

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

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i3.8863>

**Alhusayen R, Vu TT, Almuhanha N, Wohlmuth-Wieser I, Hardin J, Hughes JM, Chia J, Street L, Shear NH, Walsh SR, Gniadecki R. Evaluation of alitretinoin for the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome (*Evaluación de la alitretinoína para el tratamiento de micosis fungoide y síndrome de Sézary*). *Dermatology* 2021; 237 (3): 479-485. doi: 10.1159/000512484.**

**Introducción:** actualmente los retinoides orales son una de las opciones de primera línea de tratamiento para pacientes con micosis fungoide o síndrome de Sézary de amplia distribución o resistente. La alitretinoína se une a receptores de ácido retinoico (RAR) y a receptores de retinoide X (RXR), a diferencia de la isotretinoína que sólo actúa sobre los RAR y el bexaroteno que únicamente se une a los RXR. Este último es el único aprobado por la FDA, pero no es tan accesible y tiene alta prevalencia de efectos adversos. Previamente un estudio retrospectivo reportó que los pacientes tratados con alitretinoína mostraron mejoría con menos efectos adversos. En este estudio se presenta una revisión retrospectiva de pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary tratados con este medicamento, con el objetivo de evaluar su eficacia y tolerabilidad.

**Metodología:** se identificaron 48 pacientes con micosis fungoide y síndrome de Sézary de 3 universidades de Canadá, los cuales cumplían con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico realizado por dermatólogos basado en el algorit-

mo diagnóstico de la Sociedad Internacional de Linfomas Cutáneos y tratados con alitretinoína vía oral en monoterapia o terapia combinada entre 2013 y 2018. De los 48 pacientes, 40 tenían reportes sobre su respuesta al tratamiento y 42 sobre su seguridad y efectos adversos.

**Resultados:** el 10.4% de los pacientes (5/48) recibían alitretinoína vía oral en monoterapia y el 89.6% (43/48) en terapia combinada con corticosteroides, fototerapia NB-UVB o diferentes métodos terapéuticos, como IFN, metotrexato, fotoféresis extracorpórea, entre otras. Este estudio no compara los resultados de la alitretinoína en monoterapia contra la terapia combinada. El porcentaje de respuesta al tratamiento fue el siguiente: respuesta completa: 12.5% (5/40), respuesta parcial: 27.5% (11/40), enfermedad estable: 47.5% (19/40) y enfermedad progresiva: 12.5% (5/40), sin reporte de recaídas. De los pacientes con respuesta completa, 3 estaban en estadios tempranos de micosis fungoide, uno en estadio IB y uno con síndrome de Sézary. De los 5 pacientes que recibieron el tratamiento en monoterapia, uno tuvo respuesta completa, 2 parcial, 2 permanecieron estables y uno no completó el seguimiento. Los reportes de seguridad se evaluaron en 42 pacientes, 27 (64.3%) de ellos no reportaron efectos adversos, 15 (35.7%) experimentaron al menos un efecto adverso, el más común fue la hipertrigliceridemia, seguida de diarrea, dermatitis, cefalea, fatiga y dolor en la espalda, 7 pacientes dejaron de recibir

el tratamiento por las reacciones secundarias experimentadas.

**Discusión:** el bexaroteno es uno de los tratamientos de primera línea más prescritos, aunque los efectos secundarios son frecuentes y dosis-dependientes. Otros retinoides como la alitretinoína han demostrado tener resultados prometedores, además de que es eficaz en el tratamiento de las etapas tempranas y avanzadas. Este medicamento tiene mejor perfil de seguridad que el bexaroteno y es mejor tolerado, ya que los efectos secundarios son menos frecuentes y menos graves. Los efectos secundarios más comunes de la alitretinoína son hipertrigliceridemia, cefalea y queilitis. La alitretinoína es bien tolerada en el tratamiento de los linfomas cutáneos de células T. Se necesitan estudios clínicos con distribución al azar y metanálisis para respaldar esta observación.

**Conclusión:** aunque el bexaroteno es el tratamiento prescrito en Europa para tratar los linfomas cutáneos de células T, no está disponible en algunos países y tiene muchos efectos adversos, por lo que la alitretinoína parece ser una alternativa viable para el tratamiento de la micosis fungoide y síndrome de Sézary debido a su efectividad para disminuir la progresión de la enfermedad cuando se administra en monoterapia o terapia combinada y a su menor porcentaje de efectos adversos.

*Jorge Alberto Cortez-Vila*

**Christensen MO, Barakji YA, Loft N, Khatib CM, Egeberg A, Thomsen SF, Silverberg JI, Flohr C, Maul JT, Schmid-Grendelmeier P, Halling AS, Vittrup I, Thyssen JP. Prevalence of and association between atopic dermatitis and food sensitivity, food allergy and challenge-proven food allergy: A systematic review and meta-analysis (Prevalencia y asociación entre la dermatitis atópica y la sensibilidad a los alimentos, la alergia a los alimentos y la alergia a los alimentos probada**

**por desafío: revisión sistemática y metanálisis). J Eur Acad Dermatol Venereol 2023. <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.18919>.**

**Introducción:** la dermatitis atópica es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por prurito intenso, piel seca y lesiones eccematosas recurrentes. La alergia alimentaria es desencadenada por la exposición a un antígeno alimentario y los pacientes pueden manifestar urticaria, angioedema, síntomas gastrointestinales, respiratorios y anafilaxia. En los pacientes que tienen ambas enfermedades el eccema puede empeorar de horas a días después de la exposición alimentaria, mientras que la disminución a los alérgenos alimentarios o la exclusión total de éstos puede aliviar o incluso prevenir por completo la dermatitis atópica. Los individuos con alergias alimentarias frecuentemente tienen disfunción de la barrera cutánea, esto puede deberse a la disminución de lípidos esenciales, incluyendo las ceramidas, así como proteínas como la filagrina. Esta disfunción en la barrera cutánea puede permitir la entrada de los alérgenos alimentarios que alcanza las capas epidérmicas donde ocurre la sensibilización de los mismos. La dermatitis atópica y la alergia alimentaria comparten la misma vía patogénica con la elevación de inmunoglobulina E, eosinofilia e infiltración de Th2. Esta revisión sistemática y metanálisis se realizó para determinar la prevalencia de la alergia alimentaria, la dermatitis atópica y alergia alimentaria comprobada por reto con alimento en niños y adultos con dermatitis atópica e individuos de referencia, así como la prevalencia de dermatitis atópica en niños y adultos con sensibilización alimentaria, alergia alimentaria, alergia alimentaria probada con reto de alimentos e individuos de referencia. También la fuerza de asociación entre la dermatitis atópica y la alergia alimentaria.

**Material y métodos:** los individuos se clasificaron de la siguiente manera: 1. sensibilización alimentaria en caso de una prueba cutánea por

punción o prueba de parche positiva o cuando las concentraciones de IgE se encontraban elevadas. 2. alergia alimentaria cuando ocurra alguna reacción clínica adversa documentada por el paciente o por el médico. 3. reto de alimentación positivo o un reto positivo con una prueba de alimento con placebo simple ciego o doble ciego. *Búsqueda de la bibliografía:* se realizó una revisión sistemática y metanálisis. Dos autores (MOC y YAB) de manera individual realizaron la búsqueda de información en PubMed y Embase. Si dos estudios examinaban la misma cohorte se seleccionaba al estudio que mostrara la información más comprensible. *Criterios de inclusión y exclusión:* se incluyeron los estudios que reportaron prevalencia de sensibilización alimentaria, alergia alimentaria o de la alergia a los alimentos probada por desafío en individuos con dermatitis atópica y viceversa, así como estudios que examinaron la asociación entre la dermatitis atópica y estas tres. Se excluyeron los estudios con menos de 25 casos y los que no estuvieran en inglés. No se estableció ninguna limitación en cuanto al año de publicación, la edad de los participantes, sexo o país de origen. *Obtención de los datos:* tres de los autores (MOC, YAB y NL) de manera independiente obtuvieron los siguientes datos de cada estudio incluido: región del estudio, año de publicación, diseño del estudio, estudios con población seleccionada o estudios con población en general, tamaño de la muestra, los métodos diagnósticos utilizados para determinar la dermatitis atópica, la alergia a los alimentos, la sensibilización a los alimentos o la alergia a los alimentos probada por desafío, así como edad, sexo, severidad, edad de inicio, familiares con las mismas enfermedades o asma, rinitis o ambas, mutación de la filagrina, antecedente de anafilaxis, alergias específicas de alimentos. El diagnóstico se estableció por un médico o por el mismo paciente a través de cuestionarios o entrevistas. La población menor a 18 años se dividió en grupos de 0-2, 2-4, 4-6 y 6-18 años, ya que este grupo de edad es el afectado con más frecuencia. Las alergias

a la leche, el huevo, el cacahuete, trigo y soya fueron las únicas alergias específicas utilizadas para análisis cuantitativos, ya que fueron las probadas con más frecuencia. Se intentó realizar análisis cuantitativos y cualitativos, pero debido al gran número de estudios utilizados fue imposible. Se utilizó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) que evalúa la calidad de estudios sin distribución al azar con base en tres elementos: selección, comparabilidad y exposición (estudios de casos y controles) o resultado (cohortes) con un máximo puntaje de 9 puntos. Se utilizó una versión modificada, ya que no se trataba de un estudio de casos y controles o cohortes, con un máximo de 10 puntos. Un puntaje mayor de 7 puntos se consideró buena calidad. La severidad de la dermatitis atópica se dividió en 5 grupos: leve, leve a moderada, moderada, moderada a severa y severa. *Análisis estadístico:* se utilizó *StatsDirect* para realizar un metanálisis y obtener estimaciones agrupadas en la población general y subgrupos preespecificados. La heterogeneidad para cada criterio de valoración se evaluó mediante las estadísticas Cochran Q e  $I^2$ . Se calcularon proporciones agrupadas y ORs agrupados con intervalos de confianza del 95% utilizando modelos de efectos aleatorios con el método de DerSimonian-Laird debido a una heterogeneidad entre estudios  $I^2$  mayor del 75%. El sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos en embudo. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y los valores de p menores de 0.05 se consideraron significativos.

**Resultados:** un total de 8685 artículos se incluyeron en este estudio (PubMed: 1861, Embase: 6817, otros: 7). Se eliminaron los duplicados, dejando 6996 artículos, de los cuales 813 se sometieron a revisión de texto completo según el título y el resumen. Se incluyeron 585 estudios en un análisis cuantitativo. En general, 320 estudios se incluyeron en el análisis cuantitativo en la categoría de dermatitis atópica en personas con sensibilización alimentaria, alergia alimentaria o alergia alimentaria probada por desafío y 246

se incluyeron en la categoría de sensibilización alimentaria, alergia alimentaria o alergia alimentaria probada por desafío con dermatitis atópica. La heterogeneidad fue mayor del 98% en los análisis de proporción y la heterogeneidad fue mayor del 85% en todos los subanálisis.

**Discusión:** la desensibilización alimentaria, la alergia alimentaria y la alergia alimentaria con desafío de alimento fueron muy comunes en individuos con dermatitis atópica, afectando al 48.8, 32.7 y 40.7%, respectivamente, y las probabilidades aumentan aproximadamente 4 a 5 veces en comparación con los individuos de referencia. De forma similar, la dermatitis atópica fue común en personas con sensibilización alimentaria, alergia alimentaria y alergia alimentaria probada con alimento que afectaba al 51.2, 45.3 y 54.9%, respectivamente y las probabilidades de tener dermatitis atópica también aumentaron 4 a 5 veces en comparación con las personas sin estas enfermedades. La asociación fue generalmente más fuerte en los niños.

**Conclusión:** la sensibilización alimentaria, la alergia a los alimentos y el desafío demuestran que la alergia alimentaria es común en personas con dermatitis atópica y viceversa, lo que refuerza que los pacientes con dermatitis atópica a menudo pertenecen a un grupo de pacientes con etiopatogenia alérgica.

Natasha Alexandra Medina-Vicent

**Assaf Ch. Cancer-associated fibroblasts play an important role in early-stage mycosis fungoides (Los fibroblastos asociados con cáncer tienen una participación importante en etapas tempranas de la micosis fungoide). J Invest Dermatol 2021; 141: 479e480. doi:10.1016/j.jid.2020.08.006.**

El concepto de microambiente tumoral ha cobrado mayor importancia en las últimas décadas en consideración a las interacciones complejas que

ocurren entre el estroma y las células tumorales. Fue descrito por primera vez por Stephen Paget (1889), quien sugirió que los elementos del estroma son importantes para la aparición del tumor. Se han descrito múltiples componentes del microambiente tumoral que incluyen los macrófagos asociados con el tumor, las células endoteliales tumorales y las células dendríticas, así como factores humorales, como quimiocinas.

Los fibroblastos asociados con cáncer son miembros del microambiente tumoral, los cuales se ha demostrado que juegan un papel crítico en la tumorigénesis, por medio de la facilitación del crecimiento del tumor, remodelación estromal, angiogénesis y resistencia a terapias de tratamiento. En el linfoma cutáneo de células T (LCCT), el microambiente tumoral tiene una participación decisiva en la patogénesis de la enfermedad. El crecimiento y viabilidad de las células LCCT muestran una parte dependiente al contacto con las células dendríticas inmaduras, macrófagos asociados con el cáncer y los mastocitos. También se ha demostrado que los fibroblastos en la piel afectada de pacientes con linfoma cutáneo de células T avanzada promueven un microambiente Th2 dominante por medio de la disminución de las respuestas inmunes Th1. Se sospecha que las células T malignas en el linfoma cutáneo de células T también den forma a su microambiente tumoral, y de esta manera promuevan la progresión de la enfermedad; sin embargo, no se cuenta con el papel preciso de los fibroblastos asociados con cáncer en el linfoma cutáneo de células T.

Aroinovich y colaboradores (2020) reportaron la existencia de fibroblastos asociados con cáncer en la micosis fungoide, la variante más común de linfomas cutáneos. Describen sus características e interacciones con las células tumorales en la etapa temprana de micosis fungoide. Se demostró la presencia abundante de fibroblastos asociados con cáncer en el estadio temprano de micosis fungoide, así como

su diferencia de los fibroblastos normales. Se exhibió una expresión incrementada de genes responsables de la formación de colágeno y proteínas de la matriz extracelular, tales como colágeno tipo XI y metaloproteinasas de matriz 2 (MPM2), respectivamente. La activación del gen de colágeno tipo XI es un requisito para la formación de colágeno, y la MPM2, como enzima proteolítica, es responsable de escindir la matriz extracelular. Estas actividades pueden contribuir al depósito de colágeno conllevando a la correlación morfológica (fibrosis dérmica papilar), que es una pista diagnóstica útil en la micosis fungoide de etapas tempranas. Los fibroblastos asociados con cáncer aumentan la movilidad celular de las células tumorales de la micosis fungoide y protegen estas mismas de la muerte celular inducida por doxorubicina por medio de la regulación incrementada de factores protumorales, a través de la activación del eje CXCL12-CXCR4.

Estos resultados revelan un blanco terapéutico potencial, al inhibir este eje, lo cual llevaría al efecto opuesto, de la movilidad tumoral celular y ampliación de la apoptosis inducida por doxorubicina. Estos datos indicarían que los fibroblastos asociados con cáncer tienen un papel importante no sólo en regular la proliferación y motilidad del tumor, sino también su resistencia a fármacos. Actualmente se encuentran en proceso de estudio múltiples estrategias preclínicas que buscan como blanco específicas acciones o subpoblaciones de fibroblastos asociados con cáncer, objetivando sus receptores como CD10 o GPR77 o el microARN específico para fibroblastos asociados con cáncer. Otro acercamiento prometedor involucra la restauración de la quimiosensibilidad en tumores, a través de la reeducación de los fibroblastos asociados con cáncer a la normalidad por medio de regulación epigenética. En virtud de la demostración por Aroinovich y colaboradores (2020) de la importancia de los fibroblastos asociados con cáncer en la etapa temprana de la micosis fungoide, la

inhibición de su número y actividad podría prevenir la progresión, lo cual en la mayor parte de las veces es un reto, para tratar esta enfermedad.

Verónica Hernández

**Kridin K, Ludwig RJ. Isotretinoin and the risk of inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome: A large-scale global study (La isotretinoína y el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome del intestino irritable: estudio mundial a gran escala). J Am Acad Dermatol 2023; 88 (4): 824-830. doi: 10.1016/j.jaad.2022.12.015.**

**Introducción:** la isotretinoína es un derivado sintético de la vitamina A que se prescribe en el tratamiento del acné nodular severo debido a su extraordinaria eficacia clínica y resultados duraderos, incluso en los casos resistentes. Los metabolitos de este fármaco influyen en diferentes tipos de células humanas, causando varios efectos adversos que deben tomarse en cuenta. La relación entre la isotretinoína y la enfermedad inflamatoria intestinal ha sido un tema de controversia. Algunos estudios no han encontrado asociación entre ambas, mientras que otros sugieren un riesgo ligeramente elevado. Por otro lado, no ha habido ninguna investigación de la relación entre isotretinoína y el síndrome de intestino irritable. En este estudio a gran escala se pretende investigar el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable entre pacientes con acné que inician tratamiento con isotretinoína y aquéllos con antibióticos orales.

**Métodos:** se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con datos de 86 organizaciones del cuidado de la salud afiliadas a la Red Colaborativa Global de la plataforma TriNetX. Se incluyeron 154,010 pacientes con acné de los cuales 77,005 eran tratados con isotretinoína y 77,005 con antibióticos orales (doxiciclina, minociclina, tetraciclina, roxitromicina y azi-

tromicina). Se realizó también un análisis de sensibilidad entre los dos grupos, excluyendo pacientes tratados con isotretinoína que en algún momento estuvieron expuestos a antibióticos orales como tratamiento del acné (25,677 pacientes), contra la misma cantidad de pacientes con tratamiento antibiótico. Se siguieron en el tiempo para evaluar el riesgo de por vida y estratificado en el tiempo de enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) y síndrome de intestino irritable.

**Resultados:** en comparación con los pacientes que recibían tratamiento con antibióticos, la isotretinoína tuvo una diferencia de riesgo de por vida de enfermedad de Crohn de -0.12% (HR 1.05,  $p = 0.583$ ), para colitis ulcerosa fue de -0.09% (HR 1.13,  $p = 0.162$ ) y para síndrome de intestino irritable de -1.12% (HR 0.82,  $p \leq 0.001$ ). El riesgo estratificado en el tiempo de colitis ulcerosa sólo se observó significativamente incrementado en los primeros 6 meses de inicio del fármaco con una diferencia de riesgo del 0.05% (HR de 1.93 y  $p = 0.001$ ). El riesgo de padecer síndrome de intestino irritable fue significativamente menor contra los pacientes en tratamiento con antibióticos durante el seguimiento a 6 meses, 12 meses, un año, dos años y tres años (HR 0.86,  $p = 0.013$ ) El análisis de sensibilidad mostró un riesgo de por vida de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa similar a los resultados previos; sin embargo, hubo una diferencia de riesgo de -1.54% (HR 0.73,  $p \leq 0.001$ ) en los pacientes tratados con isotretinoína para el riesgo de síndrome de intestino irritable.

**Discusión:** este estudio poblacional a gran escala, siendo la cohorte más grande de pacientes con acné en tratamiento con isotretinoína para dilucidar el riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable, encontró que el riesgo de padecer colitis ulcerosa fue levemente mayor en los primeros 6 meses en el grupo que tomaba isotretinoína (5 casos por cada 10,000 pacientes), pero éste disminuyó

con el tiempo. El riesgo de padecer enfermedad de Crohn no fue significativamente mayor durante el tiempo de seguimiento. Se observó que los pacientes en tratamiento con isotretinoína eran menos susceptibles a padecer síndrome de intestino irritable durante el seguimiento a 3 años. La investigación carecía de detalles sobre las características clínicas del acné, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable debido a que los datos dependían de registros de salud.

**Conclusiones:** en general, los hallazgos refutan la asociación de isotretinoína con enfermedad de Crohn, argumentan una asociación clínicamente limitada con colitis ulcerosa y muestran una frecuencia consistentemente menor de síndrome de intestino irritable. La administración de isotretinoína en pacientes con acné debe considerarse después de una evaluación individualizada de riesgos y beneficios.

Jorge Alberto Cortez-Vila

**Romero-Navarrete M, Arenas R, Han XY, Vega-Memije ME, Castillo-Solana AD. Leprosy caused by *Mycobacterium lepromatosis*: Literature review and report of a family in Acapulco, Mexico (*Lepra causada por Mycobacterium lepromatosis: revisión de la bibliografía y reporte de una familia en Acapulco, México*). Am J Clin Pathol 2022; 158 (6): 678-686. doi: 10.1093/ajcp/aqac110.**

**Introducción:** la lepra es una infección dermatológica crónica causada por *Mycobacterium leprae*, descubierto en 1873. Los nódulos cutáneos y las lesiones nerviosas, en estadios avanzados, son las principales características clínicas subrayadas desde el punto de vista patológico por la infiltración bacilar y la respuesta granulomatosa del huésped. La lepra lepromatosa difusa es una forma única y grave de lepra lepromatosa que se encuentra en México. La lepra lepromatosa difusa comienza de manera insi-

diosa y luego exhibe una infiltración cutánea no nodular, difusa y cultivos recurrentes de lesiones cutáneas isquémicas o necróticas grandes y bien delimitadas conocidas como fenómeno de Lucio.

**Material y métodos:** se utilizaron antecedentes familiares y encuestas para descubrir el grupo de infecciones y se diseñaron reacciones en cadena de polimerasa diferencial basadas en el genoma para detectar los agentes etiológicos.

**Resultados:** las reacciones en cadena de la polimerasa basadas en el genoma se diseñaron para detectar el bacilo de la lepra o ambos en tejido de biopsia fijado en formalina e incluido en parafina. Se realizaron biopsias del paciente índice y de la madre donde se detectó *M. lepromatosis* en ambos especímenes, se realizó una biopsia de seguimiento del paciente índice un año después del tratamiento que resultó negativa, no se observó amplificación de *M. leprae* en ninguna de las muestras. Por tanto, estos pacientes y, razonablemente la familia, estaban infectados por *M. lepromatosis*. El abuelo fue el primer caso de lepra y probable transmisor en la familia; cuando fue diagnosticado en 1993, sus nietos tenían 8 y 5 años, respectivamente, y su hija tenía 29 años. El nieto mayor manifestó pérdida de cabello 6 años antes del diagnóstico, en junio de 2013. La pérdida de cabello fue el resultado de una lesión anexial significativa y podría significar uno o dos años después de la infección, como se vio en su madre. Por tanto, el inicio insidioso en este paciente podría haber sido anterior, razonablemente en 2006, para sugerir un periodo de incubación de aproximadamente 13 años (1993-2006). El inicio de la madre fue 20 meses antes del diagnóstico en agosto de 2013 o principios de 2012. Esto sugeriría un periodo de incubación de al menos 19 años (desde 1993 o antes hasta 2012), si adquirió la infección de su padre. Asimismo, la transmisión domiciliar entre los hermanos también era más plausible en vista de una incubación de hasta 7 u 8 años (2006-2014) para el hermano menor.

**Discusión:** en general, la lepra tiene un periodo de incubación promedio de 5 a 7 años, aunque este periodo puede variar ampliamente, hasta décadas. De 2016 a 2020, México reportó un total de 724 casos de lepra, liderado por los estados costeros del Pacífico de Sinaloa y Guerrero. La lepra es probablemente la infección específica humana más antigua, con un origen mucho más allá del *Homo sapiens* hasta la época de los homínidos, hace aproximadamente 15 millones de años. Se secuenciaron los genomas de tres cepas mexicanas de *M. lepromatosis* para revelar nucleótidos polimórficos raros que corresponden a un tiempo de divergencia dentro de unos pocos cientos de años.

**Conclusión:** *M. lepromatosis* es causa importante de lepra, particularmente en México. El reporte actual de una familia con lepra que involucra a 4 pacientes en 3 generaciones debe llamar a una mejor vigilancia y control de esta infección en México y en el mundo.

Carla Figueroa-Basurto

**Mijalica D, Spada F, Harrison I. Skin cleansing without or with compromise: Soaps and syndets (Limpiar la piel con o sin daño: jabones y sindets). Molecules 2022. doi.org/10.3390/molecules27062010.**

**Introducción:** el estrato córneo se describe como un conjunto de ladrillos y cemento, donde los queratinocitos son los ladrillos y los lípidos son el cemento. La parte lipídica consta de ceramidas (40-50%), colesterol (25%) y ácido graso (10-15%) y son distintos de los componentes de la membrana eucariótica. Los lípidos del estrato córneo forman una multicapa lipídica espontáneamente en las partes más profundas. En la superficie, los lípidos se dispersan hexagonalmente en un entramado que permite el paso de líquidos. Los jabones alcalinos, que forman una gran parte de los jabones comerciales, lastiman a las proteínas, los lípidos y los componentes

hidratantes naturales. El objetivo de limpiar la piel es remover impurezas y olores sin alterar el pH o cambiar la microbiota. Los surfactantes son importantes para quitar impurezas insolubles en agua de la piel. Este artículo tiene cuatro propósitos: 1) comparar y contrastar los atributos de jabones y *sindets*, 2) discutir las ventajas y desventajas de diferentes tipos de surfactantes y desvelar sus propiedades fisio-químicas y biológicas, 3) proporcionar información sobre los limpiadores adecuados para ciertas pieles, y 4) elucidar cómo el entendimiento de las características de los surfactantes y sus efectos nos ayudará a desarrollar mejores limpiadores.

#### **Jabones versus *sindets*: semejanzas y diferencias:**

los jabones tradicionales han existido desde hace milenios, usados en Egipto Antiguo y Gaul (Europa occidental). En la montaña Sapo se llevaban a cabo ceremonias de saponificación (el proceso de crear jabón) durante las cuales se sacrificaba un animal y mezclaban su grasa con cenizas y agua de lluvia. Desde la legislación de 1975 en Francia, los jabones se consideran productos cosméticos y no se les pueden atribuir propiedades curativas. Los *sindets* tienen una historia de aproximadamente 100 años, después de la Segunda Guerra Mundial se desarrollaron para ofrecer una opción ecoamigable y más leve sin efectos adversos. Un jabón es el resultado de la saponificación de grasa de animal o vegetal con una base alcalina que crea un compuesto anfifílico que puede disolver moléculas hidrofílicas e hidrofóbicas debido a sus partes polares (hidrofílicas) y no polares (hidrofóbicas). Estas partes polares y no polares componen el surfactante. Un *sindet* se sintetiza a partir de grasas o petróleo y álcali a través de sulfonación, etoxilación o esterificación. Tanto los jabones como los *sindets* contienen surfactantes. El tipo, concentración, combinaciones, pH y facilidad para enjuagar determinan las propiedades del surfactante y si irrita o no irrita la piel. La piel tiene un pH alrededor de 4-6, mientras los jabones son más álcali con pH de 8.5-11. Un *sindet* suele tener

un pH entre 5.5 y 7, mucho más cerca al pH de la piel. Al limpiar la piel con un jabón álcali, se provoca la tumefacción de las proteínas de la piel y pueden provocarse cambios en la estructura de los lípidos en la piel que puede desestabilizar su capa exterior. Además, cambiar el pH de la piel provoca la dispersión de las bacterias que viven allí y puede debilitar a los queratinocitos, lo que permite que las bacterias colonicen la piel. Los surfactantes se categorizan en 4 tipos, según el tipo de carga en la cabeza de la molécula: aniónicos (carga negativa), no iónicos (sin carga), catiónicos (carga positiva) y anfóteros (carga positiva y negativa). En cuanto a sus propiedades limpiadoras, los aniónicos son los más fuertes, seguidos por los catiónicos, anfóteros y no iónicos al último. Los catiónicos y aniónicos cambian lugar en cuanto a sus propiedades antimicrobianas: catiónicos > aniónicos = anfóteros > no iónicos. Limpiar la piel varias veces con un *sindet* conserva las proteínas y los lípidos de la barra cutánea, mientras que los jabones provocan desprendimiento y levantamiento de células que produce una superficie rugosa. Los jabones aumentan la evaporación de agua de la piel en comparación con los *sindets*. En trastornos como eccema y psoriasis, esos cambios contribuyen a empeorar el trastorno. Recientemente, unos biosurfactantes y unos *sindets* creados con materiales sustentables que son altamente biodegradables con poco riesgo de toxicidad han entrado al mercado, para limpiar la piel en población pediátrica.

#### **Efectos de *sindets* leves y jabones duros en la**

**piel:** es importante seleccionar el limpiador adecuado para la piel del recién nacido, de un adolescente, de un adulto o de un adulto mayor.

La piel del recién nacido sobrelleva las demandas de la vida cotidiana pero todavía se está desarrollando en cuanto a la hidratación, la pérdida de agua transepidermica y el desarrollo del manto ácido y microbiota de la piel. Por esas razones, es importante usar un limpiador suave.

Para un adolescente, el limpiador tiene que satisfacer dos requisitos opuestos: remover el sebo y mantener la hidratación. En la piel madura, la epidermis es más delgada, la función de barrera es reducida y hay menos producción de sudor y sebo. Los requisitos de los limpiadores para pieles maduras son parecidos a los del recién nacido. Para individuos con piel seca (por ejemplo con eccema o psoriasis), el jabón tradicional puede ocasionar la pérdida de lípidos intracelulares, exponiendo nervios, lo que fomenta la aparición de comezón, ardor y dolor. Los *sindets* levemente acidificados son los más adecuados para minimizar la colonización e irritación.

**Conclusión:** el objetivo de la higiene de la piel es mantener la radiancia, limpieza, frescura y salud sin quitar las proteínas estructurales o dañar la piel. Los surfactantes hacen este trabajo. Los *sindets* leves proporcionan mayor limpieza sin alterar la estructura de la piel y son preferibles a los jabones duros tradicionales.

Zonía Robenne-Moore

Rodríguez-Cerdeira C, Hernández-Castro R, Sánchez-Cárdenas CD, Arenas R, Meza-Robles A, Toussaint-Caire S, Atoche-Diéguez C, Martínez-Herrera E. Atypical mycobacteriosis due to *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense*: Our experience (*Micobacteriosis atípica debido a Mycobacterium abscessus* subsp. *Massiliense*: nuestra experiencia) *Pathogens* 2022; 11 (12): 1399. doi: 10.3390/pathogens11121399.

**Introducción:** Los microorganismos que forman el complejo *Mycobacterium abscessus* se consideran saprófitos y pueden encontrarse en suelo, agua, lodo, materia orgánica, depósitos de alimentos para animales, sedimentos y vegetales; el medio ambiente es la principal fuente de infección. La importancia de estudiar estos microorganismos radica en su capacidad para sobrevivir en ausencia de nutrientes, crecer en un amplio rango de temperaturas, formar bio-

películas y resistir la acción de desinfectantes clorados y glutaraldehído. Se han implicado como agentes causales de infecciones de heridas y tejidos blandos, especialmente en pacientes inmunodeprimidos y después de procedimientos invasivos, como la acupuntura y la cirugía. Los miembros del complejo *M. abscessus* comprenden tres subespecies: *M. abscessus* subsp. *abscessus*; *M. abscessus* subsp. *bolletii* y *M. abscessus* subsp. *massiliense*. Esta diferenciación es importante porque el tratamiento varía según el agente causal. Se reportaron nueve casos clínicos de infección cutánea por *M. abscessus* subsp. *Massiliense*. Debido a los antecedentes de los tratamientos a los que fueron sometidos los pacientes, la falta de respuesta a los antibacterianos habituales y la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, se buscó intencionadamente una reacción granulomatosa asociada con cuerpo extraño. Se realizaron características clínicas, histopatología e identificación molecular.

**Materiales y métodos:** se procesaron nueve casos con infección por micobacteriosis cutánea. Por cada paciente se obtuvieron biopsias de piel. El estudio histopatológico incluyó hematoxilina-eosina y tinción de Ziehl-Neelsen. Las muestras de biopsia también se procesaron para la identificación molecular bacteriana. La identificación molecular se logró utilizando 16S rRNA y amplificación del gen *mass\_3210*. Para la amplificación de la PCR múltiple, se utilizó un conjunto de cebadores que identifican todas las especies de micobacterias (506 pb del gen 16S rRNA), 5'-GAGATACTCGAGTGGCGAAC-3' y 5'-CAACGCGACAAACCACCTAC-3' para *M. abscessus* subsp. *abscessus* y *M. abscessus* subsp. *Massiliense*.

**Resultados:** se recolectaron datos de nueve pacientes y las características sociodemográficas y clínicas de los mismos. La edad media de los pacientes fue de  $35.5 \pm 16.6$  años, con intervalo de 18 meses a 60 años. La mayoría eran hombres (66.5%). El tiempo de evolución fue de  $12.1 \pm$

21.3 meses, con intervalo de 0.1 a 60 meses. Dos pacientes eran seropositivos y uno recibió tratamiento biológico anti-TNF- $\alpha$ . La mayoría de los pacientes tenían antecedentes de traumatismos, tatuajes, faja electromagnética o fármacos biológicos anti-TNF- $\alpha$ , mientras que tres pacientes no tenían información del origen de la infección. Siguiendo los patrones morfológicos, las manifestaciones más frecuentes fueron eritema e infiltración, seguida de nódulos y úlceras. Se observaron cicatrices de contracción y fístulas. Los estudios histopatológicos mostraron que la lesión más frecuente fue la dermatitis supurativa y granulomatosa, seguida del trayecto fistuloso y el absceso. La identificación molecular mostró que las nueve muestras amplificaron un producto de 506 pb y un producto de 1145 pb, correspondientes a *M. abscessus* subesp. *Massiliense*. Con respecto al tratamiento en 4 pacientes, no hubo resultados del tratamiento y la evolución, por no poder realizar su seguimiento. Los tratamientos más comunes fueron minociclina y clindamicina, seguidos de doxiciclina, ceftriaxona, cefalexina, moxifloxacina, rifampicina y trimetoprim-sulfametoxazol. La evolución de los pacientes tratados fue aceptable en general, excepto en un paciente, que sólo mostró alivio parcial.

**Discusión:** las especies de micobacterias son ubicuas en el medio ambiente en hábitat de agua y suelo y pueden clasificarse de acuerdo con las características de crecimiento: el grupo de micobacterias no tuberculosas que pertenece a las micobacterias de crecimiento rápido y las micobacterias de crecimiento lento. *M. abscessus* subesp. *abscessus* se asocia con más frecuencia con infecciones pulmonares; sin embargo, *M. abscessus* subesp. *massiliense* es más predominante en la piel o en la infección de los tejidos blandos. Durante las últimas tres décadas, la frecuencia de enfermedades causadas por el complejo *M. abscessus* se ha incrementado por diversos factores: mayor virulencia de micobacterias; aumento de pacientes inmunodeprimidos, especialmente pacientes con VIH, pacientes

con trasplantes de órganos, administración generalizada de fármacos antineoplásicos en terapias intervencionistas y tratamiento del cáncer. Los casos de infección por el complejo *M. abscessus* se han informado en pacientes con antecedentes de cirugía de corrección de miopía con láser, mesoterapia o implantes mamarios. La manifestación clínica de las infecciones de piel y tejidos blandos es variable e incluye abscesos subcutáneos piógenos con reacción inflamatoria aguda, nódulos eritematosos violáceos, dermatitis, celulitis, foliculitis, úlceras y reacciones inflamatorias crónicas con formación de fístulas. Estas infecciones se caracterizan por un inicio tardío de los síntomas entre 2 y 14 semanas después de la inoculación. En cuanto al tratamiento, debe considerarse la extensión, el sitio anatómico y el estado inmunológico del huésped. Debido a la resistencia observada en los tratamientos prescritos, se recomiendan combinaciones de éstos y extracción de cuerpos extraños o desbridamiento de las lesiones. Una característica importante del complejo *M. abscessus* es la resistencia a macrólidos observada en *M. abscessus* subesp. *abscessus* y *M. abscessus* subesp. *bolletti* debido a la eritromicina ribosoma metiltransferasa inducible funcional, que genera un fenotipo resistente. Sin embargo, en *M. abscessus* subesp. *massiliense* el gen *erm* (41) no es funcional, generando un perfil susceptible a macrólidos y útil como tratamiento contra este microorganismo. Algunos autores han informado sobre el tratamiento exitoso del complejo *M. abscessus* con la administración combinada de macrólidos con amikacina, fluoroquinolonas, imipenem/cilastatina o ceftazidima. Para *M. abscessus* subesp. *massiliense* los métodos de cultivo convencionales para el aislamiento bacteriano necesitan al menos 7 días de incubación y en muchas ocasiones tienen bajo nivel de éxito. Las pruebas bioquímicas no son útiles porque no son capaces de diferenciar los miembros del complejo *M. abscessus*. Los hallazgos histopatológicos no son específicos. El uso de técnicas moleculares permite una identificación más rá-

pidar y precisar del complejo *M. abscessus* y son una herramienta fundamental para el control de infecciones por *Mycobacterium*.

Para la identificación exacta de las especies del complejo *M. abscessus* se recomienda el análisis de secuenciación de la subunidad 16S rRNA, el espaciador interno de transcripción 16S-23S (ITS-1) y los genes *hsp65* y *rpoB*. Entre estos genes específicos, *mass\_3210* es específico de *M. abscessus* subesp. *massiliense*. En este sentido, la correcta identificación de especies o subespecies en tiempos relativamente cortos permitirá mejorar el manejo de los pacientes y los tratamientos terapéuticos, así como las acciones epidemiológicas.

**Conclusiones:** la serie constaba de nueve casos de biopsias de piel registrados en diferentes años; por ello no se dispone de todos los datos necesarios para una descripción completa, en concreto de cuatro casos, lo que provoca varias limitaciones en el trabajo, sobre todo en el tratamiento prescrito y la evolución de los pacientes por falta de seguimiento. Se realizó la identificación molecular de *M. abscessus* subesp. *massiliense* como agente etiológico de diversas infecciones cutáneas utilizando una PCR capaz de diferenciar miembros del complejo *M. abscessus*. La identificación precisa del complejo *M. abscessus* es importante porque la susceptibilidad a los antibióticos y los resultados del tratamiento difieren según la causa.

*Stephanie Mabel Lupercio-Macías*

**Pinto-Almazán R, Sandoval-Navarro KA, Damián-Magaña EJ, Arenas R, Fuentes-Venado CE, Zárate-Segura PB, Martínez-Herrera E, Rodríguez-Cerdeira C. Relationship of sporotrichosis and infected patients with HIV-AIDS: An actual systematic review (Relación de esporotricosis y pacientes infectados por VIH-SIDA: revisión sistemática actual). J Fungi 2023; 9: 396. <https://doi.org/10.3390/jof9040396>.**

**Antecedentes:** la esporotricosis es una infección fúngica causada por especies del hongo termodimórfico del género *Sporothrix*. Actualmente, gracias a la biología molecular, las especies se clasifican en: “clado clínico o patógeno” que engloba las especies de mayor interés médico (*Sporothrix schenckii*, *S. globosa*, *S. brasiliensis* y *S. lurei*) y “clado ambiental”. La enfermedad se adquiere por inoculación traumática subcutánea con materiales contaminados o por inhalación de conidios; también es posible la transmisión zoonótica. Esta última es responsable de algunas zonas de hiperendemia en la actualidad, como Brasil. La enfermedad se clasifica en cutánea y extracutánea, a su vez, la cutánea tiene tres formas clínicas diferentes: cutánea linfática, cutánea fija y cutánea diseminada. En individuos inmunocompetentes en la mayoría de los casos la enfermedad se manifiesta como placas fijas o linfangitis nodular. Las formas cutáneas diseminadas o sistémicas están usualmente asociadas con inmunodeficiencia celular, lo que explica la severa esporotricosis en personas que viven con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En esta revisión sistemática, el comportamiento epidemiológico de ambas enfermedades es actualizado y analizado.

**Material y métodos:** la búsqueda se realizó en tres bases de datos: PubMed, Scopus y Scielo; desde 2015 a 2022 para un total de 104 resultados. Sólo se consideraron estudios que describían pacientes infectados con esporotricosis y VIH, así como series de casos. Se recolectaron los siguientes datos: edad, sexo, especie de *Sporothrix*, técnica para la identificación de especies, modo de transmisión, topografía, manifestación clínica, temporalidad, tratamiento, evolución clínica del paciente, conteo CD4+, sitio de cultivo, término MeSH.

**Resultados:** se eligieron 25 artículos para un total de 52 pacientes, 46 de ellos eran de Brasil, predominó el sexo masculino con 41 casos. La media de edad fue 36 años. Las técnicas de bio-

logía molecular permitieron una identificación más precisa de la causa del hongo, por ejemplo, la beta-tubulina y la calmodulina mostraron que el agente causal más frecuente fue *S. brasiliensis* con un 67.3% (35/52) seguido de *S. schenckii* con un 9.6% (5/52); se reportaron 7 pacientes con *Sporothrix* spp (por aislamiento en cultivo sin técnica de biología molecular) que representaron el 13.4% y en 5 pacientes no se aisló el agente etiológico (9.6%). La variedad clínica más observada fue la extracutánea diseminada (32/52), cutánea diseminada (8/52) y diseminada (8/52), la cutánea fija se encontró en 2/52 y la cutánea linfática y cutánea generalizada en 1/52. La topografía más afectada fue la cabeza y el cuello (32%), las extremidades superiores (21.6%) y las extremidades inferiores (18.9%). Los pacientes con enfermedad diseminada (32 casos) tenían afectación multiorgánica que incluía el sistema respiratorio (10/32), la vista (9/32), el sistema esquelético (9/32) y el sistema nervioso central (21/32). Asimismo, en sujetos que iniciaron terapia antirretroviral se generó una respuesta inmunitaria desregulada a esporotricosis (síndrome de reconstitución inmunitaria) con meningitis, esta forma de esporotricosis tuvo alta mortalidad (10/15). En cuanto al modo de transmisión, 33/52 pacientes tenían antecedente de contacto con gatos (4 rasguño y 3 mordedura); 7/53 reportaron contacto ambiental y 9 no proporcionaron una explicación de la fuente de infección. Durante el análisis se detectó que en el pasado se reportaba el traumatismo con material contaminado como principal vía de transmisión y actualmente se reportan otras causas, como contacto con animales (especialmente gatos domésticos) como principal vector de la enfermedad. Se confirmó que el cultivo micológico sigue siendo el patrón de referencia para la identificación del género del hongo (52/52). El líquido cefalorraquídeo (33.77%), la biopsia de piel (25%) y el esputo (23.08%) fueron las principales muestras evaluadas. El tratamiento antifúngico más prescrito fue la anfotericina B en combinación con itraconazol

en un 23% (12/52), seguida de monoterapia con anfotericina B en un 28.8% (15/52). En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad se encontró un rango de 2 semanas a 9 años, con promedio de 20 meses. El recuento medio de células CD4+ fue de 104. Por último, 24/52 reportaron evolución favorable (46.1%), 22/52 fallecieron (42.3%) y 6/52 se perdieron para el seguimiento.

**Conclusiones:** la prevalencia de coinfección ha aumentado en los últimos 8 años. Esto se debe a la enfermedad emergente en zonas hiperendémicas. La enfermedad continúa ocurriendo de manera más grave y diseminada en sujetos VIH positivos con recuentos de CD4+ bajos. Hay casos que empeoran con el tratamiento antirretroviral por síndrome de reconstitución inmunitaria. Se insiste en que debe realizarse prueba de VIH de manera rutinaria en paciente con esporotricosis en zonas endémicas para mejorar el pronóstico y la calidad de vida con un tratamiento adecuado. En los casos de meningitis es complicado obtener suficiente muestra para establecer el diagnóstico de la especie de *Sporothrix*.

Laura Gabriela Soto-Salazar

**Johnson AA, English BW, Shokhirev MN, Sinclair DA, et al. Human age reversal: Fact or fiction? (Reversión de la edad humana: ¿realidad o ficción?). Aging Cell 2022; 21: e13664. doi: 10.1111/accel.13664.**

**Introducción:** la edad biológica es un concepto abstracto que ayuda a explicar las diferentes trayectorias del envejecimiento y a diferenciar entre personas de la misma edad cronológica. Se han identificado islas CpG cuyo estado de metilación se correlaciona con la edad cronológica, lo que llevó al desarrollo de un reloj epigenético. Los relojes de envejecimiento utilizan modelos de aprendizaje automatizado e información de las islas CpG.

**Aprendizaje automatizado y predicción de la edad:** estos modelos pueden conceptualizarse como representantes de la edad biológica en función de distintos marcadores. La edad predicha, que es un indicador de la edad biológica e inevitablemente difiere de la edad cronológica, puede ser una herramienta para predecir desenlaces de salud relacionados con la edad.

**Los relojes de envejecimiento son manipulables en animales complejos:** desde el descubrimiento del aumento de la longevidad de *Caenorhabditis elegans* al introducir una única mutación, numerosos estudios han demostrado que diversas intervenciones genéticas, dietéticas, farmacológicas y conductuales pueden extender la vida útil y mejorar el periodo de salud en organismos complejos. La restricción calórica sin desnutrición es una estrategia de extensión de vida, la disminución en la ingesta dietética prolonga la vida útil en organismos como levaduras y monos. El ejercicio, una intervención de estilo de vida no dietética, reduce la edad epigenética del músculo esquelético en ratones. Las mutaciones genéticas o la terapia génica, como la expresión ectópica de los factores Yamanaka han demostrado restaurar la visión en ratones y revertir la edad epigenética en el tejido de la retina, incluso recuperando la vista en un modelo de ratón con glaucoma.

**Intervenciones que revierten los relojes de envejecimiento en humanos:** en un ensayo en adultos no obesos con una restricción calórica o una dieta *ad libitum* durante 2 años, los participantes con restricción calórica mostraron un cambio en la edad biológica anual de 0.11 años en comparación con 0.71 para los participantes *ad libitum*. Se ha informado que las terapias combinadas que involucran dieta y ejercicio reducen la edad biológica en sujetos sanos y aquellos con obesidad o dislipidemia. Los datos preliminares muestran que los relojes de envejecimiento pueden ser manipulados farmacológicamente; un estudio piloto indica la reversión de la edad

epigenética después de un año de tratamiento con metformina, hormona del crecimiento y dehidroepiandrosterona.

**Factores asociados con un reloj de envejecimiento más lento en humanos:** un estudio identificó factores significativamente correlacionados con un envejecimiento epigenético más lento. Estos factores incluyen la ingesta de pescado, marcadores sanguíneos para el consumo de frutas y verduras, actividad física, educación e ingresos.

**Preguntas pendientes y limitaciones en el campo:** la medición realizada por un reloj de envejecimiento, conocida como edad biológica, se correlaciona con desenlaces de salud vinculados con la edad, como mortalidad y enfermedad. Sin embargo, si un reloj de envejecimiento realmente representa la edad biológica es debatible. La relación entre los relojes de envejecimiento y la salud, específicamente si una reducción en la edad biológica se traduce en mayor bienestar, es otra consideración.

**Conclusión:** los relojes de envejecimiento pueden proporcionar evidencia del vínculo entre cambios específicos y la tasa de envejecimiento. Los datos preliminares sugieren que los relojes de envejecimiento son sensibles a las intervenciones que promueven la salud en humanos.

*Simón Guzmán-Bucio MPSS*

**Miziołek B, Tworek M, Łapczyńska E, Tekielak A, Kochanowska J, Polak K, Bergler-Czop B. Utility of phototherapy in patients with systemic sclerosis: Systematic review (Utilidad de la fototerapia en pacientes con esclerosis sistémica: revisión sistemática). Dermatol Ther 2022; 35 (6): e15478. <https://doi.org/10.1111/dth.15478>.**

**Introducción:** la esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmunitaria crónica mediada por activación de fibroblastos y microvasculopatía.

Las opciones terapéuticas incluyen inmunosupresores como la ciclofosfamida, el metotrexato y nintedanib. Se ha descrito el uso de fototerapia ultravioleta, especialmente UVA para tratar los trastornos del espectro de la esclerodermia. Esta revisión sistemática plantea la siguiente pregunta: ¿la fototerapia debe considerarse opción terapéutica en pacientes con esclerosis sistémica?

**Materiales y métodos:** se realizaron búsquedas en PubMed utilizando los términos “esclerodermia sistémica” y “fototerapia” o “terapia ultravioleta con psoraleno” o “terapia ultravioleta” entre 1990 y 2020; se obtuvieron 151, 93 y 118 artículos, de los que se excluyeron todos aquéllos en los que se utilizaron otros tipos de fototerapias, quedando al final 15 estudios en esta revisión sistemática.

**Resultados:** se incluyeron cuatro estudios experimentales, un estudio de casos y controles, cinco estudios de series de casos y cinco reportes de casos. Tres reportes describieron efectos de PUVA y sólo uno evaluó fototerapia UVA de banda ancha. El-Mofty y su grupo mostraron una respuesta deficiente a los rayos UVA de banda ancha aplicados en regímenes de dosis bajas (5-20 J/cm<sup>2</sup>). Durand y colaboradores encontraron una reducción del engrosamiento de la piel y alivio de los síntomas funcionales en las manos expuestas al tratamiento con UVA (40 J/cm<sup>2</sup>), pero la respuesta no fue diferente a la observada en manos no tratadas que sirvieron como controles. Kreuter y su grupo hallaron un marcado ablandamiento de la piel y mejoría de la movilidad de los dedos en 16 de 18 pacientes que recibieron dosis bajas (30 J/cm<sup>2</sup>) de la fototerapia UVA<sub>1</sub> en las manos. Esta respuesta terapéutica fue confirmada por análisis cutométricos y ultrasonidos que mostraron un aumento significativo de la elasticidad de la piel y reducción del espesor dérmico en 15 y 14 pacientes, respectivamente. Rose y su grupo detectaron mejoría en pacientes que no respondieron a terapias anteriores. El régimen de dosis bajas (15-40 J/cm<sup>2</sup>) de UVA<sub>1</sub>

ayudó a disminuir la puntuación de la piel de Rodnan modificada (mRSS) de 8 a 13 puntos; el tratamiento inmunosupresor se mantuvo en tres de esos ocho pacientes a pesar de la fototerapia. Cuenca-Barrales y colaboradores describieron el caso de una mujer de 47 años con esclerosis sistémica cutánea limitada con deterioro de la movilidad a pesar del tratamiento inmunosupresor. La movilidad de sus manos mejoró notablemente después del tratamiento con UVA<sub>1</sub> en un régimen de dosis bajas (5-7.77 J/cm<sup>2</sup>), esta respuesta persistió después de la interrupción del tratamiento. Otra mejoría en la movilidad de la mano después de la fototerapia de dosis baja (10-35 J/cm<sup>2</sup>) de UVA<sub>1</sub> fue reportada por Ferreira y colaboradores. El tratamiento se dio a un paciente varón de 44 años con esclerosis sistémica cutánea difusa sin intervenciones farmacológicas inmunosupresoras previas. Su puntuación mRSS inicial era de 26, pero comenzó a disminuir y alcanzó 11 puntos al final de las 40 sesiones de tratamiento. Curiosamente, Kreuter y su grupo observaron curación completa de la necrosis cutánea fragmentaria en cuatro individuos que recibieron tratamiento con UVA<sub>1</sub>. Inoue y colaboradores informaron la curación de úlceras digitales en una paciente con esclerosis sistémica cutánea difusa después de un curso corto de terapia PUVA. Por lo que se concluye que la aceleración de la cicatrización en la necrosis cutánea constituye un efecto sorprendente y probablemente incidental. Todos los pacientes respondieron a la radiación UVA<sub>1</sub> con reducción del engrosamiento de la piel, dos de ellos (uno con esclerosis sistémica cutánea limitada y el otro con esclerosis sistémica cutánea difusa) interrumpieron la terapia prematuramente debido a fibrosis pulmonar progresiva. La única paciente que respondió completamente a la fototerapia permaneció sin recaída de la esclerodermia a 33 meses de seguimiento, pero luego manifestó lesión renal. Esta complicación, junto con la progresión de la fibrosis pulmonar, confirma que la fototerapia es potente para modular sólo la piel en la esclerosis sistémica, pero no previene

la afectación sistémica que viene incluida en la patogenia de esta enfermedad.

**Discusión:** en los 15 estudios la fototerapia fue bien tolerada por los pacientes con esclerosis sistémica, los efectos adversos más reportados fueron hiperpigmentación, xerosis, prurito y eritema. No obstante, hay que recordar que a largo plazo hay mayor probabilidad de carcinogénesis, específicamente melanoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma basocelular al recibir fototerapia.

**Conclusión:** la fototerapia no es inocua; sin embargo, debe considerarse una alternativa a los inmunosupresores para tratar esclerosis sistémica con afección predominantemente cutánea. A diferencia del tratamiento convencional, la fototerapia UVA reduce la esclerodermia, aumentando la elasticidad tegumentaria y la movilidad articular, especialmente en las manos.

*Paulina Nundehui Cortés-López*

