

Resúmenes

Burgos J, De la Cruz E, Paredes R et al. The activity of several newer antimicrobials against logarithmically multiplying *M. leprae* in mice. (La actividad de nuevos y numerosos antimicrobianos contra el *M. leprae* con crecimiento exponencial en un modelo murino.) Lepr Rev. 2011; 82: 253-258.

Introducción: La terapia antimicrobiana continúa siendo la conducta de elección para modificar favorablemente el curso de la enfermedad en pacientes con lepra y así evitar el contagio. La OMS recomienda actualmente la dapsona, la clofazimina y la rifampicina para su tratamiento, siendo esta última la única con acción bactericida contra *M. leprae*. El esquema de tratamiento aprobado por la OMS es distribuido por el laboratorio médico Novartis sin costo alguno. Algunas desventajas del tratamiento que deben considerarse son los efectos secundarios y la toxicidad de estos fármacos, así como el desarrollo de resistencia farmacológica. Derivado de lo anterior, se ha hecho necesario buscar y probar esquemas terapéuticos alternativos con la finalidad principal de acortar el tiempo de tratamiento. El número de fármacos antileprosos disponibles en la actualidad es limitado, aunque el pefloxacin/ofloxacino, la minociclina y la claritromicina han demostrado ser efectivos en algunos ensayos clínicos, incluso más que la dapsona y la clofazimina. Nosotros y otros autores hemos encontrado que las fluoroquinolonas como el moxifloxacino son mucho más efectivas contra *M. leprae* en los ratones que el pefloxacin y el ofloxacino, ya que el primero ha probado ejercer un mayor efecto bactericida en pacientes con lepra. Este estudio busca evaluar la actividad de ciertos agentes en monoterapia (moxifloxacino, gatifloxacino, ofloxacino, rifampicina, rifapentine, linezolida, minociclina) y en combinación contra el *M. leprae* de multiplicación rápida en un modelo murino.

Material y métodos: Se evaluó la actividad antimicrobiana de las fluoroquinolonas y las rifamicinas en monoterapia y en diferentes combinaciones en el modelo murino durante la fase de multiplicación de *M. leprae*. Las dosis utilizadas fueron para ofloxacino 50 mg/kg, moxifloxacino 150 mg/kg y gatifloxacino 300 mg/kg; para rifampicina y rifapentina, 5 mg/kg, 10 mg/kg y 20 mg/kg. La linezolida y el PA-824 (un compuesto nitromidazolofurano) fueron evaluados en monoterapia y en combinación con rifampicina, minociclina y ofloxacino. Para el estudio se utilizó el modelo de la técnica cinética de Shepard. La muestra se dividió en 2 grupos, a saber: el grupo control (aquel que no recibió tratamiento antimicrobiano) y el grupo de estudio (aquellos que recibieron tratamiento antimicrobiano a partir del día 60 y hasta el 150 postinoculación). Ambos grupos fueron inoculados con 5,000 bacilos de *M. leprae* obtenidos por biopsia de piel de un enfermo lepromatoso y virgen de tratamiento. Se consideró que hubo crecimiento si había desarrollo de más de 105, y que el tratamiento sería inefectivo si el crecimiento bacteriano ocurría en la misma tasa que en el grupo control, bacteriostático si el crecimiento bacteriano iniciaba justo al suspender el fármaco y completamente bactericida si el *M. leprae* no era detectable nueve meses después de completado el tratamiento.

Resultados: Tanto las tres fluoroquinolonas como las rifamicinas resultaron bactericidas en todas las dosis utilizadas, ya fuera en

monoterapia o en combinación. El PA-824 resultó no ser efectivo contra *M. leprae*, mientras que la linezolida a 25 mg/kg fue bacteriostática y bactericida a dosis mayores (50 y 100 mg/kg). No se detectó ningún tipo de antagonismo en las combinaciones utilizadas.

Discusión. Se demostró que la moxifloxacina, la gatifloxacina y la linezolida fueron efectivas en contra del *M. leprae* de multiplicación rápida y que la rifampicina y el rifapentene son bactericidas. Se observó una curva dosis-respuesta para linezolida, ésta alcanzó su mayor actividad en la dosis más alta y sin presentar antagonismo en combinaciones con dapsona, rifampicina, minociclina y ofloxacina; incluso en combinación aumentó su efectividad. El PA-824 no fue útil; ya que el *M. leprae* carece de los genes necesarios para convertir el fármaco a su forma activa. Los autores proponen el estudio del PNU-100480 en ratones infectados con *M. leprae*, ya que ha demostrado ser más efectivo que la linezolida en ensayos clínicos previos en ratones infectados con *M. tuberculosis*.

Dr. Mariano Marx, R1.

Gillis T, Scollard D, Lockwood D. What is the evidence that the putative *Mycobacterium lepromatosis* species causes diffuse lepromatous leprosy? (¿Cuál es la evidencia aparente de que las especies de *Mycobacterium lepromatosis* originen casos difusos de lepra lepromatosa?) Lepr Rev. 2011; 82 (3): 205-209.

En el año 2008 se publicaron dos casos de pacientes con lepra lepromatosa difusa (LLD) en quienes se había aislado como agente etiológico una nueva especie de micobacteria, denominada *Mycobacterium lepromatosis*.

Los pacientes eran mexicanos, aunque fallecieron en la Unidad de Cuidados Intensivos en un hospital en Phoenix, Arizona; clínicamente presentaban lesiones purpúricas y necrosis extensa en la piel. La biopsia en ambos casos mostró bacilos ácido-alcohol resistentes en los macrófagos y vasculitis. El diagnóstico fue compatible con el fenómeno de Lucio. Los autores que describieron estos casos denominaron al agente etiológico encontrado *Mycobacterium lepromatosis* por su relación genética con el *Mycobacterium leprae* y su asociación aparente con lepra lepromatosa difusa.

Aún existe controversia en cuanto al hallazgo de un nuevo microorganismo causante de lepra lepromatosa difusa, ya que estos estudios genéticos mostraron una similitud en un 98% entre el nuevo microorganismo y *M. leprae*, con una diferencia únicamente del 2%, lo cual no es suficiente para demostrar que éste sea un microorganismo diferente, pues se especula que puede ser una especie diferente de *M. leprae*.

Desde hace un siglo, los leprólogos han discutido acerca de la existencia de diferentes especies de *M. leprae* que causan las diversas manifestaciones clínicas de la lepra; sin embargo, todas estas manifestaciones se atribuyen a la respuesta individual de cada huésped ante antígenos del *M. leprae*, con excepción del fenómeno de Lucio, en el que se producen infartos isquémicos en la piel y cuya etiopatogenia exacta aún no se conoce del todo. Debido a esto se pensó en la posibilidad de que una especie diferente de *M. leprae* pudiera producir este tipo de reacción.

En la lepra lepromatosa difusa se observa infiltración difusa de la piel, sin lesiones nodulares, y por lo general se diagnostica de manera retrospectiva en personas que desarrollan fenómeno de Lucio. Sin embargo, decir que esta variante de lepra es producida por una especie diferente de micobacteria sería prematuro con tan pocos casos comunicados en la literatura.

Si bien el microorganismo encontrado en los dos casos publicados se asocia a las lesiones cutáneas, no se puede asegurar que éste fuera el causante de la enfermedad como tal. Para probar esto se necesitan muchos estudios, empezando con la comprobación de que este microorganismo puede ser el causante de dicha variedad de lepra, por lo que debería cumplir con los postulados de Koch para determinarlo; de la misma manera se necesitan estudios genéticos y en modelos animales que prueben la patogenia de *M. lepromatosis*.

Dra. Natalia Espinosa Villaseñor, R2.

Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. (Relación entre HLA-B*1502, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica inducidos por carbamazepina: una revisión sistemática y meta-análisis). JAMA Dermatol. 2013; 149: 1025-1032.

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son enfermedades graves que ponen en peligro la vida. A pesar de que su incidencia es baja (0.4-6 casos por millón de personas al año), las tasas de mortalidad son altas (5-33%). Varios medicamentos han sido relacionados con estas patologías, la carbamazepina es el más asociado. Múltiples investigadores han comunicado la relación entre genes HLA, el SSJ y NET inducidos por carbamazepina, específicamente HLA-B* 1502, por lo que para entender mejor esta asociación se realizó la presente revisión sistemática.

Método: Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: EMBASE, Pubmed, clinicaltrials.gov, The Cochrane Library, IPA, HuGENet y CINAHL, desde la creación de las bases de datos hasta enero 8 del 2013, sin restricción de lenguaje o tipo de estudio. Los criterios de inclusión fueron estudios que (1) investigaran la relación entre HLA-B*1502 y SSJ y NET inducidos por carbamazepina y (2) estudios que reportaran datos suficientes para calcular la frecuencia de HLA-B*1502 en casos y controles. Se extrajeron los siguientes datos de cada estudio: tipo de diseño, criterios de inclusión, criterios diagnósticos, datos demográficos, distribución del genotipo, técnica para tipificación de HLA-B, selección de casos y controles, dosis del fármaco y duración de su uso, así como resultados de equilibrio de Hardy-Weinberg en el grupo control. La razón de momios (RM) con intervalo de confianza (IC) de 95% fue calculada para determinar la relación entre la presencia de HLA-B*1502 en al menos un alelo y SSJ y NET inducidos por carbamazepina. Todos los análisis se realizaron con el método de DerSimonian y Laird usando un modelo de efectos aleatorios.

Resultados: Se encontraron 525 artículos, de los cuales 16 cumplieron los criterios de inclusión; 15 estudios fueron en población asiática, dos incluyeron población de raza blanca y tres estudios, multiétnica. Los estudios incluyeron 227 casos de SSJ o NET, 602 controles pareados y 2949 controles con base poblacional. La razón de momios para la relación entre HLA-B*1502 y el SSJ y NET inducidos por carbamazepina fue de 79.84 (IC 95%, 28.45-224.06). El análisis de los subgrupos étnicos mostró resultados similares para los chinos Han (115.32; 18.17-732.13), tailandeses (54.43; 16.28-181.96) y malayos (221.00; 3.85-

12694.65). En los individuos con SSJ y NET de raza blanca y japoneses no se encontró presencia de HLA-B*1502.

Discusión: Los resultados indican que la presencia de HLA-B*1502 está fuertemente relacionada con mayor riesgo para desarrollar SSJ y NET en pacientes que utilizan carbamazepina, sobre todo en asiáticos (chinos Han, tailandeses y malayos). Debido a que el uso de este fármaco es crónico en pacientes con epilepsia, es importante realizar un cribado genético en población de alto riesgo, sobre todo en países del sureste asiático.

Dra. Francisco Antonio Douriet Marín, R4.

Novelli, Chimenti MS, Chiricozzi A, Perricone R. The new era for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: perspectives and validated strategies. (La nueva era del tratamiento de psoriasis y artritis psoriásica: perspectivas y estrategias validadas). Autoimmunity Reviews. 2014; 13: 64-69.

En este artículo se hace una revisión general de diferentes agentes biológicos, algunos con aplicación y experiencia clínica, y otros en diferentes fases de investigación y aplicabilidad.

La artritis psoriásica es una artropatía inflamatoria crónica asociada a psoriasis.

Tanto la psoriasis como la artritis psoriásica son consideradas en el espectro de una misma enfermedad inmunológica, que está mediada por la inmunidad innata y adaptativa. Inicialmente se pensaba que eran enfermedades mediadas por Th1, sin embargo, estudios recientes han demostrado que la interleucina 17 (IL-17) y la respuesta Th17 juegan un rol elemental en su patogénesis. Las células Th17 se han detectado en infiltrados dérmicos de las placas de psoriasis, así como en el líquido sinovial. La interleucina 23 es producida por células presentadoras de抗ígenos, especialmente por las células dendríticas, que son clave en la regulación de la producción de citoquinas para Th17 e IL-17.

Debido a esto, se han desarrollado agentes inhibidores de las interleucinas participantes en su fisiopatología. El Uztekumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que bloquea la p40 y neutraliza la actividad de IL-12 e IL-23. Está aprobado para el tratamiento de psoriasis moderada y severa, aunque ha demostrado ser útil en el manejo de la artritis psoriásica. Otro medicamento nuevo con el mismo blanco es el Briakinumab.

Existen agentes que bloquean la acción de la IL-17, tales como Secukinumab, Ixekizumab y Brodalumab. Estos medicamentos se están estudiando en pacientes con artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis, en los cuales han demostrado disminución de la sintomatología. Sin embargo, el Ixekizumab ha tenido un alto porcentaje de eventos adversos, desde reacciones en el sitio de aplicación hasta infecciones en vías respiratorias altas. Se necesitan estudios para evaluar la posibilidad de eventos adversos a largo plazo, debido a que estos agentes regulan las vías de las citoquinas, en donde intervienen múltiples células incluyendo macrófagos, células dendríticas, células epiteliales y endoteliales.

Dra. Alba Posligua Alban, R4.

Robinson SN, Zens MS, Perry AE, Spencer SK, Duell EJ, Karagas MR. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control

study. (Agentes fotosensibilizantes y riesgo de cáncer no melanoma: un estudio de casos y controles). J Invest Dermatol. 2013; 133: 1950-1955.

Introducción: El cáncer de piel no melanoma –el cual incluye al carcinoma basocelular (CBC) y al carcinoma espinocelular (CEC)– es el tipo de cáncer más común en caucásicos. La exposición a la radiación ultravioleta y el fenotipo claro son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de este tipo de cáncer. Los agentes fotosensibilizantes son aquellos que inducen una reacción fototóxica o fotoalérgica al reaccionar con la radiación ultravioleta, por lo que pueden contribuir al desarrollo de cáncer de piel no melanoma. Estos medicamentos se utilizan para el tratamiento de diversas patologías como infecciones bacterianas y control de la presión arterial. No se ha estudiado el riesgo de cáncer de piel no melanoma relacionado con estos agentes.

Objetivo: El presente estudio de casos y controles se llevó a cabo para determinar si existe riesgo de presentar CBC, CEC, carcinoma basocelular de inicio temprano (diagnosticado antes de los 50 años) o carcinoma basocelular múltiple con el uso de medicamentos fotosensibilizantes.

Material y métodos: Se recolectaron datos de 5,072 pacientes de la población de New Hampshire (NH), incluyendo casos de CBC y CEC confirmados por estudio histológico. Para ser incluidos en el estudio debían ser residentes de NH, hablar inglés, contar con número telefónico y tener entre 25 y 74 años al momento del diagnóstico. Se obtuvo consentimiento informado de cada uno de los participantes. Se realizó una entrevista vía telefónica para recabar datos acerca de la sensibilidad cutánea relacionada con la exposición solar, número de quemaduras solares, exposición solar a lo largo de la vida, antecedentes de tratamientos que involucraran radiación y uso de cámaras de bronceado. Se interrogó acerca del uso de medicamentos que hicieran la piel más sensible al exponerse al sol, la razón de su uso y su duración. Para el análisis estadístico se determinó el OR y el intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se estudiaron 5,072 pacientes, los cuales incluyeron 1,906 controles, 1,567 casos de CBC y 1,599 de CEC confirmados por estudio histológico. Los casos de carcinoma basocelular y epidermoide reportaron mayor sensibilidad al sol, más número de quemaduras solares, uso de lámparas de bronceado y exposición a radiación ionizante comparados con los casos control. Más del 75% de los casos de CEC tenían elastosis solar y más del 40% evidenciaron queratosis actínicas.

Hubo mayor riesgo de CEC (OR=1.2, IC 95%=1.0-1.4) y CBC (OR=1.2, IC 95%=0.9-1.5) relacionado con el uso de medicamentos fotosensibilizantes y 50% mayor riesgo de carcinoma basocelular de inicio temprano (OR=1.5, IC 95%=1.1-2.1). El uso de antimicrobianos fotosensibilizantes mostró mayor riesgo de CBC (OR=1.9, IC 95%=1.3-2.8) y carcinoma basocelular de inicio temprano (OR=2.1, IC 95%=1.3-3.5). Las tetraciclinas mostraron relación con el CBC (OR=1.8, IC 95%=1.2-2.8) y con el carcinoma basocelular de inicio temprano (OR=2.0, IC

95%=1.2-3-4). Su principal uso fue acné y *rash* cutáneo. Hubo una asociación moderada entre el CEC y el uso de medicamentos cardiovasculares (OR=1.3, IC 95%=1.0-1.6); existió mayor riesgo con el uso prolongado del medicamento (OR= 1.4, IC 95%= 1.0-1.8). No se encontró relación entre el uso de medicamentos cardiovasculares y el riesgo de CBC (OR=0.8, IC 95% 0.5-1-3).

Conclusión: El uso de medicamentos fotosensibilizantes de uso común puede aumentar el riesgo para desarrollar carcinoma epidermoide en individuos con un fenotipo claro y puede aumentar el riesgo de carcinoma basocelular, particularmente el de inicio temprano.

Dra. Cecilia Rodas Díaz. Residente de Dermatooncología.

Wassef C, Rao BK. Uses of non-invasive imaging in the diagnosis of skin cancer: an overview of the currently available modalities. (Uso de estudios de imagen no-invasivos en el diagnóstico de cáncer de piel: una revisión de las modalidades disponibles). I J Dermatol. 2013; 52: 1481-1489.

Introducción: Los estudios de imagen no invasivos son nuevas herramientas para el diagnóstico de cáncer de piel que permiten la observación sin que sea necesaria la toma de biopsia cutánea. Cada modalidad varía en resolución, profundidad, aplicación clínica, precisión, sensibilidad y especificidad.

Objetivo: Evaluar las modalidades de los estudios de imagen no invasivos, examinar sus capacidades, indicaciones, aplicaciones clínicas y limitaciones.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión de la literatura por medio del buscador Pubmed usando las palabras de búsqueda «estudios de imagen diagnósticos no invasivos» más la palabra «piel». Se incluyeron las referencias relevantes sugeridas por Pubmed. Cada estudio de imagen no invasivo sin la palabra «piel» también se incluyó en la búsqueda y fue evaluado.

Resultados: Mientras algunas herramientas están destinadas a ser de ayuda para el diagnóstico en conjunto con la histología, como la dermatoscopia y la tomografía óptica coherente, otras herramientas como la microscopía confocal y el estudio del RNA mensajero (muestra obtenida de la capa córnea de piel lesionada a través de cintas adhesivas) muestran un mayor potencial, incluso superior al del estudio histopatológico, por lo cual en el futuro se podrían considerar los nuevos estándares de oro. La dermoscopía multiespectral es capaz de generar un diagnóstico; otras herramientas como la dermoscopía y la microscopía confocal requieren de mayor entrenamiento y experiencia clínica.

Limitantes: La búsqueda se realizó con un buscador y sólo se incluyeron los artículos publicados en inglés.

Conclusiones: La utilidad de estas herramientas para los dermatólogos depende del uso correcto, de cómo pueden ayudar en establecer el diagnóstico y la asertividad diagnóstica de los resultados. Es necesaria la investigación a futuro en este campo para fortalecer el empleo de estas herramientas no invasivas.

Dra. Paola Castañeda Gameros. Residente de Dermatooncología.