar las manifestaciones viscerales, como la toxicidad al fármaco, la respuesta inmunológica, la eosinofilia, el síndrome hemofagocítico y las infecciones bacterianas y virales. La reactivación del Herpes virus humano 6 (HHV-6) ha sido propuesta por un grupo de consenso japonés para el diagnóstico del DRESS.

Se estudió en forma retrospectiva todos los casos de DRESS severo en Francia, en un periodo de 12 años. Se definió como DRESS severo si cumplía por lo menos uno de los dos criterios siguientes: admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o muerte debida a DRESS. Se incluyeron 15 pacientes, de los cuales 14 estuvieron en UCI y tres murieron a causa de DRESS. Las drogas responsables fueron: alopurinol, minociclina, anticonvulsivantes, sulfonamidas y antibióticos. El compromiso visceral con manifestaciones

severas responsables de la admisión a UCI fue muy variado y frecuentemente múltiple, llevando a falla multiorgánica en el caso de 11 pacientes. Se observó cierta asociación entre el compromiso visceral específico y alopurinol y minociclina (los cuatro pacientes de alopurinol desarrollaron falla renal y los tres de minociclina presentaron neumonitis). Se demostró la presencia de HHV-6 en seis de siete pacientes y también la presencia del virus en vísceras comprometidas en dos pacientes.

El DRESS severo es infrecuente pero no raro. Este estudio sugiere que algunos fármacos son más probables de inducir una forma más severa de enfermedad (alopurinol y minociclina). Sin embargo el compromiso, que abarca múltiples órganos, parece ser impredecible. Además la demostración temprana de la reactivación del HHV-6 puede ser considerada como un factor pronóstico para identificar pacientes de mayor riesgo.