

la coexistencia de ambas poblaciones celulares se le denomina quimerismo mixto, cuya presencia se ha relacionado con el desarrollo de EICH. Se determina mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, que detecta polimorfismos del donante en los tejidos del receptor hasta en una proporción de 0,1%⁶, confiéndole alta sensibilidad. En nuestro paciente no se detectó quimerismo en sangre periférica en 2 determinaciones separadas, pero sí una alta tasa de linfocitos del donante en la piel lesional, sugiriendo el ataque inmunológico. La presencia de los mismos en el tejido diana, sin estar presentes a su vez en sangre periférica no se ha descrito en la literatura. Desconocemos si un análisis más temprano hubiera detectado los linfocitos en sangre periférica, antes de que se establecieran en los tejidos. De los casos publicados de EICH crónica (tabla 1) la mayoría presentan afectación cutánea, aunque solo se especifica el carácter liquenoide en 3 de ellos^{3,4,7}. No se determinó el quimerismo en piel en ningún caso. El diagnóstico de EICH tras un trasplante hepático con frecuencia se retrasa, debido a la rareza de esta entidad y a que la semiología inicial es inespecífica, confundiendo con erupciones farmacológicas o víricas. Los hallazgos histológicos resultan prácticamente indistinguibles de los de una toxicodermia, sobre todo en etapas precoces. Por tanto, queremos resaltar la importancia del quimerismo como una herramienta valiosa en el diagnóstico de esta enfermedad potencialmente fatal, siendo necesario determinarlo tanto en sangre periférica como en el tejido afectado.

Bibliografía

1. Perri R, Assi M, Talwalkar J, Heimbach J, Hogan W, Moore SB, et al. Graft vs. host disease after liver transplantation: A new approach is needed. *Liver Transpl.* 2007;13:1092–9.
2. Burdick JF, Vogelsang GB, Smith WJ, Farmer ER, Bias WB, Kaufmann SH, et al. Severe graft-versus-host disease in a liver-transplant recipient. *N Engl J Med.* 1988;318:689–91.
3. Yilmaz M, Ozdemir F, Akbulut S, Ersan V, Koc C, Koc S, et al. Chronic graft-versus-host disease after liver transplantation: A case report. *Transplant Proc.* 2012;44:1751–3.
4. Walling HW, Voigt MD, Stone MS. Lichenoid graft vs. host disease following liver transplantation. *J Cutan Pathol.* 2004;31:179–84.
5. Jonsson JR, Hogan PG, Thomas R, Steadman C, Clouston AD, Balderson GA, et al. Peripheral blood chimerism following human liver transplantation. *Hepatology.* 1997;25:1233–6.
6. Alizadeh M, Bernard M, Danic B, Dauriac C, Birebent B, Lapart C, et al. Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Blood.* 2002;99:4618–25.
7. Nemoto T, Kubota K, Kita J, Shimoda M, Rokkaku K, Tagaya N, et al. Unusual onset of chronic graft-versus-host disease after adult living-related liver transplantation from a homozygous donor. *Transplantation.* 2003;75:733–6.
8. Whittington PF, Rubin CM, Alonso EM, McKeithan TW, Anastasi J, Hart J, et al. Complete lymphoid chimerism and chronic graft-versus-host disease in an infant recipient of a hepatic allograft from an HLA-homozygous parental living donor. *Transplantation.* 1996;62:1516–9.
9. Pinna AD, Wepler D, Berho M, Masetti M, DeFaria W, Kato T, et al. Unusual presentation of graft-versus-host disease in pediatric liver transplant recipients: Evidence of late and recurrent disease. *Pediatr Transplant.* 1999;3:236–42.
10. Dunn SP, Krueger LJ, Butani L, Punnett H. Late onset of severe graft-versus-host disease in a pediatric liver transplant recipient. *Transplantation.* 2001;71:1483–5.

J. Sanz-Bueno^{a,*}, G. Pérez-Rial^b, M. Castellanos^a
y F. Vanaclocha^a

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Servicio de Medicina del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsanzbueno@gmail.com
(J. Sanz-Bueno).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.04.006>

Recuperación de la respuesta a ustekinumab mediante fototerapia con ultravioleta B de banda estrecha

Restoration of Response to Ustekinumab With Narrowband UV-B Phototherapy

Sr. Director:

Existen diversos tratamientos aprobados para el tratamiento de las formas moderadas y graves de psoriasis que incluyen fototerapia, fotoquimioterapia, agentes sistémicos clásicos y agentes biológicos. Estos pueden emplearse solos, en asociación con tratamientos tópicos o combinados entre sí. La decisión terapéutica debe estar basada en las características individuales del paciente y de la enfermedad en cada caso¹. Presentamos 2 casos

de pacientes con psoriasis moderada-grave en los que se empleó la combinación de ustekinumab con fototerapia ultravioleta B de banda estrecha (UVBBE) durante una pérdida secundaria de respuesta a dicho fármaco.

Caso 1

Varón de 37 años, de 90 kg de peso, fumador de 20 paquetes/año sin otros antecedentes médicos de interés, con psoriasis moderada-grave de 11 años de evolución, por la que había recibido tratamiento previo con acitretino, ciclosporina, infliximab y etanercept, con resultados parciales. Al presentar un nuevo brote de psoriasis comenzó tratamiento con ustekinumab 45 mg, según la pauta estándar, obteniendo una excelente respuesta inicial, ya que pasó de un PASI 10,2 a 1,2 (respuesta PASI 90), que se mantuvo hasta la semana 30, en la que hubo una recaída, alcanzando un

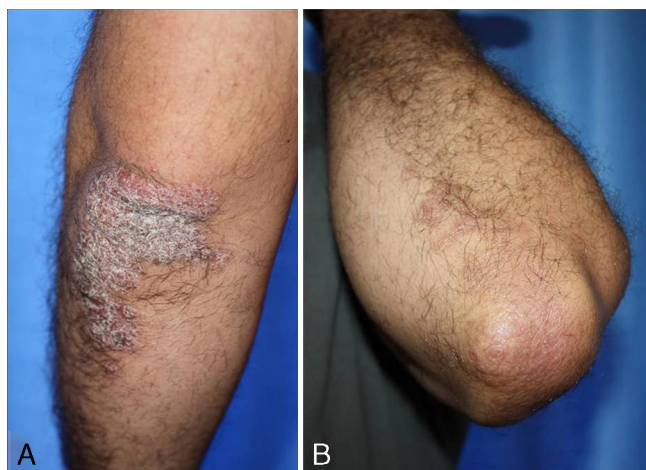


Figura 1 A. Caso 1. Recaída de psoriasis transcurridas 30 semanas desde el inicio de ustekinumab (PASI 9,80). B. Caso 1. Respuesta PASI 75 tras añadir 17 sesiones de luz UVBBE (12,9 J/cm²) al tratamiento con ustekinumab (PASI 2,10).

PASI de 9,80 (fig. 1 A), sin haber aumentado su peso corporal. En ese momento se decidió asociar fototerapia a ustekinumab. Tras 17 sesiones de UVBBE, y una dosis total acumulada de 12,9 J/cm², presentó mejoría notable con PASI 2,10 (respuesta PASI 75) (fig. 1 B). Tras 5 meses de seguimiento el paciente continuaba estable y sin recaída con ustekinumab en monoterapia.

Caso 2

Mujer de 57 años, de 87kg de peso, con antecedentes de hipertensión arterial, vértigo posicional y ansiedad, en tratamiento farmacológico con betahistina, amilorida/hidroclorotiazida, tetrazepam y atenolol (imprescindible para el control de su tensión arterial). Presentaba psoriasis moderada-grave de 15 años de evolución, en el transcurso de los cuales había recibido varios tratamientos con escasa respuesta o de poca duración (metotrexato, infliximab, adalimumab, etanercept). Con ustekinumab a dosis de 45 mg, según la pauta habitual, presentó una buena respuesta inicial (PASI 10,6 a PASI 4,20, respuesta PASI 50-75), pero a las 64 semanas de tratamiento presentó empeoramiento con PASI 7,80 (fig. 2), sin haberse modificado su peso corporal, por lo que se optó por asociar fototerapia UVBBE a ustekinumab. Tras 16 sesiones y una dosis total acumulada de 15 J/cm² se produjo una gran mejoría de la psoriasis, con evolución hacia un PASI 0,60 (respuesta PASI 90) (fig. 3) que continuaba estable únicamente con ustekinumab tras 3 meses de seguimiento.

Discusión

Los fármacos biológicos representan un gran avance en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave. Aunque todos ellos permiten alcanzar buenas perspectivas de eficacia a corto plazo, se ha comprobado cómo en algunos casos se produce pérdida de la respuesta con el tiempo².

En el estudio PHOENIX 1 se demostró que la terapia continua con ustekinumab mantiene la respuesta clínica en la mayoría de los pacientes a lo largo del tiempo³. Así, en la



Figura 2 Caso 2. Empeoramiento de psoriasis a las 64 semanas de iniciar ustekinumab (PASI 7,80).

población global, casi el 80% de los pacientes continuaron el tratamiento hasta el tercer año, siendo pequeño el número de interrupciones relacionadas con la eficacia (45 mg [7,9%]; 90 mg [4,2%]). La mayoría de los pacientes demostró una respuesta PASI 75 duradera (45 mg [62,7%]; 90 mg [72,2%]), y el 84% mantuvo una respuesta igual o superior a PASI 50.

Aunque no parece que haya una disminución importante de la respuesta a lo largo del tiempo en la población global del estudio, es importante identificar este subgrupo de pacientes y disponer de estrategias terapéuticas para su rescate, como son el acortamiento del intervalo de administración (por ejemplo de 12 hasta 8 semanas) o la combinación con otros tratamientos tópicos, sistémicos o fototerapia.

En el caso de la fototerapia varias investigaciones clínicas han determinado que la combinación con luz UVBBE mejora la eficacia de algunos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) como etanercept^{4,5} y adalimumab^{6,7}. Un estudio reciente, basado en una pequeña serie clínica, indica que lo mismo ocurre en pacientes tratados con ustekinumab⁸, como hemos visto en los 2 casos descritos previamente.

La mejoría clínica de la psoriasis con luz UVBBE está vinculada a la supresión de las vías de señalización Th17 e interferón (IFN) tipo I y II, que son críticos en la patogénesis de la enfermedad⁹. Los efectos modificadores de la



Figura 3 Caso 2. Respuesta PASI 90 con la combinación de ustekinumab y luz UVBBE (15 J/cm² en 16 sesiones).

fototerapia también ejercen acción sobre la función presentadora de antígeno y la apoptosis directa de los linfocitos T.

Teniendo en cuenta que a partir de algunos estudios experimentales se ha observado cómo el tratamiento combinado con anti-TNF α podría aumentar el riesgo de fotocarcinogénesis¹⁰, las combinaciones de terapia biológica y fototerapia deberán ser realizadas con cautela y solo en pacientes seleccionados.

En conclusión, el tratamiento con UVB puede ser una buena alternativa para recuperar la respuesta de ustekinumab en pacientes con psoriasis moderada-grave en casos seleccionados.

Bibliografía

1. Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Regaña M, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100:386–413.
2. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, Bachmann F, Rosumeck S, Erdmann R, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis of long-term treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26:1331–44.
3. Kimball AB, Gordon KB, Fakharzadeh S, Yeilding N, Szapary PO, Schenkel B, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol*. 2012;166:861–72.
4. Wolf P, Hofer A, Legat FJ, Bretterklieber A, Weger W, Salmhofer W, et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol*. 2009;160:186–9.
5. Belinchón I, Ballester I. Terapia combinada con etanercept y fármacos sistémicos o fototerapia. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101 Suppl 1:40–4.
6. Lucas A, Belinchón I, Pérez-Crespo M, Mataix J, Betlloch I. Successful response to narrow-band UVB in a patient undergoing concomitant treatment with adalimumab for psoriasis. *Australas J Dermatol*. 2008;49:173–4.
7. Wolf P, Hofer A, Weger W, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Legat FJ. 311 nm UVB accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27:186–9.
8. Wolf P, Weger W, Legat FJ, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Inzinger M, et al. 311-nm ultraviolet B-enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: A randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol*. 2012;166:147–53.
9. Rácz E, Prens EP, Kurek D, Kant M, de Ridder D, Mourits S, et al. Effective treatment of psoriasis with narrow-band UVB phototherapy is linked to suppression of the IFN and Th17 pathways. *J Invest Dermatol*. 2011;131:1547–58.
10. Gambichler T, Tigges C, Dith A, Skrygan M, Scola N, Altmeyer P, et al. Impact of etanercept treatment on ultraviolet B-induced inflammation, cell cycle regulation and DNA damage. *Br J Dermatol*. 2011;164:110–5.

P. Soro Martínez, I. Belinchón Romero*
y M.P. Arribas Granados

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belinchon_isa@gva.es

(I. Belinchón Romero).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.03.007>

Sevoflurano, ¿una alternativa en el tratamiento de las úlceras vasculares?

Sevoflurane: A Valid Alternative for the Treatment of Vascular Ulcers?

Sr. Director:

Las úlceras vasculares constituyen un importante problema de salud por su frecuencia, carácter crónico y alta tasa de recurrencia. El tratamiento estándar basado en la limpieza, desbridamiento y aplicación de apósitos consigue tasas de curación de un 65-85%¹.

Para acelerar el proceso de cicatrización de estas úlceras se han utilizado diversos apósitos biológicos, sintéticos o biosintéticos, la aplicación del injerto de membrana amniótica humana¹ y de plasma autólogo rico en plaquetas².

Las opciones analgésicas para el control del dolor asociado a la cura de estas úlceras incluyen la aplicación de anestésicos tópicos como las cremas Emla® y Lambdalina® y el uso de analgésicos orales o incluso opiáceos, contribuyendo a la realización de las curas y al control analgésico global, aunque estos pueden producir efectos indeseables.

El sevoflurano es un anestésico general inhalatorio del grupo de los éteres halogenados indicado en la inducción y mantenimiento de la anestesia general durante la cirugía hospitalaria o ambulatoria³; también se le conoce una acción analgésica a nivel central⁴ y periférico⁵⁻⁷, aunque clásicamente se ha considerado que los anestésicos halogenados carecen de efecto analgésico periférico⁸.

Se ha publicado la efectividad del sevoflurano tópico en el tratamiento de úlceras venosas⁵ e isquémicas⁶ de larga evolución refractarias al tratamiento estándar; irrigado tópicamente sobre el lecho de úlceras dolorosas produce un efecto analgésico rápido, intenso y duradero, con un perfil de seguridad adecuado y bien aceptado por los pacientes; además reduce significativamente el área de la úlcera y el tiempo necesario para su epitelización⁵⁻⁷. Su efecto analgésico puede ser tan intenso que permite incluso realizar el desbridamiento quirúrgico sin necesidad de emplear otra estrategia analgésica⁶.

Asimismo, se ha sugerido el efecto antimicrobiano de la irrigación directa de sevoflurano en una úlcera sobreinfectada por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente⁶, habiéndose objetivado un efecto bactericida *in vitro* frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Escherichia coli*⁹.