

# Prevalencia de infecciones fúngicas superficiales en pacientes con psoriasis tratados con terapia biológica anti-TNF

## Prevalence of superficial fungal infections in patients with psoriasis under treatment with anti-TNF drugs

Ana Graciela Angulo Menéndez<sup>1</sup>, María Alejandra Rodríguez de Segura<sup>2</sup>, Carmen María Machado<sup>3</sup>, Ramón F. Fernández<sup>4</sup>, Roberto Arenas<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dermatóloga, Consulta de Micología, Unidad Nacional de Dermatología y Alergia. Centro Ambulatorio "Dr. Carlos Díez del Ciervo"; Chacao, Caracas, Venezuela

<sup>2</sup> Dermatólogo Consulta de Psoriasis, Unidad Nacional de Dermatología y Alergia. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales; Chacao, Caracas, Venezuela

<sup>3</sup> Bionalista, Consulta de Micología, Unidad Nacional de Dermatología y Alergia. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales; Chacao, Caracas, Venezuela

<sup>4</sup> Dermatólogo, Sección de Micología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Secretaría de Salud, Ciudad de México, México

Fecha de aceptación: marzo, 2014

### RESUMEN

Los ensayos aleatorios pequeños y de corto seguimiento son insuficientes para identificar la creciente incidencia de infecciones por hongos asociadas con biológicos anti-TNF $\alpha$ . Si bien la mayor parte de los investigadores ha informado de infecciones fúngicas profundas, sólo se han documentado pocos casos de infecciones micóticas superficiales.

El presente estudio pretende determinar la prevalencia de micosis superficiales en pacientes con psoriasis y bajo tratamiento con terapia biológica anti-TNF $\alpha$ , atendidos en nuestro servicio de dermatología.

**PALABRAS CLAVE:** Micosis, psoriasis, anti-TNF $\alpha$

### ABSTRACT

Small, randomized trials with brief follow-ups fail to establish the increased incidence of fungal infections associated with anti-TNF $\alpha$  drugs. While several cases of deep mycoses have been reported, there are few documented instances of superficial fungal infections.

This paper seeks to determine the prevalence of superficial fungal infections in patients with psoriasis under anti-TNF $\alpha$  biologic therapy in our dermatology department.

**KEYWORDS:** Mycoses, psoriasis, anti-TNF $\alpha$

### INTRODUCCIÓN

Las micosis superficiales son infecciones de piel y/o mucosas causadas por hongos patógenos para el ser humano, incluidas dermatofitosis o tiñas, candidiasis y pitiriasis versicolor.<sup>1</sup>

Las dermatofitosis o tiñas son provocadas por dermatofitos, hongos parásitos de la queratina de los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Estos organismos afectan piel y anexos, representan 70-80% de todas las micosis y tienen una frecuencia de 5% en la consulta dermatológicas.<sup>2</sup> Las tiñas se clasifican según la región anatómica donde se presentan: tiña de cabeza, barba, cuerpo, ingles, pies, manos y onicomycosis.<sup>3</sup>

Pitiriasis versicolor (PV) es una micosis superficial, recurrente y benigna causada por el género *Malassezia*. Se

caracteriza por máculas descamativas de color variable, acrómicas o hasta color rosado, salmón o marrón. Aunque la mayoría de los pacientes presenta sólo lesiones unicolor, a veces pueden ser de dos colores y forma variable, distribuidas sobre todo en la parte superior de tórax anterior y posterior, cara y cuello.<sup>4</sup>

Las candidiasis son ocasionada por levaduras del género *Candida* sp. y sus manifestaciones clínicas pueden ser localizadas o sistémicas, afectando sólo piel y mucosas o bien, estructuras y órganos profundos.<sup>2</sup>

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica, de origen inmunológico y mediada por linfocitos T. Hasta 30% de los pacientes con psoriasis sufre también de artritis. El impacto físico y emocional en la calidad de vida de estos individuos es similar a padecimientos como

### CORRESPONDENCIA

Ana Graciela Angulo Menéndez ■ anagraciela79@hotmail.com

Unidad Nacional de Dermatología y Alergia, Centro Ambulatorio "Dr. Carlos Díez del Ciervo", Calle José Félix Rivas, Chacao, Caracas, Venezuela. Teléfonos: +58 (212) 2661174; +58 (426) 7052739.

depresión, diabetes mellitus, artritis reumatoide, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva o cáncer.<sup>5</sup>

Deberá administrarse tratamiento sistémico a 20-30% de los pacientes con psoriasis. En los últimos años el arsenal terapéutico se ha enriquecido con los llamados “fármacos biológicos”: efalizumab, etanercept, infliximab, adalimumab y ustekinumab.

Estos agentes actúan inhibiendo de forma selectiva la activación y maduración de las células presentadoras de antígeno, la activación y proliferación de los linfocitos T, su migración a la piel, su función efectora o la reactivación y secreción de citocinas.<sup>6</sup>

Los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF $\alpha$ ) han revolucionado el tratamiento de enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis. Aunque esos medicamentos han mostrado eficacia en el tratamiento de trastornos autoinmunes, también pueden afectar la resistencia del huésped a las infecciones, sobre todo granulomatosas (*Mycobacterium tuberculosis*), histoplasmosis, aspergilosis, listeriosis, citomegalovirus, coccidioidomicosis, nocardiosis y otras infecciones bacterianas graves.<sup>7</sup>

Pequeños ensayos aleatorios con periodos de seguimiento breves no han servido para identificar el incremento de las infecciones por hongos asociadas con medicamentos anti-TNF $\alpha$ .<sup>8</sup> Si bien la mayoría de los estudios refiere casos de infecciones fúngicas profundas, sólo hay contados informes de infecciones fúngicas superficiales.<sup>9</sup>

El objetivo del presente estudio es determinar la prevalencia de micosis superficiales en pacientes con psoriasis y bajo tratamiento con terapia biológica anti-TNF $\alpha$ , atendidos en el servicio de dermatología de la Unidad Nacional de Dermatología y Alergias (UNDA) de Caracas, Venezuela.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, abierto, observacional, prospectivo y transversal, que incluyó pacientes con diagnóstico de psoriasis, en tratamiento con anti-TNF $\alpha$  y atendidos en el servicio de dermatología de la Unidad Nacional de Dermatología y Alergias (UNDA), durante el periodo enero 2012-enero 2014. Los criterios de inclusión fueron que no hubieran recibido tratamiento antimicótico previo ni presentaran manifestaciones clínicas antes de iniciar la terapia con biológicos. Se excluyeron todos los individuos que se negaran a participar en el estudio o firmar consentimiento informado.

En los pacientes en quienes había sospecha de infección micótica superficial, se practicó un interrogatorio para recoger la siguiente información: características de-

mográficas, tiempo con diagnóstico de psoriasis, biológico administrado, duración del tratamiento, manifestación clínica y tiempo de evolución.

En todos los casos se realizó registro fotográfico, examen micológico directo con KOH al 10% y negro de clo-razol.

Las muestras obtenidas se sembraron en cultivos de agar Sabouraud con antibióticos, realizando una lectura semanal durante cuatro semanas. Los cultivos positivos fueron sometidos a macroscópica y microscópica con azul de lactofenol, a fin de identificar el agente causal.

Se utilizó el programa Excel<sup>®</sup> para organizar la información reunida, y determinar frecuencias y porcentajes para el análisis de los datos.

## Resultados

El servicio de dermatología UNDA guarda un registro de 243 pacientes con psoriasis, en tratamiento con medicamentos anti-TNF $\alpha$ . En el periodo enero 2012-enero 2014, 21 individuos presentaron lesiones sospechosas de infección micótica superficial, la cual fue confirmada en 15 casos (15/243; prevalencia: 6%).

La distribución poblacional por género fue de 8 hombres (53%) y 7 mujeres (47%), con edades de 40-60 años (promedio: 47.8 años) y promedio de 13.26 años con diagnóstico de psoriasis.

De ellos, 8 recibían tratamiento con etanercept (53%) y 7 con adalimumab (47%). En cinco pacientes (33%) se detectaron comorbilidades que incluyeron hipertensión arterial, diabetes mellitus y/o hipocolesterolemia, así como artritis psoriásica (3 casos; 20%).

Las micosis detectadas obedecieron a la siguiente distribución: tiña de las uñas (6 pacientes; 40%), pitiriasis *versicolor* (2; 13%), tiña de los pies (2; 13%), tiña de la ingle (1; 7%), intertrigo por *Candida sp.* (1; 7%), tiña de ingle y pies (1; 7%), tiña de la cara (1; 7%; Fotografía 3) y tiña del cuerpo (1; 7%). (Fotografías 1-4; Cuadro 1).

Las presentaciones clínicas de onicomicosis fueron: distrófica total (5; 83%) y subungueal distal lateral (17%).

Sólo 10 cultivos resultaron positivos y los agentes aislados incluyeron *T. rubrum* (9 cultivos) y *Candida sp.* (1 cultivo) (Cuadro 2).

Según el caso, se indicó tratamiento sistémico y/o tópico, con seguimiento a cargo del servicio de micología.

## Discusión

Los biológicos anti-TNF $\alpha$  han revolucionado el tratamiento de enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, y enfermedad de Crohn. TNF $\alpha$  desempeña un papel importante



Fotografía 1. Tiña de las uñas y micológico directo.



Fotografía 2. Intertrigo por *Candida sp.* y extendido de cultivo micológico.

**Cuadro 1.** Distribución de casos por patología

PATOLOGÍA	NÚMERO	%
Tiña de uñas	6	40%
Pitiriasis <i>versicolor</i>	2	13%
Tiña de pies	2	13%
Tiña de ingie	1	7%
Intertrigo por <i>Candida sp.</i>	1	7%
Tiña de cara	1	7%
TI+TP	1	7%
Tiña del cuerpo	1	7%
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100%</b>

**Cuadro 2.** Distribución de casos por resultado del estudio micológico

CULTIVO MICOLÓGICO	NÚMERO	%
<i>T. rubrum</i>	9	60%
Pitiriasis <i>versicolor</i>	2	13%
Negativo	3	20%
<i>Candida sp.</i>	1	7%
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>100</b>

en la patogenia de esas enfermedades autoinmunes, y su reducción mejora los síntomas y retrasa la progresión de la enfermedad.<sup>10</sup>

Infliximab, etanercept y adalimumab son anti-TNF $\alpha$  aprobados en Estados Unidos y en Europa para el tratamiento de psoriasis y artritis psoriásica. La función de dichos agentes es suprimir la actividad de TNF $\alpha$ , una citocina proinflamatoria importante para la respuesta inmunológica a las infecciones, de allí que varias enfermedades infecciosas se hayan asociado al uso de agentes anti-TNF $\alpha$ .<sup>11</sup> Aunque se ha sugerido que el tratamiento con anti-TNF $\alpha$  podría asociarse con una mayor incidencia de infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, la literatura cita pocos casos de dermatofitosis secundarias al uso de estos fármacos.

Lee y colaboradores publicaron tres casos de tiña del cuerpo y 3 de pitiriasis *versicolor* en una serie de pacientes que recibían anti-TNF $\alpha$ , incluyendo tres individuos en terapia con infliximab (espondilitis anquilosante), 1 con etanercept (artritis reumatoide) y 2 con adalimumab (artritis reumatoide).<sup>12</sup>

Bardazzi y colaboradores informaron de un caso de psoriasis con tiña del cuerpo por *Trichophyton rubrum*, asociada al tratamiento con adalimumab y un caso de granuloma dermatofítico por *Trichophyton mentagrophytes* en un paciente tratado con infliximab.<sup>13</sup>

Nuestro estudio reveló una prevalencia de infecciones fúngicas superficiales de 6%, sin diferencias significativas de género y en pacientes tratados, en su mayoría, con etanercept. Respecto de las patologías observadas, la más común fue onicomycosis, seguida en frecuencia por tiña de los pies y tiña inguinal.

## Conclusión

El uso de terapias biológicas para el tratamiento de la psoriasis, enriquece el arsenal terapéutico y mejora la calidad de vida de los pacientes. No obstante, no deben pasarse por alto los efectos adversos, que incluyen a las infecciones fúngicas superficiales.



Fotografía 3. Tiña de la cara.



Fotografía 4. Tiña del cuerpo y micológico directo.



Es importante poner énfasis en el examen físico minucioso, descartar posibles micosis superficiales en pacientes que vayan a iniciar tratamiento con biológicos, realizar un seguimiento estrecho e individualizar los casos al surgir manifestaciones de micosis cutáneas.

Por último, como sugiere la escasez de casos publicados en la literatura, el presente estudio identificó una reducida prevalencia de micosis superficiales en nuestra población de estudio (15/24 pacientes; 6%).

## REFERENCIAS

1. Fitzpatrick TB. *Dermatología en Medicina General*. 4ª ed, México, Interamericana, 1997:1033-1046.
2. Arenas R. *Micología médica ilustrada*. 4ª edición, México, Mc Graw Hill, 2011: 222-241.
3. Bonifaz A. *Micología médica básica*. 4ª edición, México, Mc Graw Hill, 1998: 58-99.
4. Crespo-Erchiga V y Delgado Florencio V. Malassezia yeasts and pityriasis versicolor. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 139-147.
5. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleisxe Jr AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (3 Pt 1): 401-407.
6. Sterry W, Baker J, Boehncke WH, Bos JD, Chimenti S, Christophers E, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis; International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-17.
7. Arnold T, Sears C, Hage C. Invasive Fungal Infections in the Era of Biologics. *Clin Chest Med* 2009; 30: 279-286.
8. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal Infections Complicating Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Blockade Therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(2): 181-194
9. Ribera M, Leal L, Luelmo L. Etanercept e infecciones. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101: 70-76.
10. Klinkhoff A. Biological agents for rheumatoid arthritis. *Drugs* 2004; 64: 1267-1283.
11. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3013-3022.
12. Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Röwert J, et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Br J Dermatol* 2007; 156: 486-491.
13. Bardazzi F, Balestri R, Rech G, Antonucci A, Patrizi A. Dermatophytosis during anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody therapy. *Mycoses* 2011; 54(5): e619-20. doi: 10.1111/j.1439 0507.2010.01930.x. Epub 2010 Jul 8.